

The treatment of Parkinson's disease cognitive impairment of Traditional Chinese Medicine

Yu Zhancai, Li Zhenguang, Ma Duanlan, Wang Pengfei, Zhang Jinbiao, Sun Hairong, Zhao Junwu
Department of Neurology, Weihai Municipal Hospital, Weihai, Shandong, China

Received: Dec 23, 2014

Accepted: Feb 05, 2015

Published: Apr 15, 2015

DOI: 10.14725/gjicmwm.v3n1a1060

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjicmwm.v3n1a1060>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a degenerative disease of the central nervous system that involves many other systems. Cognitive impairment is one of the major presentations of non-motor symptoms of PD. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease (PD-MCI), a predictive factor of the transformation of PD to dementia is a common cognitive defect in PD patients. The effects of traditional Chinese Medicine on cognitive impairment in Parkinson's disease were valued at home and abroad. Traditional Chinese Medicine has less toxic and side effects, treatment based on syndrome differentiation, and adjustment the balance of Yin and Yang for patients. Combination of Chinese and western medicine treatment could not only reduce the amount of dopamine agents but also counteract the toxic and side effects induced by dopamine agents. Meanwhile, combination of Chinese and western medicine treatment could delay the occurrence and development of cognitive impairment, and has broad application prospect.

Key words

Parkinson's disease; Cognitive impairment; Traditional Chinese Medicine; Treatment

帕金森病认知功能损害的中医药治疗*

于占彩, 李振光, 马端兰, 王鹏飞, 张金彪, 孙海荣, 赵俊武

威海市立医院神经内科, 山东威海, 中国

通讯作者: 李振光 Email: Lzg6598@126.com

*基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划资助项目 (No.2007HW020)

【摘要】 帕金森病 (PD) 是一种累及多系统的中枢神经系统变性病。认知功能障碍是 PD 非运动症状的重要表现形式, 大多数 PD 患者均伴有认知功能损害并最终发展成为痴呆。中医药在帕金森病治疗中的作用越来越受到国内外的重视。中药具有毒副作用小且通过辨证论治、从整体调节患者阴阳平衡的特点, 中西医结合治疗既能减少多巴胺制剂用量, 又能有效拮抗和治疗西药所引起的毒副作用, 延缓认知障碍的发生和发展, 具有广阔应用前景。

【关键词】 帕金森病; 认知损害; 中医药; 治疗

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的中枢神经系统变性病, 迄今为止, 特发性帕金森病的病因仍不完全清楚, 一般认为与老化、遗传和环境等因素有关^[1]。近年来, 随着对该病认识的不断加深, 许多 PD 的非运动症状 (non-motor symptoms, NMS) 越来越引起重视。NMS 主要包括认知功能障碍、嗅觉减退、谵妄、植物神经功能紊乱、快速眼动睡眠行为障碍等, 且常见于疾病的早期阶段, 并贯穿整个病程之中。NMS 是 PD 重要的临床表现形式^[2]。

轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于正常认知功能与痴呆之间的一种过渡认知功能障碍状态, 伴有主观或客观认知损害, 对日常生活能力无或极小影响。Meta 分析表明, 帕金森病轻度认知功能损害 (PD-MCI) 其平均发生率约为 25.8% (95%CI:23.5~28.2)^[3]。许多早期帕金森病患者就诊时已经存在轻度认知功能损害, 超过 80% 的 PD 患者在诊断后 20 年内将发展成为痴呆, 影响患者生活质量, 增加跌倒的风险。

影响 PD 患者认知功能的因素很多, 包括年龄、性别、受教育程度、病情严重程度 (Hoehn-Yahr 分级)、运动障碍亚型等均与 PD-MCI 相关^[3,4]。其他影响因素包括抑郁、男性、抗焦虑药物的应用、MAPTH1/H1 基因型等^[3]。

