

引用:陈梓誅,蔡娟,高垣,杨子越,沈卫东.针灸改善帕金森病非运动症状的机制临床研究进展[J].中医导报,2023,29(11):113-117.

综述

针灸改善帕金森病非运动症状的机制 临床研究进展*

陈梓誅,蔡娟,高垣,杨子越,沈卫东
(上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203)

[摘要] 针灸治疗帕金森病(PD)非运动症状与调节5-羟色胺、 α -突触核蛋白、神经免疫炎症、氧化应激、肠道菌群、微小核糖核酸、脑源性神经营养因子、铁代谢相关蛋白等机制相关,且针灸治疗可以改善PD伴便秘、睡眠障碍、嗅觉减退、抑郁情绪、疲劳、认知功能障碍和疼痛等非运动症状。

[关键词] 帕金森病;针灸;非运动症状;机制研究;临床研究;综述

[中图分类号] R246.6 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)11-0113-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.11.021

Clinical Research Progress of Acupuncture and Moxibustion in Improving Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease

CHEN Zihe, CAI Wa, GAO Yuan, YANG Ziyue, SHEN Weidong

(Shanghai Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,
Shanghai 201203, China)

[Abstract] Acupuncture treatment of Parkinson's disease (PD) non-motor symptoms is related to the regulation of 5-hydroxytryptamine, α -synaptic nucleoprotein, neuroimmune inflammation, oxidative stress, intestinal flora, microRNAs, brain-derived neurotrophic factors, iron metabolism-related proteins and other mechanisms. Moreover, acupuncture treatment can improve PD with constipation, sleep disorders, reduced sense of smell, depression, fatigue, cognitive dysfunction, pain and other non-motor symptoms.

[Keywords] Parkinson's disease; acupuncture and moxibustion; non-motor symptoms; mechanism research; clinical research; review

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是继阿尔茨海默病之后第二好发于中老年人的神经系统疾病。由于神经系统出现病变,因此患者伴随动作迟缓、静止性肌肉震颤、姿势及步行状态异常、感觉障碍、甚至精神疾病等运动及非运动症状^[1]。PD患者中非运动症状的发病率相当高,严重影响患者生活质量,且给社会造成负担。据统计,中国PD患者总数可能高达362万。近年来,PD患者的非运动症状,如睡眠障碍、抑郁情绪、便秘、嗅觉障碍、认知功能减退、疼痛、疲劳等越来越受到关注^[2]。这些症状明显影响了患者的生活质量,目前PD患者的早期治疗

仍然仅局限于多巴胺药物治疗等对症治疗。但相关报道显示,针灸、太极拳、气功、瑜伽等能有效缓解PD相关运动或非运动症状^[3]。本文综述了针灸治疗PD患者非运动症状的机制研究与临床治疗方面的研究进展。

1 针灸治疗PD非运动症状的机制研究

针灸能有效调节脑基底神经节神经递质功能失调、氧化应激、蛋白质折叠异常、免疫炎症反应、神经细胞凋亡和肠道微生物等多种重要靶点发挥治疗PD非运动症状的作用^[4]。研究^[5]发现,在特定穴位进行针灸或电针刺激有助于减轻PD患

*基金项目:浦东新区卫生系统浦东名中医培养计划(PWRzm2020-05);上海市卫生健康委员会科研项目(2021LPTD-004);上海市卫生健康委员会科研项目[Zy(2021-2023)-0209-10];上海市科学技术委员会科研计划项目(20Y21902900);上海市市级医院临床科技创新项目(SHDC22021210);上海市卫生健康委员会科研课题计划项目(20204Y0472);国家自然科学基金项目(82004444);海派中医流派传承创新团队建设项目(2021LPTD-004)

通信作者:沈卫东, E-mail: shenweidong@shutcm.edu.cn

者的某些运动症状,显著改善大部分非运动症状,如精神疾病、睡眠问题、胃肠道症状等。另外,针灸疗法可以延缓细胞死亡过程,减弱黑质中多巴胺能神经元的氧化应激,故早期应用针灸治疗PD,可能有助于发挥其最佳疗效^[6]。

