

· 临床 ·

滋肾柔经汤改善帕金森病肝肾阴虚证的非运动症状

白钰¹, 吕书勤¹, 马晓丽^{2*}

(1. 新疆医科大学 附属中医医院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的:**探讨滋肾柔经汤改善帕金森病(PD)非运动症状肝肾阴虚证的临床疗效以及对血清脂联素(APN),尿酸(UA),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。**方法:**选择符合条件的108例患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组,各54例;对照组给予美多巴片治疗,首次用量为1片/次,*tid*;治疗组在对照组用药基础上采取滋肾柔经汤治疗,*qd*,常规水煎2次,分早晚口服;两组患者疗程均12周。比较两组中医临床症状评分,非运动症状筛查问卷(NMSQuest)评分,帕金森病睡眠量表(PDSS)评分和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分;分析两组疗后12周的疗效;检测两组血清APN,UA,TNF- α ,IL-6水平。**结果:**治疗组治疗后中医症状评分均显著低于对照组($P < 0.01$);治疗组的总有效率为87.04%,对照组为68.52%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后NMSQuest,HAMD评分显著低于对照组,PDSS评分显著高于对照组($P < 0.01$);治疗后6,12周,治疗组患者血清APN和UA水平均高于同期对照组,而TNF- α ,IL-6显著低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西药治疗基础上,滋肾柔经汤改善帕金森非运动症状肝肾阴虚证可显著改善中医症状和非运动症状,提高临床疗效,上调血清APN,UA水平,下调TNF- α ,IL-6水平可能在其中发挥重要作用。

[关键词] 滋肾柔经汤;帕金森病;非运动症状;肝肾阴虚证

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0182-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080182

Clinical Effect of Zishen Roujing Decoction in Improving Non-motor Symptoms Liver-Kidney Yin Deficiency Syndrome in Patients with Parkinson's Disease

BAI Yu¹, LYU Shu-qin¹, MA Xiao-li^{2*}

(1. *Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China;*

2. Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Zishen Roujing decoction in improving non-motor symptoms liver-kidney Yin deficiency syndrome in patients with Parkinson's disease, and explore its effect on adiponectin (APN), uric acid (UA), tumor necrosis factor (TNF) - α , and interleukin (IL) -6 levels. **Method:** One hundred and eight eligible cases were selected and randomly divided into control group and treatment group according to random number table, 54 cases in each group. Patients in control group were treated with madopar tablets, 1 tablet/time and *tid*. Based on the treatment in control group. Patients in treatment group also received Zishen Roujing decoction, 1 dose/d and *bid*. The treatment course was 12 weeks for all patients. Scores of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, scores of non-motor symptoms questionnaire (NMSQuest), scores of parkinson disease sleep scale (PDSS), and scores of hamilton depression scale (HAMD) were compared between two groups. Clinical efficacy was analyzed between two groups after 12 weeks' treatment. The levels of APN, UA, TNF- α , and IL-6 in serum were detected in both groups. **Result:** After treatment, TCM

[收稿日期] 20150911(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81460493)

[第一作者] 白钰,硕士,主治医师,从事神经内科等综合内科临床工作,Tel:13319802951,E-mail:anqiang03@126.com

[通讯作者] *马晓丽,博士,副教授,从事分析测试工作,Tel:13565850822,E-mail:mxli08@sohu.com

symptom scores in treatment group were significantly lower than those of control group ($P < 0.01$). Total effective rate was 87.04% in treatment group, significantly higher than 68.52% in control group ($P < 0.05$). Scores of NMSQuest and HAMD in treatment group were significantly lower than those of control group, and PDSS scores were significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.01$). After 6 and 12 weeks' treatment, Levels of APN and UA in serum of treatment group were higher, while TNF- α and IL-6 levels were significantly lower than those of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on western medicine, Zishen Roujing decoction in improving non-motor symptoms liver-kidney Yin deficiency syndrome in patients with Parkinson's disease could remarkably improve TCM symptoms and non-motor symptoms, and enhance clinical efficacy. Its mechanism may be associated with up-regulating APN and UA levels and down-regulating TNF- α , and IL-6 levels in serum.

