

止颤通便颗粒治疗气阴两虚型帕金森病 慢性便秘临床研究^{*}

全伟 芦艳晨 蒋喜娟 张勇 王亚飞

(临沂市中医医院, 山东 临沂 276000)

摘要:目的 观察止颤通便颗粒治疗气阴两虚型帕金森病(Parkinson's disease, PD)慢性便秘的疗效。

方法 以 2019 年 6 月—2021 年 12 月在临沂市中医医院脑病科门诊或入院的明确诊断为气阴两虚型 PD 伴便秘的病人 80 例为研究对象, 随机分为治疗组和对照组, 治疗组予以止颤通便颗粒, 对照组予以乳果糖, 治疗 2 w。比较治疗前后 2 组便秘评分量表(CCS)、便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)评分、汉化版统一 PD 评定量表(MDS-UPDRS)积分、中医证候积分及疗效。**结果** 治疗结束后第 14 d、第 28 d 治疗组的 CCS 评分、PAC-QOL 评分均小于对照组($P < 0.05$), 治疗组的有效率明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗后 MDS-UPDRS 积分、中医证候积分较治疗前减少($P < 0.05$)。**结论** 止颤通便颗粒治疗气阴两虚型 PD 慢性便秘短、中期疗效显著, 且能改善 PD 患者的临床症状。

关键词: 帕金森病; 慢性便秘; 气阴两虚型; 止颤通便颗粒

中图分类号: R256.35 文献标识码: A

文章编号: 1672-0571(2023)02-0075-06

DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2023.02.016

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年神经系统退行性疾病, 我国 65 岁以上人群患病率为 1.7%, 预计 2030 年患病人数可达 500 万人, 几乎占到全球帕金森病患者人数的一半^[1]。便秘是 PD 患者最常见的非运动症状(Non-motor symptoms, NMS)之一, 发生率为 7%~71%, 严重影响患者的生活质量^[2]。本研究探讨止颤通便方对气阴两虚型 PD 慢性便秘患者的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 6 月—2021 年 12 月在临沂市中医医院脑病科门诊或入院的明确诊断为气阴两虚型 PD 伴慢性便秘的病人共 80 例, 按随机数字表法随机分为 2 组。治疗组患者 40 例, 年龄 62~80 岁, 平均(70.0±8.2)岁, 发生便秘的病程在 2 年~7 年, 平均病程为(4.5±2.2)年; 对照组患者 40 例, 年龄 60~79 岁, 平均(71±

8.7)岁, 发生便秘的病程在 1.5 年~7 年, 平均病程为(4.3±2.1)年, 一般资料具有可比性($P > 0.05$)。患者均签署知情同意书, 同时经过医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①西医诊断符合符合 PD 病的诊断标准^[3], 并符合国际通用罗马Ⅲ标准中关于慢性便秘的诊断标准^[4]; ②中医诊断符合《中医内科常见病诊疗指南中医病症部分》^[5]有关气阴两虚型便秘的诊断标准; ③患者帕金森病 Hoehn-Yahr 分期^[6]在 I~III 期; ④便秘评分量表(cleveland clinic score, CCS)^[7]≥7 分。

1.2.2 诊断标准 ①主症: 腹胀、口燥咽干、神疲乏力、五心烦热; ②次症: 头晕目眩、面色淡白、气短乏力。舌质红嫩或淡, 舌苔白或白腻, 脉沉细或滑数。患者符合上述主症兼次症 2 项及以上再结合舌象及脉象即可确诊。

* 基金项目: 临沂市医疗卫生科技发展计划项目(201919035)

1.2.3 排除标准 ①存在胃肠道、肛管直肠器质性病变者;②严重心脑血管疾病者;③存在认知功能障碍无法沟通者;④治疗前 2 w 内服用各种泻剂者;⑤肝肾功能异常者。

1.2.4 剔除和脱落标准 ①依从性差,不能按医嘱服药者;②突发其他重大疾病或出现并发症不能继续进行治疗者。

1.3 治疗方法 两组患者均接受 PD 常规药物治疗,在试验前均对抗帕金森药物剂量滴定至病情稳定状态,在试验过程中保持不变。嘱两组患者增加饮水量及食物中膳食纤维的摄入量,指导患者建立良好的排便习惯。对照组予以乳果糖口服液(商品名杜密克,批准文号进口药品注册证号 H20171057),15 mL/次,每天 2 次,连续治疗 2 w。治疗组患者予以中药配方颗粒止颤通便颗粒,日一剂分两次开水 100 mL 冲服。