1.1 PD与5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 5-HT是一种存在于脑中缝内的单胺类神经递质,可通过14种5-HT受体亚体参与大脑的病理生理学过程,与PD相关的精神症状和认知障碍密切相关^[7]。有研究^[8]表明,PD大鼠中的5-HT₇受体在大脑中的多个脑区(如海马、丘脑、下丘脑、杏仁核等)均有表达。5-HT₇可使神经元的兴奋性增加,从而调控大脑的高级认知功能(如情感、认知等)。另有研究^[9]表明,PD伴抑郁患者体内的血清5-HT水平显著下降,是PD伴发抑郁的重要因素。未来以5-HT为靶点的药物和针灸治疗手段可能会进一步改善PD患者的精神疾病和认知障碍。

1.2 PD与 α -突触核蛋白(α -synaptic nucleoprotein, α -syn) α -syn是一种由140个氨基酸残基组成的可溶性蛋白质,其主要存在于大脑突触前末端。 α -syn可以非特异性地与多巴胺相结合,从而导致多巴胺代谢紊乱,显著降低多巴胺的水平,引起PD的各种运动障碍和非运动症状^[10]。针灸刺激能减弱黑质中 α -syn的增加,同时维持丝氨酸129位点上磷酸化的 α -syn。这可能是针灸起神经保护作用的机制^[11]。马雪等^[12]研究表明,早期电针刺激曲池、上巨虚、神庭、天枢,可减少PD小鼠脑黑质和结肠中 α -syn表达以延缓PD的发展。针刺刺激阳陵泉和太冲能减弱酪氨酸羟化酶水平的下降,并且能通过调节血清/糖皮质激素调节激酶1(serum- and glucocorticoid-dependent kinase 1, SKG1)的表达,抑制 α -syn增加,避免黑质中多巴胺能神经元的功能丧失^[13]。李亚楠等^[14]研究表明,电针风府、太冲、足三里能改善PD模型小鼠便秘症状,降低小鼠脑黑质和结肠组织 α -syn水平,提示电针可减少 α -syn聚集,提高肠道运输能力,减轻便秘症状。

1.3 PD与神经免疫炎症 神经免疫炎症是PD非运动症状发生发展的重要因素,其可破坏血脑屏障,引起PD患者中枢神经系统的损伤。研究发现PD患者炎症因子包括白细胞介素-6(IL-6)、可溶性IL-2受体、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平显著增加^[15]。针灸可以通过降低血清炎症水平,减轻炎症反应,从而缓解PD伴疲劳症状^[16-17]。亢恺雯等^[18]研究表明,“嗅三针”疗法具有疏通经络、醒神益智和开窍的效果,能兴奋嗅觉通路。“嗅三针”疗法能抑制高迁移率组蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)在PD小鼠体内的基因表达,抑制神经炎症的发展,从而起到显著延缓疾病发展的作用。

1.4 PD与氧化应激 氧化应激会导致体内过量的活性氧(ROS)堆积,从而产生细胞毒性。研究表明,PD患者中的氧化应激会导致多巴胺能神经元退行性变,参与PD病理发展的全过程,进一步加重非运动症状的发生^[19]。另有研究发现针灸可以通过激活Nrf2/ARE途径和Nrf2/ARE相关途径调节氧化应激,显示出抗氧化作用,从而保护多巴胺能神经元免受变性。针灸可通过以下3种方式降低PD中的氧化应激:(1)增加抗氧化剂的产生,减少ROS的产生;(2)调节ROS通路下游的信号传导以抑制细胞凋亡;(3)减少 α -syn的生成和沉积^[20]。研究^[21]表明运用温针灸辨证取穴可以有效改善PD患者机体氧化应激

