

中西医结合辨治帕金森病疾病全周期的理论框架构建

王玉, 梅家宁, 赵红苹, 唐云哲, 韦紫君, 陶晴琼, 韩雪怡, 胡纪元, 张云云*
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

[摘要] 帕金森病(PD)是累及多系统、多递质的复杂神经退行性疾病,由于PD的高度临床异质性,亟需建立全面和长程的中医管理模式。该文初步构建了首辨分期虚实,次辨症状脏腑的PD疾病全周期管理理论框架:基于PD蛋白沉积和递质紊乱的病理生理机制演变,纵向描述前驱期(正盛邪微)、临床早期(正消邪长)和中晚期(邪盛正衰)的3阶段证候特征;通过藏象辨证全面分析PD运动与非运动症状的病因病机,推究与之匹配的治法方药,提出主证、兼证和次证组合的模块化方案;阐释了基于框架下的运动并发症(“变证”)和PD相关的急性高热综合征(“危证”)的中医学内涵空白。该框架体现病证结合、整体恒动的特点,为中医个体化、全程管理PD提供了新的理论和研究思路。

[关键词] 帕金森病; 中医; 中西医结合; 全周期管理; 邪正盛衰; 藏象辨证; 变证; 危证

[中图分类号] R242;R742.5;R256.46 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)10-0270-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252097

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250623.1225.002>

[网络出版日期] 2025-06-23 16:24:40 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Construction of A Conceptual Framework for the Integration of Traditional Chinese and Western Medicine in Evolutionary Syndrome Differentiation and Treatment Across Full-cycle of Parkinson's Disease

WANG Yu, MEI Jianing, ZHAO Hongping, TANG Yunzhe, WEI Zijun, TAO Qinliang,
HAN Xueyi, HU Jiyuan, ZHANG Yunyun*
(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a complex neurodegenerative disease involving multiple systems and neurotransmitters. Due to the high clinical heterogeneity of PD, it is urgent to establish a comprehensive and long-term traditional Chinese medicine (TCM) management model. In this paper, the conceptual framework of full-cycle management of PD is preliminarily constructed: based on the evolution of the pathophysiological mechanisms of protein deposition and neurotransmitter disorder in PD, the three-stage syndrome characteristics of the prodromal stage (predominant healthy Qi with subtle pathogenic factors), the early clinical stage (declining healthy Qi with growing pathogenic factors) and the middle and late stages (overwhelming pathogenic factors with deficient healthy Qi) are longitudinally described. Through the syndrome differentiation of visceral manifestations, the etiology and pathogenesis of PD motor and non-motor symptoms were comprehensively analyzed, while the matching treatment methods and prescriptions were inferred, and the modular scheme of the combining main symptoms, accompanying symptoms and secondary symptoms was proposed. The conceptual gap of TCM regarding motor complications ('variable syndrome') and PD-related hyperpyrexia syndrome ('critical syndrome') was explained. This framework reflects the characteristics of combination of disease and syndrome and overall constant motion, and provides new theories and research ideas for individualized and whole-process management of PD in TCM.

[收稿日期] 2025-04-06

[基金项目] 上海市中医药三年行动计划(上海市“治未病”预防保健服务体系项目)(ZY3-FWMS-1-1001-YY);上海市科学技术委员会项目(21Y31920300)

[第一作者] 王玉,在读博士,主治医师,从事中西医结合防治帕金森病及相关运动障碍疾病的临床与基础研究,E-mail:wangyudark-pigx@foxmail.com

[通信作者] *张云云,博士,主任医师,从事中西医结合防治神经系统疾病的临床与基础研究,Email:zhangyushyy@shutcm.edu.cn

[Keywords] Parkinson's disease; traditional Chinese medicine; integrative medicine; full-cycle management; prosperity-decline of healthy Qi and pathogenic factors; syndrome differentiation based on visceral theory; variable syndrome; critical syndrome

帕金森病(PD)是一种以基底节环路多巴胺(DA)能神经元进行性耗竭和 α -突触核蛋白(α -Syn)异常沉积为核心病理特征的神经变性疾病^[1]。其临床表现包括运动迟缓、肌僵直、震颤等运动特征,还伴有神经精神症状、自主神经功能障碍、睡眠-觉醒障碍、感觉障碍等非运动症状(NMS)^[2]。流行病学调查显示,随着人口老龄化加剧,我国PD患病率持续升高,预计至2030年患者数量将逾500万^[3],对患者、家庭及社会构成日益沉重的负担。然而,目前尚无延缓PD进程的疾病-缓和疗法(DMT)。虽然在临床早期DA能替代疗法(DRT)能缓解运动症状,但常伴胃肠道、睡眠和自主神经等不良反应^[4];长期用药,至中晚期患者均会面临症状波动、异动症、精神行为异常等令治疗掣肘的药物并发症^[5]。此外,PD-NMS不仅发生率高、种类繁多,例如嗅觉减退、便秘或快动眼期睡眠行为障碍(RBD)等NMS甚至可先于运动症状数十年出现,但针对NMS的高质量证据仍十分缺乏^[6]。因此,当前西医针对PD患者的全面、个体化和长程管理面临着严峻的挑战。

中医学有关PD的认识源远流长,历代医家在长期实践中积累了丰富的诊疗经验。现代研究也显示,中医药治疗PD具有“增效、减毒”和潜在神经保护作用等多方面优势^[7]。然而由于中医学流派的各具特色,关于PD的中医病名、病因病机、证候分型和治法方药尚未达成一致。现有研究的局限性主要是①症状谱认识的片面性:部分研究根据运动症状将PD归纳为“颤痉”或“颤拘”,不免落入“震颤”与“僵直”的二元窠臼,未能体现NMS及多系统损害特征^[2,8-9];或聚焦于某一类症状,虽具一定深度,但无法反映疾病的全貌,使整体决策体系愈加冗杂^[10-15]。②病程周期覆盖不足:近年来,国际帕金森和运动障碍协会(MDS)相继制订和更新了PD前驱期(pPD)诊断标准之后,推动了PD早期诊断与干预研究的关口前移^[16-17]。但目前系统性的、覆盖pPD阶段的中医药辨治研究尚属空白,未能充分发挥中医药在早期干预方面的潜力。

为此,本研究在梳理中医典籍,参考国内外研究新进展,并结合长期临证思考的基础上,初步构建了中西医结合视角下的PD疾病全周期理论框架(见增强出版附加材料),旨在为全面、个体化、动态管理PD提供新的理论和研究思路。本框架的构建特征如下:①全面描述PD的自然病程,以时间轴(X轴)和严重程度(Y轴)展示了PD症状谱的纵向演变的分布特征。②辨证思路强调首辨虚实,次辨脏腑。首先,虚实是邪正盛衰的辨证纲领,“虚”指肝、脾、肾等脏腑功能亏虚,与神经元变性等相关;“实”指痰、瘀、毒等中医病理产物,同时包含外界环境毒素、药石之毒及 α -Syn等内生伏毒。其次,根据具体症状分布特征,通过藏象辨证,推究其受累脏腑功能盛衰,建立矩阵式辨证模式,将扶正祛邪作为纲领性治则贯穿始终,根据患者所处阶段和症状谱个体化处以相应的

治法方药。③以常衡变。将中晚期的运动并发症归为“变证”,区别于PD自然病程规律的“常证”;“变证”至极期还可发生“危证”,并阐释了PD相关的急性高热综合征的中医学内涵和辨治思路。

