

何建成教授治疗帕金森病睡眠障碍经验

王利, 张建英, 徐鹏恒, 何建成
(上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 睡眠障碍是帕金森病最常见的非运动症状之一,严重影响帕金森病患者的生活质量。着重介绍何建成教授治疗帕金森病睡眠障碍的思路与经验:主抓病理因素(痰滞、虚损、风火、痰热、毒邪)辨证治疗;以及总结了何教授的处方用药特点。何建成教授临床治疗帕金森病睡眠障碍不拘泥于西医的诊断及复杂的临床表现,临床证擅长紧扣着中医病理因素辨证论治,能准确抓住主要矛盾,临床效果显著。

关键词: 帕金森病睡眠障碍; 中医治疗; 病理因素; 临床经验

中图分类号: R742.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2018)08-0960-03

HE Jiancheng's Experience in Treating Sleep Disorder in Parkinson's Disease

WANG Li, ZHANG Jianying, XU Pengheng, HE Jiancheng
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Sleep disorder is one of the most common non-motor symptoms of Parkinson's disease, which seriously affects the quality of life of patients with Parkinson's disease. This article focuses on the ideas and experience of Professor HE Jiancheng in the treatment of sleep disorder with Parkinson's disease: mainly grasping the pathological factors (stasis, wasting, wind and fire, phlegm, toxin) differentiation treatment; summing up Professor HE's medication characteristics. Professor HE Jiancheng does not rigidly adhere to the diagnosis of Western medicine and complex clinical manifestations, closely links to the pathological factors of traditional Chinese medicine syndrome differentiation, and accurately grasps the main contradiction. The clinical effect is remarkable.

Key words: sleep disorder with Parkinson's disease; Chinese medicine treatment; pathological factors; clinical experience

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病,在65岁以上人群中发病率为1%~2%^[1]。典型的临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、及姿势步态异常等运动症状(Motor symptoms, MS)。除上述运动症状外,大多数患者还存在不同程度的非运动症状(Non-motor symptoms, NMS),如睡眠障碍、便秘、精神障碍、感觉异常和自主神经功能紊乱等。其中睡眠障碍是最常见的非运动症状,发生率在60%~98%^[2-3],甚至可表现为帕金森病的首发症状^[4]。而阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)以及快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)是PD两种常见的睡眠障碍^[5]。有资料表明,所有PD患者在疾病过程中,均会经历睡眠障碍^[6],严重影响了患者的生活质量。张红等^[7]分析了不同睡眠障碍类型患者对其本身的生活质量的影响。研究结果显示,伴有睡眠障碍的PD患者PDQ-39评分明显高于不伴有睡眠障碍的PD患者($P < 0.05$),而且在各类睡眠障碍中,失眠为影响PD患者生活质量的最强的预测因子。

现代医学临床治疗大致可以分为综合干预和药物治疗。但是西药治疗会造成患者的药物依赖性,并且伴随诸多的药物不良反应,限制了其在临床上的广泛应用。因此寻求早期干预治疗措施,以延缓PD睡眠障碍的进展,尤为

重要。

上海中医药大学博士研究生导师何建成教授,临床善于用传统中医方法诊治心脑血管疾病,对于帕金森病、冠心病、充血性心力衰竭等的治疗犹有独到之处。笔者跟师学习三年,见证了吾师治疗帕金森病睡眠障碍的大量显效病例。今结合帕金森病睡眠障碍的病因病理及临床特征,介绍何建成教授治疗帕金森病睡眠障碍的思路与经验,以供临床参考。

1 帕金森病睡眠障碍的病因病理

PD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。中医典籍中,并无PD之名,根据其临床特点及发病规律,属于中医“颤证”范畴。又称“振掉”及“颤振”。《素问·至真要大论》曰“诸风掉眩,皆属于肝”;“诸寒收引,皆属于肾”。经云“人年四十而阴气自半矣”,肝肾阴虚,肝风内动;或由于患者先天禀赋不足,或七情所伤,或外感毒邪等因素,伤及肝、脾、肾、脑髓,则脑髓受损,脑窍失用,筋脉失养所致。其病在筋脉,与肝、肾、脾等脏关系密切,病机为肝风内动,筋脉失养,病理性质为本虚标实,病理因素为风、火、痰、瘀^[8]。