状态,调节血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,有效缓解PD患者的运动震颤以及多汗流涎、认知障碍等非运动症状。亢恺雯等^[22]通过电针印堂和迎香干预PD小鼠。结果表明电针干预可增加p47phox、p22phox表达,产生更多活性氧自由基,改善小鼠的探索 and 空间记忆障碍。

1.5 PD与肠道菌群 近年来,“脑肠轴”理论表明肠道与大脑之间存在双向调节。肠道菌群失衡会造成 α -syn在肠-脑轴中异常沉积,从而导致PD早期运动和非运动症状的发生^[23]。研究^[24]表明,电针可以通过调节肠道微生物群和抑制PD小鼠黑质中的炎症来缓解行为缺陷。针灸可降低PD患者十二指肠和结肠中 α -syn表达,缓解肠道炎症,保护肠神经系统和肠道屏障,减少多巴胺神经元丧失^[25]。此外,根据“脑肠轴”理论,针灸疗法可以通过穴位刺激丰富人体肠道菌群组成的多样性,提高肠道有益菌群的数量,进而优化肠道内环境,调整整体功能以治疗PD抑郁^[26-27]。针刺可通过提高PD小鼠肠道微生物多样性,显著提升粪杆菌的丰度,从而调节肠道菌群,改善PD小鼠运动功能^[28]。

1.6 其他相关机制

1.6.1 PD与微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs) miRNAs是19~23个左右核苷酸的单链非编码RNA,其表达失调会导致脑组织中基因突变,miRNAs表达失调与PD的发生呈正相关。miRNAs的异常表达会造成小胶质细胞过度激活、线粒体功能障碍、氧化应激、 α -syn堆积等^[29]。有研究发现,针灸可恢复小胶质细胞和星形胶质细胞过度表达及纹状体和黑质中Bax和Bcl-2表达的转化,从而抑制炎症反应和细胞凋亡^[30]。

1.6.2 PD与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 脑源性神经营养因子是一类具有神经营养作用的碱性蛋白质,其主要参与神经递质的释放及神经元突触的调节。PD患者中BDNF水平的下降会影响大脑部分神经元功能,导致PD伴抑郁的发生^[31]。研究^[32]表明,针灸联合中药可以通过调节多巴胺水平,抑制神经损伤因子发挥作用,从而提高血清BDNF的水平,达到缓解PD患者伴睡眠障碍、困倦乏力的症状。

1.6.3 PD与铁代谢相关蛋白 铁代谢相关蛋白包括铁蛋白和转铁蛋白,其对神经细胞代谢、神经递质运输、线粒体功能、蛋白质合成等都具有重要作用。PD患者中转铁蛋白水平降低,造成大脑中铁过度沉积,发生铁代谢紊乱,从而导致PD患者出现淡漠、抑郁和睡眠行为障碍等非运动症状^[33]。研究^[34]表明,针刺可以减少脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织中铁离子含量,抑制ROS和MDA的累积,从而发挥神经保护作用,改善大鼠神经功能损伤。

2 PD非运动症状的针灸临床治疗进展

研究显示,长期使用抗帕金森病药物可能会增加并发症的发生,降低PD患者长期生存的生活质量。Meta分析表明针灸疗法能显著改善PD患者的非运动症状,常见的非运动症状包括便秘、睡眠障碍、抑郁情绪、疲劳和认知功能障碍等,上述非运动症状是目前临床治疗研究的重点方向^[35-36]。