1 pPD的辨治框架

1.1 pPD的症状谱特征概述 pPD是指个体已出现某些NMS和(或)轻微运动体征,在10年内发展为PD的风险极高,但尚未达到PD临床诊断标准的阶段^[18]。pPD是实施早期干预的关键窗口期。依据MDS-pPD研究诊断标准、我国专家共识及相关队列研究^[17-20],此阶段症状谱主要包括①自主神经功能障碍[便秘,直立性低血压(OH)和泌尿生殖系统功能障碍];②感觉障碍(嗅觉减退,视觉障碍);③睡眠-觉醒障碍[RBD,日间过度思睡(EDS)]和④神经精神症状[抑郁、焦虑,主观认知下降(SCD)]。此外,部分个体可能已存在轻微运动体征,但未达到临床阈值,其识别常需借助客观量化评估。

1.2 pPD的病机与证治要点 衰老是发生PD最重要的危险因素^[1],正如《证治准绳·颤振》曰:“此病壮年鲜有,中年以后乃有之,老年尤多。”提示年老精亏,脏气渐衰是发病的重要内因。此阶段肝、脾、肾等脏腑功能开始衰退,气血阴阳调节能力逐渐下降,恰与机体清除异常蛋白减弱、神经修复及能量代谢效率下降等早期分子层面改变相应。然而pPD并非纯粹的虚证。研究证实,在pPD个体的脑脊液和皮肤组织中已可检出 α -Syn病理改变^[21]。呼应了Braak假说关于 α -Syn病理始于嗅球、迷走神经背核,并通过神经元网络播散的观点^[22]。故此阶段亦有邪气初萌,即以 α -Syn为代表的病理蛋白开始蓄积,并伴随神经炎症、氧化应激等早期损伤。整体而言,正气初虚,而邪气未盛,呈“正盛邪微”。基于上述认识,pPD阶段的防治策略应立足于“未病先防,既病防变”。中医治疗重在平调阴阳,延缓疾病发展,组方用药宜补虚而不呆滞,驱邪不伤正,避免过于滋腻或峻猛。由于目前缺乏DMT,西医治疗可采取生活方式干预,比如规律运动和健康饮食。针对NMS可选择相应的对症西药和非药物措施。

1.2.1 pPD自主神经功能障碍 PD便秘表现为排便次数减少,排便费力,粪便干结,排便不尽感或梗阻感等^[23]。其发生与 α -Syn在肠神经系统沉积、迷走神经功能障碍、肠道蠕动减慢、肠道菌群紊乱有关^[24]。便秘病位在脾胃、大肠,与肝、肺、肾功能失调亦相关。新病多实,此阶段便秘多为胃肠积热、腑气不通之“热秘”,或肝脾不和、气机郁滞之“气秘”。热秘治宜泄热润肠、清腑缓下,方选麻仁丸加减;气秘治宜疏肝理脾,顺气导滞,方选六磨汤加减。肺与大肠相表里,临证可配伍紫菀、杏仁等宣降肺气,达到“开上源以利下流”。

OH是pPD常见的自主神经功能障碍表现之一,指患者从卧位转为立位后3 min内,收缩压下降 ≥ 20 mmHg和/或舒张压下降 ≥ 10 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa),可伴头晕、黑矇,

甚至晕厥等灌注不足症状^[25]。PD-OH与外周自主神经去甲肾上腺素(NE)能神经元变性致血管收缩反应减弱有关^[25]。本症病位在脑,亦与心、肝、脾、肾相关。此阶段症状轻微,可在动态血压监测或倾斜试验时发现,多责之脾虚中气不足与肾虚髓海不足,治宜健脾益肾、濡养脑脉,可采用薛己“朝夕补法”,晨服补中益气汤改丸剂,夕用六味地黄丸,缓图其功。

PD泌尿生殖系统功能障碍包括泌尿功能障碍、性功能障碍^[23]。泌尿功能障碍系与中枢及外周自主神经功能紊乱,导致膀胱逼尿肌-括约肌协同失调,表现为下尿路症状,包括尿频、尿急、尿失禁或排尿困难、尿等待等。性功能障碍则涉及DA能、胆碱能、NE能等递质失衡,表现为勃起功能障碍、性欲减退、性唤起障碍。本症病位在肾与膀胱,与肺、脾、肝相关。传统观点多宗《证治准绳·颤振》“老年阴血不足,少水不能制盛火”,认为初期PD属于“肝肾阴虚”^[26]。然而,此阶段下尿路症状以尿急、尿频为主;男性可出现晨勃消失,女性可出现性冷淡,反而提示肾阳亏虚、肾气不固。说明PD极早期即可发生阴阳俱损,临证不应囿于阴虚而妄投滋腻。此阶段病机以肾气亏虚,固摄失权,气化不利为核心。治宜“益火之源,以消阴翳”,方选肾气丸加减。兼肝郁脾虚者,可添加逍遥丸同服。

1.2.2 pPD感觉障碍 PD嗅觉减退表现为气味识别、辨别和察觉的阈值升高,甚至丧失嗅觉^[27],需借助嗅觉心理物理测试评估^[23]。Braak假说将嗅球列为 α -Syn病理最早受累部位,提示其在脑优先型传播路径的始动作用^[22]。《灵枢·脉度》说:“肺气通于鼻,肺和则鼻能知臭香矣。”《先醒斋医学广笔记》亦说“鼻乃肺之窍,为脑气宣通之路。”故鼻窍是关联肺、脑的重要通道,病位在鼻,病本在肺,关乎髓海。此阶段嗅觉减退系肺失宣降,鼻窍失养。治宜补益肺气,宣通鼻窍,方选宣敛并用的《永类钤方》补肺汤加减。可酌加桔梗、蝉蜕、升麻等轻清宣透之品,寓补于通。

PD视觉障碍包括视敏度和色觉丧失及高阶视觉缺陷^[28],视网膜DA缺乏是其重要原因之一;此外,通过光学相干断层扫描可发现早期PD患者的视网膜神经纤维层变薄等结构改变^[29]。病理研究也证实,在确诊前视网膜内层已存在磷酸化 α -Syn积聚^[30]。《素问·五脏生成篇》说:“肝受血而能视。”《灵枢·脉度》亦说:“肝和则目能辨五色矣。”提示视觉功能有赖于肝气条达与肝血充养。PD视觉障碍多系肝血肾精亏虚所致,治宜滋补肝肾,养血明目,方选杞菊地黄丸加减。可酌加石斛、木贼、密蒙花等增强退翳之功。

1.2.3 pPD睡眠-觉醒障碍 RBD是一种异态睡眠,其特征是在快动眼期出现与梦境演绎相关的喊叫、拳打脚踢等复杂运动行为及骨骼肌弛缓^[18]。其核心机制是蓝斑核下区和脚桥被盖核网状结构的神经环路功能障碍,亦与 α -Syn累积相关^[31]。《灵枢·本神》曰:“肝藏血,血舍魂。”《灵枢·淫邪发梦》亦曰:“魂魄飞扬,使人卧不得安而喜梦。”肝血不足,则魂失所养;若肝火扰心,则魂不内守,均可见惊骇梦呓、卧寐不安。故治宜养血安神、清心除烦,方选百合地黄汤合黄连麦冬汤加减。此外,《灵枢·淫邪发梦》曰:“客于胆,则梦斗讼。”

