

升陷汤治疗气虚型早期帕金森病自主神经功能障碍的临床观察

陆征宇^{1,2}, 张倩茹³, 潘露茜², 陆玲丹¹, 朱冬雨¹, 张弘菁¹, 赵虹^{1*}

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437;

2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032;

3. 莱芜职业技术学校, 山东 莱芜 250000)

[摘要] 目的:研究升陷汤治疗气虚型早期帕金森病自主神经功能障碍的安全性和有效性。方法:将82例符合纳入标准的患者随机分为对照组和中药组,各41例,在西医规范化治疗基础上,中药组加用升陷汤,对照组加用安慰剂,连续治疗12周。治疗前后分别采用帕金森病自主神经功能评定量表、帕金森病统一评分量表、帕金森病中医气虚症状评分评估临床疗效,并对血清谷胱甘肽过氧化物酶和血清超氧化物歧化酶水平、每日普拉克索和多巴丝肼用量及安全性指标进行检测、评估。结果:与本组治疗前比较,治疗后对照组帕金森病自主神经功能评定量表总分、消化系统症状评分、泌尿系统症状评分和体温调节功能评分显著升高($P<0.01$),中药组帕金森病自主神经功能评定量表总分、消化系统症状评分、泌尿系统症状评分和体温调节功能评分明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),两组心血管系统症状评分、瞳孔调节功能评分、性功能评分无意义;治疗后与对照组比较,中药组帕金森病自主神经功能评定量表总分、消化系统症状评分、泌尿系统症状评分和体温调节功能评分明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),心血管系统症状评分、瞳孔调节功能评分、性功能评分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后对照组帕金森病中医气虚症状评分总分、主证评分、次证评分无意义,中药组帕金森病中医气虚症状评分总分、次证评分降低($P<0.01$),中药组主证评分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,两组帕金森病统一评分量表积分、血清谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶水平、普拉克索和多巴丝肼每日用量差异无统计学意义;治疗后与对照组比较,中药组帕金森病统一评分量表积分、血清谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶水平、普拉克索和多巴丝肼每日用量差异无统计学意义。安全性指标未见异常。结论:在西医规范化治疗基础上,给予升陷汤治疗可以有效改善气虚型早期帕金森病自主神经功能障碍患者的消化系统、泌尿系统和体温调节等自主神经症状及气虚症状,且具有良好的安全性。

[关键词] 帕金森病; 自主神经功能障碍; 中西医结合; 升陷汤

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0119-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221826

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220701.1053.002.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 17:27

Clinical Observation of Shengxiantang in Treatment of Early Parkinson's Disease with Autonomic Dysfunction of Qi Deficiency Pattern

LU Zhengyu^{1,2}, ZHANG Qianru³, PAN Luqian², LU Lingdan¹, ZHU Dongyu¹,
ZHANG Hongjing¹, ZHAO Hong^{1*}

(1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200437, China;

2. Longhua Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China;

[收稿日期] 2022-04-19

[基金项目] 上海市科学技术委员会医学引导类科技项目(15401930200);上海市治未病预防保健服务体系建设项目(ZY3-FWMS-1-1001-KYJS-13);上海中医药大学高峰高原学科临床人才专项(KY111.20.83);上海中医药大学杏林中青年人才培养项目(RY411.14.08)

