

# 中医干预帕金森病睡眠障碍的临床进展

常文<sup>1</sup>, 梁静涛<sup>2\*</sup>, 邓鑫敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

<sup>2</sup>成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2023年8月6日; 录用日期: 2023年10月6日; 发布日期: 2023年10月18日

## 摘要

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是一种多发于中老年人的神经系统变性疾病, 临床常见以运动迟缓、静止性震颤、肌强直为主的运动症状, 还可见睡眠障碍、便秘、体位性低血压、精神和认知障碍等非运动症状; 目前西医在改善PD非运动症状的效果不佳, 中医药特色疗法在这一方面则具有一定的优势。本文就近几年关于帕金森病睡眠障碍(Parkinson Disease with Sleep Disorders, PDSD)的中医药特色治疗研究进展做一综述。

## 关键词

帕金森病, 中医药, 睡眠障碍, 综述

# Clinical Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention for Sleep Disorders in Parkinson's Disease

Wen Chang<sup>1</sup>, Jingtao Liang<sup>2\*</sup>, Xinmin Deng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>Department of Neurology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Aug. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 18<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disease that commonly occurs in middle-aged and elderly people. Clinically, the common motor symptoms are bradykinesia, resting tremor, myo-

\*通讯作者。

tonia, and non-motor symptoms such as sleep disorders, constipation, orthostatic hypotension, and mental and cognitive disorders can also be seen. At present, the effect of Western medicine on improving the non-motor symptoms of PD is not good, and the characteristic therapy of traditional Chinese medicine has certain advantages in this aspect. This article reviews the research on the characteristics of traditional Chinese medicine treatment of Parkinson's Disease with Sleep Disorders (PDSO) in recent years.

## Keywords

Parkinson's Disease, Traditional Chinese Medicine, Sleep Disorders, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

帕金森病(Parkinson Disease, PD), 又名震颤麻痹(paralysis agitans), 是一种常见于中老年的神经系统变性疾病,其典型的病理特征是黑质——纹状体多巴胺能神经元变性死亡和路易小体形成[1]。运动迟缓、静止性震颤、肌强直是最常见的临床运动症状,非运动症状包括睡眠障碍、便秘、排尿异常、多汗、体位性低血压、流涎及性功能障碍等自主神经功能障碍和精神认知障[2],其中帕金森病睡眠障碍(Parkinson Disease with Sleep Disorders, PDSO)最为常见,其发病率达65%~95% [3],且睡眠障碍与PD的发生存在相互因果联系,诸如PD患者长期服用拟多巴胺类药物可能会导致睡眠障碍,而睡眠障碍引起脑组织氧合受损、神经炎性等进一步加重PD的风险[4] [5]。有研究表明部分PD患者非运动症状会比运动症状出现得早,有时长达5年[6],据统计95%的PD患者嗅觉功能减退症状早于其运动症状的发生[7],以至于部分患者最先是因非运动症状来就诊而漏诊,且非运动症状后期会严重影响患者的生活质量[8]。目前西医针对PDSO的睡眠辅助药物多采用非苯二氮卓类药、苯二氮卓类及三环类抗抑郁药,郑海华等[9]研究表明,右佐匹克隆作为非苯二氮卓类药,具有催眠、镇静、抗焦虑等效果,是目前PDSO常用药物之一。但有相关研究报道PD患者长期使用睡眠辅助药物易出现认知障碍、日间嗜睡等副作用[10] [11]。相比之下,中医药特色疗法在治疗PD非运动症状方面则具有一定优势,除了能有效改善睡眠问题,还具有无毒副作用、抗焦虑抑郁等优势,在一定程度上能减慢PD疾病的进展,提高患者生活质量。本文现将近年来中医药特色疗法治疗PDSO的研究进展做一综述。