止颤通便颗粒药物组成:麻子仁 12 g,芦荟 12 g,人参 12 g,枸杞子 12 g,熟地 12 g,当归 12 g,枳实 8 g,白术 12 g。腹胀甚者枳实加量到 12 g,乏力或咽干甚者人参加量到 15 g,中药免煎颗粒为一方制药生产。

1.4 观察指标及疗效判定标准

1.4.1 便秘评分量表(cleveland clinic score,CCS)

CCS 量表包含排便频率(共 3 分)、排便费力(共 3 分)、排便不尽感(共 3 分)、腹部不适(共 3 分)、每次如厕时间(共 3 分)、空排次数(共 3 分)、粪便形状(共 3 分)、辅助排便方法(共 2 分)8 项,共计 23 分,分别于治疗前、结束治疗后第 1 d、第 14 d、第 28 d 为两组患者进行 CCS 评分。

1.4.2 中文版便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)^[8] 分别于治疗前及结束治疗后第 1 d 为两组患者中文版便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)评分。

1.4.3 汉化版统一帕金森病评定量表(MDS-UPDRS)积分^[9] 分别治疗前及结束治疗后第 1 d 为 2 组患者测评汉化版帕金森病评定量表(MDS-UPDRS)积分。

1.4.4 中医证候积分及疗效评价 参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]对 2 组患者治疗前、治疗 2 w

后中医症状进行量化评分。主、次症可分为无、轻度、中度、重度 4 个级别,主症依次计分 0、2、4、6 分,次症依次计分 0、1、2、3 分。舌脉分为正常和非正常,分别记 0、1 分,主、次症和舌脉得分之和即为中医证候积分。疗效评价依据《中医病症诊断疗效标准》^[10]。治愈:2 d 内排便一次,便质转润且软,排便通畅,无腹胀症状;有效:3 d 内排便一次,便质有转软趋势,排便欠畅且腹胀症状改善明显;无效:症状无改善。总有效率 = 治愈 + 有效。于治疗结束后第 1 d、第 14 d 对两组患者进行疗效评价。

1.4.5 安全性评价 治疗前后检测两组患者血常规、肝肾功能、电解质。并记录治疗过程中是否因服药引起腹泻,进而导致电解质紊乱、心跳与血压变化等特殊事件。

1.5 统计学方法 数据应用 SPSS 26 进行分析,所有计量资料都用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的计量资料的两组间比较用独立样本 t 检验;两组治疗前后组内比较用配对样本 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 (%) 检验。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

两组治疗前后血常规、肝肾功能、电解质均在正常范围内。治疗组 1 例患者出现腹泻,停药后症状消失,记为脱落病例,未纳入统计。对照组 1 例依从性差,未按医嘱服药,记为剔除病例,未纳入统计。最终治疗组、对照组各 39 例病例进行统计学分析。

2.1 两组治疗前后便秘评分量表(CCS)评分比较 见表 1。治疗结束后第 1 d 两组间 CCS 评分比较差异无统计学意义($\Delta P > 0.05$),治疗结束后第 14 d、第 28 d 治疗组 CCS 评分明显小于对照组($\Delta P < 0.05$)。治疗组治疗结束后第 1 d、第 14 d、第 28 d CCS 评分均明显小于治疗前($^*P < 0.05$),对照组仅治疗结束后第 1 d CCS 评分小于治疗前($^*P < 0.05$),治疗结束后第 14 d、第 28 d CCS 评分与治疗前比较无统计学差异($^*P > 0.05$)。

2.2 两组治疗前后便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)评分比较 见表 2。治疗组治疗结束后第

1 d、第14 d、第 28 d PAC-QOL 评分均小于对照组 ($^{\Delta}P < 0.05$)。治疗组治疗结束后第 1 d、第14 d、第 28 d PAC-QOL 评分均明显小于治疗前 ($^{\star}P < 0.05$),对照组治疗结束后第 1 d、第 14 d

