

· 理论研究 ·

# 《帕金森病的补充和替代疗法： 2018循证临床实践指南》解读

王共强,金平,余静,马心锋,赵蕊,杨任民

(安徽中医药大学神经病学研究所神经变性与神经心理研究室,安徽合肥 230061)

**[摘要]**帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大慢性神经退行性疾病,其在黑质中呈现多巴胺能神经细胞的进行性丧失,首次诊断为PD后患者通常需要长期医疗与护理。有25.6%~76.0%的PD患者经常使用补充和替代医学(complementary and alternative medicine, CAM)干预。最新《帕金森病的补充和替代疗法:2018循证临床实践指南》基于循证医学的随机对照试验,为PD患者提供CAM干预(包括草药、针刺、艾灸、药物针刺、气功和太极拳)的使用建议及其益处和危害的最佳临床证据。对此指南进行解读,可为国内学者决定是否将CAM干预措施纳入PD患者的长期管理战略提供借鉴。

**[关键词]**帕金森病;补充和替代疗法;循证医学;传统医学;指南解读

**[中图分类号]**R742.5 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.01.001

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于痴呆的第二大慢性神经退行性疾病,由于其在黑质中呈现多巴胺能神经细胞的进行性丧失,首次诊断PD后患者通常需要长期医疗与护理,给家庭和个人造成严重的心理和经济负担。与西方国家相比,亚洲国家的PD患病率较低,目前尚不清楚这是否与东方医疗保健中普遍使用的传统医学有关。在东亚国家使用补充和替代医学(complementary and alternative medicine, CAM)模式高达76%,在亚洲国家针灸和草药治疗是常用的两种CAM干预措施,而在美国膳食补充剂和按摩方法是常用的两种CAM干预措施<sup>[1]</sup>。最新由韩国医学卒中协会组织历时2年起草的《帕金森病的补充和替代疗法:循证临床实践指南》<sup>[2]</sup>于2018年10月发表在《Frontiers in Aging Neuroscience》杂志上,目前该指南已经获得韩国知识管理指南中心批准,将于2018年底实施。该临床实践指南(clinical practice guideline, CPG)填补了目前关于CAM干预措施学术领域的空白,旨在根据当前有关CAM干预的益处和危害的最佳临床证据,为医疗保健专业人员和患者提供可靠的建议。该指南亮点:①以循证医学的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)最佳证据为依据;②涵盖的范围包含源自传统医学的草药、针刺、艾灸、药物针刺、气功和太极拳等多种方法;③可与抗PD药物主流医疗实践一起使用。笔者就

此指南进行解读,以期国内学者在针对PD患者的临床实践中决定是否将CAM干预措施纳入其长期管理战略提供借鉴。

## 1 评价方法与使用

1.1 制定检索文献策略及纳入和(或)排除标准 数据库包括PubMed、Cochrane CENTRAL、EMBASE、CNKI、Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System 和 National Digital Science Library,检索截止日期为2017年2月,文献纳入标准为RCTs。

1.2 使用证据推荐分级的评估、制订与评价(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法评估证据水平和推荐强度 将每种结果的证据水平分为高、中、低和不足,见表1。推荐强度根据证据水平及其临床重要性进行A、B、C、D和好的实践观点(good practice point, GPP)分级,以确定CAM干预的风险和益处及其对患者的价值。见表2。

表1 《帕金森病的补充和替代疗法：  
2018循证临床实践指南》的证据水平等级

等级	描述
高	对疗效估计非常有信心,有确切的疗效。
中	对疗效估计有一定的信心,真实疗效可能接近预期结果,但可能存在很大差异。
低	对疗效估计的信心有限,真实疗效可能与预期结果存在很大差异。
不足	对疗效估计几乎没有信心,真实疗效可能与预期结果存在很大差异。

