



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116808157 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 29

(21) 申请号 202310852913.5
(22) 申请日 2023.07.12
(71) 申请人 上海中医药大学附属龙华医院
地址 200032 上海市徐汇区宛平南路725号
(72) 发明人 吴攸 叶青 袁灿兴 王秀薇
袁晓蕾 许黎敏 李慧
(74) 专利代理机构 西安铭泽知识产权代理事务
所(普通合伙) 61223
专利代理师 田甜
(51) Int. Cl.
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 35/02 (2015.01)
A61K 35/618 (2015.01)
A61K 35/64 (2015.01)
A61K 35/646 (2015.01)
A61K 35/648 (2015.01)
A61P 36/9066 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物
及其制备方法、应用

(57) 摘要

本发明属于中药技术领域,具体涉及一种用于
治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物及
其制备方法、应用。该中药组合物由以下重量份
的原料药制成:桂枝3~10份、生龙骨15~30份、
生牡蛎15~30份、熟地10~15份、枸杞9~15份、
桑寄生10~30份、天麻9~30份、白芍10~30份、
僵蚕6~15份、全蝎1~6份、蜈蚣1~6份、天南星9
~15份、莪术3~10份。本发明将各组分进行合理
的搭配,共同发挥调和营卫、滋补肝肾、解毒通络
的功用。

1. 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,其特征在于,所述中药组合物由以下重量份的原料药制成:桂枝3~10份、生龙骨15~30份、生牡蛎15~30份、熟地10~15份、枸杞9~15份、桑寄生10~30份、天麻9~30份、白芍10~30份、僵蚕6~15份、全蝎1~6份、蜈蚣1~6份、天南星9~15份、莪术3~10份。

2. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征在于,其由以下重量份的原料药制成:桂枝10份、生龙骨30份、生牡蛎30份、熟地15份、枸杞12份、桑寄生15份、天麻9份、白芍15份、僵蚕9份、全蝎3份、蜈蚣3份、天南星15份、莪术9份。

3. 一种权利要求1所述中药组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

按照重量份数称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,备用;

将称取的中药原料混合,加水煎煮,收集煎煮液,即得。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述加水煎煮的具体操作过程为:加入相当于药材混合物6~8倍量的水,煎煮2~3次,每次40~60min。

5. 一种权利要求1所述中药组合物在制备治疗帕金森病的药物中的应用。

6. 根据权利要求5所述的应用,其特征在于,

所述药物用于改善帕金森病昼夜节律紊乱,或

所述药物用于改善帕金森病合并睡眠障碍,或

所述药物用于改善帕金森病合并胃肠道功能紊乱,或

所述药物用于改善帕金森病合并体温调节功能紊乱。

7. 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的药物制剂,其特征在于,其包括权利要求1所述中药组合物,以及药学上可接受的辅料。

8. 根据权利要求7所述的药物制剂,其特征在于,所述药物制剂为颗粒剂、散剂、胶囊剂、片剂、合剂或口服液。

9. 根据权利要求8所述的药物制剂,其特征在于,颗粒剂的制备方法包括以下步骤:

按重量份数称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,混合,加水煎煮,收集煎煮液,过滤,滤液浓缩至60~80℃下相对密度为1.14~1.15,加入辅料,干燥,制粒,包装,即得。

10. 根据权利要求9所述的药物制剂,其特征在于,所述辅料为糊精,所述糊精与浓缩后物料的质量比为1:12~32。

治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物及其制备方法、应用

技术领域

[0001] 本发明属于中药技术领域,具体涉及一种用于治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物及其制备方法、应用。

背景技术

[0002] 帕金森病(Parkinson's Disease,PD)是第二大慢性神经系统退行性疾病,PD除了以震颤、运动迟缓、肌强直、姿势步态异常为典型运动症状外,一些非运动症状如认知减退、抑郁、焦虑、睡眠障碍等可能在运动前期就已经出现。在40余年的研究中逐渐意识到相比于帕金森典型的运动症状表现,帕金森非运动症状表现对于评估预测帕金森的进展与预后更具临床意义。研究发现80%的RBD(快速眼动睡眠行为障碍)患者在10~12年内会进展为PD;67.5%的PD患者在运动症状发生前有一种或多种胃肠道症状,而便秘就是典型的PD前驱生物标志物;相比于无多汗症的PD患者,多汗症PD患者运动障碍评分更高。此外,有临床研究显示非运动症状中RBD、便秘、体温调节障碍是帕金森病姿势不稳/步态障碍型(postural instability/gait disorder,PIGD)的独立危险因素,而PIGD占主导症状的PD患者普遍临床症状更严重,疾病进展更快。