[**Key words**] Zishen Roujing decoction; Parkinson's disease; non-motor symptoms; liver-kidney Yin deficiency syndrome

帕金森病(PD)为临床常见神经系统变性疾病,调查显示,当前全球 PD 人数已经超过 400 万,在我国范围内已超过 200 万,且每年有近 10 万新发 PD 病例产生^[1];PD 的临床表现包括运动性和非运动性症状;PD 非运动症状的发生率较高,据统计 21% 的 PD 患者以非运动症状发病,60% 的 PD 患者存在 1 项以上非运动症状,25% 的患者发生 4 项以上非运动症状,但对非运动症状的认识目前尚存在不足^[2]。西医临床治疗 PD 可在一定时限内改善运动症状,但对非运动症状仍缺乏显著治疗效果,甚至可能会引起相反结果^[3]。

中医药对 PD 非运动症状的治疗效果近年已得到国内外学者的肯定^[4-5]。本研究针对 PD 患者肝肾阴虚证病机特点,在常规西药治疗基础上给予中医辨证治疗,收效明显;滋肾柔经汤是由《杂病证治新义》古方天麻钩藤饮并结合补肝肾阴虚等中药化裁而定,具有滋补肝肾,平肝息风之功效;目前,对 PD 非运动症状相关机制研究尚少见,笔者在观察本治疗作用的疗效基础上探讨了其可能机制,以期为临床用药提供更多可借鉴科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择符合条件的病例共 108 例,均为新疆医科大学附属中医医院 2007 年 8 月—2015 年 8 月收治的原发性 PD 患者,所有患者属肝肾阴虚证;按随机数字表法分为对照组和治疗组,各 54 例;其中治疗组男性 33 例,女性 21 例;年龄 53 ~ 75 岁,平均(66.81 ± 7.86)岁;病程 2 ~ 6.5 年,平均(4.26 ± 0.55)年;改良 Hoehn-Yahr(H-Y)分级^[6]:2 级 17 例,2.5 级 25 例,3 级 9 例,4 级 3 例。对照组男性 35 例,女性 19 例;年龄 55 ~ 73 岁,平均(66.16 ± 7.72)岁;病程 2.5 ~ 6 年,平均(4.17 ± 0.53)年;H-Y 分级:2 级 18 例,2.5 级 24 例,3 级 9

例,4 级 3 例。两组患者间在性别、年龄、病程、H-Y 分级等一般资料比较差异均无统计学意义,两组具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 PD 诊断标准 参照《帕金森病的诊断》^[7]制定标准;符合帕金森病的诊断,运动减少:启动随意运动的速度缓慢;疾病进展后,重复性动作的运动速度及幅度均降低。至少存在下列 1 项特征:肌肉僵直,静止性震颤 4 ~ 6 Hz,姿势不稳(非原发性视觉、前庭、小脑及本体感受功能障碍造成)。

支持诊断帕金森病必须具备下列 3 项或 3 项以上的特征:①单侧起病;②静止性震颤;③逐渐进展;④发病后多为持续性的不对称性受累;⑤对左旋多巴的治疗反应良好(70% ~ 100%);⑥左旋多巴导致的严重的异动症;⑦左旋多巴的治疗效果持续 5 年或 5 年以上;⑧临床病程 10 年或 10 年以上。

1.2.2 肝肾阴虚证诊断标准 参照《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》^[8]制定,表情呆板;肢体或头颤振,肢体拘痉,活动笨拙,上肢协调不能,步态拖拉,肢体麻木;言语蹇涩;腰膝酸软;头晕目眩;耳鸣;失眠多梦;大便秘结;舌体瘦小,舌质暗红,舌苔少或微黄;脉象细弦或细数。

