DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.043

安神交泰益智汤治疗帕金森病睡眠障碍临床效果及对患者同型半胱氨酸、白细胞介素-1β水平影响

蒲俪丹,赵亚伟,曹利红,杨浩雷,袁子薇,杨丽静
(河北省中医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 研究安神交泰益智汤治疗帕金森病睡眠障碍临床效果及对患者同型半胱氨酸(Homocysteine,Hcy)、白细胞介素-1β(Interleukin—1β,IL-1β)水平影响。方法 选取帕金森病合并睡眠障碍患者110例,按照随机数字表法均分为两组。对照组55例进行西医治疗,观察组55例采用西医联合安神交泰益智汤治疗,治疗2周后比较两组患者的临床疗效、睡眠质量、睡眠结构指标、相关因子水平及不良反应。结果 观察组总有效率96.36%(53/55),高于对照组的83.64%(46/55)($P<0.05$)。爱泼沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale,ESS)评分:治疗2周后观察组(7.92±1.83)分显著低于对照组(9.14±2.11)分($P<0.05$)。治疗前两组睡眠结构各指标差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗2周后观察组睡眠效率、睡眠潜伏期、觉醒次数、呼吸暂停低通气指数(Apnea-hypopnea index,AHI)、最低氧饱和度显著优于对照组[(78.89±6.20)%、(23.10±4.08)min、(1.97±0.56)次、(9.08±1.03)、(89.15±5.80)% *vs*(73.39±6.14)%、(27.82±5.26)min、(2.75±0.67)次、(11.71±1.34)、(86.30±5.52)%]($P<0.05$)。治疗前两组血清Hcy、IL-1β可比($P>0.05$),治疗2周后观察组低于对照组[(1.01±0.06)mg/L、(8.90±1.85)pg/mL *vs* (1.20±0.06)mg/L、(10.13±1.91)pg/mL]($P<0.05$)。观察组、对照组不良反应发生率分别为14.55%(8/55)、10.91%(6/55),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 安神交泰益智汤治疗帕金森病睡眠障碍临床效果更佳,能够显著改善睡眠状态、调节脑内神经免疫炎症反应,是安全有效的治疗方案,值得应用。

关键词:帕金森病;睡眠障碍;安神交泰益智汤;同型半胱氨酸;白细胞介素-1β;多导睡眠监测
中图分类号:R277.742.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0213-04

Clinical Observation of Anshen Jiaotai Yizhi Decoction(安神交泰益智汤) in Treatment of Parkinson's Disease with Sleep Disorders and Its Effect on Hcy and IL-1β Levels in Patients

PU Lidan,ZHAO Yawei,CAO Lihong,YANG Haolei,YUAN Ziwei,YANG Lijing
(Hebei Traditional Chinese Medicine Hospital,Shijiazhuang 050000,Hebei,China)

Abstract:*Objective* To study the clinical effect of Anshen Jiaotai Yizhi Decoction(安神交泰益智汤) in the treatment of Parkinson's disease with sleep disorders and its effect on the levels of homocysteine(Hcy) and interleukin-1β(IL-1β) in patients. *Methods* 110 patients with Parkinson's disease and sleep disorders were selected and divided into two groups,55 patients in the control group were treated with western medicine,and 55 patients in the observation group were treated with western medicine combined with Anshen Jiaotai Yizhi Decoction. After 2 weeks of treatment,the clinical efficacy,sleep quality,sleep structure index,related factor levels and adverse reactions were compared. *Results* The total effective rate of the observation group (96.36%,53/55) was higher than that(83.64%,46/55) of the control group($P<0.05$). The Epworth sleepiness scale(ESS) scores after 2 weeks of treatment of the observation group was (7.92±1.83) points,and that of the control group was (9.14±2.11)points($P<0.05$). The sleep efficiency of the two groups increased,the sleep latency shortened,the number of awakenings decreased,the apnea hypopnea index(AHI) decreased,and the minimum oxygen saturation increased. The indexes of the observation group were significantly better than those of the control group[(78.89±6.20)%,(23.10±4.08)min,(1.97±0.56)