**基金项目:**国家临床重点专科建设开放基金重点项目  
(2014lckf02004)

**作者简介:**王共强(1972-),男,主任医师,硕士研究生导师

表2 《帕金森病的补充和替代疗法：  
2018 循证临床实践指南》的推荐强度等级

等级	定义	建议
A 级	当证据水平“高”时给予,有明显的获益,临床中的使用水平很高。	推荐
B 级	当证据水平“中”时给予,获益可靠,临床环境中使用水平高或中等。临床获益明显,尽管相关研究提供支持该建议的证据可能不足。	应该考虑
C 级	当证据水平“低”时给予,获益不可靠,但建议在临床中的使用机会高或中等,可以考虑。	可以考虑
D 级	当证据水平“低”或“不足”时给予,获益不可靠。建议在临床中避免使用,可能产生有害结果。	不推荐
GPP 级	由于缺乏基于证据的医疗信息,证据水平“低”或“不足”,暂时无法评估其获益。但该评级是在基于指南制定小组临床经验推荐的最佳实践。	建议根据临床经验

1.3 运用德尔菲方法达成专家和临床医生间正式共识 要求所有参与者完成在线网络调查,通过编写一份关于建议初稿的调查问卷,并成立一个由9名多学科专家组成的小组。专家小组被要求按照9分 Likert 量表对每项建议的同意程度进行评分。

1.4 主要针对患者进行 CAM 干预与抗 PD 药物联合治疗 因为目前尚缺乏单独使用 CAM 干预的临床证据。

1.5 关于 CAM 干预的使用 强调医患间的沟通对于防止潜在的不良事件非常重要,在 CAM 干预开始时应该提醒说明。如果 PD 主要症状是震颤和僵直时应注意避免刺激过度以免引起不良事件。

## 2 CAM 干预建议

该指南评估草药、针刺、艾灸、药物针刺、运动等多种类型的 CAM 干预方法与抗 PD 药物的联合治疗总体和个体的临床证据与推荐建议。见表3。

表3 《帕金森病的补充和替代疗法:2018 循证临床实践指南》评价内容与推荐建议

序号	临床补充和替代疗法	纳入 RCTs 数	评价工具	MD/RR	MD/RR 的 95% CI	推荐强度	证据水平	不良事件
1-1	生地黄、白芍、何首乌等组方联合抗 PD 药物	4	UPDRS 总分 左旋多巴用量	MD 11.39 SMD 1.04	[-16.2, -6.57] [-1.49, -0.58]	C 级	不足	无报告
1-2	山茱萸、何首乌、丹参等组方联合抗 PD 药物	10	UPDRS 总分 PDQ-39	MD 6.32 MD 9.01	[-8.6, -4.05] [-2.52, 0.25]	C 级	中等	无描述
1-3	枸杞子、山茱萸、丹参、何首乌、东亚马氏钳蝎等组方联合抗 PD 药物	3	UPDRS 总分 PDQ-39	MD 15.40 MD 7.05	[-19.80, -11.00] [-11.80, -2.30]	C 级	中等	无描述
1-4	龟叶草、龙舌兰、桑寄生、天麻等组方联合抗 PD 药物	3	UPDRS II UPDRS III	MD 1.59 MD 2.51	[-2.51, -0.67] [-3.89, -1.13]	B 级	低	无描述
2-1	手法针灸联合抗 PD 药物	7	Webster 量表	MD 3.75	[-5.27, -2.23]	B 级	低	5 项无描述, 2 项无报告
2-2	电针联合抗 PD 药物	3	Webster 量表 UPDRS 总分	MD 2.98 MD 3.8	[-6.11, 0.15] [-7.74, 0.15]	C 级	低	无描述
2-3	头皮针联合抗 PD 药物	3	Webster 量表	MD 1.97	[-3.73, -0.21]	GPP 级	不足	无描述
3-1	直接艾灸和(或)针灸联合抗 PD 药物	1	UPDRS 总分	MD 7.07	[-11.30, -2.84]	C 级	低	无描述
3-2	艾条灸联合抗 PD 药物	1	UPDRS 总分	MD 5.48	[-11.64, 0.68]	C 级	低	无报告
3-3	温针联合抗 PD 药物	1	吞咽困难程度	RR 1.67	[1.11, 2.50]	C 级	低	无描述
4-1	蜂针联合抗 PD 药物	1	UPDRS 总分	无描述	无描述	GPP 级	不足	1 例皮肤 瘙痒报告
4-2	葛根素穴位注射联合抗 PD 药物	1	无描述	RR 1.06	[0.90, 1.26]	GPP 级	不足	无报告

