

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.03.010

临床研究

感夜平颤方治疗早中期帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍患者睡眠及血压昼夜节律紊乱的临床研究

吴攸¹, 叶青¹, 袁灿兴¹, 许黎敏¹, 杨柏灿², 杨熠文²✉

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032; 2. 上海中医药大学中药学院

[摘要] **目的** 探讨感夜平颤方治疗早中期帕金森病(PD)伴快速眼动睡眠行为障碍(RBD)患者睡眠及血压昼夜节律紊乱的临床疗效。**方法** 将 80 例早中期 PD 伴 RBD 患者随机分为治疗组与对照组各 40 例。对照组采用西药常规治疗联合感夜平颤方安慰剂, 治疗组采用西药常规治疗联合感夜平颤方。两组疗程均为 12 周。分别于治疗前后检测两组患者帕金森病综合评定量表(UPDRS)、香港中文大学快速眼动睡眠期行为障碍量表(RBDQ-HK)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、多导睡眠图(PSG)、唾液褪黑素分泌节律及 24 小时动态血压参数变化情况。**结果** 与本组治疗前相比, 治疗后两组患者 RBDQ-HK 和 UPDRS 评分均降低, 治疗组 PDSS 评分升高, 对照组 PDSS 评分降低; 治疗组患者的睡眠效率提高, 微觉醒次数和微觉醒指数降低; 两组患者的 N3 期占比均提高, 快速动眼睡眠(REM)活动度、REM 强度和 REM 密度均降低; 两组患者褪黑素分泌中位数均提高, 治疗组褪黑素分泌振幅提高; 治疗组夜间收缩压下降率(Δ n-SBP)提高, 且非杓型血压节律患者比例增加($P<0.05$)。治疗后治疗组 UPDRS、RBDQ-HK 评分、微觉醒次数、微觉醒指数均低于对照组, 日间平均收缩压(d-SBP)、 Δ n-SBP 高于对照组($P<0.05$)。**结论** 感夜平颤方能够调节早中期 PD 伴 RBD 患者睡眠及血压昼夜节律, 提高睡眠效率、减少睡眠碎片化, 调节褪黑素昼夜分泌节律, 提高夜间收缩压下降率, 且安全性良好。

[关键词] 帕金森病; 快速眼动睡眠行为障碍; 睡眠节律; 血压节律; 感夜平颤方

近年来昼夜节律与神经退行性疾病的相关性受到广泛关注。研究显示, 帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病、亨廷顿病等神经退行性疾病尽管在临床症状上呈现出各自特征, 但普遍存在一个共性问题——昼夜节律紊乱^[1-2]。这为认识与治疗神经退行性疾病提供了新的视角。PD 作为第二大慢性进行性神经系统退行性疾病, 其临床表现复杂多变, 既包括震颤、姿势不稳、步态障碍、静息-活动节律变化等运动症状, 也包括睡眠-觉醒周期紊乱, 体温节律、胃肠功能紊乱等非运动症状^[3]。PD 的诸多症状呈现出明显的昼夜节律波动特征, 如日间的活动量下降与夜间的不能入睡, 日间过度思睡与夜间快速眼动睡眠行为障碍

(RBD), 日间体温下降与夜间高血压^[4-6], 褪黑素节律与时钟基因表达幅度降低及 24 h 昼夜节律变化消失^[7-8]等。这些昼夜节律的异常变化, 不仅是 PD 的常见表现, 更是导致病情加重的重要因素^[9]。鉴于此, 针对昼夜节律进行干预, 有望成为延缓早期 PD 临床进展的新策略。

帕金森病在中医学被归属于“颤证”“颤病”等范畴, 熟地平颤方是胡建华教授以“滋补肝肾, 解毒通络”为治则所拟定的治疗 PD 的经验方, 其能够有效改善 PD 的震颤表现^[10-11]。但前期回顾性研究发现, 熟地平颤方对于睡眠-觉醒节律、体温调节等昼夜节律性症状的改善效果相对有限^[12]。为突破这一局限, 本研究将具有“以律复律”特点的感夜性中药复方联合熟地平颤方组成感夜平颤方, 以进一步观察其对 PD 睡眠及血压昼夜节律紊乱的临床疗效, 现将研究结果报道如下。本研究通

基金项目: 上海市卫生健康委员会科研项目(20224Y0167); 国家自然科学基金(82204642)

✉ 通讯作者: ywchelsea@qq.com

过上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会审批, 批件号 2023LCSY036。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断参照《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》^[13] 中原发性 PD 诊断标准, 即明确诊断存在帕金森综合征表现、不存在绝对排除标准、至少存在 2 条支持标准、没有警示征象。