[第一作者] 陆征宇,博士,主任医师,从事中西医结合神经病学研究,E-mail:lu.zhengyu@shutcm.edu.cn

[通信作者] * 赵虹,主任医师,从事中西医结合神经病学研究,E-mail:drzhaohong@126.com

3. Laiwu Vocational and Technical College, Laiwu 250000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of Shengxiantang in the treatment of early Parkinson's disease with autonomic dysfunction of Qi deficiency pattern. **Method:** A total of 82 eligible patients were randomized into control group (41 cases) and traditional Chinese medicine (TCM) group (41 cases). On the basis of standardized treatment of western medicine, TCM group was prescribed Shengxiantang while control group were treated with placebo for 12 consecutive weeks additionally. Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA-AUT) questionnaire, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Traditional Chinese Medicine Qi Deficiency Symptom Score of Parkinson's Disease (TCMQDSSPD), serum levels of glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD), daily dosage of pramipexole and levodopa and benserazide hydrochloride, and safety index were evaluated both before and after treatment. **Result:** After treatment, the total score of SCOPA-AUT, gastrointestinal score, urinary score, and thermoregulatory score in the control group were higher than those before treatment ($P<0.01$), while the above scores in the TCM group were lower than those before treatment ($P<0.05$, $P<0.01$). In addition, the cardiovascular score, pupillomotor score, and sexual score in two groups showed no significant difference from those before treatment. After treatment, the total score of SCOPA-AUT, gastrointestinal score, urinary score, and thermoregulatory score in the TCM group were lower than those in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$), and cardiovascular score, pupillomotor score, and sexual score showed no significant difference between two groups. After treatment, the total score of TCMQDSSPD, main symptom scores, and minor symptom scores in the control group had no significant difference from those before treatment. The total score of TCMQDSSPD and minor symptom scores of TCM group were lower than those before treatment ($P<0.01$), while the main symptom scores of the TCM group showed no significant difference from those before treatment. After treatment, the UPDRS score, serum GPx and SOD levels, and daily dosage of pramipexole and levodopa and benserazide hydrochloride demonstrated no significant difference from those before treatment in the two groups and between the two groups. No abnormality was found in the safety indexes. **Conclusion:** Based on the standardized treatment of western medicine, Shengxiantang can effectively and safely improve the autonomic symptoms of gastrointestinal system, urinary system, and thermoregulation, as well as the symptoms of Qi deficiency syndrome in early Parkinson's disease with autonomic dysfunction.

[Keywords] Parkinson's disease; autonomic dysfunction; integrated traditional Chinese and western medicine; Shengxiantang

帕金森病(PD)是一种中老年常见的神经变性疾病,以黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易小体形成病理特征。自主神经功能障碍是PD最为常见的一类非运动症状,临床表现存在复杂性、多样性、异质性,可见便秘、多汗、溢脂性皮炎、流涎、吞咽困难、性功能障碍、排尿障碍、体位性低血压等症状^[1-2]。PD患者自主神经功能障碍的发病率高达70%~80%,可以早于或伴随运动症状而发生,甚至贯穿于PD的始终,严重影响着患者的生活质量^[3-5]。遗憾的是,目前循证医学所推荐的PD自主神经功能障碍的西医治疗策略证据有限,且疗效并不显著^[6]。秉承“病证结合,诊治协同”的理念,本领域的专家共识提出中西医结合方案有望进一步提高PD

自主神经功能障碍的疗效^[7]。本课题组长期开展中西医结合防治PD的临床工作^[8-10],本研究发现PD自主神经功能障碍的一系列症状表现可归属于中医自汗、盗汗、便秘、眩晕、癃闭等范畴,多见气虚证的特点,基于张锡纯先生的“大气”理论,本研究所用的方药源于《医学衷中参西录》之升陷汤,方中黄芪,补中益气,升举清阳,为君药;柴胡为少阳之药,能引大气之陷者自左上升,升麻为阳明之药,能引大气之陷者自右上升,共为臣药;知母,滋阴润燥,亦可制约黄芪温热之性,为佐药;桔梗为药中之舟楫,载诸药之力上达胸中,为使药;综观全方,药性平和,共奏补中益气,升阳举陷之功效。为初步探索具有确切疗效的PD自主神经功能障碍的中西医

结合治疗方案,本研究采用区组随机、双盲、安慰剂对照的研究方法,评价升陷汤治疗气虚型早期PD伴发自主神经功能障碍的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集2016年7月至2019年6月于上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科门诊就诊的PD患者,将符合纳入标准的82例患者1:1区组随机分为对照组和中药组,治疗药物分配及疗效评估均采用双盲设计。对照组入组患者41例,脱落4例,完成研究37例,女性20例,男性17例,年龄(68.62±5.96)岁,病程(26.51±8.28)月。中药组入组患者41例,脱落3例,完成研究38例,女性19例,男性19例,年龄(66.92±7.52)岁,病程(25.32±8.45)月。两组患者入组时年龄、性别、身高、体质量、文化、病程、Hoehn & Yahr评级及各项观察指标等差异无统计学意义,具有可比性。本研究通过上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审批(2015伦理审查053号)。

