

◆临床证治◆

乌灵胶囊联合认知行为疗法治疗帕金森病睡眠障碍临床研究

张雅西, 林彩丹, 黄向东

温州市中心医院, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察乌灵胶囊联合认知行为疗法对帕金森病睡眠障碍的疗效。方法: 选取 60 例帕金森病伴睡眠障碍患者, 按随机数字表法分为试验组及对照组各 30 例。对照组采用认知行为疗法治疗, 试验组采用乌灵胶囊联合认知行为疗法治疗。比较 2 组治疗前后帕金森病睡眠量表 (PDSS)、帕金森病生活质量问卷 (PDQ-8) 评分的变化, 比较试验组治疗前后 PDSS 睡眠质量各项目评分的变化。结果: 治疗后, 2 组 PDSS 睡眠质量评分均较治疗前上升 ($P < 0.05$), 试验组 PDSS 睡眠质量评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组 PDSS 睡眠质量 PDSS-1 (睡眠总体质量)、PDSS-2 (入睡)、PDSS-3 (睡眠维持)、PDSS-6 (夜间噩梦)、PDSS-13 (醒来颤抖)、PDSS-14 (日间疲乏、嗜睡) 项评分均较治疗前升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 PDQ-8 生活质量评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 试验组 PDQ-8 生活质量评分低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 乌灵胶囊联合认知行为疗法治疗帕金森病睡眠障碍疗效较好, 可改善患者生活质量。

[关键词] 帕金森病; 睡眠障碍; 乌灵胶囊; 认知行为疗法

[中图分类号] R742.5; R740 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 19-0043-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.008

Clinical Study on Wuling Capsules Combined with Cognitive Behavioral Therapy for Sleep Disorders in Parkinson's Disease

ZHANG Yaxi, LIN Caidan, HUANG Xiangdong

Wenzhou Central Hospital, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Wuling Capsules combined with cognitive behavioral therapy for sleep disorders in Parkinson's disease. **Methods:** A total of 60 cases of patients with Parkinson's disease accompanied by sleep disorders were randomly divided into the trial group and the control group, with 30 cases in each group. The control group was treated with cognitive behavioral therapy, and the trial group was treated with Wuling Capsules combined with cognitive behavioral therapy. The changes in the scores of the Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) and 8-item version of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) were compared before and after treatment between the two groups. The changes in the scores of various items of sleep quality in PDSS were compared before and after treatment in the trial group. **Results:** After treatment, the scores of sleep quality in PDSS in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the score of sleep quality in PDSS in the trial group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of

[收稿日期] 2022-02-22

[修回日期] 2023-07-28

[基金项目] 浙江省医学会临床科研项目 (2021ZYC-B04); 温州市基础性科研项目 (Y2020428)

[作者简介] 张雅西 (1985-), 女, 医学硕士, E-mail: 53605365@qq.com。

[通信作者] 黄向东 (1967-), 男, 主任医师, E-mail: weyhd@126.com。

sleep quality in PDSS, including PDSS-1 (overall sleep quality), PDSS-2 (falling asleep), PDSS-3 (staying asleep), PDSS-6 (distressing dreams), PDSS-13 (waking tremor), and PDSS-14 (fatigue and sleepy in the daytime) in the trial group were increased when compared with those before treatment, the differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of quality of life in PDQ-8 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the score of quality of life in PDQ-8 in the trial group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Wuling Capsules combined with cognitive behavioral therapy has a relatively good curative effect in treating sleep disorders in Parkinson's disease, and can improve quality of life.

Keywords: Parkinson's disease; Sleep disorders; Wuling Capsules; Cognitive behavioral therapy

帕金森病(PD)是中枢神经系统常见的变性疾病,主要临床表现为震颤、少动、强直等运动症状^[1]。此外,帕金森病患者还会合并多种非运动症状,其中以睡眠障碍最为常见^[2],改善睡眠状态是PD治疗的重要组成部分^[3]。认知行为疗法(CBT-i)是目前广泛使用的睡眠干预措施^[4]。既往研究显示,PD患者单独使用CBT-i有一定的效果,但存在起效较慢的缺点^[5]。将CBT-i联合药物使用有诸多好处,可缩短入睡时间,提高睡眠效率,减少促眠药物使用率^[6]。乌灵胶囊是目前临床上常用于治疗睡眠障碍的中成药物,疗效佳,安全性高。本研究观察CBT-i联合乌灵胶囊治疗PD合并睡眠障碍的疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 帕金森病诊断标准符合《中国帕金森病的诊断标准》^[7];睡眠障碍符合《中国失眠症诊断和治疗指南》^[8]诊断标准。