1.2 纳入标准

1) 年龄 30~80 岁, 性别不限; 2) 符合原发性 PD 诊断标准; 3) 霍亚分期 (Hoehn Yahr 分期)^[14] $\leq$ 3 期; 4) 香港中文大学快速眼动睡眠行为障碍 (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Questionnaire-Hong Kong, RBDQ-HK) 量表^[15] $\geq$ 17 分; 5) 对于已经进行抗 PD 治疗 (左旋多巴制剂) 的受试者, 要求抗 PD 药物的剂量在本项临床试验前至少 3 个月内相对稳定, 且在未来 3 个月内无明确改变现有治疗方案的计划; 6) 自愿参加并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) PD 综合征或者 PD 叠加综合征; 2) 发作性抑郁症、精神病和 (或) 正在服用抗抑郁、抗精神病药物; 3) 严重脑卒中后遗症或心、肺、肝、肾等其他系统疾病; 4) 滥用药物史或酗酒史; 5) 30 天内参加过其他临床研究。

1.4 脱落标准

1) 患者自行退出; 2) 失访; 3) 患者依从性差、出现严重的合并症或并发症、严重不良事件等; 4) 完成试验, 但用量不在应服量的 80%~120% 范围内; 5) 泄盲或紧急揭盲。

1.5 一般资料

收集 2023 年 12 月 31 日至 2025 年 8 月 1 日于上海中医药大学附属龙华医院脑病科门诊就诊或住院的早中期 PD 伴 RBD 受试者共 80 例, 随机分为治疗组 40 例和对照组 40 例, 两组一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

2 方法

2.1 研究设计方法

本试验采用随机、双盲、安慰剂平行对照方法, 治疗组采用感夜平颤方联合常规西药治疗, 对照组采用中药安慰剂联合常规西药治疗, 以 RBDQ-HK 评分为核心结局指标。根据文献^[16] 及课题组预试验结果, 对照组治疗后的 RBDQ-HK 评分

表 1 两组早中期帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups of patients with early-moderate Parkinson's disease complicated with rapid eye movement sleep behavior disorder

项目	治疗组 (40 例)	对照组 (40 例)
性别/例 (%)		
男	18 (45.00)	19 (47.50)
女	22 (55.00)	21 (52.50)
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	64.89 $\pm$ 8.37	66.99 $\pm$ 8.12
发病年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	61.45 $\pm$ 8.25	62.87 $\pm$ 9.14
病程/年, $\bar{x}\pm s$	4.87 $\pm$ 2.92	5.98 $\pm$ 3.34
H&Y 分期/期, $\bar{x}\pm s$	2.03 $\pm$ 0.46	2.15 $\pm$ 0.77
LED/mg $\cdot$ d ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	432.58 $\pm$ 229.36	417.61 $\pm$ 189.22
合并疾病/例 (%)		
高血压	13 (32.50)	15 (37.50)
糖尿病	4 (10.00)	3 (7.50)
冠心病	2 (5.00)	2 (5.00)
服用左旋多巴/例 (%)	34 (85.00)	36 (90.00)

注: H&Y, 霍亚分期; LED, 每日左旋多巴等效剂量。

下降 2 分, 期望治疗组的 RBDQ-HK 评分下降 6 分, 下降值的标准差为 5.4, 取 $\alpha=0.05$, $1-\beta=90\%$, 单侧检验, 考虑 20% 的脱落率, 计算得到所需样本量 80 例, 治疗组与对照组各 40 例。

研究由独立的统计人员采用 SPSS 25.0 软件产生随机表以及所对应治疗组别, 并打印成 80 份顺序编号的随机分配卡片, 装入外观相同的不透光密封信封, 信封封面仅注明“顺序号”(1-80), 内部卡片注明对应组别 (A/B) 及药物编号。全部信封由药物管理员按顺序锁存密码柜, 实现分配隐藏。受试者完成入组评估后, 研究者按就诊先后顺序从密码柜中抽取序号最小的信封, 现场由两名研究人员共同见证拆封, 获得随机号及对应药物编号, 并发放该编号药物。药物包装盒仅贴“药物编号”标签, 并附紧急破盲信封 (置于研究中心药房, 仅限发生严重不良事件时由主要研究者拆阅)。

全部病例完成随访, 将观察数据全部输入已建立的数据库, 待数据库内容由统计专业人员进行锁定后再行一级揭盲, 确立 A、B 组, 统计完成后进行二级揭盲, 确定治疗组和对照组。

2.2 治疗方法

两组均给予常规西药即左旋多巴 (美多芭, 每片 0.25 g, 批号 H10930198, 上海罗氏制药有限公司) 治疗。未服用过左旋多巴制剂的患者直接予感夜平颤方颗粒剂或安慰剂, 已经服用左旋多巴制剂