1 PD 患者认知功能损害的病理生理学机制

PD-MCI 的病理生理学机制具有异质性。不同个体、不同临床亚型之间存在显著差异。路易体 (Lewy body) 沉积、淀粉样物质沉积, 以及神经递质系统结构和功能缺陷均与 PD-MCI 的发生和进展有关。

有研究表明, PD 患者大脑额叶纹状体环路以及后部大脑皮层结构与功能异常与认知功能障碍有关^[5,6]。发自前额叶背侧到尾状核和苍白球的通路和组织、计划及记忆的提取等功能相关, 而 PD 患者早期即有上述环路结构与功能受损。额叶皮层与基底节之间的多巴胺通路受损目前认为是帕金森病认知功能损害的病理学基础。

采用磁共振成像 (MRI) 研究发现^[7], PD-MCI 患者海马呈现较轻程度萎缩, PD 合并痴呆 (PDD) 患者海马萎缩更显著, 后者杏仁核体积也缩小, 这是 PD 患者嗅觉减退的解剖学基础。此外, PDD 患者颞叶、额叶、前额叶、顶叶及枕叶皮质存在广泛性萎缩。研究发现^[8], 脑内多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT) 等神经递质的变化分别与执行功能、注意力、抑郁、记忆力等功能减退有关。采用正电子发射计算机断层显像 (PET) 及单光子发射计算机断层成像 (SPECT) 研究表明, PD-MCI 患者额顶交界区和颞叶葡萄糖摄取减少, 而小脑蚓部及齿状核代谢增加。颞、额、顶叶血流灌注下降, 且顶叶血流灌注减少与认知功能下降关系更密切^[9]。此外, 有研究发现, 与认知功能正常的 PD 患者相比, PD-MCI 患者后部脑区呈低代谢状态。上述代谢改变与 PD 患者脑内神经递质缺陷有关, 多巴胺能神经元结构与功能障碍与额叶低代谢有关, 而皮质下胆碱能神经元缺失与后部脑区低代谢有关^[3]。

2 PD 患者认知功能损害的治疗

到目前为止, 国际上尚缺乏较大规模的随机对照试验结果用于指导 PD-MCI 的治疗。一项较小规模的临床试验观察了去甲肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀 (Atomoxetine) 对 PD-MCI 的作用, 结果表明其对 PD-MCI 患者的全面认知功能有改善作用, 其中对执行力改善更为明显^[10]。一项应用胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐 (donepezil) 对 PD-MCI 或轻度痴呆作用的研究 (MUSTARDD-PD, www.clinicaltrials.gov:NCT01014858) 目前正在进行中, 其结果有望对临床干预 PD-MCI 提供有益参考。此外, 有研究发现, 胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐对 PD 患者的跌倒发作有预防作用, 经 6 周多奈哌齐治疗后, PD 患者跌倒频率减少约一半^[11]。非药物性干预如物理锻炼等在延缓或改善 PD-MCI 症状中的作用也愈来愈受到重视^[3]。

3 祖国医学对 PD 认知功能损害的认识

近代中医学者根据古代经典医学理论, 从辨证角度对 PD 患者认知损害的病机进行研究。部分中医学者认为^[12], 痰浊蒙窍是 PD 认知功能损害的病机所在, 痰浊血瘀贯穿本病全过程。痰瘀交互, 滞久不通, 破坏脑络是本症发生及发展的重要环节。另有学者认为^[13], 认知损害病根在脑髓, 然始于肝气郁结, 瘀滞塞窍, 终致脑营失养, 表现出健忘、谵语或痴呆等症状。《中医心病学》将认知功能损害分为风痰阻络、肾虚髓亏、脾虚气陷、心火亢盛、瘀阻脑络五型。另有医者^[14]将本症分为痰浊蒙窍、血瘀内滞、髓海亏空、肝肾阴虚四型。尽管中医对帕金森病认知功能障碍的研究历经数百载, 但对 PD 伴发认知功能损害的认识

仍不够深入，且多以个案或经验为依据，仍需进一步实施大样本随机对照研究，并与现代病理生理学及神经生化学有机结合起来，形成既具有中医特色又兼顾循证医学依据的理论体系。