PD睡眠障碍,可分为失眠、异态睡眠、觉醒障碍、睡眠相关运动障碍、睡眠相关呼吸障碍,中医学统属“不寐”范畴,主要表现为睡眠时间、深度的不足,轻者入睡困难,或寐而不酣,时寐时醒,或醒后不能再寐,重则彻夜不寐^[9],其病位在心,与肝、脾、肾相关。基本病机为心神失养。中医对失眠的发病机制自古就有较丰富的研究,比如从肝肾、气

基金项目:上海市卫生局中医药科研基金项目(2012J009A)

作者简介:王利(1987-),女,安徽临泉人,博士研究生,博士,研究方向:中医证候、心脑血管方面研究。

血阴阳、脑神论等^[10]。

吾师精通中医学理论,汇及现代医家临证认识,并结合自己的临床实践,认为帕金森病是一个病因繁多且病机复杂的多病因、多病机参与的难治病^[11-12]。同时,患者长期应用左旋多巴等西药制剂,其“毒”之累加也可使本病病情加重。病理性质属本虚标实,本虚为肝脾肾亏损,脏腑功能失调;标实为风、痰、瘀、毒互结,蕴塞脑窍所致。吾师强调,对于久病患者,尤应重视“毒”邪为患^[13]。这一观点得到现代医学众多研究的验证。

研究推测,PD患者出现失眠的症状与使用药物的种类及剂量相关。郭配等^[14]概述了目前常用的几种治疗方法,包括药物治疗(如临床小剂量的普拉克索、左旋多巴、多巴胺受体激动剂及β受体激动剂等)、靶向治疗、运动疗法等。一项针对124名亚洲人进行的病例对照研究发现PD患者睡眠时间减少与左旋多巴的剂量增加呈正相关^[15]。Zhang等^[16]根据是否用药将816例PD患者分为治疗组和非治疗组,结果治疗组有睡眠障碍的患者比例(75.5%)明显高于非治疗组(59.2%)。

对帕金森病睡眠障碍的病因病机各家观点不一,吾师认为,其既是患者脏腑功能失调所致,亦可能与帕金森病本身有关(如帕金森病患者严重的肢体强直、拘急等运动症状、情绪焦虑等非运动症状,都可能导致患者出现睡眠障碍)。

目前帕金森病引起睡眠障碍的机制尚不清楚,黑质多巴胺能神经元丢失、变性,致脑内神经递质失衡,是引起睡眠障碍的生化基础(影响睡眠-觉醒周期的调节)。陈书娟等^[17]概述了不同种类的睡眠障碍的临床表现,以及对应的影响因素或者发病的机制,以此为临床或者为今后本领域内的研究工作打下基础。有文献报道^[18]不同亚型的睡眠障碍也存在差异,强直少动型PD患者睡眠障碍的发生率及严重程度均明显高于震颤型。辛华栋等^[19]采用统一帕金森病评定量表(UPDRS)、改良Hoehn-Yahr分期、帕金森病睡眠量表(PDSS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、ESS及简易智能精神状态检查量表(MMSE)对PD患者病情及睡眠情况进行评定,结论PD患者睡眠障碍的发生率较高,其中以入睡困难和睡眠维持障碍最常见,并受年龄因素、抑郁以及患者的认知状态等因素影响,与H-Y分期无关。以上研究报道与吾师的理论观点不谋而合。

2 何建成教授治疗帕金森病睡眠障碍

吾师认为,对于PD睡眠障碍的临床治疗,应辨证为主,辨病、辨症为辅,三位一体,综合施治,方能效果满意而持久。辨证是辨当前的证型,主要是抓病理因素辨证;辨病是要考虑PD本身的情况,与其他病所致睡眠障碍并非相同;辨症是要考虑看似与PD睡眠无关的症状是否对失眠有影响,如PD患者肢体不适,则难以安寐。

2.1 分型论治 (1)肝肾不足,肝阳上亢,主抓“风、火”:何教授认为,帕金森病早期,患者多属于肝肾阴虚,虚风内动,病理因素主抓“风、火”。何梦瑶在《医编》中谓“颤,摇也。振,振动也,亦风火摇撼之象,由水虚而然”。症状可见失眠,夜间尖叫,肢体震动明显,眩晕耳鸣,腰膝酸软,面赤烦躁,容易激动,心情紧张时颤动加重,伴有肢体麻木,口苦而干,语言欠清,大便干,舌质红,苔黄厚腻,脉弦。此类患者多属于肝郁阳亢,化火生风,扰动筋脉,内扰心神而失眠。辨证抓住“风、火”,用天麻钩藤饮合镇肝熄风汤加减治疗。药可选:天麻15g,钩藤(后)15g,香附10g,生栀子10g,黄芩10g,石决明(先)20g,生龙骨(先)15g,生牡蛎