的患者在原来服药剂量的基础上加服（近 3 个月内服药剂量稳定不变）。观察期间除规定的试验用药外，禁止使用其他中药及中成药制剂和安眠药。如果症状改善不明显、影响日常生活，帕金森病综合评定量表（UPDRS）总分较基线值增高 > 3 分，此时可添加左旋多巴治疗。

治疗组：在常规西药治疗基础上加用感夜平颤方颗粒剂。处方：西红花 0.5 g，百合 15 g，合欢皮 15 g，夜交藤 30 g，莲子 15 g，熟地黄 15 g，枸杞子 12 g，桑寄生 15 g，天麻 9 g，白芍 15 g，僵蚕 9 g，全蝎 3 g，蜈蚣 3 g，天南星 15 g，莪术 9 g，中药由江阴天江药业有限公司制成免煎颗粒剂，每日 2 次，每次 1 袋，300 ml 温水冲服。

对照组：在常规西药治疗基础上加用感夜平颤方安慰剂，按照感夜平颤方 1/20 的浓度，加入适当的辅料制成，尽量在药物的外形、气味上同研究药物保持一致，安慰剂由江阴天江药业有限公司制成免煎颗粒剂，服法同感夜平颤方颗粒剂。

两组疗程均为 12 周。

2.3 观察指标和方法

2.3.1 主要疗效指标 于治疗前后进行 RBDQ-HK 量表测定，以 RBDQ-HK 的评分变化作为主要疗效指标。RBDQ-HK 涵盖 RBD 中的梦境相关因素和行为因素，主要用于筛查 RBD 和评估 RBD 的严重程度，评分越高 RBD 症状越严重。

2.3.2 次要疗效指标 1) 治疗前后进行帕金森病睡眠量表（PDSS）^[17] 评分测定，评估 PD 患者夜间症状对睡眠的影响。每项得分为 0~10 分，得分越低说明症状越严重。

2) 治疗前后进行 UPDRS 量表^[18] 评分测定，用于 PD 严重程度的综合评估，主要包括：UPDRS I，用于 PD 精神、行为和情绪的评估；UPDRS II，用于 PD 日常活动能力的评估；UPDRS III，用于 PD 运动功能的评估；和 UPDRS IV，用于 PD 治疗的并发症的评估。得分越高说明症状越严重。

3) 治疗前后进行多导睡眠图（PSG）^[19] 检查：所有患者，按平常作息入睡前 1 h 到实验室。按国际 10~20 系统安置电极并测阻抗，采用型号为 Compumedics-E 的 PSG 监测设备，要求连续监测 ≥ 7 h。观察睡眠概况 [总睡眠时间（TST）、睡眠潜伏期（SL）、睡眠效率（SE）、微觉醒次数（MAC）、微觉醒指数（MAI）]、睡眠分期（N1 期、N2 期和 N3 期）、快速眼动睡眠（REM）活动度、REM 强度和 REM 密度。

4) 唾液褪黑素检测：于 PSG 检查当日 7: 00、8: 00、9: 00、10: 00、12: 00、14: 00、18: 00、19: 00、20: 00、21: 00、22: 00 共 11 个时间点分别留取患者唾液样本进行褪黑素检测。

5) 治疗前后进行 24 小时动态血压监测：在上午 6: 00 至晚上 10: 00 期间，每 30 分钟测量 1 次血压，晚上 10: 00 至次日早上 6: 00 期间每 60 分钟测量 1 次。观察血压平均值 [日间平均收缩压（d-SBP）及舒张压（d-DBP）；夜间平均收缩压（n-SBP）及舒张压（n-DBP）]、血压变异性（日间收缩压变异系数（d-SCV）及舒张压变异系数（d-DCV）；夜间收缩压变异系数（n-SCV）及舒张压变异系数（n-DCV）；24 小时收缩压变异系数（24h-SCV）及舒张压变异系数（24h-DCV）]、血压昼夜节律^[20]。根据夜间收缩压下降率（%） $[\Delta n-SBP(\%)]$ 对血压节律进行分型： $\Delta n-SBP\% = 100\% \times (d-SBP - n-SBP) / d-SBP$ ； $\Delta n-SBP\% \geq 10\%$ 为杓型、 $0 < \Delta n-SBP\% < 10\%$ 为非杓型； $\Delta n-SBP\% \geq 20\%$ 为超杓型； $\Delta n-SBP\% < 0\%$ 为反杓型。