## 2. 病因病机

帕金森病在中医属于“颤证”范畴,“颤证”亦称“振掉”、“颤振”、“震颤”,是以头部或肢体摇动颤抖,不能自制为主要临床表现的一种病证。有关颤证记载在内经已有描述,如《素问·至真要大论》曰:“诸风掉眩,皆属于肝”,“掉”即颤振之义,指出病位属肝;《灵枢·本神》中提到:“肝藏血而主筋,肝气虚则恐惧,实则怒,怒则气上而筋急,恐则气下而筋弛。”指出了肝血、肝气对筋脉的影响,肝血不足或肝气亏虚导致筋脉失养而见颤证。《素问·脉要精微论》中又云:“骨者髓之府,不能久立,行则振掉,骨将惫矣”,指出了病变与“髓”相关,肾主骨生髓,肾精依赖肝血的滋养,肝血的化生有赖于肾精的气化,肝肾阴阳相互滋生,相互制约,肾虚肝木亏,宗脉失于濡养,盖水不涵木,虚风内动,渐成颤证。《素问·玉机真脏论》载:“脾胃者,五脏六腑之海,气血之源……其华在四肢,其变见于色。”再次强调脾胃的功能与四肢紧密相连,脾胃强盛推动气血运行以滋养四肢肌肉,使其强

健有力，脾胃虚弱则肌肉失养故见颤。

总的来说，本病病位在筋脉，与肝、脾、肾等关系密切，主要病机为肝风内动，筋脉失养，病理性质总属本虚标实，病理因素为风、火、痰、瘀[12]。

睡眠障碍在中医归属于“不寐”的范畴。《灵枢·寒热病》中总结失眠的主要病机——“阳入阴，阴出阳……阳气盛则瞑目，阴气盛则瞑目。”指出阴阳调和是保障正常睡眠的基础，阳气盛盛行于外则醒，阴气盛藏于内则眠，阴阳不调则致失眠。《灵枢·本神》载：“肝藏血，血舍魂”，指出不寐与肝相关，肝血不足，魂不守舍，则致不寐。《素问·逆调论》又载：“阳明者胃脉也，胃者，六腑之海，其气亦下行，阳明逆，不得从其道，故不得卧也。下经曰‘胃不和则卧不安’，此之谓也。”，强调不寐与脾胃的关系密切；然《冯氏锦囊秘录·卷十二》又云：“是以壮年肾阴强盛，则睡熟而长，老年阴气衰弱，则睡轻而短”提及不寐又与肾阴盛衰相关。结合历代医家总结的经验，由此可见不寐病性属本虚标实，病机为阴阳失调，病变脏腑主要涉及到肝、脾、肾脏。

综上可知，颤证与不寐二者病变均涉及到肝、脾、肾三脏，病性总属本虚标实，故治法有异曲同工之妙。

### 3. 临床治疗

#### 3.1. 中药治疗

##### 3.1.1. 肝肾论治

肝主疏泄，调畅气机，肝气不舒，气机不调，阳气不能藏于内，则致不寐；另“肝藏血，血舍魂”，肝血不足，魂不守舍，则致不寐；又“肾者，主骨生髓，上荣于脑”，髓海空虚，日久则气血更虚，致神失所养故见不寐。治法当以滋肝补肾或补肾活血。为了探讨龟鹿二仙汤加减方对 PDSS 的治疗效果，霍绮雯等[8][13]将 160 例肝肾亏虚型 PDSS 患者随机分为两组，一组给予基础治疗和艾司唑仑，另一组在此基础上加服龟鹿二仙汤加减方(含龟甲 30 g、鹿茸 10 g、党参 15 g、枸杞 10 g、川牛膝 30 g 等)，经过 8 周的治疗，发现后者的总有效率显著高于前者( $P < 0.01$ )，并且其 ESS 评分较前者明显降低( $P < 0.05$ )，而 PDSS 评分较前者明显升高( $P < 0.05$ )。李敏等[14]将 120 例 PD 患者随机分成治疗组 60 例和安慰剂对照组 60 例，两组均予以美多芭等西药基础治疗，治疗组服用加用补肾活血中药，对照组加用安慰剂，治疗 9 个月后，治疗组患者的 PDSS 评分较对照组显著下降( $P < 0.01$ )，说明肾活血中药用于改善 PD 患者睡眠质量具有疗效稳定、不易反弹的优点。宋亮等[15]将 80 例非运动症状的肝肾阴虚型 PD 患者随机分为对照组与观察组各 40 例，对照组予多巴丝肼片，观察组在对照组用药基础上加用止颤汤(含天门冬、玄参、山茱萸、龟甲、地龙各 15 g，丹参、牡蛎、龙骨各 30 g，胆南星、僵蚕、川芎、天麻各 10 g，蝉蜕 6 g，蜈蚣 1 条、全蝎 3 g)，治疗 3 个月后使用帕金森病非运动症状问卷表(NMSQuest)进行疗效评估，观察组治疗总有效率 82.50%明显高于对照组 62.50% ( $P < 0.05$ )，说明止颤汤联合多巴丝肼片能明显改善肝肾阴虚型 PD 患者的非运动症状。吴春岚等[16]将 76 例早中期帕金森病睡眠障碍患者随机分为对照组 39 例以及治疗组 37 例，对照组予以除多巴胺受体激动剂以外的西药开放性治疗，治疗组在对照组用药基础上加用安神止颤方(酸枣仁、夜交藤、郁金、景天三七、姜黄等)，治疗 6 周后，治疗组在 PD 睡眠量表(PDSS)评分以及加速度记录仪参数解析(包括睡眠效率(SE)、入睡延迟时间(SL)与最低 5 h 活动量(L5))均较对照组有明显改善( $P < 0.05$ )。