2.1 PD与便秘 便秘是PD患者中发生率最高的非运动症状。80%以上的PD患者具有便秘症状的表现,且可出现在其运动症状表现的前几年甚至几十年,并随着病情的发展而进

一步加剧。同时,便秘也是导致PD发展的危险因素。慢性便秘可能导致胃肠功能减弱,从而减少药物吸收,不利于运动症状的改善^[37]。PD患者的便秘不仅可能由肠肌神经节功能障碍引起,还可能由抗PD药物的副作用引起,特别是抗胆碱能药物和多巴胺激动剂^[38]。中医学认为,PD患者多因年老体虚,肾气亏虚,无以推动气血正常运行,出现大肠传导功能失司,表现为虚证便秘。胡轩铭等^[39]研究表明,针刺天枢、上巨虚、足三里、气海能改善帕金森病便秘患者慢性便秘症状严重程度评分和生存质量。宋秋英等^[40]研究表明中脘及双侧天枢、足三里、大肠俞穴位埋线,能降低帕金森病便秘患者症状自评量表(patient assessment of constipation symptoms,PAC-SYM)评分中直肠症状评分及便秘患者生存质量量表(patient assessment of constipation quality of life,PAC-QOL)评分,提示穴位埋线可有效改善PD患者便秘,可作为治疗PD便秘的非药物选择。

2.2 PD与睡眠障碍 睡眠障碍是PD患者常见的非运动症状之一,影响60%~90%的PD患者。PD患者最常见的睡眠障碍类型是失眠、睡眠呼吸障碍、白天过度嗜睡、快速动眼睡眠(rapid eyes movement,REM)和睡眠相关运动障碍,如不宁腿综合征^[41]。最近的证据表明神经退行性变与睡眠之间存在双向关系,即睡眠障碍也是PD发作和进展的危险因素^[42]。因此,管理帕金森病睡眠障碍(Parkinson's disease sleep disorder,PDSO)患者的睡眠在治疗PD中也显得特别重要^[43]。有研究^[44]表明,针灸能显著改善PD患者的睡眠质量,如总睡眠效率、总体睡眠时间、睡眠潜伏期、白天嗜睡等。秦建婷等^[45]研究表明,针刺(四神聪、百会、神门、印堂、神庭为主穴)联合归脾汤加减,能降低PD失眠患者帕金森病统一量表评分(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分、中文版39项帕金森病生活质量量表(Parkinson's disease questionnaire,PDQ-39)评分,提高患者血清去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)、5-HT、BDNF水平。此外,针刺联合归脾汤加减能够有效缓解PD失眠患者健忘、乏力等症状,改善睡眠质量,且副作用小。黄燕熙^[46]研究表明,温针灸配合西药治疗能改善PDSO患者的睡眠质量,且改善程度优于单纯西药治疗。

2.3 PD与抑郁情绪 抑郁情绪常见于PD患者。研究^[46-47]表明,27.6%的新诊断PD患者中患有抑郁症,可能始于PD早期。随着病情进展逐渐恶化,PD患者伴有抑郁情绪易患痴呆,进一步降低日常活动的的能力。因此预防PD抑郁不仅可以延缓PD的发展,还可以减轻护理人员的负担。陈鹏等^[48]采用火针点刺颅底穴位配合体针疗法治疗帕金森病伴抑郁症患者,首先采用火针点刺颅底穴位:风府、双侧风池、天柱、完骨。火针刺后患者改为仰卧位,行体针治疗,取穴神庭、百会、印堂、风池、神门、阳陵泉、三阴交、太溪、太冲。结果表明帕金森病伴抑郁患者PDQ-39、抑郁自评量表(self-rating depression scale,SDS)和汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton depression scale-17,HAMD-17)评分下降($P<0.05$),表明PD患者抑郁症明显改善。袁盈等^[49]研究表明,针刺“颅底七穴”(双侧风池、完骨、天柱及哑门)能降低PD伴抑郁患者的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、帕金森病综合评分表I(UPDRS-I)和贝克抑郁问卷II(Beck

depression inventory,BDI-II)评分,改善患者全身症状、智力损害和思维障碍,且副作用较小。因此,应考虑将针灸作为适当的治疗手段来控制 and 改善PD抑郁患者的抑郁症状。

2.4 PD与嗅觉减退 嗅觉减退是PD患者早期的一个明显特征,多与疾病严重程度状况相关。嗅觉减退明显影响患者食欲,导致饮食量减少,从而引起体质量减轻、营养不良、肌肉萎缩^[50-51]。王旋旋等^[52]研究表明,在美多芭和盐酸普拉克索基础上结合督脉温针灸(风府、百会、悬枢、脊中、腰阳关等主穴)治疗PD嗅觉障碍患者,能有效改善嗅觉障碍,且效果优于单纯西药治疗。