2.4 安全性评价

记录两组患者治疗前后红细胞计数（RBC）、白细胞计数（WBC）、血小板计数（PLT）、天冬氨酸氨基转氨酶（AST）、丙氨酸氨基转氨酶（ALT）、血肌酐（Scr）、心电图以及治疗前后不良事件的发生情况。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。本研究采用符合方案集（PP）进行分析，PP 集受试者为本临床试验中严格遵循研究方案完成试验全过程的受试者，入组基线数据及治疗随访中临床观察指标采集数据完整，故未涉及缺失值处理问题。计量资料采用均数 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组内比较采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验，组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验；计数资料采用频数和百分比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；等级资料比较采用 Mann-Whitney U 检验。对于治疗前后 RBDQ-HK、PDSS、UPDRS 评分变化，采用多因素线性回归模型分析，并调整年龄、性别、病程、左旋多巴等效剂量及对应的基线量表评分以校正混杂因素的影响。采用 R 语言中余弦分析软件 CircaCompare 包来拟合余弦曲线参数，分析唾液褪黑素分泌的昼夜节律性，用中位数、振幅和峰值相位来表示昼夜节律特点。所有检验均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

在研究随访过程中,共脱落 8 例患者,均为服药后出现轻微不适主动退出,其中治疗组 3 例(恶心 1 例、头晕 2 例),对照组 5 例(恶心 2 例,腹泻 2 例,头晕 1 例)。最终共 72 例纳入分析,治疗组 37 例,对照组 35 例。

3.1 两组患者治疗前后 RBDQ-HK、PDSS、UPDRS 评分比较

表 2 示,两组治疗前各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 RBDQ-HK 和 UPDRS 评分均较治疗前降低($P<0.05$);PDSS 评分治疗组较治疗前上升($P<0.05$),而对照组较治疗前下降($P<0.05$)。两组治疗后比较,治疗组 RBDQ-HK 和 UPDRS 评分低于对照组($P<0.05$);

PDSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组 RBDQ-HK、PDSS、UPDRS 评分治疗前后差值大于对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 PSG 参数比较

表 3 示,两组治疗前各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前相比,治疗后治疗组患者的睡眠效率较治疗前提高,微觉醒次数和微觉醒指数降低(均 $P<0.05$);两组患者的 N3 期占比均提高,REM 活动度、REM 强度和 REM 密度均降低($P<0.05$);其余睡眠参数治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组的微觉醒次数和微觉醒指数低于对照组($P<0.05$),其余睡眠参数两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组早中期帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍患者治疗前后 RBDQ-HK、PDSS、UPDRS 评分比较

Table 2 Comparison of RBDQ-HK, PDSS and UPDRS scores between two groups of patients with early-moderate Parkinson's disease complicated with rapid eye movement sleep behavior disorder before and after treatment (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	RBDQ-HK 评分	PDSS 评分	UPDRS 评分
治疗组	治疗前	37	44.82±7.10	121.29±16.55	27.50±10.09
	治疗后	37	38.00±6.74 ^{a)} b)	124.75±16.04 ^{a)}	22.21±8.69 ^{a)} b)
	治疗前后差值	37	-6.81±0.29 ^{b)}	3.43±0.39 ^{b)}	-5.29±1.96 ^{b)}
对照组	治疗前	35	43.44±8.01	122.37±18.33	29.00±10.03
	治疗后	35	41.07±7.63 ^{a)}	120.19±18.93 ^{a)}	27.11±9.31 ^{a)}
	治疗前后差值	35	-2.38±0.29	-2.15±0.41	-1.89±2.53

注: RBDQ-HK, 香港中文大学快速眼动睡眠期行为障碍量表; PDSS, 帕金森病睡眠量表; UPDRS, 帕金森综合评定量表。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组同时间点比较, $P<0.05$ 。

表 3 两组早中期帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍患者治疗前后 PSG 参数比较

Table 3 Comparison of PSG parameters between two groups of patients with early-moderate Parkinson's disease complicated with rapid eye movement sleep behavior disorder before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	总睡眠时间/min	睡眠潜伏期/min	睡眠效率/%	微觉醒次数/次
治疗组	治疗前	37	339.07±75.12	42.43±18.31	62.15±8.12	81.48±35.28
	治疗后	37	368.53±59.74	37.28±13.59	67.92±5.28 ^{a)}	63.52±22.39 ^{a)} b)
对照组	治疗前	35	359.77±60.12	36.82±12.47	67.31±6.41	95.69±43.17
	治疗后	35	378.26±43.57	33.63±8.79	68.12±4.25	82.23±30.56
组别	时间	例数	微觉醒指数/次·h ⁻¹	N1 期占比/%	N2 期占比/%	N3 期占比/%
治疗组	治疗前	37	14.77±5.61	17.89±6.16	53.17±8.69	7.75±3.98
	治疗后	37	9.87±2.99 ^{a)} b)	13.97±5.21	55.33±6.02	10.82±3.63 ^{a)}
对照组	治疗前	35	16.32±6.87	18.22±6.57	54.33±5.22	8.34±3.28
	治疗后	35	13.38±4.26	15.28±4.45	56.39±4.36	10.17±2.69 ^{a)}
组别	时间	例数	REM%	REM 活动度	REM 强度	REM 密度
治疗组	治疗前	37	20.45±5.54	249.58±172.73	0.79±0.63	3.89±1.65
	治疗后	37	18.21±3.76	179.46±98.73 ^{a)}	0.45±0.38 ^{a)}	2.61±1.57 ^{a)}
对照组	治疗前	35	19.35±3.77	297.51±141.26	0.80±0.27	4.41±1.23
	治疗后	35	18.26±3.31	219.78±114.39 ^{a)}	0.53±0.24 ^{a)}	3.08±1.71 ^{a)}