1.3 纳入标准 ①符合原发性 PD 诊断者;②符合中医肝肾阴虚证诊断标准者;③年龄 50 ~ 75 岁;④近期末采取中药治疗者;⑤ H-Y 分级 ≤ 4 级者;⑥所有患者自愿加入,且签署知情同意协议。

1.4 排除标准 ①继发性 PD 患者;②合并脑、肝、肾等脏器功能不全者;④精神病患者;⑤同时参与其他临床试验者;⑥药物滥用或酗酒史者。

1.5 治疗方法 对照组给予美多巴片(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H10930198)治疗,1 片/

次,3 次/d。治疗组在对照组用药基础上采取滋肾柔经汤治疗,方药组成:天麻 10 g,钩藤 15 g,石决明 20 g,黄柏 10 g,杜仲 12 g,桑寄生 12 g,熟地黄 12 g,白芍 20 g,何首乌 12 g,当归 15 g,山萸肉 12 g,僵蚕 10 g,红花 6 g,丹参 20 g,党参 15 g,枸杞子 12 g,酸枣仁 30 g,首乌藤 20 g,苍术 10 g,厚朴 10 g,杏仁 10 g,肉苁蓉 20 g,枳实 10 g;1 剂/d,常规水煎 2 次分早晚口服;两组患者疗程均 12 周。

1.6 观察指标 ①两组临床症状评分参照《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》^[8]制定标准;评价指标包括手部动作、头、颈部、肢体拘痉、运动姿势、步态和上肢协调动作、头和肢体震颤;按病情严重程度记分:正常,0 分,轻度障碍,1 分,中度障碍,2 分,重度障碍,3 分。②两组中医临床症状评分参照《中药新药临床研究指导原则》相关标准;评价指标包括腰膝酸软、肢体麻木、头晕目眩、耳鸣、失眠多梦 5 个方面,按临床症状程度分无、轻、中、重 4 级,记分对应为 0,1,2,4 分。③两组非运动症状(NMS)发生率评定参照非运动症状筛查问卷^[9](NMSQuest)制定标准,包括 30 个问题,答案分为“是”或“否”2 个选项,“是”计 1 分,“否”不计分,分数越高,提示 NMS 程度越严重。④两组睡眠状况评定参照帕金森病睡眠量表^[10](PDSS)制定标准,包括 15 项,每项按 0~10 分计分,得分越低,表明睡眠状况越差。⑤两组抑郁情况评定参照汉密尔顿抑郁量表^[11](HAMD)制定标准,HAMD 评分 ≥ 8 分,提示存在抑郁情绪,分值越高,表明抑郁情况越严重。⑥两组血清脂联素(APN),尿酸(UA),肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平测定采取酶联免疫吸附(ELISA)法于治疗前及治疗后 6,12 周检测;APN 试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,批号 QY-VN6316),UA 试剂盒(青岛捷世康生物科技有限公司,批号 JS13808),TNF- α 试剂盒(上海冠东生物科技有限公司,批号 BMH051),IL-6 试剂盒(上海麦约尔生物技术有限公司,批号 ELH-IL6-1)。为保证结果的准确和可靠,中医临床症状评分,NMSQuest 评分,PDSS 评分,HAMD 等主观指标均采用采用第三者盲评。研究开始评价者根据标准操作规程(SOP)学习各量表的评定方法,评价者不知患者的干预方法,评价时避免与患者交谈,并经一致性测评合格,严格执行课题 SOP。

1.7 疗效评定标准 参照《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》^[8]疗效评定标准;疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$;临床痊愈:疗效指数为 100%;显效:疗效指数 50%~99%;有效:疗效指数 20%~49%;稍有效:疗效指数 1%~19%;无效:疗效指数为 0。

总有效率 = 临床痊愈率 + 显效率 + 有效率

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验,计数资料以 χ^2 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医症状评分比较 治疗后治疗组腰膝酸软、肢体麻木、头晕目眩、耳鸣、失眠多梦评分明显下降,显著低于对照组($P < 0.01$);对照组上述症状评分治疗前后变化不明显。见表 1。