胆汁为肝之余气,若兼胆郁痰扰,可合黄连温胆汤化裁。若兼有肠腑郁热,可佐大黄、玄参,以泻代清。RBD并非不寐,而是卧不得安,应慎投镇摄药物,避免郁遏气机。

EDS表现为白天睡眠过多或不可抗拒的困倦思睡^[5],其发生与脑干觉醒中枢的变性、睡眠结构紊乱等多种机制有关^[32]。《灵枢·寒热病》曰:“阳气盛则瞑目,阴气盛则瞑目。”《脾胃论·肺之脾胃虚论》补充道:“脾胃之虚怠惰嗜卧。”一项荟萃分析显示,PD是餐后嗜睡的最常见神经系统共病^[33],此亦旁证中阳不足、脾运失健是导致EDS的关键病机。故治宜健脾益气、温中醒神,方选异功散合理中丸加减,可佐藿香、佩兰、陈皮等燥湿化痰,芳香醒脾。若年高虚弱,肾阳不足,还可添加干姜、肉桂、巴戟天等益火补土、振奋脾阳。

1.2.4 pPD神经精神症状 抑郁与焦虑是PD病程中最常见的情感障碍。前者表现为情绪低落、快感缺失、兴趣减退等;后者表现为过度担忧、紧张不安,可伴有复杂的躯体化症状^[5]。其发生与DA、5-羟色胺(5-HT)、NE等神经递质系统功能紊乱有关,还涉及边缘系统、纹状体-丘脑-前额叶等脑区连接异常^[34]。本症病位在肝、心、脾三脏,亦与肺、肾相关。在病程早期,以抑郁最为多见,伴或不伴焦虑。初起多实,多系肝气郁结所致,故治宜疏肝解郁,调畅气机,方选越鞠丸合四逆散加味。伴焦虑者,多系气郁化火所致,治宜疏肝泻火、解郁除烦,可联用栀子豉汤或升降散等。

2 临床早期的辨治框架

2.1 临床早期的症状谱特征 PD临床早期相当于霍雅分级量表(HY)1~2期,此阶段患者运动症状为单侧或双侧,平衡功能尚可,日常生活基本自理。PD诊断的确立依赖于运动迟缓、肌僵直和静止性震颤3大典型主征。NMS方面,pPD阶段的症状持续存在或有所演变,也可发生一系列新的症状^[35],主要包括①自主神经功能障碍(流涎,胃轻瘫);②睡眠-觉醒障碍[失眠,不宁腿综合征(RLS)];③神经精神症状(淡漠);④感觉障碍(疼痛);⑤疲劳。此外,DRT相关不良反应也会引起或加重NMS,需加以鉴别。

2.2 临床早期的病机与证治要点 此阶段黑质-纹状体DA能神经元变性、丢失已逾60%;对应Braak假说3~4期, α -Syn病理已播散至边缘系统和基底前脑等新皮质区域^[22],累及胆碱能、5-HT能和NE能等神经递质系统^[1]。研究发现,Tau蛋白、 β 淀粉样蛋白(A β)等共病理亦参与运动症状进展及认知恶化^[36-37]。揭示PD临床期病理生理机制趋于复杂性与异质性,涉及多递质、多蛋白的协同致病。反映在中医层面,表现为正气愈虚,邪气渐长。脏腑虚损加剧,脑髓筋肉失养,气血津液生化乏源;痰湿血瘀等内外毒邪持续积聚和播散,呈“正消邪长,虚实错杂”的复杂状态。由于帕金森病是确诊PD必要条件^[38],故应以运动症状为辨治主线,中医治则重在补泻皆施、标本兼顾,根据症状侧重灵活调整。DRT、抗胆碱能药和金刚烷胺是此阶段改善运动症状的西医治疗基石,应以患者为中心,个体化选择药物和调整剂量;此外,康复锻炼有助于改善肌肉力量、关节活动度和维持平衡功能,为重要的非药物辅助手段。

2.2.1 临床早期的运动症状 PD存在显著临床表型异质

性,常基于运动特征分为姿势步态障碍型(PIGD)和震颤型(TD)2种亚型^[39]。本框架亦遵循此分型方式辨治PD运动症状。所有确诊PD均有运动迟缓^[38];在此基础上,PIGD型的特征是更显著的姿势步态障碍等轴性症状,而TD型则以静止性震颤症状更为突出^[39]。本团队前期研究发现^[40],PD患者普遍存在肾虚、阴虚和气虚中医证候要素。肾虚、阴虚指肾阴肝血等精微物质亏虚;气虚则温煦和激发不及,导致活动缓慢和幅度减小,此三者皆为运动症状的普适性证素。《素问·五脏生成篇》曰:“诸筋者,皆属于节。”《素问·太阴阳明论》亦曰:“脾病……气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉皆无气以生,故不用焉。”说明PIGD是肝血衰少,筋失所养,筋力不健的体现,且与脾失健旺相关。针对PIGD型PD应以补益肝肾、健脾益气、益气活血为治疗大法。方选一贯煎合八珍汤加减,重用当归、生白术、生白芍健脾生津,柔肝解痉^[2,8]。《证治准绳·杂病》说:“颤、摇也,振、动也,筋脉约束不住,而莫能任持,风之象也。”水不涵木,则风动筋挛,项强肢颤。针对TD型PD应以滋补肝肾、育阴息风为治疗大法。方选镇肝熄风汤合独活寄生汤加减。若虚阳浮越,震颤不止,需重用介石类以潜阳息风^[9]。

2.2.2 临床早期的自主神经功能障碍 临床早期PD便秘逐渐转化为气血亏虚为主的“虚秘”。除了受到肠源性 α -Syn病理进展的影响,DA能药物的外周副反应会干扰胃肠蠕动、加剧便秘症状。故治宜益气养血、润燥通便,方选《局方》黄芪汤合《尊生》润肠丸加减。仍可佐用“提壶揭盖”法,使气流畅,大便自调。

因外周心脏交感神经损伤和NE能缺失加剧,部分DA能药物亦具血管扩张效应^[25,41-42]。此阶段OH发生率和严重程度逐渐增加,患者可表现为频繁地体位性头晕。多责之脾肾不足,气阴两虚。治宜健脾升阳,益气养阴,方选补中益气汤合生脉饮加减,从而充盈脉道、荣养心脑。

此阶段膀胱过度活动进一步加重,甚至可出现轻度急迫性尿失禁等症^[23]。性功能障碍发生率亦随之增加。主责之脾肾两虚,失于温煦。治宜脾肾双补,温固下元,方选大补元煎合桑螵蛸散加减。若兼肝郁气滞,宗筋不利,可合四逆散化裁。

PD流涎指的是因吞咽频率降低、口唇闭合不全和舌运动不协调导致唾液在口腔内蓄积并溢出^[23],其发生与基底节对延髓吞咽中枢控制失常有关。《素问·宣明五气篇》说:“脾为涎。”《难经·三十四难》又说:“肾液为唾。”故本症病位在脾胃,与肾相关。此阶段流涎尚轻,多在夜间或安静状态下出现,责之脾肾气虚、固摄无权。治宜健脾益肾、固摄津液,方选四君子汤合缩泉丸加减。若兼痰湿,涎多而稠者,可配伍藿香、佩兰、白薏仁等芳香醒脾、和胃化浊。

PD胃轻瘫是指胃排空延迟引起的饱腹感、恶心、腹胀和餐后上腹痛等^[43]。病位在胃,与肝、脾、肺关系密切,总由胃失和降,气机逆乱所致。此阶段胃轻瘫以恶气为主,初病多实,多责之肝胃不和,气机郁滞。治宜疏肝和胃,顺气降逆,方选五磨饮子合二陈汤加减。此外,DA能药物的胃肠道反应也十分常见,易折伤机体胃气,若胃中有寒,可合吴茱萸汤