注: PSG, 多导睡眠图; REM, 快速眼动睡眠期。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组同时间点比较, $P<0.05$ 。

3.3 两组患者治疗前后唾液褪黑素分泌节律比较

表 4 示, 治疗前两组褪黑素分泌相位比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 基线不均衡, 组间的相位不具可比性; 两组褪黑素分泌中位数与振幅比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者的褪黑素分泌中位数均较治疗前明显提高 ($P<0.05$), 而两组褪黑素分泌中位数差值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗后褪黑素分泌振幅较治疗前明显提高 ($P<0.05$), 对照组治

表 4 两组早中期帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍患者治疗前后唾液褪黑素分泌昼夜节律参数比较

Table 4 Comparison of circadian rhythm parameters of salivary melatonin secretion between two groups of patients with early-moderate Parkinson's disease complicated with rapid eye movement sleep behavior disorder before and after treatment

组别	时间	例数	中位数 /pg·m ⁻¹	振幅 /pg·ml ⁻¹	相位/h
治疗组	治疗前	37	7.09	3.88	0.35 ^{b)}
	治疗后	37	7.75 ^{a)}	4.25 ^{a)}	22.80
	治疗前后差值	37	0.66	0.37 ^{b)}	-1.55
对照组	治疗前	35	7.13	3.84	0.07
	治疗后	35	7.81 ^{a)}	4.10	23.10
	治疗前后差值	35	0.68	0.26	-0.97

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组同时间点比较, $P<0.05$ 。

疗前后褪黑素分泌振幅差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组的振幅差值变化较对照组更明显 ($P<0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后 24 小时动态血压参数比较

表 5 示, 两组治疗前各血压参数比较除 d-DCV 差异具有统计学意义 ($P<0.05$) 外, 余参数差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗组治疗后 Δ n-SBP 提高 ($P<0.05$)。治疗后治疗组患者 d-SBP 及 Δ n-SBP 均高于对照组 ($P<0.05$)。而其余参数本组治疗前后比较、治疗后组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后血压节律分型的变化

表 6 示, 两组治疗前血压节律分型分布比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗前后血压节律分型比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 表现为非杓型血压节律患者比例明显增加, 反杓型血压节律患者比例明显减少, 而对照组治疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 安全性比较

治疗前后两组患者血常规、肝肾功能和心电图均未见明显异常。两组在治疗期间服药后均未出现严重不良反应, 部分患者服药后出现轻微不适, 其中治疗组报告恶心 1 例、头晕 2 例; 对照组报告恶心 2 例, 腹泻 2 例, 头晕 1 例, 与试验用药无明确相关。

表 5 两组早中期帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍患者治疗前后 24 小时动态血压参数比较

Table 5 Comparison of 24-hour ambulatory blood pressure parameters between two groups of patients with early-moderate Parkinson's disease complicated with rapid eye movement sleep behavior disorder before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	d-SBP/mmHg	d-DBP/mmHg	n-SBP/mmHg	n-DBP/mmHg
治疗组	治疗前	37	123.18±9.36	72.93±6.30	121.96±6.87	71.25±5.38
	治疗后	37	124.89±6.98 ^{b)}	71.36±5.39	119.43±6.22	69.89±4.53
对照组	治疗前	35	120.78±9.12	71.37±5.75	118.78±7.05	69.56±5.43
	治疗后	35	120.81±7.26	68.33±5.83	118.15±5.97	68.26±4.74
组别	时间	例数	d-SCV/%	d-DCV/%	n-SCV/%	n-DCV/%
治疗组	治疗前	37	9.26±1.19	7.38±0.55 ^{b)}	10.02±1.13	7.36±0.83
	治疗后	37	9.14±0.72	7.18±0.53 ^{b)}	9.81±1.00	7.25±0.65
对照组	治疗前	35	9.28±1.25	7.77±0.58	10.04±0.83	7.31±0.71
	治疗后	35	8.86±0.97	7.59±0.49	9.83±0.73	7.27±0.61
组别	时间	例数	24h-SCV/%	24h-DCV/%	Δ n-SBP/%	
治疗组	治疗前	37	9.53±0.93	7.58±0.63	0.78±3.87	
	治疗后	37	9.33±0.86	7.48±0.70	4.30±3.30 ^{a) b)}	
对照组	治疗前	35	9.57±1.85	7.50±0.75	1.50±3.01	
	治疗后	35	9.64±1.02	7.47±0.68	2.07±4.16	