[0003] 昼夜节律是自然界中最常见的一种生物节律,是指机体的生命活动以24小时为周期的变动,如睡眠与觉醒、激素分泌、体温、心率与血压等,都存在着24小时的周期性波动。近年来,昼夜节律与神经退行性疾病的相关性受到广泛学者的关注与研究。诸多研究发现如帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病等在临床症状上虽具有特异性表现,但通常都伴随有昼夜节律紊乱表现。越来越多临床数据表明,昼夜节律紊乱不仅是许多神经退行性疾病的共同症状,也可能是推动这些疾病进展的主要机制。

[0004] 帕金森病复杂多变的临床表现,如静息-活动节律变化,睡眠-觉醒周期紊乱,体温节律、胃肠功能紊乱等,都与昼夜节律紊乱密不可分。这种昼夜节律的破坏不仅会导致帕金森患者的生活质量下降,而且可能与加速疾病进展有关。研究发现昼夜节律紊乱所引起的氧化应激现象与神经炎症反应会导致多巴胺神经元的损伤而加速帕金森的进展。同时,昼夜节律紊乱本身影响了人体多种生理活动的调节,如昼夜节律失调能通过诱导神经炎症、蛋白质稳态受损和氧化还原稳态等导致蓝斑、脑干网状结构、背外侧被盖核、脑桥脚核等 α -突触核蛋白的病理性沉积,它们的变性将引起觉醒-睡眠转换的异常,而出现RBD的现象。肠道菌群和结肠运动都有着其昼夜节律性,昼夜节律的破坏,也会引起肠道菌群紊乱,结肠运动异常而导致胃肠道症状的出现。人体控制体温调节的神经回路与昼夜节律系统之间也存在广泛的功能重叠,尤其在脑桥和延髓内,昼夜节律的紊乱则将诱发怕冷、畏热等体温调节的异常。另外,有学者提出,对于帕金森病的治疗过程中,左旋多巴的持续使用也可能是加重并推动PD患者中枢和外周昼夜节律紊乱的一个重要因素。由此可见,越来越多的研究表明,昼夜节律紊乱可能在帕金森病的早期就出现了,可能是疾病发生、发展的病因之一。在PD治疗中,对于昼夜节律的调节是其中的重要环节之一,通过调节昼夜节律可能实现帕金

森病整体调控的途径之一,而部分临床研究结果也验证了这一观点。如通过强光疗法(BLT)、外源性补充褪黑激素、深部脑刺激,在改善帕金森病运动症状的同时,对于其伴随的RBD、胃肠道症状、出汗过多、情绪等非运动症状也得已改善。因此,针对昼夜节律的药物和非药物干预可能成为延缓早期PD临床进展的新策略。

[0005] 目前临床研究上尚缺乏针对PD昼夜节律紊乱的特异性治疗药物和方法,许多西药存在耐药性、依赖性、截断作用和“开关”现象、异动症、“剂末”现象等毒副作用,尚不能满足PD患者对有效和安全的双重需求。现今中医内科学中,帕金森病因其特征性的“震颤”而主要归于中医“颤证”的范畴。从中医对“颤证”的认识来看,帕金森的颤证表现主要是中老年人群阴阳生理性衰退的表现,肝肾不足,精血亏虚,出现以阴血不足为主的阴阳失衡,而致阴亏阳亢化风,行于四肢有关。针对与昼夜节律紊乱相关的帕金森非运动症状,许多学者在临床中药治疗时有所针对,开展包括帕金森病伴有睡眠障碍、帕金森病伴有抑郁、帕金森伴有便秘、帕金森伴有夜尿等临床研究工作,治疗时采用活血安神、和解少阳、滋阴润肠、温肾敛涩等治疗方式。但目前尚缺乏将这些症状有效整合并系统进行分析与探究的中药组合物来治疗帕金森病昼夜节律紊乱。

发明内容

[0006] 针对现有技术存在的问题和不足,本发明提供一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物。

[0007] 为实现上述目的,本发明采取的技术方案是:

[0008] 本发明第一个目的,提供一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,所述中药组合物由以下重量份的原料药制成:桂枝3~10份、生龙骨15~30份、生牡蛎15~30份、熟地10~15份、枸杞9~15份、桑寄生10~30份、天麻9~30份、白芍10~30份、僵蚕6~15份、全蝎1~6份、蜈蚣1~6份、天南星9~15份、莪术3~10份。

[0009] 优选地,所述的中药组合物由以下重量份的原料药制成:桂枝10份、生龙骨30份、生牡蛎30份、熟地15份、枸杞12份、桑寄生15份、天麻9份、白芍15份、僵蚕9份、全蝎3份、蜈蚣3份、天南星15份、莪术9份。