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2021050)
作者简介:蒲俪丹(1988-),女,河北无极人,主治医师,硕士,研究方向:中西医结合脑病、呼吸睡眠疾病的治疗。

times, (9.08 ± 1.03), (89.15 ± 5.80)% vs (73.39 ± 6.14)%, (27.82 ± 5.26) min, (2.75 ± 0.67) times, (11.71 ± 1.34), (86.30 ± 5.52)%] ($P < 0.05$). The levels of serum Hcy and IL-1β in the two groups decreased, and the levels of the observation group were significantly lower than those in the control group [(1.01 ± 0.06) mg/L, (8.90 ± 1.85) pg/mL vs (1.20 ± 0.06) mg/L, (10.13 ± 1.91) pg/mL] ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of the two groups had no significance (14.55%, 8/55 vs 10.91%, 6/55) ($P > 0.05$). *Conclusion* Anshen Jiaotai Yizhi Decoction has a better clinical effect in the treatment of Parkinson's disease with sleep disorders. It can significantly improve sleep status and regulate the neuroimmune inflammatory response in the brain. It is a safe and effective treatment plan and is worthy of application.

Keywords: Parkinson's disease; sleep disorders; Anshen Jiaotai Yizhi Decoction (安神交泰益智汤); homocysteine; interleukin-1β; polysomnography monitoring

帕金森病是一种退行性神经系统疾病，在中老年人群高发，有运动症状和非运动症状，其中睡眠障碍是最常见的非运动症状，长期睡眠障碍会导致帕金森病症状加重，使得患者生活质量严重下降[1]。帕金森睡眠障碍药物治疗多采用去甲肾上腺素再摄取抑制剂类、短效苯二氮卓类等药物，长期用药会出现药效减退及依赖性、不良反应增多等弊端[2-3]。近年来中医以其独到的优势成为帕金森病睡眠障碍治疗的新契机，有研究提示中西药联合治疗在减轻帕金森病症状方面比单药治疗更有效，大多能达到增效减毒的效果[4-5]。睡眠障碍乃属中医“不寐”病之类、亦有称“不能眠”“不得卧”“目不瞑”等，早在《难经》中即有记载，归纳不寐病总的病理表现为阴虚阳盛，阳不交阴，阴阳不相顺接，神不内守，神志欠安。现代医家则基于古代研究理论，结合现代生活方式特点，从各自治疗经验入手，强调不寐从脏腑论治，重视情志致病，从肝论治，并根据生理解剖特点，中西医结合论治不寐[6-7]。本研究分析安神交泰益智汤在帕金森病睡眠障碍治疗中的应用效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河北省中医院 2021 年 1 月—2022 年 12 月治疗的帕金森病合并睡眠障碍患者 110 例，均符合英国帕金森病协会（United kingdom parkinson disease society，UKPDS）诊断标准，并排除以下情况：帕金森综合征、帕金森叠加综合征；其他神经系统疾病、精神疾病以及服用镇静催眠药史患者；其他疾病导致的认知、意识障碍不能配合检查者；精神疾病患者。随机数字表法将患者均分为两组，每组 55 例，两组一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。患者签署知情同意书，医院医学伦理委员会审核批准研究进行。

表 1 两组帕金森病合并睡眠障碍患者一般资料比较

组别	例数	性别/(例)		年龄/(岁)	病程/(年)
		男性	女性		
对照组	55	32	23	53.40 ± 6.28	3.96 ± 1.17
观察组	55	30	25	52.92 ± 6.10	4.05 ± 1.26
χ^2/t 值		0.148		0.407	0.388
P 值		0.700		0.685	0.699