注: d-SBP, 日间平均收缩压; d-DBP, 日间平均舒张压; n-SBP, 夜间平均收缩压; n-DBP, 夜间平均舒张压; d-SCV, 日间收缩压变异系数; d-DCV, 日间舒张压变异系数; n-SCV, 夜间收缩压变异系数; n-DCV, 夜间舒张压变异系数; 24h-SCV, 24 小时收缩压变异系数; 24h-DCV, 24 小时舒张压变异系数; Δ n-SBP, 夜间收缩压下降率。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组同时间点比较, $P<0.05$ 。

表6 两组早中期帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍患者
治疗前后血压节律分型分布比较

Table 6 Comparison of blood pressure rhythm classification
distribution between two groups of patients with early-moderate
Parkinson's disease complicated with rapid eye movement sleep
behavior disorder before and after treatment [例 (%)]

组别	时间	例数	杓型	非杓型	反杓型
治疗组	治疗前	37	0	23(62.16)	14(37.84)
	治疗后	37	0	31(83.78)	6(16.22)
对照组	治疗前	35	0	24(68.57)	11(31.43)
	治疗后	35	1(2.86)	28(80.00)	6(17.14)

4 讨论

RBD 是一种在快速眼动睡眠期间出现异常行为及肌肉张力丧失的病症,患者常表现为发声、抽搐以及梦境相关的运动等^[21]。近年研究揭示了快速眼动睡眠具有显著的昼夜节律特征,在常规睡眠条件下 REM 在后半夜的倾向性最高,受昼夜节律系统调节^[22-23]。同时,RBD 在普通人群中的发病率普遍低于 0.05%^[24],而在 PD 患者中其发生率却高达 47%,尤其是早中期 PD 患者,RBD 往往是最典型的前驱症状之一^[25]。鉴于 RBD 与 PD 之间的关联性,及昼夜节律紊乱在 PD 发生发展中的影响,本研究聚焦于调节昼夜节律在 PD 治疗中的作用,以 RBDQ-HK 作为纳入标准,筛选出早中期 PD 伴 RBD 患者,将其作为 PD 伴昼夜节律紊乱的研究对象。

PD 归属于中医学“颤证”“颤病”范畴,其核心病机传统上多责之于肝肾阴虚、肝风内动。然而,近年来临床研究提示 PD 具有显著的异质性,部分患者震颤表现并不突出,反而以睡眠障碍、血压昼夜节律紊乱等非运动症状更为显著,且常伴有更快的病情进展^[6]。前期研究表明,以“滋补肝肾”为法的熟地平颤方虽可改善震颤,但对调节昼夜节律的作用较为有限^[12]。为此,本研究将熟地平颤方与具有“感夜”节律特性的中药复方相结合,组成感夜平颤方,以期协同改善 PD 的运动与非运动症状。该方由西红花、合欢皮、百合、夜交藤、莲子五味药物组成,方中五药皆具感夜之节律性^[26]。其中西红花活血安神为君;百合清心安神,夜交藤养血安神,合欢皮解郁安神,三者共为臣药,兼顾阴虚火旺、血不养神、肝郁扰心等多种病机;莲子为使,甘缓涩敛,协引诸药共奏“引阳入阴、以律复律”之效。前期临床与实验研究已证实该方能有效调节昼夜节律紊乱,治疗失眠^[27],为