PAC-QOL 评分小于治疗前($^{\star}P < 0.05$),治疗结束后第 28 d PAC-QOL 评分与治疗前比较无统计学差异($^{\star}P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后便秘评分量表 (CCS) 评分 ($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	治疗前	结束后 1 d	<i>t</i>	<i>P</i>	结束后 14 d	<i>t</i>	<i>P</i>	结束后 28 d	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	18.5 ± 4.3	6.2 ± 1.5 [☆]	21.71	0.000	9.5 ± 2.5 [☆]	11.30	0.000	12.2 ± 3.5 [☆]	7.44	0.000
对照组	39	19.2 ± 4.5	6.7 ± 2.1 ^{△☆}	15.10	0.000	17.9 ± 3.9	1.84	0.073	18.4 ± 4.2	0.45	0.650
<i>t</i>		-0.476	-1.410			-10.190			-9.960		
<i>P</i>		0.635	0.160			0.000			0.000		

注:与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$;与同组治疗前比较, $^{\star}P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后 PAC-QOL 评分 ($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	治疗前	结束后 1 d	<i>t</i>	<i>P</i>	结束后 14 d	<i>t</i>	<i>P</i>	结束后 28 d	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	85.76 ± 12.31	58.27 ± 7.83	11.28	0.000	66.25 ± 9.18 [☆]	8.72	0.000	74.33 ± 9.51 [☆]	4.13	0.000
对照组	39	86.92 ± 11.5	68.65 ± 9.74 [△]	8.10	0.000	82.97 ± 12.64	2.67	0.01	86.14 ± 10.55	1.15	0.260
<i>t</i>		1.876	3.600			6.220			4.220		
<i>P</i>		0.064	0.001			0.000			0.000		

注:与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$;与同组治疗前比较, $^{\star}P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗后第 1 d、第 14 d、第 28 d 疗效比较 见表 3。治疗结束后第 1 d 两组有效率比较无统计学差异($P > 0.05$),治疗结束后第 14 d、第 28 d 治疗组有效率明显优于对照组($P < 0.05$)。表 1~3 提示止颤通便颗粒治疗 PD 便秘服药期间便秘改善不劣于乳果糖,并且止颤通便颗粒能更好的改善患者的生活质量,停止服药后 28 d 内,止颤通便颗粒组持续疗效明显优于乳果糖。

2.4 两组治疗前后汉化版帕金森评定量表(MDS-

UPDRS)积分比较 见表 4。两组治疗后 MDS-UPDRS 积分无增加,提示乳果糖及止颤通便方均有良好的安全性,不会引起 PD 症状波动,并且治疗组治疗后 MDS-UPDRS 积分较治疗前减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示止颤通便颗粒对帕金森症状有一定的治疗效果。

2.5 两组治疗前后中医症候积分比较 见表 5。治疗组治疗后中医症候积分明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后疗效比较(*n*)

疗效	结束治疗第 1 d		结束治疗第 14 d		结束治疗第 28 d	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
治愈	20	16	16	1	9	0
有效	16	18	12	3	13	3
无效	3	5	11	35	17	36
有效率	92.3%	87.18%	71.8%	10%	56.4%	7.6%
χ^2	0.139		30.52		21.25	
<i>P</i>	0.709		0.000		0.000	

表 4 两组治疗前后 MDS-UPDRS 积分($\bar{x} \pm s$)					
	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	60.45 ± 10.27	50.23 ± 8.95	8.5	0.000
对照组	39	61.69 ± 9.86	60.24 ± 10.31	1	0.320
<i>t</i>		0.76	3.740		
<i>P</i>		0.45	0.000		

表 5 两组治疗前后中医症候积分($\bar{x} \pm s$)					
	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	39	13.58 ± 4.25	5.58 ± 2.36	10.3	0.000
对照组	39	12.92 ± 4.17	11.87 ± 3.6	0.72	0.470
<i>t</i>		1.75			
<i>P</i>		0.08			

3 讨论

便秘是 PD 患者胃肠功能障碍中最常见的症状之一,引起患者腹痛腹胀、食欲减退,进加重患者焦虑、抑郁、睡眠障碍等其他非运动症状,更甚者部分患者因用力排便,导致颅内压升高、脑出血等严重并发症^[11]。另有文献报道,便秘不仅影响 PD 患者的生活质量,还可能通过影响左旋多巴的吸收加重晚期 PD 患者的症状波动^[12],严重的便秘甚至会诱发 PD 恶性综合征^[13]。部分 PD 便秘病人常自行反复长期服用泻药,最终形成“泻剂结肠”,并导致结肠黑变病^[14]。聚乙二醇、鲁比前列酮治疗 PD 虽安全性较好,但仅短期疗效显著,停药即复发^[15-16],且鲁比前列酮在我国尚未正式应用于临床。在长期的临床实践中,中医对于便秘的治疗积累了丰富的经验,针灸按摩疗效明显,但需专业人员施治,中成药虽易携带,服用方便,但无法辨证加减^[17-18]。中药配方颗粒具有中成药简、便、效的显著优势,同时又可以因人施治,辨证组方。