1.2 纳入标准 符合上述帕金森病及睡眠障碍诊断标准;年龄50~80岁,病程>12个月;Hoehn-Yahr分级Ⅳ级以内;临床资料完整,能理解完成相关量表内容。

1.3 排除标准 痴呆、严重精神类疾病;严重心、肝、肾功能障碍;合并恶性肿瘤;药物或酒精依赖;其他疾病导致的睡眠障碍;入组前半个月服用过苯二氮草类药物、褪黑素、乌灵胶囊;对本研究相关药物过敏。

1.4 一般资料 选取2020年1月—12月温州市中心医院就诊的60例PD伴睡眠障碍患者为研究对

象,按随机数字表法分为对照组及试验组各30例。对照组男20例,女10例;平均年龄(64.57 ± 6.32)岁。观察组男18例,女12例;平均年龄(64.20 ± 6.02)岁。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过温州市中心医院医学伦理委员会批准(202108192159000563929),参与者均签署知情同意书。

2 治疗方法

2.1 对照组 使用CBT-i疗法干预,该疗法分为5步。①认知治疗。与患者深入交流,寻找失眠的原因,帮助患者了解、纠正其错误行为,建立正确的行为及信念;指导患者书写睡眠日记。②健康睡眠卫生教育。建议小于30 min的午睡;饱餐后短时间内不宜入睡;晚睡前不进行剧烈运动;晚睡前不饮用浓茶、咖啡等。③刺激控制。通过限制床边或床上活动,调整上床时间等行为,建立睡眠条件反射。④睡眠限制。依据上周睡眠日记,计算每天平均睡眠时间,计算睡眠效率(睡眠效率=实际睡眠时间/卧床时间 $\times 100\%$),在此基础上增加15~20 min,作为下周睡眠时间;可适当重复前3个步骤,确保睡眠效率维持在80%以上,保持日平均睡眠时间应大于5 h以上。⑤放松疗法。音乐放松:嘱患者上床后舒缓卧位,同时播放轻柔音乐;调整呼吸放松全身肌肉。呼吸放松:指导患者一手置于腹部,另一手置于胸部,呼气并自觉肺内留有足够空间后,用鼻子吸气,维持3 s后停留1 s,最后缓缓呼气,使呼气时间长于吸气。在呼吸时,可以幻想平日的压力、烦恼等会随呼吸飘散。肌肉放松:首先,指导

患者有意识感受机体主要肌肉群的放松和收缩；其次，指导其选择自觉舒适体位，自上而下渐次收缩、放松主要肌肉群，即集中注意力，收缩肌肉，体验肌肉紧张的感觉，然后迅速放松肌肉，体验肌肉放松的感觉，反复练习，以掌握肌肉放松疗法要领，之后自行完成。

2.2 试验组 在对照组 CBT-i 疗法基础上给予乌灵胶囊口服（浙江佐力药业股份有限公司，国药准字 Z19990048，规格：0.33 g），每次 3 粒，每天 3 次。

2 组疗程均为 12 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①采用帕金森病睡眠量表(PDSS)^[9]评估睡眠质量。该量表有 15 个条目，每个条目得分范围 0~10 分，得分越低表示睡眠障碍程度越深。②采用 8 项帕金森病生活质量问卷(PDQ-8)评估 2 组生活质量。内容包括：在外行走是否困难；穿衣是否困难；公共场所是否因 PD 病情感到难为情；处理人际关系是否困难；读书看报注意力集中是否困难；与他人交流是否困难；是否有肌肉抽筋导致的疼痛。每个条目 0~4 分，总分分值 32 分，得分越高代表生活质量越差。

3.2 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计学软件进行分析处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内前后比较采用配对样本 *t* 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2 组治疗前后 PDSS 睡眠质量评分比较 见表 1。治疗前，2 组 PDSS 睡眠质量评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2 组 PDSS 睡眠质量评分均较治疗前上升($P < 0.05$)，试验组 PDSS 睡眠质量评分高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 2 组治疗前后 PDSS 睡眠质量评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	99.63 ± 7.10	103.07 ± 5.10 ^①
试验组	30	101.03 ± 6.51	107.27 ± 6.03 ^①
<i>t</i> 值		-0.795	-2.910
<i>P</i> 值		0.430	0.005