续表 3

序号	临床补充和替代疗法	纳入 RCTs 数	评价工具	MD/RR	MD/RR 的 95% CI	推荐强度	证据水平	不良事件
5-1	气功和(或)步行运动联合抗 PD 药物	2	UPDRS III	MD 4.17	[-5.43, -2.92] [2.62, 3.98] [-15.77, -7.17]	B 级	低	无描述
			Berg 平衡量表	MD 3.30				
			PD 睡眠量表-睡眠质量	MD 11.47				
			夜间运动症状	MD 4.63				
			夜间 PD 症状	MD 3.1				
			睡眠不安	MD 3.44				
5-2	太极联合抗 PD 药物	3	UPDRS III	MD 3.1	[-3.86, -2.34] [1.92, 5.12]	B 级	低	无描述
			Berg 平衡量表	MD 3.52				

注:MD(mean difference):均数差;RR(relative risk):相对危险度;SMD(standardized mean difference):标准化均数差;PDQ-39(Parkinson's disease questionnaire-39 items):39 条目帕金森病问卷

## 2.1 草药 推荐强度:B 级;证据水平:低。

该指南评估使用多种草药和抗 PD 药物的联合治疗总体的临床证据。指南纳入 75 项 RCTs 研究(包括 5 430 例 PD 患者),通过帕金森病统一评分量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)总分评估疗效。虽然在评估草药的临床证据时纳入的组方不同而存在争议,但在现阶段认为是必要的。此外,现有草药的疗效和风险相当,专家组一致认为这与这些草药的价值和偏好是相似的。在评估草药的总体证据后,指南还评估以前临床试验中评估的几种草药配方的 RCTs 证据。国内一项 Meta 分析研究共纳入 19 项 RCTs 研究(共计 1 352 例患者),结果显示中药联合左旋多巴类药物在改善 PD 症状方面疗效优于单用左旋多巴类药物<sup>[3]</sup>。国内一项 Meta 分析纳入 4 项 RCTs 研究,通过 UPDRS 量表总分和 UPDRS III 系统评价单纯中药疗法对照西药治疗早期 PD 的有效性与安全性,结果显示在总体疗效、运动症状改善方面中药与西药美多巴疗效相当。该研究因纳入文献数量有限且部分研究质量较低,需更多高质量的 RCTs 研究进一步证实<sup>[4]</sup>。目前多数 RCTs 研究结果仅仅支持对 PD 患者进行草药辅助疗法的补充使用,草药配方治疗通常是安全且耐受性良好的,而关于草药单一疗法在缓解 PD 症状方面的功效的问题仍然存在<sup>[5]</sup>。银杏叶是被广泛研究的草药之一,它具有很高的抗氧化能力,有助于保护 PD 患者的神经功能,且具有抗凋亡作用。其次,姜黄、肉桂和人参也成为开发替代性 PD 药物治疗关注的焦点。颠茄、天仙子因其毒性和麻醉作用而不再作为治疗 PD 的潜在有效草药<sup>[6]</sup>。

## 2.2 针刺 推荐强度:B 级;证据水平:低。

该指南评估针刺与抗 PD 药物联合治疗的总体临床证据,对常用针刺的临床干预证据进行评估。

共纳入 21 项 RCTs 研究,比较联合针刺治疗与单独使用抗 PD 药物治疗的临床试验的荟萃分析,结果表明联合治疗比单独使用抗 PD 药物治疗具有更好的整体临床效果(RR 1.2, 95% CI 为 1.08~1.33)。关于针刺治疗 PD 的机制尚未完全明了,目前认为有促进多巴胺递质生成、神经保护、神经营养等作用假说。中医药疗法是 CAM 的重要组成部分,最近瑞典进行的一项统计显示,在门诊开展 CAM 的患者中,有高达 17% 的患者使用针刺治疗。针刺治疗目前也取得循证医学方面的证据支持,国内学者通过纳入 12 篇符合标准的 RCTs 文献(总计 892 例患者),运用循证医学方法系统评价针刺治疗 PD 的临床疗效,发现针刺治疗在改善 PD 肌强直、姿势步态、运动迟缓方面有明显疗效,而在静止性震颤方面无明显疗效<sup>[7]</sup>。另外一项对近几年针刺临床实践的系统性回顾分析显示,针刺对于传统药物治疗失败的 PD 患者是一种有效且安全的替代治疗手段。但由于所选取的临床实践来自不同国家,对于针刺穴位的选择、针刺时程的安排以及治疗效果的评价没有统一的标准,这也是目前针刺治疗在世界范围内进一步推广存在的困境。因此迫切需要对针刺进行标准制定研究与验证<sup>[8]</sup>。