2.5 PD与认知功能障碍 约30%伴随认知功能障碍的PD患者最终发展为PD痴呆(Parkinson's disease dementia,PDD),PDD对患者日常生活的影响通常大于运动障碍^[53-54]。樊飞等^[55]研究表明针刺颅底七穴联合黄芪补肾汤能提高PD患者简易智能精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分,改善PD患者认知功能障碍,且安全性高。杨梅等^[56]研究表明,运用醒脑补肾益智方联合调神法针刺治疗PD伴认知功能障碍患者,可显著降低PD患者同型半胱氨酸、载脂蛋白A1/高密度脂蛋白、神经元特异性烯醇化酶的水平,提高MMSE、MoCA评分,提示针刺联合中药有助于减少PD患者神经功能的损伤,以此改善PD患者的认知功能障碍。

2.6 PD与疲劳 PD伴发的疲劳包括躯体疲劳和精神疲劳。躯体疲劳多由肢体震颤导致,而精神疲劳与抑郁情绪、睡眠障碍等密切相关^[57]。早期诊断和干预PD患者的疲劳,对进一步提高PD患者的预后水平具有重要意义。纪显玥等^[58]研究表明,八段锦、地中海饮食、五行音乐联合针灸能改善PD患者疲劳,降低帕金森疲劳量表(Parkinson's disease fatigue scale,PFS)评分。

2.7 PD与疼痛 疼痛是一种非运动症状,存在于65%~85%的PD患者,会加剧其他PD非运动症状,如抑郁情绪及睡眠障碍^[59]。PD患者疼痛的一般治疗包括多巴胺治疗、抗炎药的使用、物理治疗和手术。针灸在临床上长期以来用于缓解疼痛,如偏头痛、下腰部疼痛、慢性疼痛和癌症疼痛等疼痛。研究^[60]表明,针灸能通过调节与感觉判别和情绪方面相关的大脑区域,缓解PD患者的疼痛。温群等^[61]采用针药联合中频脉冲电刺激治疗PD患者疼痛,治疗4周后PD患者的UPDRS评分、视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)均显著下降,表明针灸能通过疏通经络、调节气血等功效来缓解PD患者骨骼肌肉的疼痛,且治疗安全有效。许丽等^[62]研究表明,在西药基础上运用通督调神针刺法(百会、大椎、身柱、至阳、命门、夹脊)治疗PD患者疼痛,可有效降低PD患者的VAS、UPDRS-II、UPDRS-III、PDQ-39评分,改善PD患者的生活质量,且西药联合针刺疗法可减少药物不良反应,提高治疗的安全性,值得进一步临床机制研究的探讨。

3 讨论及思考

PD患者中非运动症状发病率相当高,严重影响患者自身生活质量,且会给社会造成负担。目前,西医主要以多巴胺替代疗法治疗PD的非运动症状,而多巴胺治疗在非运动症状中是一把双刃剑,因为其可能会加重自主神经功能障碍和神经精神症状,降低患者的生活质量,给患者家庭和社会带来更

多负担。目前针灸联合西药治疗PD的非运动症状已经显示出显著效果。针灸能通过抑制黑质中多巴胺能神经元的丧失,调节氧化应激,改善炎症反应,调节肠道微生物等途径,改善PD患者的睡眠障碍、抑郁情绪、便秘、嗅觉减退、认知功能障碍、疼痛、疲劳等非运动症状,且针灸与西药联合运用可显著提高疗效,降低西药不良反应的发生率。但目前的研究对于针灸治疗PD非运动症状的研究样本量较小,且治疗周期也较短,同时临床试验也未采用统一标准规范的针灸疗法,因此未来还有待于大样本、多中心、设计严谨的高质量研究提供循证医学依据,来提高针灸治疗PD非运动症状的可信度。