表 1 两组患者中医症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

Table 1 Comparison of scores of traditional Chinese medicine symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

组别	时间	腰膝酸软	肢体麻木	头晕目眩	耳鸣	失眠多梦
对照	治疗前	3.12 \pm 0.34	3.07 \pm 0.33	3.10 \pm 0.36	3.04 \pm 0.32	3.14 \pm 0.35
	治疗后	3.09 \pm 0.38	3.01 \pm 0.35	3.09 \pm 0.34	3.02 \pm 0.33	3.08 \pm 0.32
治疗	治疗前	3.15 \pm 0.37	3.08 \pm 0.34	3.12 \pm 0.38	3.06 \pm 0.34	3.12 \pm 0.34
	治疗后	1.26 \pm 0.14 ^{1,2)}	1.29 \pm 0.16 ^{1,2)}	1.27 \pm 0.17 ^{1,2)}	1.17 \pm 0.13 ^{1,2)}	1.20 \pm 0.4 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 2,3 同)。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组的总有效率为 87.04%,对照组为 68.52%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者 NMSQuest, PDSS, HAMD 评分比较 两组治疗后 NMSQuest, HAMD 评分显著减少,PDSS 评分显著升高($P < 0.01$);治疗后治疗组 NMSQuest, HAMD 评分显著低于对照组,PDSS 评分显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床痊愈 /例	显效 /例	有效 /例	稍有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	0	0	6	31	17	68.52
治疗	0	0	14	33	7	87.04 ¹⁾

2.4 两组患者血清 APN, UA, TNF- α , IL-6 水平比较 治疗后 6,12 周,两组患者血清 APN, UA 水平

均显著升高,而 TNF- α , IL-6 显著降低 ($P < 0.01$); 治疗后 6, 12 周, 治疗组患者血清 APN, UA 水平均高于同期对照组水平, 而 TNF- α , IL-6 显著低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 3 两组患者 NMSQuest, PDSS, HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

Table 3 Comparison of NMSQuest, PDSS, and HAMD scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

组别	时间	NMSQuest	PDSS	HAMD
对照	治疗前	21.04 \pm 2.31	85.23 \pm 8.79	21.06 \pm 2.26
	治疗后	19.05 \pm 2.14 ¹⁾	97.72 \pm 9.92 ¹⁾	19.21 \pm 2.06 ¹⁾
治疗	治疗前	20.86 \pm 2.27	85.11 \pm 8.85	21.11 \pm 2.23
	治疗后	17.13 \pm 1.96 ^{1,2)}	121.55 \pm 12.80 ^{1,2)}	16.33 \pm 1.83 ^{1,2)}

表 4 两组患者血清 APN, UA, TNF- α , IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

Table 4 Comparison of APN, UA, TNF- α , and IL-6 levels in serum between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

组别	时间	APN/mg·L ⁻¹	UA/ μ mol·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	7.71 \pm 2.82	221.35 \pm 55.91	20.39 \pm 3.37	23.61 \pm 2.72
	治疗后 6 周	11.33 \pm 2.06 ¹⁾	258.94 \pm 40.17 ¹⁾	17.52 \pm 1.95 ¹⁾	21.25 \pm 2.43 ¹⁾
	治疗后 12 周	13.31 \pm 2.15 ¹⁾	275.36 \pm 35.62 ¹⁾	12.14 \pm 1.67 ¹⁾	18.22 \pm 1.99 ¹⁾
治疗	治疗前	7.75 \pm 2.86	224.28 \pm 56.07	20.21 \pm 3.14	23.88 \pm 2.85
	治疗后 6 周	13.26 \pm 2.12 ^{1,2)}	279.44 \pm 39.65 ^{1,2)}	13.13 \pm 1.80 ^{1,2)}	19.01 \pm 2.12 ^{1,2)}
	治疗后 12 周	15.78 \pm 2.27 ^{1,2)}	295.01 \pm 37.31 ^{1,2)}	9.29 \pm 1.03 ^{1,2)}	15.21 \pm 1.76 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后同期比较²⁾ $P < 0.01$ 。