以温中降逆。

2.2.3 临床早期的感觉障碍 PD疼痛多为慢性,常分布于四肢、肩背、腰脊及头颈部,以骨骼肌肉疼痛最常见。其发生机制涉及外周(肌肉和关节改变)与中枢(疼痛环路失调,递质失衡、神经炎症及敏化)多个层面^[44]。疼痛的中医病机总属“不通则痛”与“不荣则痛”。此阶段疼痛程度尚轻,常兼酸软、沉重感,累及关节和颈项腰脊。如《素问·举痛论》曰:“因重中于寒,则痛久矣。”故早期的酸痛、重痛,责之寒湿侵袭,气血不畅,筋失所养。治宜补益肝肾,益气养血,和营止痛,方选黄芪桂枝五物汤合芍药汤加减。临证可结合疼痛性质、部位,灵活配伍引经药。

2.2.4 临床早期的睡眠-觉醒障碍 临床早期EDS可因DA能药物镇静效应等因素加重,患者常于独处或放松时不自主打盹,唤之能醒,醒后旋即复困。多系阳气虚衰,痰湿困阻,蒙蔽清窍所致。故治宜温阳益气,健脾化痰,升清开窍,方选二陈平胃散合理中丸加减。可酌配麦芽、山楂、神曲、莱菔子消痰导滞。若阳气困遏,可短期应用麻黄附子甘草汤以宣发阳郁。

PD失眠表现为入睡困难和睡眠维持障碍(如易醒,早醒,再入睡困难和碎片化睡眠),常伴日间功能损害^[13]。中医病机总属阴阳失调,神不内舍;病位在心与脑,亦和肾、肝、脾相关。早期PD失眠常受到抑郁、焦虑影响^[13],责之心脾两虚,神失所养,故治宜补养心脾,安神定志,方选归脾汤加味。可酌加合欢花、夜交藤、法半夏、夏枯草等解郁安神,引阳入阴。若阴虚痰热,扰动心神,可添加黄连、麦冬、法半夏、陈皮以滋阴清热,化痰宁心。

PD患者RLS患病率随病程及DA能药物剂量增加而升高,其特征是难以抗拒的腿部活动冲动,常伴异常不适感(如蚁爬感、蠕动感、烧灼感、针刺感或紧箍感等),常夜间加重,活动后缓解^[2,13,45]。结合本症夜间加剧、病位较固定,以及“似痛不痛”的特点,多为阴血涩滞,营卫不和所致。治宜养血柔肝,活血通络,方选芍药甘草汤合血府逐瘀汤加味,可配伍牛膝、地龙、木瓜、伸筋草等引药下行。

2.2.5 临床早期的神经精神症状 因郁结日久,横逆犯脾,且久病耗伤心气、营血,导致心脾两虚,心神不安。此阶段PD抑郁治宜健脾益气、养心安神,方选归脾汤合甘麦大枣汤加减。伴焦虑者,系肝郁化火、消烁阴液,导致心阴不足、虚热内生,扰动心神,可合百合地黄汤滋阴降火,清心安神。若阴虚火炽,挟痰火扰神,可仿麦门冬汤润燥相济配伍,添加黄芩、黄连、麦冬、法半夏等。

PD淡漠表现为目标导向行为(包括认知、行为和情感)的缺乏和动机减退,且非意识障碍、认知损害或抑郁直接导致。其发生与中脑边缘DA通路、前额叶-皮质下环路功能障碍相关。高龄、认知受损、抑郁是PD淡漠常见危险因素或共病^[46]。其中医病位在脑与心,与肝、脾、肾相关,系年高体衰致髓海不足,兼痰浊蒙窍、神机失用,或情志所伤致气机郁结。治宜肝脾肾并补,兼解郁化痰,方选左归丸合涤痰汤加减。淡漠以“本虚气郁,痰浊留滞”为特征,临证可巧用“轻可去实”法,少量、频服四逆散以轻宣气机。

此阶段主观认知下降(SCD)逐渐转化为轻度认知功能障碍(MCI),后者是指神经心理测试证实存在客观损害,但程度未达帕金森病痴呆(PDD)标准,不影响日常生活能力^[47]。PD-MCI的机制涉及DA能和胆碱能通路功能障碍, α -Syn等共病理播散及脑小血管病等。其中医病位在脑,与脾、肾等多脏相关。髓海不充是PD-MCI的内因,浊毒蕴积是其重要的促进因素。最近发现,脑类淋巴系统(GS)功能障碍致 α -Syn等代谢废物降解受阻与PD认知恶化有关^[48]。《素问·灵兰秘典论》曰:“肺者,相傅之官,治节出焉。”提示GS的功能与肺调节气机、水液和血液代谢的功能高度一致。可通过宣畅三焦,通调水道,从而减缓浊毒内蕴的进程。故本框架探索性提出可予肝脾肾三脏平补,联用宣肺降浊解毒法,方选参苓白术散合升降散加减。

2.2.6 临床早期的疲劳 PD疲劳是一种持续性的、强烈的疲倦感和精力缺乏,休息后难以缓解,且非EDS或抑郁直接所致^[49-50]。其病机总属脏腑功能亏虚,气血阴阳失调。研究发现,脾虚和血虚是PD疲劳最重要的证素^[51],故此阶段宜健脾益气,升阳除倦,方选归脾汤合补中益气汤加味。可适当配伍气药以益气生血,使补而不滞。甘药守中,谷以养神,《难经·十四难》说:“损其脾者,调其饮食,适其寒温。”食疗调养亦是重要辅助手段,可添加生姜、大枣、炒谷芽、炒麦芽等食药材。

3 临床中晚期的辨治框架

3.1 临床中晚期的症状谱特征 中晚期相当于HY分期3~5期,运动症状恶化导致日常生活能力和独立活动性下降,甚至需要辅具或他人照料^[52]。此阶段临床特征主要包括①轴性运动症状加剧:姿势异常,平衡受损与步态障碍;②运动并发症凸显:症状波动和异动症相继成为新的治疗挑战,标志着DRT“蜜月期”结束;③NMS全面加重:尤以PDD、PD精神性病性障碍(PDP)和冲动控制障碍(ICDs)等神经精神并发病为著。

3.2 临床中晚期的病机与证治要点 中晚期黑质DA能神经元丢失可达80%~90%,内源性DA合成和释放功能近乎丧失。患者对外源性左旋多巴的药代动力学和半衰期高度依赖。长期“脉冲样”DRT刺激导致突触后膜DA受体的表达水平、敏感性及信号通路发生适应不良性改变。表现为左旋多巴“治疗窗”缩窄,若血药浓度低于效应阈值下限则容易处于“关”期,若高于效应阈值则可能发生异动症^[5,53]。此阶段处于Braak假说5~6期, α -Syn病理广泛累及皮质,播散程度达到高峰^[22]。中医病机为肝、脾、肾等脏腑功能严重亏损,精、气、血、津液耗竭,阴阳严重失衡;同时,痰瘀浊毒邪壅塞脑络,胶结不去,呈“邪盛正衰,阴阳互损”之象。治则以调和阴阳、燮理枢机为要,扶正固本与祛邪解毒并重。西医治疗需要个体化调整DRT剂量、剂型与给药方案,并协同康复锻炼、营养指导、心理支持和手术治疗等多学科干预手段。

本框架还提出两类特殊的证候群:①因运动并发症受左旋多巴诱导产生,呈“正邪交争,虚实相搏”的波动状态,不同于疾病进展的一般规律,又非失治或误治,故将其归为“变证”^[54]。②因PD相关急性高热综合征的病情凶险,病势危