1.2 方法 对照组患者进行西医治疗，主要包括盐酸普拉克索、多巴丝肼片参照说明应用。观察组患者在对照组基础上联合安神交泰益智汤治疗，药物组成如下：桂枝 10 g，龙骨 20 g，牡蛎 20 g，醋龟板 15 g，丹参 15 g，九节菖蒲 12 g，郁金 10 g，白芍 20 g，甘草 9 g 等加减组成，水煎服，1 剂/d，共取汁 200 mL，分 2 次服用。两组患者均治疗 2 周。

1.3 观察项目 （1）临床疗效：依据帕金森病睡眠量表（Parkinson's disease sleep scale，PDSS）[8] 减分率评定治疗前后失眠改善情况，共 15 个问题，得分越高表明严重程度越低。PDSS 减分率 90% ~ 100% 为治愈；10% ~ 89% 为好转；0 ~ 9% 为无效。总有效 = 治愈 + 好转。（2）治疗前及治疗 2 周后睡眠质量：采用爱泼沃斯嗜睡量表（Epworth sleepiness scale，ESS）[9] 评估，包括 8 种生活场景下的嗜睡情况，根据患者情况每个项目 0 到 3 分，分值越高提示嗜睡倾向越明显。（3）睡眠结构分析：分别在治疗前及治疗 2 周后观察并记录两组患者多导睡眠图（Polysomnography，PSG），包括睡眠效率、睡眠潜伏期、觉醒次数、呼吸暂停低通气指数（Apnea-Hypopnea index，AHI）、最低血氧饱和度。睡眠效率：总体睡眠时间与卧床时间比值；睡眠潜伏期：关灯至出现第一个非快速动眼期（Non-rapid eye movement，NREM）睡眠Ⅰ期开始的时间（至少持续 3 min）；觉醒次数：NREM 睡眠过程中持续 3 s 以上的脑电图频率改变次数，包括 θ 波、α 波和（或）频率 > 16 Hz 的脑电波（但不包括纺锤波）；AHI：呼吸暂停指数和低通气指数之和。（4）相关因子水平：分别在治疗前及治疗 2 周后取患者晨起空腹静脉血 5 mL，采用酶联免疫试剂法检测血清同型半胱氨酸（Homocysteine，Hcy）、白细胞介素-1β（Interleukin-1β，IL-1β）水平。（5）定期观察并记录患者不良反应发生情况。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 21.0 统计软件包，计数资料行 χ^2 检验，计量资料行 t 检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 总有效率观察组显著高于对照组（$P < 0.05$）。见表 2。

表 2 两组帕金森病合并睡眠障碍患者临床疗效比较

单位：例(%)

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效
观察组	55	29(52.73)	24(43.64)	2(3.64)	53(96.36)
对照组	55	24(43.64)	22(40.00)	9(16.36)	46(83.64)
χ^2 值					4.950
P 值					0.026

2.2 睡眠质量 治疗前两组 ESS 评分差异无统计学意义

（$P>0.05$），两组治疗 2 周后 ESS 评分降低，观察组低于对照组（$P<0.05$）。见表 3。

2.3 睡眠结构 治疗前两组睡眠结构各指标比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），治疗 2 周后，两组患者睡眠效率升高、睡眠潜伏期缩短、觉醒次数减少、AHI 降低、最低血氧饱和度升高，观察组以上各项指标显著优于对照组（$P<0.05$）。见表 4。

表 3 两组帕金森病合并睡眠障碍患者 ESS 评分比较（$\bar{x}\pm s$）

单位：分

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	t 值	P 值
观察组	55	13.85±3.10	7.92±1.83	12.217	<0.001
对照组	55	14.01±2.96	9.14±2.11	9.936	<0.001
t 值		0.277	3.239	–	–
P 值		0.782	0.002	–	–