滋肾柔经汤由《杂病证治新义》古方天麻钩藤饮为基础方,并结合滋补肝肾和益气活血相关中药化裁而成;方中天麻、钩藤平肝熄风;石决明咸寒质重,可平肝潜阳,且能除热明目,与天麻、钩藤合用,加强平肝熄风之力;枸杞子、杜仲、桑寄生补益肝肾以治本;肉苁蓉补肾阳,寓阳中求阴之义;熟地黄滋阴补肾,填精益髓;山茱萸补养肝肾,并能涩精,取“肝肾同源”之意;当归补养肝血,与何首乌等补肝肾药并进,则可补肝肾,益精血;首乌藤、酸枣仁养血安神;厚朴下气除满,枳实行气消痞,杏仁润肠通便,合而用之,既能消痞除满,使胃肠气机调畅;黄柏、苍术清热燥湿;白芍养血,又可柔肝缓筋,平抑肝阳;僵蚕入肝肺经,功能熄风止痉,祛风止痛,化痰散结;红花、丹参活血祛瘀;党参补脾胃之气,使气旺以促血行,祛瘀而不伤正;诸药合用,共成平肝熄风,清热活血,补益肝肾之剂。

本次结果显示,在常规西药基础上滋肾柔经汤治疗 PD 非运动症状肝肾阴虚证 12 周后,患者中医症状(腰膝酸软、肢体麻木、头晕目眩、耳鸣、失眠多梦)评分明显降低;非运动症状 NMSQuest, HAMD 评

3 讨论

PD 的病因病机非常复杂,现代医学认为其与年龄、环境、遗传等因素相关,免疫炎症反应,氧化应激损伤、兴奋性神经毒性等是其常见发病机制;PD 在中医学归为“颤证”范畴,《素问·五常政大论》描述其症状为“掉眩巅疾”;认为“诸暴强直,皆属于风……诸风掉眩,皆属于肝。”因此,肝风与本病关系密切。肝主疏泄,调全身之气机,肾藏元阴,濡养脏腑经络;肝肾阴虚则气滞血瘀,经脉失濡,故虚风内动,震颤常发。《赤水玄珠·颤振》曰:“木火上盛,肾阴不充,下虚上实,实为痰火,虚则肾亏。”因此,肝肾同源,肝肾阴虚为该病常见病机。故临床治疗当以滋补肝肾,益气活血,熄风通络为治则。

分明减少,PDSS 评分明显升高,治疗组优于对照组。两组总体疗效分析,加用滋肾柔经汤治疗患者的总有效率明显高对照组。因此,以上结果均表明加用滋肾柔经汤对 PD 非运动症状具有良好治疗效果。

APN 为人体脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽,具有抗炎、降糖调脂、抗动脉粥样硬化以及增加胰岛素敏感性等功能。此外,与 PD 非运动症状如睡眠障碍,抑郁等的发生发展密切相关^[12-13]。近年研究发现,PD 患者血清 APN 水平显著下降,且与 PD 患者的非运动症状呈负相关性^[14]。UA 是内源性抗氧化剂,能够抑制炎症因子反应,降低血脑屏障的通透性,保护多种损伤下脑神经细胞死亡。研究证实,帕金森病患者的机体尿酸水平与非运动症状中的抑郁焦虑,认知障碍等密切相关^[15]。因此,检测帕金森病患者的 UA 水平是评价其非运动症状的重要指标。本次结果显示,治疗后 6, 12 周,加用滋肾柔经汤患者血清 APN, TNF- α , IL-6 水平均高于对照组同期水平;提示滋肾柔经汤对 PD 非运动症状的治疗效果,并提示了其治疗作