急,预后不良,故将其归为“危证”^[55]。这部分内容将在本章后续的3.2.3及3.2.4中分别阐述。

3.2.1 临床中晚期运动症状 中晚期PIGD型患者轴性症状加剧,表现为姿势异常(如躯干前屈或侧屈,颈前屈,髋、膝关节屈曲和肩下垂,甚至是手足纹状体畸形),姿势反射消失,平衡严重受损,还会出现特征性的步态障碍(如慌张步态和冻结步态)^[56]。中医病机多系肝肾亏虚,脾气衰败,瘀阻脑络所致液涸血空,筋脉失养^[40]。故治宜补益肝肾,健脾养血,兼逐瘀通络,方选地黄饮子合小建中汤加减。酌情配伍全蝎、蜈蚣、地龙等虫类走窜药物逐瘀生新,以通为补。虚风内动是TD型的基础病机,缠绵不愈,多可致肝风挟痰^[40]。故治宜滋补肝肾,育阴息风,兼化痰通络,方选地黄饮子合半夏白术天麻汤加味。应重用生石决明、珍珠母等重镇息风的金石类药物。《医学从众录》曰:“治肾即所以治肝,治肝即所以息风,息风即所以降火,降火即所以治痰。”可配伍白蒺藜、白芥子、白僵蚕、胆南星等药物化痰息风。

3.2.2 临床中晚期的NMS

3.2.2.1 自主神经功能障碍 中晚期便秘多为阳气虚衰、阴寒内生,肠道传导无力所致的“冷秘”。治宜温补脾肾,散寒通便,方选济川煎合温脾汤加减,可配伍肉苁蓉、火麻仁、柏子仁等温润多脂药物。若兼真阴不足,血燥津枯,可联用“增水行舟”法,合增液汤加减,以补药之体,作泻药之用。部分晚期PD患者因水谷进食少而大便不通,可采用食饵疗法扶养胃气^[57]。

中晚期OH受病情进展和多重用药影响更加频繁且显著,常伴夜间、仰卧位高血压或餐后低血压^[25]。此阶段多因“土壅木郁、阴虚阳亢”,并非单纯的脾虚气陷,而是气机升降出入全面紊乱,故临床出现血压高低并见的矛盾现象。应以“调和阴阳,调畅气机”为要,方选四逆散、补中益气汤合六味地黄丸加减,共奏条达肝木,健运脾土和滋阴助阳之功,恢复气机周流,如圆无端^[58]。

中晚期泌尿功能障碍更为复杂严重,膀胱过度活动与逼尿肌活动低下并存,导致尿失禁和尿潴留交替或同现^[11,23]。排尿障碍多系肾阳衰惫,气化失司;储尿障碍则多为肾阴亏耗,相火煽灼。治疗上以无比山药丸作为健脾补肾的基础方。偏于阳虚,则合右归丸加减温补命门;偏于阴虚,则合知柏地黄丸加减滋阴降火。还可酌加王不留行、桃仁、车前子等活血利水之品。

中晚期流涎在清醒时,甚至在交谈时亦不自觉地外溢,常需要擦拭。系久病脾肾阳虚,固摄无权所致。治宜温中健脾,暖肾摄唾,方选附子理中丸合缩泉丸加味。可酌情添加益智仁、补骨脂、桑螵蛸、覆盆子等等温肾固涩之品。

中晚期胃轻瘫诸证加剧,严重影响营养摄入和药物吸收,导致体质量下降、营养不良。多系久病脾胃虚寒,升降失司所致。治宜温补脾胃,健运中焦,方选附子理中丸合大建中汤加减。可酌加砂仁、木香、陈皮等行气导滞之品。

3.2.2.2 感觉障碍 中晚期PD疼痛常呈多种类型(肌张力障碍性、神经病理性、神经根性等)与性质(刺痛、烧灼痛等)并存,且强度与持续时间均增加。久病必虚,久痛入络^[59],正

如《临证指南医案·诸痛》所云：“盖久痛必入于络。”此阶段疼痛系气血亏虚，瘀阻脉络所致。治宜益气活血，通络止痛，方选芍药甘草汤合补阳还五汤加减。可配伍全蝎、地龙、蜈蚣等虫类药和鸡血藤、络石藤、大血藤等藤类药增强搜剔之功。

3.2.2.3 睡眠-觉醒障碍 此阶段EDS可在非自主情况下，比如在吃饭或与人谈话的时候发生打盹、瞌睡，甚至睡眠发作。系命门火衰、痰浊蒙窍所致。治宜温补肾阳，开窍醒神，方选肾气丸合涤痰汤加减。

PD失眠迁延不愈，气虚耗伤，可致气虚血瘀，阻于脑窍。《医林改错·血府逐瘀汤所治症目》曰：“夜不能睡，用安神养血药治之不效者，此方若神。”对于顽固性失眠，治宜活血化瘀，宁心安神。方选通窍活血汤合天王补心丹加减。由于PD存在脑内金属离子稳态失衡^[60]，镇心安神药物优选龙齿、珍珠母和琥珀等，少用或短程使用磁石、铁落或朱砂等。

3.2.2.4 神经精神症状 中晚期PD抑郁常表现为严重悲观失望，疏懒退缩，食欲和体质量降低，自责自罪，甚至伴轻生观念。系忧虑不解，血耗精亏，神失所养所致。治宜补肾育阴，疏肝理气，方选左归饮合四逆散加减，需选用香橼、佛手、八月扎等性质较平和的理气药，以免香燥伤阴。伴焦虑者，可表现为难以控制的过度担心、紧张，坐立不安，甚至惊恐发作。多因阴虚火旺，虚热扰神所致。治宜滋阴清热，解郁安神，方选知柏地黄丸合四逆散加减，可联用“重可去怯”法，配伍金石介类重镇下潜，定志安神。

PDD以注意力、执行力、视空间能力及记忆力等多认知域受损为特征，严重影响患者日常生活能力和社会功能^[61]。《石室秘录·呆病》曰：“痰气最盛，呆气最深……故治呆无奇法，治痰即治呆也”，提示痰浊是痴呆发病中的重要因素。结合王永炎院士提出的变性病认知障碍衍化路径——“肾虚-痰瘀-酿毒-脑络”^[62]，本框架总结PPD的病机为肾精亏竭、脑髓不充，痰瘀浊毒、壅塞清窍。治宜填精益髓与宣肺降浊解毒并用，方选肾气丸合升降散加减。若兼瘀血深重者，可添加丹参、桃仁、红花、蜈蚣、全蝎等搜剔祛瘀之品。

ICDs指的是患者在某种强烈冲动和欲望的驱使下进行的过度、重复或强迫性行为，从而获得某种愉悦感，主要包括病理性赌博、强迫性购物、性欲亢进、暴饮暴食、刻板行为和DA能药物滥用等^[63]。ICDs与中脑边缘DA通路的过度刺激和功能失调相关，尤其是受到DA受体激动剂的影响。《素问·灵兰秘典论》说：“肝者，将军之官，谋虑出焉。”《素问·灵兰秘典论》又说：“胆者，中正之官，决断出焉。”说明肝胆的疏泄功能可以影响决策行为。若肝胆不和，则谋虑失常、决断无权，易从欲而失控。故ICDs多系肝肾阴虚，相火妄动，胆郁痰扰所致。治宜滋阴降火，安神定志兼和解少阳，方选一贯煎、黄连温胆汤合柴胡加龙骨牡蛎汤加减。