(先)15g,生地黄30g,枳壳10g,当归10g,白芍20g,酸枣仁15g,柏子仁20g,僵蚕10g,全蝎6g,川牛膝15g,怀牛膝15g。临床加减治疗效果显著。

(2)痰热上扰,胃失和降,主抓“痰、热”:何教授认为,帕金森病早期、中期患者多见痰热上扰,胃失和降,主抓“痰、热”。临证可见患者夜寐不实,寐中不自主四肢挥动、拳打脚踢,头摇不止,肢体震动,手不能持物,头晕目眩,胸脘痞闷,口苦口黏,甚则口吐痰涎。舌体胖大,有齿痕,舌质红,苔黄腻,脉弦滑数。此类患者多属于痰热内蕴,热极生风,筋脉失养,内扰心神而失眠。辨证抓住“痰、热”,用导痰汤合羚角钩藤汤加减治疗。药可选:钩藤(后)15g,胆南星10g,竹茹15g,半夏10g,黄芩10g,川贝母10g,菊花10g,天麻15g,生地黄30g,当归10g,白芍20g,石菖蒲10g,远志15g,珍珠母(先)30g,石决明(先煎)20g,酸枣仁15g,地龙10g。

(3)气血亏虚,髓海不足,主抓“虚损”:吾师何建成教授多年临证经验认为,气血亏虚,髓海不足是帕金森病晚期患者的主要病理特点,随着疾病标本消长变化,病情进一步发展,诸虚的表现突出,导致阴阳两虚,患者出现失眠,早醒,头摇肢颤,腰膝酸软,眩晕,耳鸣,表情淡漠,神疲乏力,动则气短,心悸健忘,舌体胖大,舌质淡红,苔薄白,脉沉细弱或细数。清代·高鼓峰在《医宗已任编》谓“大抵气血俱虚,不能荣养筋骨,故为之振摇,而不能主持也”。此类患者属于气血两虚,筋脉、脑髓失养,辨证抓住“虚损”,用龟鹿二仙膏或人参养荣汤加减合大定风珠加减治疗。药可选:炙黄芪30g,熟地黄30g,枳壳10g,当归10g,白芍20g,麦冬15g,五味子15g,珍珠母(先)30g,鳖甲(先)15g,杜仲20g,川牛膝15g,怀牛膝15g。兼有血瘀者,可加水蛭粉、三七粉等。

(4)初病在经,久病入络,主抓“瘀滞”:帕金森病中期、晚期患者,多见失眠,夜间觉醒次数多,头痛,上肢不自主震颤,痛处较固定,刺痛为主,夜晚尤甚,舌质黯或黯紫,脉弦涩或弦细。此类患者病程较久,致使久病入络,络脉瘀阻,失眠,头痛等。《灵枢·邪客》云“邪气恶血,固不得住留,住留则伤筋络骨节,机关不得屈伸,故病挛矣”。吾师指出,当根据舌、症、脉的特点,辨证抓住“瘀滞”,用通窍活血汤合大定风珠加减治疗。药可选:生地黄30g,柴胡10g,枳壳10g,麦冬15g,五味子15g,川芎10g,桃仁10g,延胡索15g,生牡蛎(先煎)15g,鳖甲(先煎)15g,白芷10g,细辛3g,杜仲20g,川牛膝15g,怀牛膝15g,水蛭粉(冲)3g。由于此证多伴有气滞的表现,临证时可合用柴胡疏肝散。

2.2 处方用药特点 (1)注重调肝,兼顾脾胃《内经》曰:“胃不和则卧不安”。《类证治裁·不寐》提出“脾血亏虚,经年不寐”。《普济本事方》谓“平人肝不受邪,故卧则魂归于肝,神静而得寐。今肝有邪,魂不得归,是以卧则魂扬若离体也”,认为肝经血虚,魂不守舍,心神不安是不寐的主要病机,强调从肝而治。《证治要诀》指出“年高入阳衰不寐”。吾师临床处方用药多兼顾肝脾胃,如方中多用柴胡、苍术、当归、陈皮、枳壳、山楂炭、六神曲、生熟薏苡仁、砂仁、厚朴、炒谷芽、炒白术等疏肝和胃、醒脾健胃的药物。