参考文献

- [1] 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.
- [2] QI S G, YIN P, WANG L H, et al. Prevalence of Parkinson's disease: A community-based study in China[J]. Mov Disord, 2021, 36(12):2940-2944.
- [3] DEUEL L M, SEEBERGER L C. Complementary therapies in parkinson disease: A review of acupuncture, Tai Chi, qi Gong, Yoga, and Cannabis[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(4):1434-1455.
- [4] ZHAO Y D, ZHANG Z C, QIN S R, et al. Acupuncture for Parkinson's disease: Efficacy evaluation and mechanisms in the dopaminergic neural circuit[J]. Neural Plast, 2021, 2021:1-23.
- [5] 孙晓蓓,孙忠人,尹洪娜,等.针刺治疗帕金森病相关作用机制的研究进展[J].针刺研究,2021,46(11):973-979.
- [6] ZENG B Y, SALVAGE S, JENNER P. Current development of acupuncture research in Parkinson's disease [M]//International Review of Neurobiology. Amsterdam: Elsevier, 2013:141-158.
- [7] 申延琴.5-羟色胺受体在帕金森病治疗中的应用前景[J].延安大学学报(医学科学版),2021,19(2):1-6.
- [8] 惠艳娉,李立博,吴仲恒,等.帕金森病模型大鼠内侧前额叶皮层GABA中间神经元的电活动变化及5-HT7受体的作用[J].山西医科大学学报,2022,53(3):332-341.
- [9] 宋卫科,郑荐,杨晓樾.血清IGF-1,5-HT及TNF- α 水平与帕金森病伴发抑郁的相关性[J].临床与病理杂志,2020,40(12):3171-3176.
- [10] 周玲妍,张振涛.帕金森病 α -突触核蛋白朊蛋白样传播的研究进展[J].卒中与神经疾病,2022,29(6):571-573,577.
- [11] YEO S, SONG J, LIM S. Acupuncture inhibits the increase in alpha-synuclein in substantia nigra in an MPTP-induced Parkinsonism mouse model [M]//RYU PD, LAMANNA J, HARRISON D, et al. Oxygen Transport to Tissue XII. Cham: Springer, 2020:401-408.
- [12] 马雪,乔海法,王强,等.电针对帕金森病小鼠结肠及黑质 α -syn表达的影响[J].针刺研究,2021,46(5):362-367.
- [13] YEO S, LIM S. Acupuncture inhibits the increase in alpha-synuclein by modulating SGK1 in an MPTP induced Parkinsonism mouse model[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3):527-539.
- [14] 李亚楠,汪瑶,张小蕾,等.电针对帕金森病小鼠便秘症状的影响[J].北京中医药大学学报,2022,45(1):102-108.
- [15] 冯晓甜,姚丽芬.神经免疫炎症在帕金森病中的研究[J].脑与神经疾病杂志,2021,29(4):262-265,258.
- [16] ZHI Y P, GAO C. Acupuncture in the treatment of fatigue in Parkinson's disease[J]. Medicine, 2020, 99(48):e23389.
- [17] WANG H L, LIU Y M, ZHAO J Y, et al. Possible inflammatory mechanisms and predictors of Parkinson's disease patients with fatigue (Brief Review) [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 208:106844.
- [18] 亢恺雯,王渊,郭新荣,等.“嗅三针”对帕金森病小鼠黑质高迁移率组蛋白B1及核因子- κ B表达的影响[J].安徽中医药大学学报,2020,39(6):39-43.
- [19] 胡安霞,尹昌浩,郭一鸣,等.线粒体功能障碍和氧化应激在帕金森病中的作用[J].医学综述,2021,27(15):2929-2934.
- [20] HUANG T I, HSIEH C L. Effects of acupuncture on oxidative stress amelioration via Nrf2/ARE-related pathways in alzheimer and parkinson diseases [J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2021, 2021:1-11.
- [21] 李琛,刘园.温针灸辨证取穴法对帕金森病患者运动症状、非运动症状及脑区血流的影响研究[J].新疆中医药, 2022, 40(4):26-29.
- [22] 亢恺雯,尹发明,王渊,等.电针干预对LPS诱导帕金森病小鼠黑质NADPH氧化酶表达的影响[J].中国医药导报, 2021, 18(36):19-22.
- [23] 何彦虎,金华,刘志军,等.基于“肠-脑”通路探讨帕金森病的发病机制的研究现状[J].中国临床药理学杂志, 2021, 37(23):3290-3294.
- [24] HAN Q Q, FU Y, LE J M, et al. Electroacupuncture may alleviate behavioral defects via modulation of gut microbiota in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Acupunct Med, 2021, 39:501-511.
- [25] LI L H, LU J, SUN Y Y, et al. Acupuncture protects from 6-OHDA-induced neuronal damage by balancing the ratio of DMT1/Fpn1[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(8):1948-1955.
- [26] 梁杏杏,刘智斌,王斌.针刺治疗帕金森抑郁的作用机制及取穴思路探析[J].吉林中医药,2022,42(2):225-229.
- [27] 李元,王顺,白妍,等.基于肠道菌群理论探讨针灸在治疗帕金森抑郁中的应用[J].针灸临床杂志,2018,34(10):79-82.
- [28] 王照钦,钟蕊,高峻,等.针刺对帕金森病模型小鼠肠道菌群多样性的调节作用[J].中华中医药杂志,2020,35(5):2265-2270.
- [29] 王丽娜,李岩.miRNA在帕金森病发病机制中的研究进