4 中医药对帕金森病认知损害的治疗

在对帕金森病认知功能损害的治疗实践中，各位医者存在不同的施治见解，王文同等^[15]认为，本症以肝肾阴虚为本，内风痰瘀为标，治疗应着眼于滋阴补肾、活血止颤，并且应用自拟由地黄、山茱萸、天麻、川芎、白芍等组成的滋阴熄风活血汤治疗，结果与西药治疗组相比，滋阴熄风活血汤疗效较高，且中药组无西药治疗出现的症状波动、“开关现象”、剂末现象、疗效衰减等副作用，病人依从性较高。崔玲等^[16]采用自拟的由天麻、钩藤、何首乌、鹿茸、柴胡及厚朴组成的补肾平颤方治疗 PD 认知功能损害 3 个月，结果有效率超过 68%，而西药美多芭治疗的有效率仅为 51%，两组比较有差异有显著性。许杰忠等^[17]将帕金森病认知功能损害分为四型予以辨证施治，其中痰浊蒙窍型用二陈汤加减，血瘀内滞型采用桃红四物汤加减，髓海亏空、肝肾阴虚型应用左归丸加减，取得较好疗效。谢道俊等^[18]对 PD 大鼠痴呆模型进行研究，黄蒲通窍胶囊（人参、益智仁、石菖蒲、郁金、川芎、大黄等）具有调节环磷酸腺苷（cAMP）/环磷酸鸟苷（cGMP）通路，降低脑组织一氧化氮（NO）和一氧化氮合酶（NOS）活性等作用，改善痴呆模型大鼠认知功能。王汝铎等^[19]采用清心化痰汤（石菖蒲、僵蚕、连翘、钩藤、杜胆星、薄荷、川贝、郁金、玳瑁等）治疗帕金森病认知功能障碍，与美多芭组相比，清心化痰汤能显著改善 PD 患者认知功能。潘燕等^[20]用天智颗粒（天麻、钩藤、石决明、杜仲、桑寄生、茯神、首乌藤、槐花、栀子、黄芩、川牛膝、益母草）治疗 PD-MCI，治疗组在应用抗帕金森病西药治疗的基础上添加天智颗粒，疗程 12 周，结果发现天智颗粒添加治疗可明显改善帕金森病轻度认知障碍。李琳等^[21]研究发现银杏叶提取物能降低 PD 患者 MCI 发生率，表现出神经保护作用。

香港浸会大学 Lu JH 等^[22]研究发现，中药钩藤（*Uncaria rhynchophylla*）的活性成分异钩藤碱（IsoRhy）是一种潜在的神经细胞自噬诱导剂。IsoRhy 通过促进神经细胞的自噬作用，加快帕金森病 α -突触核蛋白（ α -synuclein）的清除，从而发挥神经保护作用。基于上述药理学研究结果，Li M 等开展了一项初步临床研究，以评估含钩藤的中药复方制剂（钩藤、党参、茯苓、白术、甘草）治疗帕金森病的疗效。结果发现，经 24 周治疗，服用上述复方制剂的 PD 患者的沟通能力显著优于只服用西药的患者，且 PD 非运动症状（NMS）显著改善。

王文武等^[23]观察天麻钩藤饮（天麻、钩藤、生决明、山栀、黄芩、川牛膝、杜仲、益母草、桑寄生、夜交藤、朱茯神）对 6 羟基多巴胺（6-OHDA）单侧损毁 PD 模型神经行为学及氧化应激的影响，结果发现天麻钩藤饮组大鼠旋转圈数较模型组显著减少（ $P < 0.05$ ），且治疗前后比较差异有显著性（ $P < 0.05$ ）；模型组活性氧、丙二醛（MDA）明显升高，谷胱甘肽（GSH）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、超氧化物歧化酶（SOD）明显降低（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ），天麻钩藤饮对上述指标均有明显的改善作用（ $P < 0.05$ ）。