PD 在中医学属“颤拘病”范畴,和“便秘”分属两个中医内科疾病,但是 PD 便秘的发生和帕金森病息息相关,部分 PD 患者发病前数年就已出现便秘的前驱症状,因此,PD 便秘的中医治疗不能仅局限于便秘,还需立足于颤拘病的病因病机基础

之上。PD 患者多为中老年,如《证治准绳·杂病·颤振》所说:“壮年鲜有,中年以后乃有之,老年尤多。”本病为脑髓及肝、脾、肾等脏腑受损,而引起筋脉肌肉失养和或失控而发生的病证^[19],病理性质虚多实少,以阴虚兼气虚多见。帕金森病病程漫长,久病则耗气伤阴,致使阴津枯涸,肠道失濡,无水停舟致大便秘结。明·秦景明《症因脉治·大便秘结论》曰:“诸气怫郁,则气壅大肠,而大便乃结……久病伤阴,阴血亏损,高年阴耗,血燥津竭,则大便干而秘结。若血中伏火,煎熬真阴,阴血燥热,则大便亦为之闭结。”有形糟粕久滞肠道,蕴生邪毒,因此,PD 便秘患者多为本虚标实之证,气阴亏虚为本,邪毒内蕴为标,虚多实少。而益气养阴、增液行舟即为气阴两虚型 PD 便秘的治疗原则。

止颤通便颗粒为我科经验方,由麻子仁、芦荟、人参、枸杞子、熟地黄、当归、枳实、白术组成。方中麻子仁甘、平,归肝、胃、大肠经。功擅养血滋阴,润肠通便,可治血虚津亏之肠燥便秘。《本草述》曰:“麻子仁,非血药而有化血之液,不益气而有行气之用,故于大肠之风燥最宜。”芦荟味寒,归肝、胃、大肠经,长于清肝热、通大便。麻子仁、芦荟共为君药,有清热解毒、润肠通便之功。熟地黄味甘温质润,归肝、肾经,能滋阴养血,治阴伤便秘,可助麻子仁养血之功,助芦荟泻热之力。当归甘、温,补血润肠通便。枸杞子甘平,归肝、肾、肺经,《药性论》曰:“能补益精诸不足。”可协助地黄益精补血润肠。枸杞子、熟地黄、当归三药共为臣药,臣药与君药为伍,相辅相成,补泻结合,相得益彰。方中人参大补元气、生津,白术健脾益气,为佐药,佐制君药芦荟苦寒峻泻之性,佐助臣药滋补气阴之功效。枳实为使药,引方中诸药直达大肠腑。诸药配伍,君臣相协,佐使有制,刚柔相济,动静结合,标本兼顾,补泻并施,泻下导滞通腑而不伤正,益气滋阴养血而不碍邪,共奏滋阴清热,润肠通便之功。在本研究中,治疗组 PD 便秘患者服用止颤通便颗粒期间,便秘症状明显改善或痊愈,

停药 2 w 时大部分患者仍排便正常, 停药 4 w 时排便情况仍明显优于对照组, 提示止颤通便颗粒的治疗效果不因停药而消失, 具有较好的中期疗效。

PD 中医病机总属肝肾阴虚, 气血不足, 筋脉失荣。止颤通便颗粒中当归补血缓急止颤, 熟地黄补益肝肾, 填精生髓, 滋阴养血, 人参、白术补气健脾益肾, 枸杞补肾精, 枳实辛散温通, 与诸药消补结合, 切中 PD 病机。且在现代药理学中, 芦荟多糖可降低 NO、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放, 增强抗氧化能力; 地黄的活性成分之一梓醇可以抑制单胺氧化酶-B (MAO-B) 活性发挥抗帕金森的作用^[20]; 人参的主要活性成分人参皂苷可抑制 α 突触核蛋白 (α -syn) 聚集^[21]; 枸杞多糖可抑制线粒体凋亡, 降低帕金森小鼠中脑氧化应激损伤, 对黑质致密部 DA 能神经元起保护作用^[22-23]。高浓度当归注射液对 6-OHDA 诱导 PC12 细胞 PD 体外模型具有保护作用, 当归注射液可能通过特定信号通路激活 SIRT1、抑制 6-OHDA 诱导 PC12 细胞的凋亡而发挥其保护作用^[24]。本研究中帕金森便秘患者治疗后 UPDRS 量表评分下降, 临床症状有所改善, 提示止颤通便颗粒对 PD 具有一定的治疗效果, 可能多靶点、多层次整体性调节 PD 的病理改变^[25]。