表 4 两组帕金森病合并睡眠障碍患者睡眠结构各指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	测定时间	睡眠效率/（%）	睡眠潜伏期/（min）	觉醒次数/（次）	AHI	最低血氧饱和度/（%）
观察组	55	治疗前	63.70±5.44	42.51±9.46	4.06±0.95	14.85±3.21	82.40±4.74
		治疗 2 周后	78.89±6.20	23.10±4.08	1.97±0.56	9.08±1.03	89.15±5.80
		$t1$ 值	13.657	13.972	14.055	12.693	6.683
		$P1$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	55	治疗前	64.02±5.70	42.33±9.21	4.11±0.84	14.98±3.46	82.18±4.92
	55	治疗 2 周后	73.39±6.14	27.82±5.26	2.75±0.67	11.71±1.34	86.30±5.52
		$t2$ 值	8.294	10.146	9.387	6.356	4.132
		$P2$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
两组治疗前比较		$t3$ 值	0.301	0.101	0.292	0.204	0.239
		$P3$ 值	0.764	0.920	0.771	0.839	0.812
两组治疗 2 周后比较		$t4$ 值	4.675	5.258	6.625	11.540	2.640
		$P4$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.010

2.4 血清 Hcy 及 IL－1β 水平 两组血清 Hcy、IL－1β 水平治疗 2 周后降低，观察组低于对照组（$P<0.05$）。见表 5。

表 5 两组帕金森病合并睡眠障碍患者血清 Hcy 及 IL－1β 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	测定时间	Hcy/（mg/L）	IL－1β/（pg/mL）
观察组	55	治疗前	1.37±0.13	14.96±3.12
		治疗后	1.01±0.06	8.90±1.85
		$t1$ 值	18.647	12.390
		$P1$ 值	<0.001	<0.001
对照组	55	治疗前	1.39±0.10	15.04±3.04
		治疗后	1.20±0.06	10.13±1.91
		$t2$ 值	12.083	10.142
		$P2$ 值	<0.001	<0.001
两组治疗前比较		$t3$ 值	0.904	0.136
		$P3$ 值	0.368	0.892
两组治疗后比较		$t4$ 值	16.606	3.431
		$P4$ 值	<0.001	0.001

2.5 不良反应 观察组、对照组不良反应发生率分别为 14.55%、10.91%（$P>0.05$）。见表 6。两组不良反应症状均较轻微，能够自行缓解。

表 6 两组帕金森病合并睡眠障碍患者不良反应情况比较

单位：例（%）

组别	例数	厌食	恶心	合计
观察组	55	5(9.09)	3(5.45)	8(14.55)
对照组	55	2(3.64)	4(7.27)	6(10.91)
χ^2 值				0.327
P 值				0.567

3 讨论

帕金森病睡眠障碍中医学属“颤证”与“不寐”并病。颤证轻者头摇动或手足微颤，重者头部震摇，肢体颤动不止，甚则肢节拘急、失去生活自理能力，其病在筋脉，与肝、肾、脾等脏关系密切，肝风内动、筋脉失养，本为气血阴阳亏虚，标为风、火、痰、瘀为患。不寐在《内经》称为“不得卧”“目不瞑”。研究提示，帕金森病患者多年迈，且病后心虚胆怯，禀赋不足等导致心神不安，因心神失养而睡眠障碍[10－12]。