李振光等^[24]将 39 例 PD-MCI 患者，随机分为对照组和治疗组，对照组（ $n=19$ 例）采用常规药物治疗（左旋多巴制剂或多巴胺受体激动剂），治疗组（ $n=20$ 例）在西药治疗的基础上加用补肾活血复方合剂（黄芪、党参、制首乌、熟地、枸杞、丹参、石菖蒲、郁金、黄芩、大黄）60ml，每日 3 次，口服，30 天为 1 个疗程。分别于治疗后 12 个月和 18 个月进行血浆磷脂（PLs）含量复测及蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评测。结果发现，治疗后 12 个月及治疗后 18 个月，治疗组 MoCA 评分均显著高于对照组，PLs 含量均显著低于对照组，提示补肾活血复方能延缓 PD-MCI 患者认知障碍进展，增加膜磷脂的生物合成和再利用，修复受损细胞膜，发挥神经保护作用。

王玮等^[25]观察了抗震止痉胶囊（何首乌、天麻、白芍、地黄、当归、钩藤、全蝎、五味子、黄芪、肉苁蓉、厚朴、甘草）治疗 PD-MCI 的临床疗效，分别观察治疗前后帕金森病统一评分量表（UPDRS）、MoCA 量表、SOD、MDA 等指标变化，结果发现治疗组和对照组临床有效率分别为 83.3% 和 60.0%，治疗组 UPDRS、MoCA、SOD、MDA 等指标均优于对照组（ $P < 0.05$ ）。徐德洲等^[26]将 70 例 PD-MCI 患者随机分为治疗组

和对照组, 治疗组 (n=35) 在美多芭治疗的基础上附加天麻素治疗 (12 周), 对照组 (n=35) 仅应用美多芭治疗, 结果发现应用天麻素治疗组患者的认知功能明显改善, 尤其在延迟记忆、语言及视空间与执行功能等方面改善明显。

薛红等^[27]将 85 例应用左旋多巴治疗的原发性 PD 患者随机分为两组, 对照组 (n=40) 单用左旋多巴制剂治疗, 治疗组 (n=45) 在左旋多巴治疗基础上加用六味地黄丸, 结果发现经 6 个月治疗后, 两组 PD 患者在连线测验 A 和 B 表现方面差异有显著性, 加用六味地黄丸治疗组明显优于对照组, 且加用六味地黄丸组词语流畅性试验也有改善, 提示六味地黄丸可改善 PD 患者的认知功能。

5 小结与展望

目前 PD-MCI 的治疗仍然是针对其症状的控制, 尚无有效延缓 PD 认知障碍进展的手段。中药含有多种化学组分, 可以针对疾病的多个靶点, 在治疗 PD 认知障碍这种多因素、多病理靶点的复杂性疾病方面具有独特的优势。中药在延缓帕金森病进程、提高西药疗效、减轻毒副作用、控制帕金森病的非运动症状、促进脑黑质细胞修复与再生、保护神经细胞、抑制氧化应激反应、抗兴奋性毒性等方面的研究均取得了显著进展, 这也极有可能是未来帕金森病认知功能障碍治疗的研究方向之一。但中医药临床试验在方法学、作用机制及疗效评价等方面还有待提高, 应严格按照医学科研方法设计, 开展大样本、多中心、随机对照研究, 为 PD-MCI 的中医药治疗提供科学依据。