1.2 诊断标准 PD诊断标准依据英国PD协会脑库临床诊断标准^[11],并符合中华医学会神经病学分会PD及运动障碍学组制定的中国PD的诊断标准^[12]。第一步,诊断帕金森综合征:①运动迟缓;②至少下列三项之一:肌强直、静止性震颤(4~6 Hz)、姿势不稳(非视觉、前庭、小脑、本体感觉障碍引起)。第二步,PD的排除标准:①反复卒中伴PD特征的渐进性进展病史;②反复脑外伤史;③确切的脑炎史;④动眼危象;⑤症状初发时有精神镇静药物使用史;⑥症状持续缓解;⑦一个以上的亲属受累;⑧起病3年后仅有严格的单侧体征;⑨进行性核上性麻痹;⑩小脑体征;⑪疾病早期出现严重的自主神经系统受累;⑫疾病早期出现严重痴呆伴有记忆、语言和执行功能受损;⑬Babinski征阳性;⑭CT示脑肿瘤或交通性脑积水;⑮对大剂量左旋多巴治疗无效(排除吸收障碍);⑯有MPTP接触史。第三步,支持PD的阳性标准(3项以上诊断PD):①单侧起病;②静止性震颤;③病程呈进展性;④症状或体征不对称,发病侧重;⑤对左旋多巴治疗的反应好;⑥左旋多巴治疗后出现严重的异动症;⑦对左旋多巴治疗有效持续5年以上;⑧病程10年以上。

早期PD的诊断标准根据中国PD治疗指南(第三版):Hoehn & Yahr 1~2.5级诊断为PD的早期^[13]。

气虚证中医证候诊断标准根据中药新药临床研究指导原则^[14]。主证为气短、乏力、神疲、脉虚;

次证为自汗、懒言、舌淡。具备主证2项及次证1项即可诊断^[14]。

1.3 纳入标准 符合原发性PD的诊断标准,并且伴发自主神经功能障碍;中医辨证属气虚型;Hoehn & Yahr分级为1~2.5级;年龄在30~79岁;受试者自愿加入本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 不符合诊断标准和纳入标准者;正在接受可能影响本研究疗效判断的药物治疗者;曾接受手术治疗PD的患者;脑炎、神经梅毒、脑外伤、一氧化碳中毒、接触MPTP等病史;因心脑血管、肝肾、造血系统等严重器质性疾病不能完成本研究者;精神疾病患者;过敏体质者;孕妇或哺乳期患者;近3个月内参加其他临床试验者。

1.5 治疗方法 入组患者根据指南用药原则进行抗PD基础治疗,给予盐酸普拉克索片(0.25 mg/片,勃林格殷格翰公司,国药准字H20140917,批号101243)、多巴丝肼片(250 mg/片,罗氏制药有限公司,国药准字H10930198,批号SH5742)口服。在此基础上,中药组加用升陷汤颗粒(生黄芪18 g、知母9 g、柴胡4.5 g、桔梗4.5 g、升麻3 g,华润三九医药股份有限公司,批号1602004S),对照组服用颜色、气味、外观、包装等同的安慰剂颗粒(华润三九医药股份有限公司,批号1602004S)。每次将1包颗粒制剂充分溶解于150 mL温水后口服,每日2次,连续服用12周。

1.6 疗效评价指标 治疗前后帕金森病自主神经功能评定量表(SCOPA-AUT)^[2]评分为主要观察指标,帕金森病统一评分量表(UPDRS)积分^[12]、帕金森病中医气虚症状评分(TTCMQDSSPD)、血清谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和血清超氧化物歧化酶(SOD)水平为次要观察指标。血清GPx采用分光光度法检测,试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号A006-1-1)。血清SOD采用黄嘌呤氧化酶法检测,试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号A001-1-2)。