[0010] 本发明第二个目的,提供一种所述中药组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0011] 按照重量份数称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,备用;

[0012] 将称取的中药原料混合,加水煎煮,收集煎煮液,即得。

[0013] 优选地,所述加水煎煮的具体操作过程为:加入相当于药材混合物6~8倍量的水,煎煮2~3次,每次40~60min。

[0014] 本发明第三个目的,提供一种所述中药组合物在制备治疗帕金森病的药物中的应用。

[0015] 优选地,所述药物用于改善帕金森病昼夜节律紊乱,或

[0016] 所述药物用于改善帕金森病合并睡眠障碍,或

[0017] 所述药物用于改善帕金森病合并胃肠道功能紊乱,或

[0018] 所述药物用于改善帕金森病合并体温调节功能紊乱。

[0019] 本发明第四个目的,提供一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的药物制剂,其包括所

述中药组合物,以及药学上可接受的辅料。

[0020] 优选地,所述药物制剂为颗粒剂、散剂、胶囊剂、片剂、合剂或口服液。

[0021] 优选地,颗粒剂的制备方法包括以下步骤:

[0022] 按重量份数称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,混合,加水煎煮,收集煎煮液,过滤,滤液浓缩至60~80℃下相对密度为1.14~1.15,加入辅料,干燥,制粒,包装,即得。

[0023] 优选地,所述辅料为糊精,所述糊精与浓缩后物料的质量比为1:12~32。

[0024] 目前中医药治疗帕金森病昼夜节律紊乱多以针对一种非运动症状如睡眠障碍、便秘等,在此基础上进行辨证分型治疗,或随症加减,无法兼顾患者非运动症状的多样性复杂性特点。本发明团队认为帕金森病昼夜节律紊乱的病因病机主要是由于老年人营血亏耗,营卫平衡打破,以致营卫不和有关。结合中医营卫学说,卫气三条循行路线,一是与营气相伴而行而固营阴,二是散行于全身而司卫外,三是昼夜分行于十二经脉与五脏而决寐寤,三者都直接或间接受到营阴的制约。当老年人群营阴亏耗,营卫不和,不能固营阴,而可见夜尿频数、便秘腹泻,不能司卫外,而可见畏寒怕热,烘热汗出,不能司寐寤而可见夜寐不安、易醒难寐,同时卫强营弱而见手足颤动,姿势不稳。故在“滋补肝肾、解毒通络”基础上,加以“调和营卫”之法作为帕金森治疗的基本原则。

[0025] 本方具有调和营卫、滋补肝肾、解毒通络的作用。方中以桂枝、白芍调和营卫为君药,以熟地黄、枸杞子、桑椹补益精血,充养营阴,南星、全蝎、蜈蚣解毒剔络,通行卫阳,共为臣药,佐以煅龙骨,煅牡蛎固摄营阴,天麻、僵蚕调抑卫阳,诸药相合在滋补肝肾,解毒通络基础上,又共奏调和营卫之功。经研究,本方具有调和营卫、滋补肝肾、通络解毒的功能。其功效不仅体现在对震颤、僵直、运动迟缓、姿势不稳步态障碍等运动症状的改善,而且能够有效改善PD睡眠-觉醒周期紊乱,以及体温调节异常、胃肠功能紊乱等非运动症状。

[0026] 与现有技术相比,本发明的有益效果如下:

[0027] 本发明将各组分进行合理的搭配,药物配方严谨,切准帕金森病昼夜节律紊乱的病机:营卫不和、肝肾亏虚、毒聚络阻。针对主要病机共同发挥调和营卫、滋补肝肾、解毒通络的功用。

[0028] 本发明的各原料药来源广、制备方法简便,通过临床资料验证,该方临床疗效确切,未见明显不良反应及毒副作用,具有很好的应用前景,可推动中西医结合在早中期PD治疗和科研的发展。

具体实施方式

[0029] 下面结合具体实施方式,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明记载的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0030] 本发明所用中药原料及功效如下:

[0031] 桂枝:桂枝提取物能扩张血管,改善血液循环,促使血液流向体表,从而有利于发汗和散热;桂皮醛能促进胃肠平滑肌蠕动,增强消化功能,并由利胆作用。此外,桂枝有镇痛、抗炎、抗过敏、增加冠脉血流量、改善心功能、镇静、抗惊厥、抗肿瘤等作用。