本研究将其拓展应用于 PD 伴节律紊乱的治疗提供了依据。

本研究结果显示,感夜平颤方在改善 PD 运动及非运动症状方面具有一定优势。研究重点分析了感夜平颤方对睡眠量表、PSG 监测、血压等昼夜节律相关指标的影响。结果表明,感夜平颤方能够通过降低 RBDQ-HK 评分、提高 PDSS 评分,有效提升患者的睡眠效率,降低微觉醒次数和微觉醒指数,减轻睡眠碎片化现象,改善了患者以“夜间易醒”“日间嗜睡”为主要表现的睡眠-觉醒节律紊乱。针对 PD 所引起的反杓型血压节律紊乱^[28],感夜平颤方能够提高患者夜间收缩压下降率,使血压曲线逐渐趋于正常,明显降低反杓型血压节律患者的比例。同时,在褪黑素昼夜节律调节上,感夜平颤方能提高褪黑素分泌昼夜节律中位数,增加褪黑素分泌昼夜节律振幅,且感夜平颤方对于褪黑素分泌昼夜节律振幅的改善要优于安慰剂。此外,感夜平颤方还显著降低了 UPDRS 评分,改善了 PD 患者整体运动症状。在整个治疗过程中,感夜平颤方未出现明显不良反应。因此,感夜平颤方对 PD 伴 RBD 患者具有积极的治疗作用,且安全性良好。

值得注意的是,实验研究证实感夜性中药能够改善对氯苯丙氨酸(PCPA)所引起的昼夜节律紊乱,降低动物觉醒期与睡眠期的转换频率,调节动物活动昼夜节律,且其作用机制与调节肠脑 5-羟色胺(5-HT)水平有关^[27]。而在关于 PD 前驱期和运动期中 5-HT 能病理及疾病负担的横断面研究中发现,5-HT 能病理与 PD 的总体负担密切相关,并且 5-HT 系统的变化比 PD 典型运动症状的出现以及多巴胺(DA)系统发生变化要早数年^[29]。这一研究成果为感夜平颤方在 PD 治疗中的应用提供了有力的临床支撑,从侧面印证了感夜平颤方可能通过调节 5-HT 系统来改善 PD 患者昼夜节律紊乱的症状。

本研究仍存在一定的局限性,如临床样本量较小,且治疗周期相对有限,可能会影响结果的普适性,难以全面评估治疗的长期疗效,未来应开展大样本、多中心、长期随访的随机对照试验,以进一步验证感夜平颤方治疗 PD 伴 RBD 的远期疗效和安全性。此外,目前关于感夜平颤方是否能够通过 5-HT 途径改善 PD,尚缺乏直接的临床依据。在后续研究中,可考虑结合 DA、5-HT 转运体 PET/CT 影像学技术,进一步明确感夜平颤方的作用机制。

参考文献

- [1] NASSAN M, VIDENOVIC A. Circadian rhythms in neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(1): 7–24.
- [2] SHEN Y, LV QK, XIE WY, et al. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration [J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1):8.
- [3] TANNER CM, OSTREM JL. Parkinson's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(5):442–452.
- [4] SMILOWSKA K, VAN WAMELEN DJ, BLOEM BR. The multimodal effect of circadian interventions in Parkinson's disease: a narrative review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 110:105309. 1–12. doi: 10.1016/j.parkreldis. 2023. 105309.
- [5] LIU Y, NIU L, LIU X, et al. Recent progress in non-motor features of Parkinson's disease with a focus on circadian rhythm dysregulation [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(7): 1010–1024.
- [6] 吴攸, 袁灿兴. 帕金森病临床异质性的中西医研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(8): 104–108.
- [7] TURKISTANI A, AL-KURAISHY HM, AL-GAREEB AI, et al. Blunted melatonin circadian rhythm in Parkinson's disease: express bewilderment [J]. *Neurotox Res*, 2024, 42(5):38.
- [8] LI T, CHENG C, JIA C, et al. Peripheral clock system abnormalities in patients with Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 736026. doi: 10.3389/fnagi. 2021. 736026.
- [9] MUSIEK ES, HOLTZMAN DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration[J]. *Science*, 2016, 354(6315):1004–1008.
- [10] 周洁, 叶青, 袁灿兴, 等. 滋补肝肾、通络解毒法治疗帕金森病 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(14): 1241–1243, 1251.
- [11] GU SC, SHI R, GAOAG C, et al. Traditional Chinese medicine Pingchan granule for motor symptoms and functions in Parkinson's disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108:154497. doi: 10.1016/j.phymed. 2022. 154497.
- [12] 吴攸. 早中期帕金森病的临床异质性及平颤方治疗不同运动亚型的疗效研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [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.
- [14] HOEHN MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality [J]. *Neurology*, 1967, 17(5): 427–442.
- [15] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中国医师协会睡眠医学专委会神经学组. 快速眼动睡眠期行为障碍诊断和治疗指南(2025版) [J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(37):3266–3283.
- [16] O'HAGAN A, STEVENS JW, CAMPBELL MJ. Assurance in clinical trial design [J]. *Pharm Stat*, 2010, 4(3):187–201.
- [17] CHAUDHURI KR, PAL S, DIMARCO A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73: 629–635. doi: 10.1136/jnnp. 73. 6. 629.
- [18] MARTÍNEZ-MARTÍN P, GIL-NAGEL A, GRACIA LM, et al. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. the cooperative multicentric group [J]. *Mov Disord*, 1994, 9: 76–83. doi: 10.1002/mds. 870090112.
- [19] 黎锦标, 王艳丽, 赖洪萍, 等. 多导睡眠监测在帕金森病伴睡眠障碍中应用的研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2025, 22(24): 172–178.
- [20] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 高血压联盟(中国, 等). 中国动态血压监测基层应用指南(2024年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2024, 23(12):1242–1255.
- [21] STEFANI A, ANTELM I E, ARNALDI D, et al. From mechanisms to future therapy: a synopsis of isolated REM sleep behavior disorder as early synuclein-related disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2025, 20(1):19.
- [22] CZEISLER CA, WEITZMAN E, MOORE-EDE MC, et al. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase [J]. *Science*, 1980, 210(4475): 1264–1267.
- [23] CARDINALI DP, GARAY A. Melatonin as a chronobiotic/cytoprotective agent in rem sleep behavior disorder [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(5):1–19.
- [24] OHAYON MM, SCHENCK CH. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(9):941–946.
- [25] HÖGL B, STEFANI A, VIDENOVIC A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration: an update [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(1):40–55.
- [26] OHNUKI T, UEDA M, YAMAMURA S. Molecular mechanism of the control of nyctinastic leaf-movement in *Lespedeza cuneata* G. Don [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(40):12173–12184.