【参考文献】

- [1] Hölscher C. New drug treatments show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neural Regen Res*, 2014,9(21):1870-1873.
<http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.145342>
- [2] Szeto JY, Mowszowski L, Gilat M, et al. Assessing the utility of the Movement Disorder Society Task Force Level 1 diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*,2015,21(1):31-35.
- [3] Yarnall AJ, Rochester L, Burn DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Ageing*,2013,42(5):567-576.
<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/aft085>
- [4] Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*,2004,127:550-560.
- [5] Jellinger K. Heterogenous mechanisms of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm*,2012,119(3): 381-382.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00702-011-0716-4>
- [6] 李振光,于占彩,董春玉,等.帕金森病轻度认知功能损害.中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2012,2(6):336-339.
<http://dx.doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2012.06.012>
- [7] Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2012, 3(2):188-194.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-300828>
- [8] Lohr KM, Bernstein AI, Stout KA, et al. Increased vesicular monoamine transporter enhances dopamine release and opposes Parkinson disease-related neurodegeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2014,111(27):9977-9982.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1402134111>
- [9] Meyer PT, Frings L, Hellwig S. Update on SPECT and PET in parkinsonism - part 2: biomarker imaging of cognitive impairment in Lewy-body diseases. *Curr Opin Neurol*,2014, (4):398-404.
<http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000107>
- [10] Marsh L, Biglan K, Gerstenhaber M, et al. Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. *Mov Disord*,2009,24(2):277-282.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.22307>
- [11] Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, et al. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology*,2010,75(14):1263-1269.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f6128c>
- [12] 邹忆怀.王永炎教授治疗颤振病(帕金森氏病)经验探讨.北京中医药大学学报,1996,19(4):15-16.

- <http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1006-2157.1996.04.005>
- [13] 樊莹.周仲瑛治疗震颤麻痹的经验.中医杂志,1996,37(11):663-664.
- [14] 周英豪.胡建华治疗震颤麻痹经验拾萃.上海中医药大学学报,2000,14(2):20-22.
- [15] 王文同,雒晓东,吴薇,等.滋阴熄风活血汤治疗早期帕金森病 20 例临床观察.中医杂志,2004,45(4):274-275.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1001-1668.2004.04.022>
- [16] 崔玲,于向东,崔军.自拟补肾平颤方配合美多巴片治疗帕金森病的临床疗效观察.中国中西医结合杂志,2003,3(7): 504-507.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1003-5370.2003.07.008>
- [17] 许杰忠.老年痴呆辨治经验.中医杂志, 1992, 33(7): 19-21.
- [18] 谢道俊,江停战,胡业彬,等.黄蒲通窍胶囊对血管性痴呆大鼠血浆及脑组织环磷腺苷酸、环磷酸鸟苷和一氧化氮的影响.中国组织工程研究,2005,9(13):113-115.
<http://dx.doi.org/10.3321/j.issn:1673-8225.2005.13.086>
- [19] 王汝铎,安丽芝,姜华.清心化痰法对帕金森病认知功能障碍改善的疗效观察.四川中医,2009,27(8):78-79.
- [20] 潘燕,张保朝.天智颗粒治疗帕金森病轻度认知障碍.中国实验方剂学杂志,2011,17(9):253-254.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1005-9903.2011.09.072>
- [21] 李琳,张奇山,杨期明,等.银杏叶提取物可预防帕金森病患者的认知障碍.中国医学创新,2010,7(29):14-16.
- [22] Lu JH, Tan JQ, Durairajan SS, et al. Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of alpha-synuclein in neuronal cells via inducing autophagy. Autophagy,2012,8(1):98-108.
<http://dx.doi.org/10.4161/auto.8.1.18313>
- [23] 王文武,何建成,丁宏娟.天麻钩藤饮对帕金森病大鼠神经行为学及氧化应激反应的影响.中国老年学杂志,2010,30(12): 1657-1659.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2010.12.017>
- [24] 李振光,于占彩,于成勇,等.补肾活血复方对帕金森病轻度认知障碍的辅助治疗作用.国际中医中药杂志,2014,36(6): 516-518.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2014.06.011>
- [25] 王玮,杨文明,鲍远程,等.抗震止痉胶囊治疗帕金森病合并轻度认知功能损害临床观察.中医药临床杂志,2012,24(11):27-29.
- [26] 徐德洲,冯为菊,李玉梅,等.天麻素对帕金森病合并轻度认知功能损害患者的认知和运动功能影响.环球中医药,2013,6(S1):63-64.
- [27] 薛红,魏周科.六味地黄丸对帕金森患者认知功能的影响.中国医药指南,2010,8(15):18-20.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1671-8194.2010.15.009>