[0032] 生龙骨:生龙骨提取物具有中枢抑制和骨骼肌松弛作用,能调节机体免疫功能,同时还有镇静、催眠、抗惊厥、促进血液凝固、降低血管通透性等作用。

[0033] 生牡蛎:生牡蛎提取物有镇静、抗惊厥、抗癫痫、镇痛、抗肝损伤、增强免疫、抗肿瘤、抗氧化、抗衰老等作用。牡蛎多糖具有降血脂、抗凝血、抗血栓等作用。

[0034] 熟地:熟地黄水煎液、醇提物具有促进造血、提高免疫、抗衰老、防止骨质疏松等作用。

[0035] 枸杞:枸杞子能显著提高机体的非特异性免疫功能。枸杞多糖能提高巨噬细胞的吞噬能力。其水煎剂对细胞免疫功能和体液免疫功能均具有调节作用。枸杞还有抗氧化、抗衰老、降血脂、降血糖、抗肿瘤、抗诱变、降血压作用。

[0036] 桑寄生:桑寄生具有抗炎、镇痛、降血脂、降压作用;其提取物对冠状动脉有扩张作用,并能减慢心率。

[0037] 天麻:天麻提取物具有镇静催眠、抗惊厥、改善学习记忆、保护神经元、抗焦虑、抗抑郁、降血压、扩张血管、保护心肌细胞、抗凝血、抗血栓、抗血小板聚集、抗炎、镇痛等作用,并能抗衰老、抗氧化、抗缺氧、抗辐射、保肝、保护胃黏膜、兴奋肠管。

[0038] 白芍:白芍水煎液具有镇静、抗抑郁、调节胃肠功能的作用,水煎液与总皂苷均有调节免疫、抗炎等作用。芍药苷及白芍浸出液具有较好的解痉作用。

[0039] 僵蚕:僵蚕具有镇静、催眠、抗惊厥、抗凝血、抗肿瘤、降血糖等作用。

[0040] 全蝎:全蝎具有抗癫痫、抗惊厥、镇痛、抗凝血、抗血栓、和抗肿瘤等作用。此外,本品还有降压、抑菌等作用

[0041] 蜈蚣:蜈蚣具有抗惊厥、抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗心肌缺血、抑菌、改善微循环、延长凝血时间、降低血粘度等作用。

[0042] 天南星:天南星水煎剂具有祛痰作用,有明显镇痛、镇静作用,并能明显延长戊巴比妥的催眠而有协同作用。不同品种均有一定程度的抗惊厥作用。

[0043] 莪术:莪术提取物可抑制血小板聚集、抗血栓形成及改善血液流变学;可抗胃溃疡并具有保肝作用。此外,本品还具有抗炎、镇痛作用。

[0044] 下面结合具体实施例对本发明进行说明。

[0045] 实施例1

[0046] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,其由以下原料组成:桂枝10g、生龙骨30g、生牡蛎30g、熟地15g、枸杞12g、桑寄生15g、天麻9g、白芍15g、僵蚕9g、全蝎3g、蜈蚣3g、天南星15g、莪术9g。

[0047] 实施例2

[0048] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,其由以下原料组成:桂枝9g、生龙骨15g、生牡蛎15g、熟地10g、枸杞9g、桑寄生10g、天麻12g、白芍30g、僵蚕6g、全蝎3g、蜈蚣3g、天南星10g、莪术10g。

[0049] 实施例3

[0050] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,其由以下原料组成:桂枝6g、生龙骨30g、生牡蛎30g、熟地12g、枸杞15g、桑寄生12g、天麻10g、白芍15g、僵蚕9g、全蝎1g、蜈蚣1g、天南星9g、莪术9g。

[0051] 实施例4

[0052] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,其由以下原料组成:桂枝10g、生龙骨20g、生牡蛎20g、熟地10g、枸杞9g、桑寄生15g、天麻9g、白芍20g、僵蚕6g、全蝎2g、蜈蚣2g、天南星12g、莪术10g。

[0053] 实施例5

[0054] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,其由以下原料组成:桂枝3g、生龙骨15g、生牡蛎15g、熟地10g、枸杞9g、桑寄生10g、天麻9g、白芍10g、僵蚕6g、全蝎1g、蜈蚣1g、天南星9g、莪术3g。

[0055] 实施例6

[0056] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,其由以下原料组成:桂枝10g、生龙骨30g、生牡蛎30g、熟地15g、枸杞15g、桑寄生30g、天麻30g、白芍15g、僵蚕15g、全蝎6g、蜈蚣6g、天南星15g、莪术10g。

[0057] 上述实施例1~6提供的中药组合物均是按照以下步骤制备得到:

[0058] 称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,混合,加入相当于药材混合物6倍量的水,煎煮2次,每次60min,合并煎煮液,即得。