##### 3.1.2. 脑神论治

脑为元神之首，“诸髓者，皆属于脑……诸血者，皆属于心”，心主神明主血脉，若心脑失养，则神无所归而不寐，故治当养心充脑。潘卫东等[17]采用双盲设计将 51 例存在睡眠障碍的 PD 患者随机分

为治疗组( $n = 26$ )和安慰剂组( $n = 25$ ), 两组均予以常规西药治疗, 治疗组加服养血清脑颗粒, 安慰剂组加服安慰剂, 治疗 12 周后进行疗效评估, 结果显示治疗组患者日常活动与生理节律(DP-BR)、SL、SE 以及 L5 的变化较治疗前明显改善(均  $P < 0.05$ ), 而安慰剂组无改善。潘先芳等[18]亦对养血清脑颗粒对 PD 患者日间过度嗜睡状态的疗效进行临床观察, 其将 90 例存在日间过度嗜睡状态的 PD 患者随机分为治疗组( $n = 45$ )和对照组( $n = 45$ ), 对照组予以西药基础治疗, 治疗组在对照组基础上加用养血清脑颗粒, 研究结果显示治疗前、治疗后 4 周、8 周、12 周治疗组患者日间嗜睡状态较治疗前显著改善( $P < 0.05$ ), 而安慰剂组患者无明显改善。两项临床观察研究表明养血清脑颗粒改善 PD 能够患者的睡眠症状, 疗效确切。

### 3.2. 针灸治疗

睡眠障碍是帕金森病(PD)的常见并发症, 包括失眠、白天嗜睡、快速动眼睡眠行为障碍等。这些睡眠障碍的发生率高达 50%, 尤其是在 PD 的晚期[19]。导致睡眠障碍的原因可能有多种, 例如 PD 导致的多巴胺能神经元退行性变化, 影响了脑内控制睡眠的结构, 如蓝斑、中缝核等; 或者是 PD 患者长期使用大剂量的多巴胺能药物, 引起药物性睡眠障碍等[20]。针灸作为一种传统的中医疗法, 已经被发现对 PD 的睡眠障碍有明显的治疗效果[21], 在一项涉及 20 名 PDS D 患者研究中, 大约有 85% 的 PD 患者在接受了针灸治疗后睡眠障碍得到改善[22]; 另外一项纳入 57 名帕金森病睡眠障碍患者研究中, 分别随机接受针刺治疗和假针刺治疗, 最后发现针刺组的睡眠质量如睡眠效率、总睡眠时间等得到显著改善[23]。其机制可能涉及增加神经递质的水平、促进神经营养因子的释放、抑制神经细胞的凋亡和氧化应激、增强神经突触的可塑性和调节基底神经节回路的功能[24] [25]。针灸不仅可以改善 PD 患者的睡眠质量, 还可以对 PD 的运动症状和非运动症状有所帮助, 可以在一定程度上对当前指南推荐的药物治疗进行替代补充, 从而提高患者的生活质量[22]。