PDP指PD患者出现的幻觉、错觉和/或妄想等精神病性症状，以幻视和偏执妄想最常见^[23]。其发生机制涉及DA边缘系统和皮质通路过度刺激，5-HT受体功能亢进，胆碱能系统功能减退及视觉通路功能异常等^[64]。PDP病位在脑，与心、肝等脏功能失调及痰、火、瘀、毒等邪气内扰密切相关。《难经·二十二难》曰：“重阳者狂，重阴者癫。”狂者以亢奋、狂

躁、毁物、打骂和喜动多怒为特征；癫者以抑郁、淡漠、沉默、独语和少动喜静为特征。故PDP以“狂证”（阳性症状）为主者，治宜镇心涤痰，泄肝清火，方选生铁落饮加减；若兼痰热腑实，可配合小承气汤“釜底抽薪”以荡涤秽浊。以“癫证”（阴性症状）为主者，治宜健脾化痰，宁心安神，方选十味温胆汤合甘麦大枣汤加味。此外，《素问·腹中论篇》曰：“石药发瘖，芳草发狂。”指出药石（如抗PD药物）亦可致精神障碍，对于药毒攻心者，宜配伍金银花、栀子、苦参等清热解毒之品。

3.2.3 运动并发症 运动并发症是中晚期PD治疗的关键挑战，因其在“正虚邪盛，虚实相搏”基础上，受药物扰动导致阴阳逆乱、相争，故本框架将其归为“变证”。运动并发症主要包括症状波动和异动症^[5,65]。症状波动是指左旋多巴疗效的持续时间缩短（剂末现象）、疗效变得不可预测（开-关现象）、或清晨药物起效前运动功能显著恶化等；异动症指左旋多巴诱导的异动症，表现为不自主的、舞蹈样、手足徐动样或肌张力障碍样动作，常在血药浓度达峰时出现（剂峰异动症），也可在药物起效期或剂末期出现（双相异动症、剂末肌张力障碍）。简言之，当纹状体DA浓度低于有效阈值时，则运动症状明显加重；当纹状体DA浓度相对过高时，则易诱发运动增多型不自主运动。从两者阴阳偏盛区分：①症状波动属于阴阳俱损且阴偏盛：阳气虚衰，阴寒内凝，气血瘀滞，痰浊阻络，表现为“关”期延长，拘急僵硬明显加重，甚者运动不能；②异动症属于阴阳俱损且阳偏亢：阴虚阳亢，则虚阳上浮，引动肝风，致痰火扰动，风痰相搏，故见“开”期肢体牵动不安，运动不止。此阶段治疗大法当围绕“燮理枢机，调和阴阳”展开。具体而言，症状波动治宜温补阳气，益气活血，化痰通络，方选肾气丸合五虎追风散加减；异动症治宜滋阴潜阳，平肝息风，清热化痰，方选三甲复脉汤合黄连温胆汤加减。

3.2.4 PD相关的急性高热综合征 PD虽为缓慢进展性疾病，但中晚期可发生危及生命的急性高热综合征^[66]，本框架将其归为“危证”，以示其病势凶险危重。PD相关急性高热综合征主要包括PD高热综合征（PHS）、异动-高热综合征（DHS）、抗精神病药物恶性综合征和5-HT综合征（SS）。其诱因主要有骤然调整DA能药物，药物联用（抗精神病药物、单胺氧化酶B型抑制剂、三环类抗抑郁药和选择性5-HT再摄取抑制剂），感染，脱水，创伤等。本症乃因内外合邪、毒火炽盛，燔灼气血营阴，内闭心包神窍，外脱阳气津液，终致阴竭阳亢。具体而言，邪热充斥气分，热盛伤津则表现为高热（常升至39℃以上）和自主神经功能过度兴奋；热入营血，劫灼肝阴，则见横纹肌溶解；热毒深陷心包，痰蒙清窍，则表现为不同程度的意识障碍。关键在于运动特征的区分，其中PHS、抗精神病药物恶性综合征和SS均以持续性肌肉强直收缩或异常姿势为特征（“少动危象”），侧重于毒火燔灼阴液，导致筋脉拘挛失用；而DHS以频繁发作的严重异动症为突出表现（“多动危象”），强调毒火煽动肝风，导致肢体动摇不止。“留得一分津液，便有一分生机。”顾护津液是救治危证的重要原则。故对于“少动危象”，治宜清热解毒，益气生津，豁痰开窍，方选白虎加人参汤合犀角地黄汤加减，可酌情配

伍安宫牛黄丸。《重订通俗伤寒论》指出：“血虚生风，非真风也。”故对于“多动危象”，应注重养血滋阴以治风之本，治宜滋阴凉血，平肝息风，清热化痰，方选大定风珠合羚角钩藤汤加减，方中五味子酸收敛阳可以防厥脱之变，可酌情配伍紫雪丹。

4 小结

PD是临床表型高度异质性的进展性多系统受累疾病。既往研究或侧重宏观，或聚焦细节，难以契合其复杂的症状组合与动态的演变模式^[67-69]。中医药在PD管理中优势独特，但缺少系统的理论融合范式。为此，本研究基于中西医理论思考和实践体会，初步构建了涵盖PD全周期和核心症状谱的分期辨治理论框架。根据各阶段虚实总纲与症候群的脏腑定位，模块化组合成大方、复法，体现了“整体恒动”与“因人制宜”的中医学特色。本框架创新性提出PD“变证”和“危证”概念，为决策和研究提供了新视角。然而，作为初步构建的理论体系，本框架存在一定的局限性：①本框架的构建主要基于理论推演、文献回顾和单中心经验总结，需要通过前瞻性队列进行临床验证。②本框架重点关注的是神经递质、病理蛋白等PD核心机制与中医学内涵的关联解读，需借助基因组学、代谢组学和肠道宏基因组学等技术进行深入拓展。③本框架未涉及脑深部电刺激术后的患者；此外，由于中晚期NMS波动现象缺乏公认的诊断和评价标准^[70]，亦未对此进行讨论。诚如《医方论》所言“立方不过昭示大法”。本框架亦是抛砖引玉，期待引发更多同道的探讨，未来将结合最新循证证据进行修订和完善。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403(10423):293-304.

[2] 锥晓东,李哲,朱美玲,等. 帕金森病(颤拘病)中医临床诊疗专家共识[J]. *中医杂志*, 2021, 62(23):2109-2116.

LUO X D, LI Z, ZHU M L, et al. Expert consensus on traditional Chinese medicine clinical diagnosis and treatment of Parkinson's disease (tremor and rigidity disease) [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 62(23):2109-2116.

[3] 王坚, 郭剑军, 常颖, 等. 中国帕金森疾病蓝皮书[J]. *中国临床神经科学*, 2024, 32(S1):1-41.

WANG J, WU J J, CHANG Y, et al. The bluebook for Parkinsonian disorders in China [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2024, 32(S1):1-41.

[4] FOLTYNIE T, BRUNO V, FOX S, et al. Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403(10423):305-324.

[5] 刘振国,李文涛. 帕金森病运动并发症中西医结合诊疗专家共识(2020)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(4):247-252.

LIU Z G, LI W T. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine in diagnosis and treatment of

motor complications of Parkinson's disease (2020)[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2020, 27(4):247-252.

[6] SEPPI K, RAY CHAUDHURI K, COELHO M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—An evidence-based medicine review [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(2):180-198.

[7] 袁灿兴,刘振国. 中西医结合治疗早期帕金森病专家共识(2021)[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(1):1-6.

YUAN C X, LIU Z G. Expert consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine in treatment of early Parkinson's disease (2021)[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2022, 56(1):1-6.