[0059] 实施例7

[0060] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的中药组合物,与实施例1的不同仅在于制备方法不同,具体为:

[0061] 称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,混合,加入相当于药材混合物8倍量的水,煎煮3次,每次40min,合并煎煮液,即得。

[0062] 上述实施例1~7提供的中药组合物可以作为汤剂直接服用,也可以进一步按照药学上可接受的方法制备成药物制剂,如颗粒剂、散剂、胶囊剂、片剂、合剂或口服液。下面以颗粒剂为例对药物制剂的制备进行说明。

[0063] 实施例8

[0064] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的颗粒剂,是按照以下步骤制备得到:

[0065] 按照实施例1称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,混合,加入相当于药材混合物6倍量的水,煎煮2次,每次60min,合并煎煮液,过滤,滤液浓缩至80℃下相对密度为1.15;糊精用纯水稀释后过滤,然后与清膏混合均匀,喷雾干燥制得干膏粉,其中清膏与糊精的质量比为12:1;将干膏粉进行制粒、包装,制得颗粒散剂。

[0066] 实施例9

[0067] 一种治疗帕金森病昼夜节律紊乱的颗粒剂,是按照以下步骤制备得到:

[0068] 按照实施例1称取桂枝、生龙骨、生牡蛎、熟地、枸杞、桑寄生、天麻、白芍、僵蚕、全蝎、蜈蚣、天南星、莪术,混合,加入相当于药材混合物6倍量的水,煎煮2次,每次60min,合并煎煮液,过滤,滤液浓缩至60℃下相对密度为1.14;糊精用纯水稀释后过滤,然后与清膏混合均匀,喷雾干燥制得干膏粉,其中清膏与糊精的质量比为32:1;将干膏粉进行制粒、包装,制得颗粒散剂。

[0069] 由于实施例1~9提供的中药组合物或中药制剂的治疗效果基本相同,故以下仅以实施例1为例进行效果说明。

[0070] 临床试验

[0071] 一、资料和方法

[0072] 1、研究对象

[0073] 本试验采用随机、双盲、安慰剂平行对照方法,遵循赫尔辛基宣言和试验报告统一标准(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT),选择来源于上海中医药大学附属龙华医院脑病科门诊或住院并愿意遵循治疗方法PD早中期患者420例,其中治疗组245人,对照组175人。

[0074] 2、纳入标准:

[0075] ①年龄30~80岁,性别不限;

[0076] ②符合国际运动障碍协会(The Movement Disorder Society, MDS)2015年修订的原发性帕金森病诊断标准;

[0077] ③HoehnYahr分期 $\leq$ 3期;

[0078] ④香港中文大学快速眼动睡眠期行为障碍量表(RBDQ-HK) $\geq$ 17分;

[0079] ⑤以下症状至少具有1项:怕冷畏热;便秘或腹泻;

[0080] ⑥对于已经进行抗帕金森治疗(左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药物等)的受试者,要求抗帕金森药物的剂量在本项临床试验前至少3个月内相对稳定,且在未来3个月内无明确改变现有治疗方案的计划;

[0081] ⑦自愿参加,并签署知情同意书。

[0082] 3、排除标准:

[0083] ①帕金森病综合征或者帕金森病叠加综合征患者;

[0084] ②活动性抑郁症或精神病和(或)抗抑郁或抗精神病药物治疗;

[0085] ③严重脑卒中后遗症及心、肺、肝、肾等其他系统疾病;

[0086] ④滥用药物史或酗酒史;

[0087] ⑤正在参加其他临床研究或此前30天内参加过其他临床研究的患者。

[0088] 4、用药方案

[0089] 中药组及对照组均予西医基础治疗(多巴丝肼片,0.25g(左旋多巴200mg,苄丝肼50mg),每日三次,每次0.5粒,口服)且要求抗帕金森药物的剂量在本项临床试验前至少3个月内相对稳定。

[0090] 中药组:本发明实施例1提供的中药组合物+西药基础治疗组;

[0091] 对照组:中药安慰剂+西药基础治疗组。对照组给予中药安慰剂,中药安慰剂按照实施例1方法进行制备,且所用中药浓度为实施例1提供的中药组合物1/20的浓度,在药物的外形、气味上同研究药物保持一致。

[0092] 试验药物均每日2次,每次1包,早晚饭后温开水冲服,治疗12周。试验药物由四川新绿色药业科技发展有限公司制备,上海中医药大学附属龙华医院监制。

[0093] 5、观察指标

[0094] (1)安全性指标:

[0095] 血常规、肝肾功能、电解质、CRP、心梗心肌酶谱等动态监测不良反应。

[0096] (2)疗效性指标:

[0097] 1)帕金森病整体评价指标

[0098] 改良的Hoehn-Yahr分级判定帕金森病总体严重程度。统一帕金森病评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale,UPDRS)、自主神经功能量表(SCOPA-AUT)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和帕金森病生存质量问卷(PDQ-39)分别主要评价帕金森患者运动症状与非运动症状(除睡眠障碍以外),能够用于评价帕金森患者的整体情况。

[0099] 2) 帕金森病昼夜节律评价指标

[0100] ①睡眠-觉醒节律:

[0101] RBDQ-HK:一份包含13个项目的问卷,包含终生和最近1年的子量表,涵盖RBD中的梦相关因素和行为因素;

[0102] 帕金森病睡眠量表(PDSS):评估PD患者夜间症状对睡眠的影响。每项得分为0~10分,得分越低说明症状越严重;

[0103] 睡眠日记:睡眠日记是反应患者主观睡眠-觉醒状态的重要评价指标。通过在工作日/上学日和空闲日每天记录14天(至少7天)的睡眠日志包括有关一周中某一天的信息,包括上床时间、入睡时间、醒来时间以及起床时间,以及其他行为的信息,如患者服药、摄入咖啡因或酒精、打盹或锻炼的时间等。

[0104] 二、结果

[0105] 研究过程中,治疗组有10例患者脱落,对照组有12例患者脱落。最终治疗组纳入235人,对照组纳入163人。

[0106] 1、治疗前后UPDRS评分

[0107] 结果见表1。

[0108] 表1治疗前后UPDRS评分改善情况

	项目	组别	治疗前	治疗 12 周	Wald χ^2	P 值
[0109]	UPDRS I	治疗组	1.94±1.46	1.46±1.25	19.483	<0.001
		安慰剂组	2.01±1.49	2.09±1.54	1.932	0.381
	UPDRS II	治疗组	7.86±4.61	6.03±3.95	39.471	<0.001
		安慰剂组	8.50±4.61	9.20±3.94	6.032	0.049
	UPDRS III	治疗组	11.75±5.98	9.13±5.82	38.545	<0.001
		安慰剂组	10.99±5.52	11.12±4.39	1.713	0.425
[0110]	UPDRS IV	治疗组	1.06±1.21	1.09±1.22	4.306	0.116
		安慰剂组	1.18±1.83	1.28±1.56	1.860	0.395
	UPDRS 总分	治疗组	21.56±10.40	16.62±9.50	61.372	<0.001
		安慰剂组	21.50±10.70	22.42±8.49	4.399	0.111
	震颤评分	治疗组	2.83±1.28	2.43±1.34	16.685	<0.001
		安慰剂组	2.55±1.17	2.78±1.16	5.454	0.065
	姿势不稳/步态障碍评分	治疗组	2.14±1.78	1.71±1.85	7.120	0.028
		安慰剂组	2.05±1.62	2.19±1.65	1.272	0.529
	僵直评分	治疗组	0.97±0.96	0.56±0.80	35.104	<0.001
		安慰剂组	0.64±0.76	0.53±0.69	5.741	0.057
	运动迟缓评分	治疗组	4.43±2.66	3.37±2.51	28.999	<0.001
		安慰剂组	4.24±2.39	4.12±2.05	1.673	0.433

[0111] 2、治疗前后SCOPA-AUT评分

[0112] 结果见表2。

[0113] 表2治疗前后SCOPA-AUT评分改善情况

项目	组别	治疗前	治疗 12 周	Wald χ^2	P 值
SCOPA-AUT 总分	治疗组	6.58±4.47	4.15±3.04	50.021	<0.001
	安慰剂组	7.00±5.62	6.88±4.88	2.591	0.274
胃肠道功能	治疗组	2.72±2.29	1.97±1.62	12.744	0.002
	安慰剂组	2.70±2.46	3.11±1.98	3.355	0.187
泌尿系统功能	治疗组	2.47±2.35	1.63±1.82	28.428	<0.001
	安慰剂组	2.49±2.31	2.23±2.05	4.356	0.113
心血管功能	治疗组	0.53±0.75	0.15±0.43	18.863	<0.001
	安慰剂组	0.63±1.07	0.31±0.98	26.279	0.043
体温调节功能	治疗组	0.74±1.10	0.35±0.89	7.693	0.021
	安慰剂组	1.08±1.78	0.59±1.20	6.726	0.035
瞳孔调节功能	治疗组	0.08±0.28	0.01±0.12	3.603	0.165
	安慰剂组	0.05±0.28	0.11±0.39	3.074	0.215
性功能障碍	治疗组	0.04±0.26	0.03±0.17	0.178	0.915
	安慰剂组	0.05±0.32	0.03±0.23	2.932	0.231