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$

4.2 试验组治疗前后 PDSS 睡眠质量各项目评分比较 见表 2。治疗后，试验组 PDSS 睡眠质量 PDSS-1(睡眠总体质量)、PDSS-2(入睡)、PDSS-3(睡眠维持)、PDSS-6(夜间噩梦)、PDSS-13(醒来颤抖)、PDSS-14(日间疲乏、嗜睡)项评分均较治疗前升高，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 试验组治疗前后 PDSS 睡眠质量各项目评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

项目	治疗前	治疗后
PDSS-1	5.67 ± 0.71	6.62 ± 0.83 ^①
PDSS-2	5.33 ± 0.86	5.99 ± 1.10 ^①
PDSS-3	5.55 ± 0.59	6.25 ± 0.79 ^①
PDSS-4	7.75 ± 1.28	8.10 ± 1.06
PDSS-5	6.35 ± 1.01	6.40 ± 0.85
PDSS-6	5.30 ± 1.29	6.00 ± 1.03 ^①
PDSS-7	9.97 ± 0.18	10.0 ± 0.00
PDSS-8	6.43 ± 1.01	6.37 ± 0.90
PDSS-9	6.57 ± 0.87	6.67 ± 0.68
PDSS-10	7.35 ± 0.86	7.45 ± 0.85
PDSS-11	7.61 ± 1.10	7.61 ± 1.04
PDSS-12	7.68 ± 1.21	7.80 ± 0.97
PDSS-13	5.85 ± 1.02	6.33 ± 0.80 ^①
PDSS-14	6.13 ± 0.62	6.97 ± 0.97 ^①
PDSS-15	1.10 ± 0.14	0.94 ± 0.12

注：①与治疗前比较， $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后 PDQ-8 生活质量评分比较 见表 3。治疗前，2 组 PDQ-8 生活质量评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2 组 PDQ-8 生活质量评分均较治疗前下降($P < 0.05$)，试验组 PDQ-8 生活质量评分低于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后 PDQ-8 生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	25.67 ± 1.77	21.90 ± 1.65 ^①
试验组	30	25.83 ± 1.18	20.87 ± 2.27 ^①
<i>t</i> 值		-0.430	2.018
<i>P</i> 值		0.669	0.049

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$

5 讨论

PD 是常见的慢性中枢神经系统退行性疾病，其发病率仅次于阿尔茨海默病。且随着人口老龄化的加剧，PD 的发病率也在逐年增加^[1]，预计到 2030 年

我国将有 500 万患者，占到全球患者总数的一半以上，造成巨大的经济损失^[10]。PD 患者由于 α 突触核蛋白在身体各处的异常沉积，所以除运动症状外会合并各种非运动症状。近几年研究结果显示，非运动症状对 PD 患者影响远比以往认识严重^[11]。其中睡眠障碍作为最常见的非运动症状之一，在 PD 患者中发生率可高达 98%^[12]，甚至在明显运动症状出现之前即存在。睡眠质量与患者的生活质量息息相关，夜间睡眠障碍会大大降低患者生活质量，需要临床医师早发现早干预^[2,13]。

目前临床对睡眠障碍的干预以西药治疗为主，如苯二氮草类、褪黑素类镇静安神药物，但上述治疗存在诸多不足，如药物依赖性高、跌倒风险增加、长期使用患者出现认知障碍的风险升高^[14]。所以本试验设计时未选择西药，而是选择更为安全的 CBT-i 疗法及中成药作为干预措施。CBT-i 疗法从改善睡眠认知及不良习惯入手，协助患者树立正确的睡眠观念，建立健康的睡眠行为，从而达到提高睡眠效率，改善睡眠质量的目的。既往研究发现 CBT-i 在原发性和共病性的睡眠障碍患者中显示了较高的有效性，80% 的患者有治疗性反应，三分之一的患者可达到临床痊愈^[15]。但在 PD 患者中单纯使用 CBT-i 干预存在起效较慢的缺点，所以患者依从性差、容易脱落，而联合其他药物治疗能缩短起效时间，提高患者依从性^[5]。因此，试验组在 CBT-i 基础上加入中成药乌灵胶囊进行干预。