用的可能机制之一。

PD 是由环境、遗传、免疫等多因素导致的病理过程,期间体内炎症因子发生异常变化;其中 TNF- α , IL-6 已被证实参与了 PD 非运动症状的发生发展过程。TNF- α 为人体炎症和损伤等病理过程的重要介质,对 PD 患者尸检发现 TNF- α 表达明显增加^[16]; IL-6 是一种多功能细胞因子,在多种疾病的免疫应答,急性反应中发挥了重要调节作用,检测发现 IL-6 在 PD 患者外周血中显著升高^[17]。而 TNF- α , IL-6 与抑郁症等情绪性疾病的形成密切相关,故 TNF- α , IL-6 水平升高可能参与了 PD 非运动症状的发生及病程进展^[18]。本次结果发现,治疗后 6, 12 周,治疗组血清 TNF- α , IL-6 明显低于对照组;因此,滋肾柔经汤可能通过抑制患者体内的炎症反应过程达到治疗目的。

综上所述,在常规西药基础上加用滋肾柔经汤治疗 PD 非运动症状肝肾阴虚证可显著改善患者中医临床症状和非运动症状 NMSQuest, HAMD, PDSS 评分,提高临床治疗效果,上调血清 APN, UA 水平,下调 TNF- α , IL-6 水平可能在滋肾柔经汤改善 PD 非运动症状过程中发挥了重要调控作用。

[参考文献]

[1] 刘娜樊, 东升. 关注帕金森病非运动症状提高早期识别率[J]. 中华医学信息导报, 2011, 26(6): 16-17.

[2] Kim S R, So H Y, Choi E, et al. Influencing effect of non-motor symptom clusters on quality of life in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2014, 347(1/2): 310-315.

[3] 赵国华, 孙菲, 冯学功, 等. 龟龄帕安颗粒治疗帕金森病肝肾不足证非运动症状的多中心随机双盲对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 476-479.

[4] Zhang Y, Wang Z Z, Sun H M, et al. Systematic review of traditional chinese medicine for depression in Parkinson's disease[J]. Am J Chin Med, 2014, 42(5): 1035-1051.

[5] 陈畅, 赵杨. 中医药治疗帕金森病非运动症状的临床研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(8): 993-995.

[6] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.

[7] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.

[8] 中华全国中医学会老年医学会. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医学院学报, 1992, 15(4): 39-41.

[9] Perez L S, Rossi M, Merello M, et al. Nonmotor symptoms groups in Parkinson's disease patients: results of a pilot, exploratory study[J]. Parkinsons Dis, 2011, 2011: 473579. doi:10.4061/2011/473579.

[10] Arias P, Vivas J, Grieve K L, et al. Double-blind randomized place controlled trial on the effect of 10 days low-frequency rTMS over the vertex on sleep in Parkinson's disease [J]. Sleep Med, 2010, 11(8): 759-765.

[11] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2009, 177: 214-225.

[12] Cortese R, Khalyfa A, Bao R, et al. Epigenomic profiling in visceral white adipose tissue of offspring of mice exposed to late gestational sleep fragmentation[J]. Int J Obes(Lond), 2015, 39(7): 1135-1142.

[13] Hansson E, Svensson H, Brorson H. Depression in Dercum's disease and in obesity: a case control study [J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 74. doi:10.1186/1471-244X-12-74.

[14] 杨新新, 李中军, 张沈阳, 等. 帕金森病患者血清脂联素水平与运动症状及非运动症状的相关性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15(1): 9-11.

[15] Wen S L, Cheng M F, Wang H L, et al. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression[J]. Clin Biochem, 2012, 45(1): 49-53.

[16] Çomoğlu S S, Güven H, Acar M, et al. Tear levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2013, 553: 63-67.

[17] Dursun E, Gezen-Ak D, Hanagasi H, et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease[J]. J Neuroimmunol, 2015, 283: 50-57.

[18] Lindqvist D, Kaufman E, Brundin L, et al. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: correlations with inflammatory cytokines in serum[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47387.

[责任编辑 张丰丰]