- 展[J].现代预防医学,2022,49(23):4400-4404.
- [30] WANG H M, PAN Y L, XUE B, et al. The antioxidative effect of electro-acupuncture in a mouse model of Parkinson's disease[J]. PLoS One,2011,6(5):e19790.
- [31] 姜萌,王大力,顾平,等.脑源性神经营养因子和帕金森病抑郁[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(26):100-102.
- [32] 秦建婷.针灸联合归脾汤加减治疗帕金森失眠患者临床效果分析[J].中国临床医生杂志,2022,50(1):124-126.
- [33] 王方,钟丽珍,张佳,等.帕金森病非运动症状与血清铁代谢相关蛋白关系的研究[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(12):1105-1108.
- [34] 汪红娟,唐红,江姗姗,等.针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠海马组织铁死亡的影响[J].湖南中医药大学学报,2022,42(10):1683-1687.
- [35] WEN X, LI K, WEN H, et al. Acupuncture-Related Therapies for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis and Qualitative Review[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:676827.
- [36] 孙英,潘佳慧,张方圆,等.针灸治疗帕金森病非运动症状的Meta分析[J].广州中医药大学学报,2023,40(2):516-525.
- [37] LI K S, WANG Z Q, CHEN Y Y, et al. Efficacy of electroacupuncture for the treatment of constipation in Parkinson's disease: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial[J]. B M J Open,2019,9(11):e029841.
- [38] SUN X H, XUE L, WANG Z C, et al. Update to the treatment of Parkinson's disease based on the gut-brain axis mechanism[J]. Front Neurosci,2022,16:878239.
- [39] 胡轩铭,李舒.针灸疗法,治疗帕金森病功能性便秘[J].东方养生,2021(10):88-89.
- [40] 宋秋英,何露,刘海俊,等.穴位埋线治疗帕金森便秘疗效观察[J/OL].上海针灸杂志:1-5[2022-10-13].<https://doi.org/10.13460/j.issn.1005-0957.2022.13.0054>.
- [41] SCHÜTZ L, SIXEL-DÖRING F, HERMANN W. Management of sleep disturbances in Parkinson's disease[J]. J Park Dis,2022,12(7):2029-2058.
- [42] MINAKAWA E N. Bidirectional relationship between sleep disturbances and Parkinson's disease [J]. Front Neurol, 2022,13:927994.
- [43] QU Y, CHEN Y P, LI J T, et al. Worse sleep quality aggravates the motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci,2022,14:887094.
- [44] LI L H, JIN X Q, CONG W J, et al. Acupuncture in the treatment of Parkinson's disease with sleep disorders and dose response[J]. Biomed Res Int,2022,2022:7403627.
- [45] 黄燕熙.温针灸联合西药治疗帕金森病睡眠障碍的临床疗效观察[D].福州:福建中医药大学,2020.