[8] 裘辉,张丽萍,裘昌林,等. 裘昌林教授“颤痿并病”论治帕金森病[J]. *浙江中医药大学学报*, 2024, 48(12):1512-1516.

QIU H, ZHANG L P, QIU C L, et al. Professor QIU Changlin discusses the treatment of Parkinson's disease from the perspective of "tremor and rigidity" [J]. *J Zhejiang Univ Tradit Chin Med*, 2024, 48(12):1512-1516.

[9] 孙明广,王芳,王冬慧,等. 王永炎院士诊治帕金森病学术思想探析[J]. *现代中医临床*, 2019, 26(1):34-37.

SUN M G, WANG F, WANG D H, et al. Academic thoughts of academician WANG Yongyan for diagnosing and treatment of Parkinson's disease [J]. *Mod Chin Clin Med*, 2019, 26(1):34-37.

[10] 何建成,万海同,李小茜,等. 帕金森病阴虚动风证、阳虚血瘀证诊断标准与疗效评定标准(试行)[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(23):1-4.

HE J C, WAN H T, LI X Q, et al. Criteria of diagnosis and effect evaluation on syndrome of stirring wind due to Yin deficiency and syndrome of Yang deficiency and blood stasis in Parkinson's disease (trial implementation) [J]. *J Clin Med Pract*, 2022, 26(23):1-4.

[11] 赵杨,刘振国. 帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊疗专家共识(2020)[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1):6-12.

ZHAO Y, LIU Z G. Consensus among experts on the integration of Chinese and western medicine for autonomous neurofunctional disorders induced by Parkinson's disease (2020) [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 37(1):6-12.

[12] 杨宁,刘卫国,宁厚旭,等. 帕金森病抑郁中西医结合诊断与治疗专家共识(2021年版)[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(12):1027-1035.

YANG N, LIU W G, NING H X, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease with integrated traditional Chinese and Western medicine (2021 edition) [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2021, 21(12):1027-1035.

[13] 李文涛,干静,刘振国. 帕金森病睡眠障碍中西医结合管理专家共识(2021)[J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(3):1-6.

LI W T, GAN J, LIU Z G. Expert consensus on integrated

- traditional Chinese and Western medicine management for sleep disorder in Parkinson's disease (2021) [J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai*, 2021, 35(3):1-6.
- [14] 曹学兵,唐北沙,刘振国. 帕金森病冻结步态中西医结合诊治专家共识(2021)[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(5):599-604. CAO X B, TANG B S, LIU Z G. Expert consensus on diagnosis and treatment of freezing of gait in Parkinson's disease with integrated traditional Chinese and Western medicine (2021)[J]. *Stroke Nerv Dis*, 2021, 28(5):599-604.
- [15] 吴成翰,周小炫,谢敏,等. 中医治未病·帕金森抑郁和/或焦虑专家共识[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(1):1-5. WU C H, ZHOU X X, XIE M, et al. Expert consensus for TCM preventive treatment of diseases: Parkinson depression and/or anxiety[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2020, 27(1):1-5.
- [16] BERG D, POSTUMA R B, ADLER C H, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12):1600-1611.
- [17] HEINZEL S, BERG D, GASSER T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(10):1464-1470.
- [18] 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医师分会帕金森病及运动障碍病专业委员会. 帕金森病前驱期诊断研究标准中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(8):825-831. Chinese Medical Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group Chinese Medical Doctor Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee. Chinese expert consensus on research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. *Chin J Geriatr*, 2019, 38(8):825-831.
- [19] CROTTY G F, AYER S J, SCHWARZSCHILD M A. Designing the first trials for Parkinson's prevention [J]. *J Parkinsons Dis*, 2024, 14(s2):S381-S393.
- [20] MOLSBERRY S A, HUGHES K C, SCHWARZSCHILD M A, et al. Who to Enroll in Parkinson disease prevention trials? The case for composite prodromal cohorts [J]. *Neurology*, 2022, 99(7 Suppl 1):26-33.
- [21] HÖGLINGER G U, ADLER C H, BERG D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: The SynNeurGe research diagnostic criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(2):191-204.
- [22] BRAAK H, DEL TREDICI K. Invited article: Nervous system pathology in sporadic parkinson disease[J]. *Neurology*, 2008, 70(20):1916-1925.
- [23] 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. Chinese Medical Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group Chinese Medical Doctor Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee. Expert consensus on management of non-motor symptoms of Parkinson's disease (2020) [J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(27):2084-2091.
- [24] KNUDSEN K, KROGH K, ØSTERGAARD K, et al. Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(1):94-105.
- [25] 崔诗爽,张冬燕,陈先文,等. 帕金森病血压管理专家共识(第二版)[J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(9):809-820. CUI S S, ZHANG D Y, CHEN X W, et al. Expert consensus on blood pressure management in Parkinson's disease (second edition)[J]. *Chin J Hypertens*, 2023, 31(9):809-820.
- [26] 董薇,郝文杰,杨文明,等. 阴阳辨证在帕金森病临床证中的地位探要[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(3):187-195. DONG W, HAO W J, YANG W M, et al. Exploration of role of Yin and Yang syndrome differentiation in Parkinson's disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(3):187-195.
- [27] 谢影琦,查旭东,李凤珍,等. 嗅觉障碍、衰老和神经退行性疾病[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2025, 60(3):366-370. XIE Y Q, ZHA X D, LI F Z, et al. Olfactory dysfunction, aging, and neurodegenerative diseases [J]. *Chin J Otorhinolaryngol*, 2025, 60(3):366-370.
- [28] 张子恩,张煜,刘振国. 帕金森病眼部症状和体征的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(3):236-240. ZHANG Z E, ZHANG Y, LIU Z G. Ocular symptoms and signs related to Parkinson's disease [J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53(3):236-240.
- [29] LEE J Y, MARTIN-BASTIDA A, MURUETA-GOYENA A, et al. Multimodal brain and retinal imaging of dopaminergic degeneration in parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(4):203-220.
- [30] ORTUÑO-LIZARÁN I, BEACH T G, SERRANO G E, et al. Phosphorylated α -synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(8):1315-1324.
- [31] WOO K A, KIM H J, SHIN J H, et al. Symmetric and profound monoaminergic degeneration in Parkinson's disease with premotor REM sleep behavior disorder [J]. *J Parkinsons Dis*, 2024, 14(4):823-831.
- [32] ROSINVIL T, POSTUMA R B, RAHAYEL S, et al. Clinical symptoms and neuroanatomical substrates of daytime sleepiness in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10(1):149.
- [33] 徐煜,徐岩,曹学兵. 帕金森病常见共病的药物管理[J]. *卒中与神经疾病*, 2022, 29(6):574-577. XU Y, XU Y, CAO X B. Drug management of common comorbidities in Parkinson's disease [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2022, 29(6):574-577.
- [34] JELLINGER K A. The pathobiological basis of depression in