[27] YANG Y, WU Y, XU P, et al. Nyctinastic herbs decoction improves para-chlorophenylalanine-induced insomnia by regulating the expression level of neurotransmitters [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(20):1524.

[28] 肖仁清, 万赢, 刘振国. 帕金森病患者血压昼夜节律紊乱的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(12):

1307-1311.

[29] WILSON H, DERVENOULAS G, PAGANO G, et al. Serotonergic pathology and disease burden in the premotor and motor phase of A53T α -synuclein parkinsonism: a cross-sectional study[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(8): 748-759.

***Ganye Pingchan Decoction* (感夜平颤方) for Patients with Early-Moderate Parkinson's Disease Complicated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder on Sleep and Blood Pressure Circadian Rhythm Disorders: A Randomized Controlled Trial**

WU You¹, YE Qing¹, YUAN Canxing¹, XU Limin¹, YANG Baican², YANG Yiwen²

1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032; 2. School of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To investigate the clinical effectiveness of *Ganye Pingchan Decoction* (感夜平颤方) for patients with early-moderate Parkinson's disease (PD) complicated with rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) on sleep and blood pressure circadian rhythm disorders. **Methods** A total of 80 patients with early-moderate PD patients with RBD were randomly assigned to either a treatment group or a control group, with 40 patients in each group. The control group received conventional western medicine plus placebo of *Ganye Pingchan Decoction*, while the treatment group received conventional western medicine combined with *Ganye Pingchan Decoction*. The course of treatment for both groups was 12 weeks. Changes in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hong Kong Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Questionnaire (RBDQ-HK), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), polysomnography (PSG), salivary melatonin (SM) secretion rhythms, and 24-hour ambulatory blood pressure before and after treatment were measured in both groups. **Results** Compared with the baseline data within group, the scores of RBDQ-HK and UPDRS decreased in both groups after treatment; the PDSS score increased in the treatment group but decreased in the control group; in the treatment group, sleep efficiency was improved, and the number and index of microarousals reduced; the proportion of N3 sleep stage increased, while rapid eye movement (REM) activity, REM intensity and REM density decreased in both groups; the median SM secretion level increased in both groups, and the amplitude of SM secretion elevated in the treatment group; in the treatment group, the nocturnal systolic blood pressure decline rate (n-SBP) increased, and the proportion of patients with non-dipper blood pressure rhythm raised ($P < 0.05$). After treatment, the scores of UPDRS and RBDQ-HK, as well as the number and index of microarousals in the treatment group were significantly lower than those in the control group; the daytime mean systolic blood pressure (d-SBP) and Δ n-SBP in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Ganye Pingchan Decoction* can effectively regulate sleep and blood pressure circadian rhythms in patients with early-moderate PD complicated with RBD. It can improve sleep efficiency, reduce sleep fragmentation, regulate the circadian rhythm of SM secretion, increase the nocturnal systolic blood pressure decline rate, with good safety.

Keywords Parkinson's disease; rapid eye movement sleep behavior disorder; sleep rhythm; blood pressure rhythm; *Ganye Pingchan Decoction* (感夜平颤方)

(收稿日期: 2025-09-10; 修回日期: 2025-11-15)

[编辑: 叶 晨]