1.7 统计学方法 应用STATA 7统计软件进行双侧检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, $P < 0.05$ 被定义为差异具有统计学意义。同组治疗前后比较,正态分布且方差齐的数据采用配对 t 检验,非正态分布或方差不齐的数据采用配对秩符号检验;两组治疗同期比较,正态分布且方差齐的数据采用成组 t 检验,非正态分布或方差不齐的数据采用成组Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 两组患者 SCOPA-AUT 评分比较 治疗前, 两组患者 SCOPA-AUT 总分及各亚群症状评分差异无统计学意义, 有可比性。与本组治疗前比较, 对照组 SCOPA-AUT 总分、消化系统症状评分、泌尿系统症状评分和体温调节功能评分均显著升高 ($P < 0.01$), 中药组 SCOPA-AUT 总分、消化系统症状评

分、泌尿系统症状评分和体温调节功能评分明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 心血管系统症状、瞳孔调节功能、性功能评分无意义。治疗后与对照组比较, 中药组 SCOPA-AUT 总分、消化系统症状评分、泌尿系统症状评分和体温调节功能评分明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 心血管系统症状、瞳孔调节功能、性功能评分差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者 SCOPA-AUT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of SCOPA-AUT scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	总分	消化系统症状	泌尿系统症状	心血管系统症状	体温调节功能	瞳孔调节功能	性功能
对照组	37	治疗前	12.86±3.33	4.86±2.08	3.95±2.01	0.95±1.00	1.92±1.38	0.35±0.59	0.84±0.69
		治疗后	14.19±3.41 ²⁾	5.43±2.13 ²⁾	4.35±1.98 ²⁾	0.86±1.00	2.24±1.34 ²⁾	0.41±0.64	0.89±0.74
中药组	38	治疗前	12.74±3.85	4.97±2.17	3.74±2.13	0.97±0.94	1.74±1.43	0.45±0.65	0.87±0.78
		治疗后	11.03±3.78 ^{2,4)}	4.24±2.19 ^{2,3)}	3.39±2.02 ^{1,3)}	0.92±0.97	1.37±1.34 ^{1,4)}	0.34±0.58	0.76±0.75

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$

2.2 两组患者 UPDRS 积分比较 治疗前, 两组患者 UPDRS 积分无差异, 有可比性。与本组治疗前比较, 两组 UPDRS 积分变化差异无统计学意义。治疗后与对照组比较, 中药组 UPDRS 积分变化差异无统计学意义。见表 2。

表 3 两组患者 TCMQDSSPD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TCMQDSSPD between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	总分	主证评分	次证评分
对照组	37	治疗前	28.57±6.37	13.92±4.13	14.65±3.74
		治疗后	29.03±6.89	13.95±4.08	15.08±4.13
中药组	38	治疗前	28.89±7.20	14.39±3.97	14.50±4.09
		治疗后	28.16±7.65 ¹⁾	14.24±4.14	13.92±4.30 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$

表 2 两组患者 UPDRS 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of UPDRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	UPDRS 积分/分
对照组	37	治疗前	21.19±8.20
		治疗后	21.27±8.07
中药组	38	治疗前	20.84±6.59
		治疗后	20.95±6.35

2.3 两组患者 TCMQDSSPD 评分比较 治疗前, 两组患者 TCMQDSSPD 总分、主证和次证评分差异无统计学意义, 有可比性。与本组治疗前比较, 中药组 TCMQDSSPD 总分、次证评分显著降低 ($P < 0.01$), 中药组主证评分及对照组总分、主证和次证评分变化无意义。治疗后与对照组比较, 中药组 TCMQDSSPD 总分、主证和次证评分差异无统计学意义。见表 3。

表 4 两组患者血清 GPx 和 SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum GPx and SOD level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	GPx/U·L ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹
对照组	37	治疗前	119.86±18.33	131.43±24.18
		治疗后	120.84±16.46	132.76±22.43
中药组	38	治疗前	117.95±14.42	132.97±18.55
		治疗后	123.66±15.22	136.89±18.45

者普拉克索、多巴丝肼的每日用量差异无统计学意义, 有可比性。与本组治疗前比较, 两组普拉克索、多巴丝肼的每日用量差异无统计学意义。治疗后与对照组比较, 中药组普拉克索、多巴丝肼的每日用量差异无统计学意义。见表 5。