本研究中观察组增加安神交泰益智汤治疗帕金森病睡眠障碍，治疗总有效率达 96.36%，而且显著改善了患者睡眠状况。安神交泰益智汤根据君臣佐，方中龟板滋阴潜阳、益肾强骨为君药；龙骨、牡蛎镇静安神为臣药；郁金行气解郁，丹参活血化瘀、清心安神，白芍滋养肝血，菖蒲开窍宁神共为佐药，甘草调和诸药为使药，诸药合用，共奏熄风潜阳，安神益智之效。桂枝发汗解肌，温通经脉，助阳化气，平冲降气，安神定心。现代药理研究表明桂枝具有抗炎、抗过敏作用[13－14]。龙骨味甘涩平，归经入心、肝、肾经；《千金要方》中治好忘，久服聪明益智。赵霞等的研究表明龙骨有镇静安神、抗抑郁等作用[15]。张乃文等的基础实验研究提示龙骨可使大鼠入睡时间得以缩短、觉醒时间减少、自由活动得到延长[16]。牡蛎可敛阴、潜阳，实验证明其连续性给药可发挥显著的镇静作用，有助于睡眠[17]。醋龟板：味咸、甘，性微寒，归经，归肝、肾、心经，功效：滋阴潜阳，益肾强骨，养血补心，《丹溪心法》：治降阴火、补肾水；《圣济总录》：治心矢志善忘。丹参主入心经，养神定志，《本草崇原》中论其：“少阴君火之气，而下交于地，使上下相交”，本方之中取其能够活血化瘀，除烦安神。九节菖蒲化痰开窍，醒脾安神，《药性解》中有云：“菖蒲通神明，宜入心经；能通九窍，益心智，除健忘”。白芍，味苦、酸，可平抑肝阳、柔肝止痛。郁金入心肝二经，能够凉心，散郁，行气解郁安神，与菖

蒲同用,有清心开窍,除烦安神的功能,上药共为佐药,一方面加强镇肝安神之效,同时对痰疲等病理产物的清除也有所兼顾。

有研究提示近年来炎症在帕金森病发生发展过程中的作用已成为研究热点,MAPKs 信号通路的活化以及该通路活化所诱导的炎症反应,NLRP3 炎症小体在小胶质细胞中表达异常等导致的神经炎症促发了疾病[18-20]。血清 Hcy 水平异常升高加强了神经炎症反应,使得神经元 DNA 被破坏,国内外均有研究表明高血清 Hcy 水平可导致巨噬细胞反应、脂肪在血管壁堆积,损伤细胞结构,损害大脑血管[21-22]。神经元损伤和脑细胞组织损伤与帕金森睡眠障碍发生有关[23]。IL-1β 是一种调节细胞,有研究表明其表达水平与帕金严重程度呈正相关[24]。本研究结果显示观察组增加安神交泰益智汤治疗帕金森病睡眠障碍更好地改善了患者血清 Hcy、IL-1β 水平,考虑与安神交泰益智汤中部分药物组分调节脑内神经免疫炎症反应的作用有关,如现代药理研究证实白芍具有抗炎、脑及神经保护作用,芍药内酯苷可通过血脑屏障,具有明确神经保护作用,且进一步发现芍药苷作用机制与抗神经细胞氧化、抗自由基损伤,平衡离子通道、抑制细胞内钙超载,抗神经毒性、促进神经生长等有关,对慢性动脉性脑缺血、脑缺血-再灌注损伤和阿尔茨海默病、帕金森等疾病等的体内和体外实验研究有效[25-27]。