张京峰等观察 54 例 PD 患者睡眠障碍, 对照组予抗帕金森病常规口服药, 治疗组在对照组的基础上合用神阙穴隔药灸(将麝香末约 0.02 g 纳入脐中, 再取其科室研制的炼脐接寿散[制乳没、人参、猪苓、萆拔、续断、厚朴、两头尖, 按 1:0.5:0.5:1:1:1:0.5 配制]填满脐孔, 用艾炷[艾炷底盘直径与面圈内径相同, 约 1.2 cm, 高约 1.5 cm]施灸 20 壮)治疗 2 个月, 结果显示治疗组疗效明显优于对照组( $P < 0.01$ )。Shulman LM 等[26]的研究发现 85% PD 患者接受针灸治疗后有较好的睡眠改善。黄娜等[27]将伴有失眠症状的 PD 患者 40 例, 随机分为对照组和治疗组, 两组患者均予美多巴治疗, 治疗组患者联合应用方氏头针, 治疗四周后进行疗效评估, 结果显示, 治疗组 UPDRS 和 PSQI 评分均显著低于对照组( $P < 0.05$ ), 且治疗组睡眠症状改善的有效率为 95%, 显著高于对照组( $P < 0.05$ )。此外, 尚有在动物实验研究表明针刺可增加下丘脑神经元中的 GABA 水平和升高 GABA(A)受体的表达能力从而调整睡眠[28]。

综上所述, 针灸治疗 PDS D 具有较好的疗效。针灸作为传统医学特色疗法之一, 在一定程度上比中药具有绿色安全、时长短、疗效快、无不良反应和双向调节的优势, 故而越来越被广大患者接受和喜爱。目前针灸治疗失眠的有效性已得到了普遍的认可[29] [30] [31], 而由于目前样本量太小, 针灸治疗 PDS D 的临床观察不够全面不具代表性, 因而针灸对 PD 睡眠障碍的研究仍需不断地拓展。

### 4. 结语

PD 患者睡眠障碍发生率较高, 严重影响了患者的生活质量, 且部分 PD 患者非运动症状出现时间早于运动症状, 甚至可能会加重运动症状, 所以提早重视 PD 患者非运动症状并及时治疗是很有必要的, 且有利于提高患者的生活质量。目前普遍采用的仍是西医的药物对症治疗, 但其存在药物副作用、药物依赖性、维持时间短等缺点。相比之下, 中医治疗善从整体观、辨证论治等角度着手, 且中药治疗因其绿色安全、作用时间久、无药物依赖性的优势, 有着广阔的研究前景。虽然中药治疗尚且取得了较好的



认可, 但针灸治疗由于目前样本量小、大量临床试验中缺乏统一的观察指标等, 针灸治疗 PD 睡眠障碍的疗效得不到公认的认可。因此, 针灸治疗 PD 睡眠障碍有待进一步研究和探讨, 也将会是未来研究的热点。