2.4 两组患者血清 GPx 和 SOD 比较 治疗前, 两组患者血清 GPx 和 SOD 水平差异无统计学意义, 有可比性。与本组治疗前比较, 两组血清 GPx 和 SOD 水平差异无统计学意义。治疗后与对照组比较, 中药组血清 GPx 和 SOD 水平差异无统计学意义。见表 4。

2.6 不良反应及安全性评价 治疗前后对照组和中药组患者的血常规、尿常规、粪常规、肝功能、肾功能、心电图等各项安全性指标无明显异常改变, 本临床研究过程中未出现严重不良事件。

2.5 两组患者西药使用情况比较 治疗前, 两组患

3 讨论

虽然临床上 PD 以四大运动症状为主要特征,

表5 两组患者普拉克索和多巴丝肼每日用量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of pramipexole and levodopa and benserazide daily dosage between two groups ($\bar{x}\pm s$) $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$

组别	例数	时间	普拉克索	多巴丝肼
对照组	37	治疗前	0.33±0.27	207.77±166.70
		治疗后	0.36±0.31	217.91±185.53
中药组	38	治疗前	0.38±0.30	210.53±179.99
		治疗后	0.39±0.30	215.46±184.20

但其非运动症状不容忽视,后者亦是患者生存质量的决定因素,并且与预后密切相关^[1,15]。著名的Braak病理分期理论认为,PD的病理改变起始于延髓、嗅球,进而按照延髓-中脑-新皮质的顺序阶段性发展,该理论很好地解释了患者自主神经功能障碍、嗅觉障碍、情绪障碍、睡眠障碍等非运动症状的出现要早于运动症状的发生^[16-17]。其中,自主神经功能障碍是PD最为突出的一类非运动症状,根据Heiko Braak的观点,当迷走神经背核受损时,可出现相应部位的自主神经功能障碍,临床多见便秘、流涎、吞咽困难等症状^[16-17];也有学者发现当下丘脑、交感和副交感神经系统、肾上腺髓质及支配心脏、胃肠、盆腔的神经丛受累时,可出现直立性低血压、排尿障碍、性功能障碍、排汗障碍、体温调节障碍等表现^[17-18]。早发现、早诊断、早治疗PD的自主神经功能障碍对延缓病程进展具有重要的意义。

为探索升陷汤对气虚型早期PD自主神经功能障碍患者的疗效,本研究采用目前较为公认的SCOPA-AUT对患者的症状进行了评估。经治疗,中药组SCOPA-AUT总分显著改善,提示了升陷汤对PD患者的自主神经功能障碍确有改善作用,亚群症状分析提示升陷汤明显改善了患者的消化系统、泌尿系统及体温调节等症状。本研究并未观察到升陷汤对心血管系统、瞳孔调节功能、性功能等亚群症状评分有统计学意义的改变,主要原因是由于本课题的研究对象为Hoehn & Yahr评级1~2.5级的患者,早期PD的自主神经功能障碍以消化系统、泌尿系统、体温调节功能症状为首发,其他系统因尚未完全累及而暂无临床表现或症状轻微。

本研究采用UPDRS对患者的精神活动、行为和情感障碍程度、日常生活能力、运动功能和治疗并发症进行了综合评估,与PD缓慢进展的临床特点一致,两组患者UPDRS积分具有逐渐升高的趋势,但是在治疗终点时间两组积分并未发现显著差异,其原因是由于本临床研究的治疗时间为12周,聚焦评价升陷汤对患者自主神经功能障碍的疗效,