总之, 止颤通便颗粒治疗气阴两虚型 PD 便秘短中期疗效显著, 对改善 PD 患者的临床症状有一定的效果, 且服用方便, 值得推广。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-433.

[2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(27): 2084-2091.

[3] 佚名. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. 中华神经科杂志, 2016(4): 268-271.

[4] 德罗斯曼, 科拉齐亚里, 柯美云, 等. 罗马 III: 功能性胃

肠病[M]. 北京: 科学出版社, 2008.

[5] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南中医病症部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 86-89.

[6] 佚名. 帕金森病 Hoehn-Yahr(修正) 分级量表[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(2): 51.

[7] 赵芳芳, 朱红灿, 李春, 等. 帕金森病和便秘的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(4): 251-255.

[8] 金洵, 丁义江, 丁曙晴, 等. 便秘患者生存质量自评量表 PAC-QOL 中文版的信度、效度及反应度[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(2): 209-213.

[9] 曲艳, 李晓红, 孙亚南, 等. 汉化版 MDS-UPDRS 与传统 UPDRS 评测帕金森病的比较分析[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(8): 936-939.

[10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.

[11] 徐利君, 张勇. 帕金森病伴发自主神经症状的发病机制及诊疗[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(3): 216-219.

[12] Mishima T, Fukae J, Fujioka S, et al. The prevalence of constipation and irritable bowel syndrome in Parkinson's disease patients according to Rome III diagnostic criteria[J]. Journal of Parkinson's Disease, 2017, 7(2): 353-357.

[13] Ogawa E, Sakakibara R, Kishi M, et al. Constipation triggered the malignant syndrome in Parkinson's disease[J]. Neurological Sciences, 2012, 33(2): 347-350.

[14] 黄伟, 张林. “泻剂结肠”的研究进展[J]. 西南军医, 2015, 17(2): 224-226.

[15] Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study[J]. Movement Disorders, 2010, 22(9): 1239-1244.

[16] Ondo WG, Kenney C, Sullivan K, et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease[J]. Neurology, 2012, 78(21): 1650-1654.

[17] 熊倩, 周丽雅. 切脉针灸术联合中药治疗脾肾阳虚型慢传输型便秘[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(4): 712-714.

[18] 谭丽杰, 王友刚, 周斌, 等. 首荟通便胶囊联合双歧杆

- 菌三联活菌胶囊治疗气阴两虚型老年功能性便秘的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25 (18): 71-75,83.
- [19] 许红,王坤锋,郭珍,等. 杨志宏教授治疗帕金森病经验[J]. 现代中医药,2021,41(2):75-78.
- [20] 董熠,陈长勋. 梓醇药理作用的研究进展[J]. 中成药, 2013,35(5):1047-1051.
- [21] Ardah MT,et al. Ginsenoside Rb1 inhibits fibrillation and toxicity of alpha-synuclein and disaggregates preformed fibrils[J]. Neurobiology of Disease,2015,74:89-101.
- [22] 陈浩,张皓洁,师亮,等. 枸杞多糖对帕金森病小鼠的抗氧化作用和神经保护效应[J]. 中国神经精神疾病杂志,2018,44(10):613-618.
- [23] 王立侠,韩金芬. 枸杞多糖与 UCA1 siRNA 单用或合用对 MPP + 诱导帕金森病细胞模型的干预作用及机制研究[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(11):55-61.
- [24] 盛阳,张捷,熊玉波,等. 当归注射液对 6-羟基多巴胺诱导 PC12 细胞帕金森病模型 SIRT1 表达及细胞凋亡的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2011,32(4):436-439.
- [25] 王学林,栾振先,李晨,等. 论肠道微环境是补肾活血法治疗帕金森病的重要靶点[J]. 陕西中医药大学学报,2022,45(1):42-47.
- (修回日期:2022-12-16 编辑:蒲瑞生)