[0115] 3、治疗前后PDSS评分

[0116] 结果见表3。

[0117] 表3治疗前后PDSS评分改善情况

项目	组别	治疗前	治疗 12 周	Wald χ^2	P 值
PDSS 总分	治疗组	118.14±20.38	129.00±11.95	48.841	<0.001
	安慰剂组	116.62±20.61	116.54±22.85	3.292	0.193
夜间睡眠质量	治疗组	7.29±1.89	7.99±1.30	14.677	0.001
	安慰剂组	7.16±1.90	7.27±1.88	7.375	0.025
入睡及睡眠维持困难	治疗组	14.61±3.98	16.06±2.61	25.890	<0.001
	安慰剂组	14.38±4.28	14.55±4.28	12.490	0.002
夜间不安	治疗组	15.89±3.88	17.37±2.43	19.118	<0.001
	安慰剂组	15.91±3.79	15.69±4.01	5.526	0.063
夜间精神问题	治疗组	16.46±3.16	18.13±1.94	41.604	<0.001
	安慰剂组	16.24±3.51	16.05±3.84	0.249	0.883
夜尿	治疗组	14.61±4.69	16.32±3.25	28.633	<0.001
	安慰剂组	15.05±4.33	15.59±3.70	3.270	0.195
夜间运动症状	治疗组	33.68±6.33	35.66±3.51	12.474	0.002
	安慰剂组	32.86±6.22	31.99±6.34	1.550	0.461
日间疲劳	治疗组	8.18±1.91	8.96±1.17	15.117	0.001
	安慰剂组	7.61±2.17	7.55±2.16	8.223	0.086
日间嗜睡	治疗组	7.42±2.64	8.51±1.68	16.112	0.000
	安慰剂组	7.42±2.48	7.94±2.32	4.251	0.046

[0119] 4、治疗前后HAMA&HAMD评分

[0120] 结果见表4。

[0121] 表4治疗前后HAMA&HAMD评分改善情况

	项目	组别	治疗前	治疗 12 周	$Wald\chi^2$	P 值
[0122]	HAMA 总分	治疗组	7.71±5.63	4.99±4.30	37.620	<0.001
		安慰剂组	8.72±6.77	7.95±5.75	10.235	0.006
[0123]	HAMD 总分	治疗组	31.26±5.28	27.37±2.32	65.013	<0.001
		安慰剂组	31.51±5.98	30.70±4.97	2.968	0.227

[0124] 5、治疗前后PDQ评分

[0125] 结果见表5。

[0126] 表5治疗前后PDQ评分改善情况

	项目	组别	治疗前	治疗 12 周	$Wald\chi^2$	P 值
	PDQ 总分	治疗组	20.18±15.40	14.53±12.95	30.851	<0.001
		安慰剂组	22.38±18.50	22.56±17.87	3.442	0.179
	身体活动	治疗组	6.76±6.80	7.55±6.75	6.913	0.032
		安慰剂组	5.78±6.67	5.08±5.68	2.411	0.299
	日常生活行为	治疗组	3.25±3.68	2.80±2.85	2.926	0.231
		安慰剂组	3.57±4.23	4.68±4.31	14.048	0.001
	精神健康	治疗组	3.50±3.31	2.05±2.59	21.771	<0.001
		安慰剂组	3.71±4.01	3.85±3.76	2.466	0.291
[0127]	屈辱感	治疗组	1.93±2.67	1.30±2.33	10.305	0.006
		安慰剂组	2.32±3.12	1.95±3.07	2.495	0.287
	社会支持	治疗组	0.58±1.30	0.15±0.59	10.978	0.004
		安慰剂组	0.85±1.76	0.46±1.30	5.508	0.064
	认知	治疗组	3.49±2.32	2.39±2.13	20.728	<0.001
		安慰剂组	3.22±2.20	2.74±1.96	9.120	0.010
	交流	治疗组	0.57±1.22	0.48±0.77	4.125	0.128
		安慰剂组	0.75±1.16	0.70±1.09	2.519	0.284
	身体不适	治疗组	1.08±1.66	0.42±0.98	9.559	0.008
		安慰剂组	1.07±1.54	0.92±1.22	0.711	0.701

[0128] 6、治疗前后睡眠潜伏期变化

[0129] 结果见表6。

[0130] 表6治疗前后睡眠潜伏期的变化[例(%)]