中医学认为帕金森病的主要原因在于脾、肝、肾、脑的功能失调引起肝肾不足和肝风内动^[16]。乌灵胶囊是从乌灵参提取的乌灵菌粉，为纯中药制剂，具有益气养血、养心安神、补肾健脑等功效，能够改善心境障碍、失眠等症状。药理学研究表明，乌灵胶囊可改善脑组织对兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的通透性，调节神经元功能，增强谷氨酸脱羧酶活性，提高 γ -氨基丁酸受体活性，从而达到镇静安眠抗焦虑的作用^[17]。国内研究已发现乌灵胶囊能有效改善 PD 患者的抑郁症状^[17]，但目前关于其对 PD 睡眠障碍治疗的研究相对较少。本研究发现干预后 2 组 PD 患者的睡眠质量评分较基线均有改善，所以 CBT-i 疗法、CBT-i 疗法联合乌

灵胶囊这两种干预措施对 PD 患者均有一定的效果。对结果进一步分析显示，试验组睡眠障碍改善明显优于对照组，说明乌灵胶囊对 PD 睡眠障碍有肯定的改善作用。分析患者的 PDSS 各亚项分值，我们发现尤其在入睡、睡眠维持、晨起的肢体状态等方面改善愈加明显。此外，日间疲乏、嗜睡这一亚项(PDSS-14)评分也明显改善，表明随着夜间睡眠的改善，患者日间精神状态亦有所好转，且两种干预措施不存在镇静安眠类药物常见的日间残留效应。另一结局指标 PDQ-8 的分析，我们发现睡眠质量改善后 2 组患者的生活质量均有一定程度的改善，乌灵胶囊联合 CBT-i 组的 PD 患者生活质量改善更加显著。这与既往研究结果相一致^[13]，证明了睡眠障碍治疗的重要性，临床医师关注运动症状改善的同时，也应尽早发现、尽早干预常见的非运动症状。

综上，乌灵胶囊联合 CBT-i 对 PD 睡眠障碍疗效较好，可改善生活质量。但本研究纳入的样本数目相对较少，观察时间较短，采取量表进行评定，评定过程受患者主观因素影响可能导致最终临床研究结果存在一定的偏差。期待将来能进一步扩大样本量验证结果。

[参考文献]

- [1] TYSNES O B, STORSTEIN A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm, 2017, 124(8): 901-905.
- [2] 桂小红, 王黎萍, 吴承龙, 等. 早期与中晚期帕金森病患者睡眠障碍比较及其对生活质量的影晌[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(1): 22-27.
- [3] 刘春风, 沈赞. 重视帕金森病并发睡眠障碍的规范管理[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(5): 361-363.
- [4] 刘潇, 张琪然, 黄柳, 等. 失眠认知行为疗法的研究进展: 有效性、依从性与作用机制[J]. 中国临床护理, 2018, 10(6): 470-474.
- [5] CINDY L, MARIE-CHRISTINE G, ALEXIA R, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid to Parkinson's disease: A focus on psychological and daytime functioning with a single-case design with multiple baselines[J]. J Clin Psychol, 2020, 76(3): 356-376.
- [6] 蔡君婷, 李香玉, 王雪萍. 中老年胃癌高危人群健康信念与健康促进行为的影响因素及相关性[J]. 临床护理杂志, 2019, 18(6): 5-9.

- [7] 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. 中国帕金森病的诊断标准[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
- [8] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [9] CHAUDHURI K R, 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(6): 629-635.
- [10] DORSEY E R, CONSTANTINESCU R, THOMPSON J P, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030[J]. Neurology, 2007, 68(5): 384.
- [11] 楼跃, 乔松, 王晏雯, 等. 不同运动亚型早期帕金森病的非运动症状研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(12): 1487-1493.
- [12] KAUR H, JAHNGIR M, SIDDIQUI J H. Sleep-related eating disorder in a patient with Parkinson's disease[J]. Cureus, 2018, 10(9): e3345.
- [13] 闫耀宇, 隋爱民. 非运动症状对帕金森病患者生活质量的影响[J]. 浙江医学, 2016, 38(10): 725-727.
- [14] 王彩娟, 袁坤, 韩雪娟, 等. 补益肝肾汤治疗帕金森病患者自主神经功能障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(30): 3316-3319.
- [15] 刘潇, 张琪然, 黄柳, 等. 失眠认知行为疗法的研究进展: 有效性、依从性与作用机制[J]. 中国临床护理, 2018, 10(6): 470-474.
- [16] 黄志兰, 赵杨. 中医治疗帕金森病的现状与展望[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(1): 81-83.
- [17] 叶晓斌. 乌灵胶囊联合舍曲林治疗帕金森病合并抑郁状态的疗效观察[J]. 浙江实用医学, 2015, 20(3): 199-200, 216.

(责任编辑: 吴凌, 郭雨驰)