综合上述内容可见,安神交泰益智汤治疗帕金森病睡眠障碍临床效果更佳,能够显著改善睡眠状态、调节脑内神经免疫炎症反应,是安全有效的治疗方案,值得应用。

参考文献

[1] 上海市中西医结合学会慢性神经系统疾病专业委员会,帕金森病睡眠障碍中西医结合管理专家共识写作组. 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.
[2] 赵欣,胡玉英. 帕金森病抑郁的中西医治疗研究进展[J]. 中医临床研究,2022,14(33):85-88.
[3] 王佳彬,沈晓明,马云枝,等. 帕金森病中西医研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(1):241-250.
[4] 史宝燕,李彦,李玥. 中西药联合治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国药事,2021,35(11):1269-1275.
[5] 卢春媚,米尔依·吐尔孙,孔德灿,等. 帕金森病相关睡眠障碍的药物治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2022,22(29):5-9.
[6] 裴林,洪亮,杨言府. 养血柔肝安神汤对帕金森病睡眠障碍的影响[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(11):152-155.
[7] 徐栋,袁永娥,吴东宁,等. 培元通滞汤治疗帕金森病伴抑郁和睡眠障碍的临床研究[J]. 医学综述,2022,28(10):2014-2017,2026.
[8] 张锦红,彭蓉,杜宇,等. 帕金森病睡眠量表中文版在中国西南地区的信效度研究[J]. 中华医学杂志,2016,96(41):3294-3299.
[9] JOHNS M W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. Sleep,1991,14(6):540-545.
[10] 谭丽,马羽,高慧娟,等. 帕金森病中医证候及其物质基础研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(22):3206-3212.
[11] 王克先,曹利民,李红琴,等. 萧山地区帕金森病睡眠障碍患者中医证候要素、复合证候及其危险因素研究[J]. 基层中医药,2022,1(6):77-83.
[12] 刘秋平,张雪竹. "三焦针法"治疗帕金森病患者快速动眼睡眠行为障碍思想探微[J]. 西部中医药,2021,34(5):130-132.
[13] 周三林. 麻黄、桂枝的临床应用与药理学研究[J]. 中国民间疗法,2018,26(4):108-109.
[14] 袁海建,李卫,金建明,等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(23):4556-4564.
[15] 赵霞,闫少校. 柴胡加龙骨牡蛎汤在精神疾病中的应用[J]. 北京中医药,2019,38(12):1183-1185.
[16] 张乃文,李梦媛,李小黎,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对睡眠剥夺大鼠行为学、脑电活动和炎性因子的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2022,19(2):36-41.
[17] 姚春,王萌,孙玉浩,等. 基于网络药理学分析柴胡加龙骨牡蛎汤治疗不寐的作用机制[J]. 广西中医药大学学报,2022,25(1):1-8.
[18] 汪晓语,单树方,吕嘉琦,等. 乳铁蛋白对 MPP^+ 诱导的帕金森病细胞模型炎症损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(9):41-50.
[19] SCOTT-MASSEY A,BOAG M K,MAGNIER A,et al. Glymphatic system dysfunction and sleep disturbance may contribute to the pathogenesis and progression of Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci,2022,23(21):12928.
[20] AUGUSTIN A,LE GUENNEC A,UMAMAHESAN C,et al. Faecal metabolite deficit,gut inflammation and diet in Parkinson's disease: Integrative analysis indicates inflammatory response syndrome[J]. Clin Transl Med,2023,13(1):e1152.
[21] 杨艳,张福军,沈松坤,等. 采用 ROC 曲线评价 NT-proBNP、cTnⅠ、Hcy、DD、hs-CRP 对冠心病的诊断价值[J]. 检验医学,2018,33(1):15-19.
[22] SUN L,JIANG Y Q,ZHANG C Y,et al. A NBD-S-rhodamine dyad for dual-color discriminative imaging of biothiols and Cys/Hcy[J]. New J Chem,2018,42(18):15277-15283.
[23] LI N,LIU J L,WANG M Y,et al. Sedative and hypnotic effects of Schisandrin B through increasing GABA/Glu ratio and upregulating the expression of $GABA_A$ in mice and rats[J]. Biomed Pharmacother,2018,103:509-516.
[24] 李志军,邹为,杨渊. 帕金森病患者血清炎性因子水平的变化与伴发抑郁症的关系[J]. 华中科技大学学报(医学版),2016,45(6):593-596.
[25] 杨山景,封安杰,孙越,等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学,2021,38(13):1627-1633.
[26] 江姗姗,吕倩忆,唐红,等. 针刺通过 PI3K-Ⅲ/Beclin-1 通路抑制脑缺血-再灌注损伤大鼠的细胞凋亡[J]. 神经解剖学杂志,2023,39(2):179-186.
[27] 谢吐秀,吕菁君,张新奇,等. 铁死亡在脑缺血-再灌注损伤过程中的研究进展[J]. 中国急救医学,2022,42(4):358-363.