(2)调理气血,用药讲究剂量,结合药理:失眠的基本病机为心神失养。心主血,藏神。吾师在帕金森病失眠的治疗中十分注重气血的调理,讲究药物剂量和配伍。“气行则血行,气滞则血瘀”,如对气虚较重患者,可加大补气力度,如生黄芪用至60g,并加入理气药,充分做到补而不

滞。另一方面,吾师重视中药的现代药理研究,如酸枣仁有抗焦虑和镇静、抑制中枢神经系统兴奋性、升高脑组织内啡肽和 GABA 受体含量有关^[20]。生山楂有活血化瘀之效果,土鳖虫具有良好的抗凝血、抗缺氧、调节血脂和保护血管内皮细胞等药理作用^[21],三七含有大量的人参皂苷,具有增强人体的新陈代谢和免疫功能的作用^[22]。总之,吾师通过临证和基础研究,在帕金森病失眠的用药上体现出处方要讲究剂量,并结合药理的思路,值得借鉴。

(3) 擅用虫类药:帕金森病临床属于难治性疾病,目前西医临床尚无有效的治疗方法。常规用药有时并不能取得良好的疗效,尤其中晚期患者,症见关节拘急、痉挛、活动不利,尤其影响患者的睡眠质量,此时治疗不仅要考虑患者整体脏腑功能情况,还用考虑帕金森病本身的症状也许就是导致患者失眠的罪魁祸首。吾师还强调,本病勿忘“毒”邪为患。吾师善用搜风止痉之虫类药以去其“毒”,认为“草木不能建功,故必借虫蚁入络搜剔络内久踞之邪”。如运用全蝎、地龙、僵蚕、蝉蜕、乌梢蛇、蜈蚣,其中全蝎镇惊、止痉、止痛;蜈蚣辛温有毒,入肝经,亦具有镇痉、止痛、解毒功能,两药并用,熄风定惊力强。僵蚕、蝉蜕抗惊厥、止痉等。

(4) 适当的饮食、心理调护:帕金森病睡眠障碍则是导致患者生活质量严重下降的主要的非运动症状。患者比较常见情绪低落、悲观、暴饮暴食等,甚至焦虑、抑郁等,严重影响患者的治疗和预后。王雁等^[23]选择 PD 患者组 133 例,对照组是健康者 51 例,用 PSQI、ESS 和多导睡眠图监测 2 组的睡眠情况,认为伴有睡眠障碍的 PD 患者夜间睡眠更严重,更多的伴发疼痛,生活质量更低。国外研究^[24]提示抑郁对 PD 患者的睡眠影响明显,可导致睡眠维持困难,睡眠效率降低。

吾师根据患者的具体情况,嘱咐患者要进食宜清淡,豆制品、鱼虾,富含维生素 E 的食品和水果以及蔬菜。忌高脂饮食;脾虚患者不适合晨起喝水。吾师亦非常注重心理治疗,平时常常鼓励患者参加一些力所能及的户外活动,尤其是晚饭后慢走活动;建议患者多说话,与家人朋友多交流,比如读报等,不仅可以锻炼患者的语言功能,也能梳理患者的情绪;提倡帕金森病失眠患者中药渣泡脚,以改善震颤、失眠,提高运动的协调性,提高生活质量。

3 讨论

近年来,帕金森病的非运动症状受到业内研究者的越来越多的关注,睡眠障碍作为其中最常见的症状,甚至可影响帕金森病患者的运动症状,必须给予足够的重视。吾师何建成教授临床治疗帕金森病睡眠障碍主抓病理因素分型论治“虚损”“风、火”“痰、热”“瘀滞”,用药注重调肝,兼顾脾胃;调理气血,用药讲究剂量,结合药理;擅用虫类药;加之适当的饮食、心理调护等治疗帕金森病睡眠障碍,临床效果满意。