- [46] SONG S, LUO Z, LI C, et al. Depressive symptoms before and after Parkinson's diagnosis -A longitudinal analysis[J]. PLoS One,2022,17(7):e0272315.
- [47] LIU Y, DING L L, XIANYU Y Y, et al. Research on depression in Parkinson disease: A bibliometric and visual analysis of studies published during 2012-2021[J]. Medicine,2022,101(31):e29931.
- [48] 陈鹏,王忠艳,刘璐,等.基于静息态功能磁共振探讨火针点刺颅底穴位配合体针治疗对帕金森病伴抑郁患者的中枢影响[J].北京中医药,2021,40(12):1325-1329.
- [49] 袁盈,蔡向红,陈枫.“颅底七穴”改善帕金森病伴发抑郁临床疗效观察[J].中国老年保健医学,2020,18(6):27-30.
- [50] ALMEIDA W R P L, DE OLIVEIRA C GOMES A, BELO L R, et al. Percepção olfativa e gustativa na doença de parkinson[J]. CoDAS,2021,33(5): e20200038.
- [51] ERCOLI T, MASALA C, CADEDDU G, et al. Does olfactory dysfunction correlate with disease progression in Parkinson's disease? A systematic review of the current literature[J]. Brain Sci,2022,12(5):513.
- [52] 王旋旋,张克飞.督脉温针灸疗法对帕金森病患者运动功能和嗅觉障碍的疗效影响[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(8):160-161.
- [53] ROHEGER M, KALBE E, LIEPELT-SCARFONE I. Progression of cognitive decline in Parkinson's disease[J]. J Park Dis,2018,8(2):183-193.
- [54] WALLACE E R, SEGERSTROM S C, VAN HORNE C G, et al. Meta-analysis of cognition in Parkinson's disease mild cognitive impairment and dementia progression[J]. Neuropsychol Rev,2022,32(1):149-160.
- [55] 樊飞,马欣波.针灸结合中药对帕金森病患者运动及认知功能的影响[J].临床医学研究与实践,2021,6(24):145-147.
- [56] 杨梅,谢勤,朱荣华,等.醒脑补肾益智方联合调神法针刺治疗帕金森病轻度认知功能障碍42例[J].环球中医药,2022,15(9):1685-1688.
- [57] 操纵,余永强,陈先文,等.静息态功能MRI观察帕金森病伴疲劳患者局部一致性及功能连接[J].中国医学影像技术,2021,37(12):1814-1818.
- [58] 纪显玥.非药物治疗法治疗帕金森病的临床疗效观察[D].北京:北京中医药大学,2018.
- [59] ROVERSI K, CALLAI-SILVA N, ROVERSI K, et al. Neuro-immunity and gut dysbiosis drive Parkinson's disease-induced pain[J]. Front Immunol,2021,12:759679.
- [60] YU S W, LIN S H, TSAI C C, et al. Acupuncture effect and mechanism for treating pain in patients with Parkinson's disease[J]. Front Neurol,2019,10:1114.
- [61] 温群,程富香,史雁.针药联合中频脉冲电刺激治疗帕金森病疼痛的疗效观察[J].实用中西医结合临床,2021,21(18):4-6.
- [62] 许丽.通督调神针刺法联合左旋多巴治疗帕金森病疼痛的疗效观察[D].合肥:安徽中医药大学,2020.

(收稿日期:2022-11-14 编辑:蒋凯彪)