## 2.3 艾灸 推荐强度:C 级;证据水平:低。

该指南共纳入 8 项 RCTs 研究(共计 467 例患者),以 UPDRS 为评价指标,比较艾灸与其他干预措施的疗效。其中 5 项 RCTs 研究结果显示艾灸组 UPDRS 总分低于对照组(MD 8.75, 95% CI 为 -12.54~-4.95)。3 项 RCTs 研究结果显示艾灸组 UPDRS III 总分与对照组比较,差异有统计学意义(MD -1.92, 95% CI 为 -3.00~-0.84),只有 1 项研究报告了不良事件。国内一项共纳入 5 个临床研究(共计 402 例患者)的 Meta 分析显示,艾灸结合西药疗法在改善 UPDRS 运动评分、总有效

率及显效率方面与西药治疗方法相比,疗效差异明显( $P < 0.05$ ),而在改善 UPDRS 总分及精神、行为和情绪、日常生活活动、并发症等方面疗效不明显( $P > 0.05$ ),而且此项研究的偏倚风险评价显示文献质量普遍较低。艾灸可能是一种改善 PD 患者病情的有效疗法,尤其在运动功能方面,但仍需更多高质量的证据支持<sup>[9]</sup>。虽然艾灸可能是治疗 PD 患者的一种治疗方法,但缺乏有效的证据证明其有效性和安全性。

**2.4 药物针刺** 推荐强度:GPP 级;证据水平:不足。

该指南纳入 2 项分别关于 PD 蜂针疗法和葛根素穴位注射联合治疗 RCTs 研究。蜂针联合抗 PD 药物治疗与单独的抗 PD 药物治疗进行比较,UPDRS 总分有显著差异,支持联合治疗的疗效证据。研究中有 1 位参与者报告蜂针后出现皮肤瘙痒不良事件。而在葛根素药物穴位注射联合抗 PD 药物与单独抗 PD 药物疗效比较研究中显示,差异没有统计学意义(RR 1.06,95% CI 为 0.90~1.26)。药物针刺是一种新的针刺疗法,通过注入药物来刺激针刺穴位,目前国内这方面的临床研究尚少。近来药物针刺已被用于治疗 PD,但证据总体水平不足,关于药物针刺治疗 PD 的有效性和安全性目前尚无定论,尚需要大样本和严格的临床试验<sup>[10]</sup>。

**2.5 运动** 推荐强度:B 级;证据水平:低。

该指南共纳入 5 项 RCTs 研究(包括 517 例 PD 患者),关于气功、太极、步行等运动疗法联合抗 PD 药物的疗效得到比较有力的证据支持。PD 患者发病后在运动功能、步态与平衡、姿势稳定性方面存在显著的局限性,这些局限性导致跌倒的发生率更高。一项 RCTs 研究显示太极运动可以减少 PD 患者双重任务步态变异性,降低跌倒风险<sup>[11]</sup>。目前存在多种 PD 疗法,常以患者的喜好参与为主。最新研究显示,瑜伽同样可以改善 PD 患者的这些功能障碍,瑜伽干预可以降低 PD 跌倒风险,改善冻结步态和姿势平衡的稳定性<sup>[12-13]</sup>。通过纵向研究评估预测罹患 PD 风险的环境或行为因素,结果显示 PD 一级预防的唯一合理的干预措施是运动,这可能有益于预防 PD 发病<sup>[14]</sup>。一项纳入 12 篇 RCTs 的研究(共计 556 例患者)以 UPDRS III 为评价指标,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示太极运动能有效地提高轻中度 PD 患者运动及平衡能力,改善其生存质量,而对于步行能力的改善尚无足够证据,因此,对于其作用效果还需更多的高质量研究予以论证<sup>[15]</sup>。