## 参考文献

- [1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] Witjas, T., Kaphan, E. and Azulay, J.P. (2007) Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Revue Neurologique*, **163**, 846-850. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(07\)91470-8](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)91470-8)
- [3] Maartje, L., Willemijn, C. and Joy, L. (2012) Recognition and Diagnosis of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **259**, 2031-2040. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6505-7>
- [4] Thangaleela, S., Sivamaruthi, B.S., Kesika, P., Mariappan, S., Rashmi, S., Choeisoongnern, T., Sittiprapaporn, P. and Chaayasut, C. (2023) Neurological Insights into Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, **13**, Article 1202. <https://doi.org/10.3390/brainsci13081202>
- [5] Bohnen, N.I. and Hu, M.T.M. (2019) Sleep Disturbance as Potential Risk and Progression Factor for Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **9**, 603-614. <https://doi.org/10.3233/JPD-191627>
- [6] Poirier, A.A., Aubé, B., Côté, M., Morin, N., Di Paolo, T. and Soulet, D. (2016) Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments. *Parkinson's Disease*, **2016**, Article ID: 6762528. <https://doi.org/10.1155/2016/6762528>
- [7] Avanipully, J.N., Thekkekkara, D., Sahyadri, M., Parihar, V.K. and Manjula, S.N. (2022) The Role of Olfactory System in the Etiogenesis of Parkinson's Diseases: An Overview. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, **13**, 31-39. <https://doi.org/10.1177/0976500X221085802>
- [8] Schapira, A.H.V., Chaudhuri, K.R. and Jenner, P. (2017) Non-Motor Features of Parkinson Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **18**, 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- [9] 郑海华, 贝宁, 唐秋凤, 等. 盐酸普拉克索配合高压氧舱治疗对帕金森睡眠障碍患者-GABA、Glu 的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(3): 116-120.
- [10] Seppik, D., Coelho, M., et al. (2011) Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **26**, 42-80.
- [11] Zesiewicz, T.A., Sullivan, K.L., Arnulf, L., et al. (2010) Practice Parameter: Treatment of Non-Motor Symptoms of Parkinson Diseases: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **74**, 924-931. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d55f24>
- [12] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 第 10 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- [13] 霍绮雯, 谭峰. 龟鹿二仙汤加减方治疗肝肾亏虚型帕金森病睡眠障碍的临床研究[J]. 北方药学, 2016, 13(5): 196.
- [14] 李敏, 杨明会, 李绍旦, 等. 补肾活血颗粒对帕金森病患者睡眠质量的影响[J]. 中药材, 2011, 34(9): 1473-1477.
- [15] 宋亮, 巩守刚, 郭建芳. 止颤汤联合多巴丝肼片治疗肝肾阴虚型帕金森病非运动症状的临床价值研究[J]. 当代医学, 2017, 23(1): 87-88.
- [16] 吴春岚, 潘卫东, 李国研. 量化评价中药对帕金森病睡眠障碍疗效的研究[J]. 陕西中医, 2012, 33(1): 35-38.
- [17] 潘卫东, 刘云, 郭仲, 等. 养血清脑颗粒改善帕金森病睡眠障碍疗效评价[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(4): 38-41.
- [18] 潘先芳, 王庆松, 肖莉, 等. 养血清脑颗粒改善帕金森病患者日间过度嗜睡状态的临床疗效观察[J]. 中风与神经疾病, 2014, 31(3): 263-264.
- [19] Bonnet, A.M., Jutras, M.F., Czernecki, V., et al. (2012) Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease*, **2012**, Article ID: 198316. <https://doi.org/10.1155/2012/198316>
- [20] Diederich, N.J., Paolini, V. and Vaillant, M. (2009) Slow Wave Sleep and Dopaminergic Treatment in Parkinson's Disease: A Polysomnographic Study. *Acta Neurologica Scandinavica*, **120**, 308-313. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01167.x>
- [21] Lee, S.H. and Lim, S. (2017) Clinical Effectiveness of Acupuncture on Parkinson Disease: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, e5836. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005836>
- [22] Zeng, B.Y. and Zhao, K. (2016) Effect of Acupuncture on the Motor and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease—A Review of Clinical Studies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **22**, 333-341. <https://doi.org/10.1111/cns.12507>

- 
- [23] Li, L.H., Jin, X.Q., Cong, W.J., *et al.* (2022) Acupuncture in the Treatment of Parkinson's Disease with Sleep Disorders and Dose Response. *Biomed Research International*, **2022**, Article ID: 7403627. <https://doi.org/10.1155/2022/7403627>
- [24] Zeng, B.Y., Salvage, S. and Jenner, P. (2013) Current Development of Acupuncture Research in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, **111**, 141-158. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411545-3.00007-9>
- [25] Chae, Y., Chang, D.S., Lee, S.H., *et al.* (2013) Inserting Needles into the Body: A Meta-Analysis of Brain Activity Associated with Acupuncture Needle Stimulation. *The Journal of Pain*, **14**, 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.011>
- [26] Shulman, L.M., Wen, X., Weiner, W.J., *et al.* (2002) Acupuncture Therapy for the Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **17**, 799-802. <https://doi.org/10.1002/mds.10134>
- [27] 黄娜, 黄琳娜, 安军明. 方氏头针治疗帕金森病失眠症临床疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(3): 348-349.
- [28] Zhou, Y.L., Gao, X.Y., Wang, P.Y., *et al.* (2012) Effect of Acupuncture at Different Acupoints on Expression of Hypothalamic GABA and GABA (A) Receptor Proteins in Insomnia Rats. *Acupuncture Research*, **37**, 302-307.
- [29] 彭琳. 针灸治疗失眠的临床研究[J]. 生物技术世界, 2016(5): 233-233.
- [30] 刘学农, 胡蓉. 针灸治疗失眠的现状[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(7): 68-70.
- [31] 胡瑞先, 赵华. 近十年针灸治疗失眠的临床研究概况[J]. 新疆中医药, 2016, 34(3): 95-97.