[0131]	分组	例数		治疗前	治疗 12 周	P
	安慰剂组	163	A	14(8.59)	18(11.04)	0.419
			B	30(18.40)	35(21.47)	
			C	56(34.36)	50(30.67)	
			D	63(38.65)	60(36.81)	
	治疗组	235	A	25(10.64)	56(23.83)	<0.001
			B	58(24.68)	86(36.60)	
			C	64(27.23)	49(20.85)	
			D	88(37.45)	44(18.72)	

[0132] 注:A:10-30分钟、B:30-60分钟、C:1-2小时、D:超过2小时

[0133] 7、治疗前后睡眠时长情况变化

[0134] 结果见表7。

[0135] 表7治疗前后睡眠时长情况的变化[例(%)]

[0136]	分组	例数		治疗前	治疗 12 周	P
	安慰剂组	163	A	0(0.00)	3(1.84)	0.190
			B	10(6.13)	15(9.20)	
			C	48(29.45)	52(31.90)	
			D	62(38.04)	53(32.52)	
			E	43(26.38)	40(24.54)	
	治疗组	235	A	0(0.00)	10(4.26)	<0.001
			B	16(6.81)	55(23.40)	
			C	64(27.23)	100(42.56)	
			D	103(43.83)	42(17.87)	
			E	52(22.13)	28(11.91)	

[0137] 注:A:7~8小时、B:6~7小时、C:5~6小时、D:3~5小时、E:<3小时

[0138] 8、治疗前后睡眠维持情况的变化

[0139] 结果见表8。

[0140] 表8治疗前后睡眠维持情况的变化[例(%)]

[0142]	分组	例数	觉醒次数	治疗前	治疗 12 周	P
	安慰剂组	163	0	6(3.68)	10(6.13)	0.062
			1	15(9.20)	20(12.27)	
			2	41(25.15)	48(29.45)	
			3	44(26.99)	39(23.93)	
			≥4	57(34.97)	46(28.22)	
	治疗组	235	0	10(4.26)	28(11.91)	<0.001
			1	23(9.79)	75(31.91)	
			2	41(17.45)	100(42.55)	
			3	86(36.60)	18(7.66)	
			≥4	75(31.91)	14(5.96)	

[0143] 9、治疗前后日间功能情况的变化

[0144] 结果见表9。

[0145] 表9治疗前后日间功能情况的变化[例(%)]

[0146]	分组	例数		治疗前	治疗 12 周	P
	安慰剂组	163	A	3(1.84)	5(3.07)	0.255
			B	26(15.95)	30(18.40)	
			C	42(25.77)	45(27.61)	
			D	53(32.52)	50(30.67)	
			E	39(23.93)	33(20.25)	
	治疗组	235	A	8(3.40)	34(14.47)	<0.001
			B	35(14.89)	102(43.40)	
			C	54(22.98)	77(32.77)	
			D	98(41.70)	12(5.11)	
			E	40(17.02)	10(4.26)	

[0147] 注:A:感觉很好、B:感觉较好、C:感觉尚可、D:感觉不好、E:感觉很不好10、治疗前后RBDQ-HK评分

[0148] 结果见表10。

[0149] 表10治疗前后RBDQ-HK评分改善情况

	项目	组别	治疗前	治疗 12 周	$Wald\chi^2$	P 值
[0150]	RBDQ-HK 总分	治疗组	22.52±11.66	18.81±9.37	18.612	0.003
		安慰剂组	23.78±13.09	21.03±10.21	9.502	0.094

[0151] 以上结果表明,西医治疗基础上加本发明提供的中药组合物在改善运动症状的基础上,可以有效缩短睡眠潜伏期、延长睡眠时长、减少夜间觉醒次数、改善日间功能,调节胃肠道功能紊乱和体温调节功能紊乱等非运动症状,能够有效改善帕金森病昼夜节律紊乱,且疗效优于比对照组。同时,对于运动症状也有不同程度的改善。可见,中药组合物对帕金森病昼夜节律紊乱改善的疗效呈现多层次多角度,且无明显不良反应,安全性高,值得临床应用。

[0152] 需要说明的是,本发明权利要求书中涉及数值范围时,应理解为每个数值范围的两个端点以及两个端点之间任何一个数值均可选用,为了防止赘述,本发明描述了优选的实施例。

[0153] 尽管已描述了本发明的优选实施例,但本领域内的技术人员一旦得知了基本创造性概念,则可对这些实施例作出另外的变更和修改。所以,所附权利要求意欲解释为包括优选实施例以及落入本发明范围的所有变更和修改。

[0154] 显然,本领域的技术人员可以对本发明进行各种改动和变型而不脱离本发明的精神和范围。这样,倘若本发明的这些修改和变型属于本发明权利要求及其等同技术的范围之内,则本发明也意图包含这些改动和变型在内。