课题组以往的研究提示通常在中医药治疗36~48周患者的UPDRS积分才有一定程度的改善^[8-10]。

为了使中医症状评估客观化,本课题组参考了中医内科常见病诊疗指南^[19]及前期研究^[20]拟定了帕金森病中医气虚症状评分标准,其中主证包括颤振、作强伎巧、肢体拘痉、姿势改变、舌象和脉象等方面的评估,次证包括气短乏力、神疲懒言、自汗、面色晄白、头晕眼花、不知香臭、大便无力艰难等状态的评估,不仅保证了PD四大运动主证在评分标准中的权重,而且也重视了PD特有的非运动症状和气虚症状在评分标准中的比重,突出了辨病论治和辨证论治相结合的特色。本研究结果发现升陷汤可以显著改善患者的TCMQDSSPD总分,提示中西医结合治疗可有效提高气虚型早期PD的临床疗效。进一步分析显示,以运动症状评估为主的主证评分治疗前后两组并无统计学差异,该结果与UPDRS评分结果一致,可能与本研究的疗程偏短有关;但是,以气虚症状评估为主的次证评分获得了较好的改善作用,其中气短乏力、自汗、大便无力艰难等症状的改善最为显著。

本研究从氧化应激发病学说的角度进一步探索升陷汤治疗PD的可能作用机制,虽未获得阳性结果,但是中药组患者治疗后血清GPx和SOD水平具有一定升高趋势。其原因有两方面:第一,本课题所检测的指标为患者血清的含量,不能完全代表黑质、纹状体及脑内的含量;第二,PD并非单因素发病,而是在多因素交互作用下所致,氧化应激只是其中发病机制之一,此外还涉及线粒体功能紊乱、钙稳态失衡、炎性和免疫反应、兴奋性毒性、蛋白酶体功能障碍等多个机制,升陷汤可能具有多靶点的作用效应。

综上所述,在西医规范化治疗基础上,给予升陷汤治疗可有效改善气虚型早期PD自主神经功能障碍患者的消化系统、泌尿系统和体温调节等自主神经症状及中医气虚症状,且具有良好的安全性。本研究辨病论治与辨证论治兼顾,病证结合,是对西医治疗本病的有效补充,具有一定临床价值。在此基础上,课题组也将进一步开展多中心、大样本、长时程的试验研究,期望能够提供更高级别的临床证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] SCHAPIRA A H V, CHAUDHURI K R, JENNER P.

- Non-motor features of Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(7): 435-450.
- [2] CHEN Z, LI G, LIU J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2019.104700.
- [3] BANG Y, LIM J, CHOI H J. Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: Clues to early diagnosis and effective treatment [J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(6): 588-604.
- [4] LIU R, UMBACH D M, TRÖSTER A I, et al. Non-motor symptoms and striatal dopamine transporter binding in early Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.001.
- [5] ARNAO V, CINTURINO A, VALENTINO F, et al. In patient's with Parkinson disease, autonomic symptoms are frequent and associated with other non-motor symptoms [J]. *Clin Auton Res*, 2015, 25(5): 301-307.
- [6] SEPPI K, RAY CHAUDHURI K, COELHO M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(2): 180-198.
- [7] 帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊治专家共识写作组. 帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊治专家共识(2020)[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(1):6-12.
- [8] 陆征宇,赵虹,汪涛,等. 补肾疏肝方药治疗肝肾阴虚型帕金森病伴发轻度抑郁障碍[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24):324-328.
- [9] 陆征宇,陆玲丹,朱冬雨,等. 平颤益髓方治疗帕金森病髓海不足证合并轻度认知功能损伤的疗效研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(5):436-440.
- [10] 陆征宇,陆玲丹,朱冬雨,等. 补肾填精方治疗髓海不足型帕金森病伴轻度认知功能障碍的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(5): 539-543.
- [11] HUGHES A J, DANIEL S E, KILFORD L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-184.
- [12] 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): 268-217.
- [13] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6):428-433.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:379.
- [15] CHAUDHURI K R, HEALY D G, SCHAPIRA A H V, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 235-245.
- [16] BRAAK H, DEL TREDICI K, RÜB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.
- [17] 刘旺,赵虹,夏兆云,等. 帕金森病相关病理演变研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(3): 148-151.
- [18] VERBAAN D, MARINUS J, VISSER M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2007, 69(4): 333-341.
- [19] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008: 138-140.
- [20] 赵虹,李文伟,高俊鹏,等. 补肾养肝方药治疗肝肾阴虚型帕金森病临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(9):780-784.

[责任编辑 张丰丰]