众所周知,帕金森病是慢性进行性的神经系统疾病,现代医学多以多巴胺替代治疗为主要手段,以延缓病情进展,故患者睡眠障碍易反复发作,需要患者长期服药,导致患者依从性差,药物不良反应很多。中医治疗,吾师何建成教授主张应首先针对原发病(PD,睡眠障碍)进行治疗,加之灵活辨证和辨症加减治疗等,可显著提高患者的生活质量。除了中药汤剂治疗外,还应加强情志疏导,嘱患者饮食节制,避免不良情绪刺激,改善帕金森病睡眠障碍患者生活状态。

参考文献

[1] Lin TK, Liou CW, Chen SD, et al. Mitochondrial dysfunction and

biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Chang Gung Med J 2009, 32(6): 589-598.

[2] French IT, Muthusamy KA. A Review of Sleep and Its Disorders in Patients with Parkinson's Disease in Relation to Various Brain Structures[J]. J Front Aging Neurosci 2016(8): 114.

[3] Neikrug AB, Maglione JE, Liu Li, et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease[J]. J Clin Sleep Med 2013, 9(11): 1119-1129.

[4] 熊康平,李洁,毛成洁,等.帕金森病患者客观睡眠障碍的特点[J].中华神经科杂志 2012, 45(6): 377-381.

[5] 马丽婧,傅蕴婷,沈赟,等.帕金森病两种常见睡眠障碍关联性研究[J].中国现代神经疾病杂志 2017, 17(1): 31-38.

[6] Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. Sleep disturbances in Parkinson's Disease[J]. Mov Disord 2010, 25(1): S117-122.

[7] 张红,张勇,卢祖能,等.不同睡眠障碍类型对帕金森病患者生活质量的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(1): 21-24.

[8] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007: 489.

[9] 王永炎,李明富,戴锡孟.中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,1997: 132.

[10] 王娜,唐汝宁,王震宇.帕金森病失眠的中医治疗研究[J].中医临床研究 2014, 33(6): 94-95.

[11] He Jiancheng, Wei Hongchang, Yuan Canxing, et al. Present Situation and Prospects of TCM Treatment of Parkinson's Disease[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine 2004, 24(4): 308.

[12] 何建成.帕金森病的发病机理及中西医结合治疗[J].甘肃中医 2002, 15(5): 7-10.

[13] 何建成.帕金森病中医药治疗的再思考—兼谈“滋肾平肝,活血化瘀,蠲痰散结”是帕金森病的基本治法[J].中医药通报 2005, 4(1): 12-14.

[14] 郭配,张晓韬,李秀华.帕金森病睡眠障碍的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志 2017, 44(3): 332-335.

[15] Yong M-H, Fook-Chong S, Pavanni R, et al. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease[J]. Polysomnographic Studies in Parkinson's Disease, 2011, 6(7): e22511.

[16] Zhang H, Gu ZQ, An Jing, et al. Non-motor symptoms in treated and untreated Chinese patients with early Parkinson's disease. NMS in Treated and Untreated Chinese PD[J]. Tohoku J Exp Med 2014, 232(2): 129-136.

[17] 陈书娟,罗永杰.帕金森病睡眠障碍的临床表现及相关机制研究进展[J].实用医院临床杂志 2017, 14(1): 134-137.

[18] 印红梅,张丽梅.帕金森病不同亚型睡眠质量及相关影响因素[J].中国实用神经疾病杂志 2015, 18(7): 15-17.

[19] 辛华栋.帕金森病患者睡眠障碍的临床特点研究[J].中西医结合心血管病电子杂志 2016, 4(15): 10-12.

[20] 臧印竹,王慧.酸枣仁汤治疗失眠相关研究[J].亚太传统医药 2015, 22(11): 38-39.

[21] 王鹏程,吕文纲.土鳖虫质量控制及药理作用研究进展[J].山东中医杂志 2016, 35(9): 846-848.

[22] 国晶晶,李来来,朱会超,等.三七主要成分及其免疫调节作用的研究进展[J].天津中医药大学学报 2014, 33(2): 119-124.

[23] 王雁,杨月娣,吴惠涓,等.帕金森病患者睡眠的特点及影响因素[J].中华老年心脑血管病杂志 2016, 18(7): 722-725.

[24] Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, et al. Anxiety and expression in patients with Parkinson's disease[J]. Intern Med, 2013, 52(5): 539-545.