- Parkinson disease: Challenges and outlooks [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2022, 129(12):1397-1418.
- [35] LEITE SILVA A B R, GONÇALVES DE OLIVEIRA R W, DIÓGENES G P, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: A new clinical state of the art[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84:101834.
- [36] CHU Y, HIRST W D, FEDEROFF H J, et al. Nigrostriatal tau pathology in Parkinsonism and Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2024, 147(2):444-457.
- [37] COMPTA Y, PARKKINEN L, O'SULLIVAN S S, et al. Lewy- and alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: Which is more important? [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 5):1493-1505.
- [38] 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医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4):268-271.
Chinese Medical Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group Chinese Medical Doctor Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition)[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(4):268-271.
- [39] STEBBINS G T, GOETZ C G, BURN D J, et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5):668-670.
- [40] 王玉, 梅家宁, 赵红苹, 等. 帕金森病姿势步态障碍中医证候要素特征及相关性[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(1):50-55.
WANG Y, MEI J N, ZHAO H P, et al. Characteristics and correlations of Chinese medicine syndrome elements in postural instability and gait difficulties of Parkinson's disease [J]. *Chin J Integr Tradit Chin West Med*, 2025, 45(1):50-55.
- [41] ANTONINI A, EMMI A, CAMPAGNOLO M. Beyond the dopaminergic system: Lessons learned from levodopa resistant symptoms in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2023, 10(S2):S50-S55.
- [42] RAY CHAUDHURI K, LETA V, BANNISTER K, et al. The noradrenergic subtype of Parkinson disease: From animal models to clinical practice[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(6):333-345.
- [43] 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医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病消化道症状管理专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(11):1225-1235.
Chinese Medical Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group Chinese Medical Doctor Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee. Consensus on the clinical management of gastrointestinal symptoms of patients with Parkinson's disease in China [J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(11):1225-1235.
- [44] TINAZZI M, GANDOLFI M, ARTUSI C A, et al. Advances in diagnosis, classification, and management of pain in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(4):331-347.
- [45] 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会. 中国不宁腿综合症的诊断与治疗指南(2021版) [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(13):908-925.
Sleep Study Group, Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association; Sleep Disorders Study Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association; Sleep Disorders Professional Committee, Chinese Sleep Research Society. Guidelines for diagnosis and treatment of restless legs syndrome in China (2021 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(13):908-925.
- [46] MELE B, VAN S, HOLROYD-LEDUC J, et al. Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: A scoping review [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9):e037632.
- [47] 王丽娟, 冯淑君, 聂坤. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020版)[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(1):1-12.
WANG L J, FENG S J, NIE K. Guidelines for diagnosis and treatment of mild cognitive impairment in Parkinson's disease in China (2020 edition) [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2021, 47(1):1-12.
- [48] MESTRE H, MORI Y, NEDERGAARD M. The brain's glymphatic system: Current controversies [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(7):458-466.
- [49] SICILIANO M, TROJANO L, SANTANGELO G, et al. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(11):1712-1723.
- [50] 李利, 范振毅, 李达, 等. 帕金森病伴发疲劳的识别和管理研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(6):665-670.
LI L, FAN Z Y, LI D, et al. Progress on identification and management of Parkinson's disease-related fatigue [J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(6):665-670.
- [51] 姚璇, 时晶, 李婷, 等. 帕金森病疲劳症状中医证候要素特征分析 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(10):1259-1262.
YAO X, SHI J, LI T, et al. Analysis of characteristics of Chinese medicine syndrome elements of fatigue in Parkinson's disease [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2021, 38(10):1259-1262.
- [52] ASLAM S, MANFREDSSON F, STOKES A, et al. "Advanced" Parkinson's disease: A review [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, 123:106065.
- [53] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10291):2284-2303.
- [54] 李娜, 刘英锋. 由“变证”之辩证探究张仲景病证分类的逻辑思路 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(11):5750-5754.
LI N, LIU Y F. Exploration on ZHANG Zhongjing's logical

- idea of classification of disease and syndrome from argument of "variable syndrome" [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(11): 5750-5754.
- [55] 唐光华, 姜良铎. 急危重症的趋势辨治[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(9): 3563-3565.
TANG G H, JIANG L D. Trend identification and treatment on the emergency and critical diseases[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2016, 31(9): 3563-3565.
- [56] 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医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病步态障碍管理专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2025, 58(3): 228-243.
Chinese Medical Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group; Chinese Medical Doctor Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee. Consensus on the management of gait disorders in Parkinson's disease in China[J]. *Chin J Neurol*, 2025, 58(3): 228-243.
- [57] 徐菁晗, 朴春丽. 从《伤寒论》探赜药食同源亦同味[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5): 2658-2661.
XU J H, PIAO C L. Exploration of medicine and food have the same origin and favor from treatise on febrile diseases[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(5): 2658-2661.
- [58] 王杨淑怡, 张治祥, 齐婧, 等. 从“一气周流”论治老年高血压病[J]. *中医学报*, 2020, 35(4): 749-752.
WANG Y S Y, ZHANG Z X, QI J, et al. Treating elderly hypertension from perspective of "Yi Qi Zhou Liu theory"[J]. *Acta Chin Med*, 2020, 35(4): 749-752.
- [59] 赵禧, 施国善, 杨舒雯, 等. 基于“久痛入络”理论探讨神经病理性疼痛的中医诊疗思路[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 197-202.
ZHAO X, SHI G S, YANG S W, et al. Traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of neuropathic pain from theory of chronic pain entering collaterals [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(13): 197-202.
- [60] 王晶莹, 任彬彬, 马素娜, 等. 金属离子诱导帕金森病的研究进展[J]. *环境与职业医学*, 2023, 40(11): 1334-1340.
WANG J Y, REN B B, MA S N, et al. Research progress on metal ion-induced Parkinson's disease [J]. *Chin J Environ Occup Med*, 2023, 40(11): 1334-1340.
- [61] 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医师分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版)[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(8): 762-771.
Chinese Medical Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group; Chinese Medical Doctor Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group; Chinese Medical Association, Society of Neurology, Neuropsychology and Behavioral Neurology Study Group. The diagnostic criteria and treatment guideline for Parkinson's disease dementia (second version)[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(8): 762-771.
- [62] 张占军, 王永炎. 肾虚-痰瘀-酿毒-病络——中医对老年性痴呆早期发病病机认识[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(3): 244-246.
ZHANG Z J, WANG Y Y. Kidney deficiency-phlegm stasis-toxin brewing-pathological collaterals: Traditional Chinese medicine understanding of early pathogenesis of senile dementia [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2015, 21(3): 244-246.
- [63] 朱晓波, 张煜, 刘振国. 帕金森病冲动控制障碍的临床诊疗研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(2): 199-208, 215.
ZHU X B, ZHANG Y, LIU Z G. Advances in clinical diagnosis and treatment of impulse control disorders in Parkinson's disease [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2022, 30(2): 199-208, 215.
- [64] PAGONABARRAGA J, BEJR-KASEM H, MARTINEZ-HORTA S, et al. Parkinson disease psychosis: From phenomenology to neurobiological mechanisms [J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(3): 135-150.
- [65] 王丽娟, 陈海波, 张玉虎. 中国中晚期帕金森病运动症状治疗的循证医学指南[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(5): 347-360.
WANG L J, CHEN H B, ZHANG Y H. Evidence-based guidelines for treatment of motor symptoms in advanced Parkinson's disease in China [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2021, 28(5): 347-360.
- [66] 王淼, 高中宝, 王炜, 等. 帕金森病相关的急性高热综合征[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(3): 332-334.
WANG M, GAO Z B, WANG W, et al. Parkinson's disease-related acute hyperpyrexia syndrome [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2021, 23(3): 332-334.
- [67] TITOVA N, CHAUDHURI K R. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(8): 1147-1154.
- [68] DENG X, MEHTA A, XIAO B, et al. Parkinson's disease subtypes: Approaches and clinical implications [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2025, 130: 107208.
- [69] DORSEY E R, OMBERG L, WADDELL E, et al. Deep Phenotyping of Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(3): 855-873.
- [70] FAGGIANELLI F, WITJAS T, AZULAY J P, et al. ON/OFF non-motor evaluation: A new way to evaluate non-motor fluctuations in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(7): 656-662.

[责任编辑 王鑫]