### 3 展望

70%~80% PD 患者在接受左旋多巴治疗的 5~10 年间会出现症状波动和异动症等运动并发症,不仅严重损害其运动功能、降低生活质量,也是其致残的重要原因。CAM 干预或许可以提供延缓 PD 病情进展和并发症出现的有益尝试。该指南概述了目前 CAM 干预 PD 的比较有力可用的 RCTs 研究证据,并为 CAM 干预措施常用的草药、针刺、艾灸、药物针刺、气功与太极等提出推荐建议。但因部分干预方法纳入文献数量有限且研究质量水平不高导致指南缺少 A 级推荐,只对草药、针刺、运动疗法给予联合治疗的 B 级推荐。而且该 CPG 主要针对患者进行 CAM 干预联合抗 PD 药物治疗,因为目前缺乏单独使用 CAM 干预的临床证据。从这个意义上讲,目前 CAM 干预措施必须联合抗 PD 药物使用,直到出现单一 CAM 疗法的有效证据作为新的确凿证据。当然,基于证据不应只是看到结论,证据等级不高的方法不一定不行,可能只是还没有研究或研究设计的问题等;证据等级高的方法也需要考虑研究人群异质性等细节。与脑血管病相比,由于 PD 基于证据的治疗指南起步晚、发展更新慢,加之 PD 发病率相对较低、随访时间长,还受到诊断、药物开关期、评估指标等多种混杂因素影响,基于 RCTs 的循证医学在 PD 治疗研究中难度颇大。另外,本指南制定所采用的 CAM 文献部分是基于韩国本土的研究,虽然传统医学有相似性,但也存在差异性,因此本指南的建议是否符合中国中医临床实际情况尚需国内更多高质量的 RCTs 来进一步验证。中国 PD 患者对 CAM 干预有足够好的治疗依从性,因此,该指南可为临床提供一些可供借鉴的干预手段,如何更好地创新、发展中医药科学以进行有效的 CAM 干预 PD 研究依然任重道远。

#### 参考文献:

- [1] BEGA D,ZADIKOFF C. Complementary & alternative management of Parkinson's disease: an evidence-based review of eastern influenced practices[J]. J Mov Disord, 2014,7(2):57-66.
- [2] CHO K H, KIM T H, KWON S, et al. Seungwon Kwon, complementary and alternative medicine for idiopathic Parkinson's disease: an evidence-based clinical practice guideline[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 323 [2018-10-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196228>. DOI:10.3389/fnagi.2018.00323.
- [3] SHAN C S,ZHANG H F,XU Q Q, et al. Herbal medicine formulas for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind pla-

- cebo-controlled clinical trials[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 349 [2018-11-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236206>. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00349.
- [4] 文晓东, 郑景辉, 蒙冰, 等. 中医药治疗帕金森病疗效系统评价[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(7): 120-124.
- [5] 崔会营, 刘红杰. 中药辅助左旋多巴类药物改善帕金森病疗效的 Meta 分析[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(12): 8-16.
- [6] BANJARI I, MARCEK T, TOMIC S, et al. Forestalling the epidemics of Parkinson's disease through plant-based remedies[J/OL]. *Front Nutr*, 2018, 5: 95 [2018-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6218400>. DOI: 10.3389/fnut.2018.00095.
- [7] 刘艳慧, 陈涛, 邓益东, 等. 针刺治疗帕金森病临床疗效的 Meta 分析[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(1): 16-23.
- [8] LEE T E, KIM A, JANG M, et al. Need for registration and reporting of acupuncture trials in Parkinson's disease in Korea[J/OL]. *J Mov Disord*, 2017, 10(3): 130-134.
- [9] 张雪淳, 蒋丽, 伍亚男, 等. 基于 Meta 分析的艾灸治疗帕金森病疗效研究[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(14): 96-100.
- [10] CHO K H, KIM T H, JUNG W S, et al. Pharmacopuncture for idiopathic Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018; 3671542 [2018-06-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036809>. DOI: 10.1155/2018/3671542.
- [11] GLORIA V D, KAMILA O, JEFFREY M H, et al. Tai Chi for reducing dual-task gait variability, a potential mediator of fall risk in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial[J/OL]. *Glob Adv Health Med*, 2018, 7: 2164956118775385 [2018-05-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960860/>. DOI: 10.1177/2164956118775385.
- [12] MARIEKE V P, ALYSHA W, BRENT L, et al. Functional improvements in Parkinson's disease following a randomized trial of Yoga[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018; 8516351 [2018-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6009016>. DOI: 10.1155/2018/8516351.
- [13] CHEUNG C, BHIMANI R, WYMAN J F, et al. Effects of Yoga on oxidative stress, motor function, and non-motor symptoms in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial[J/OL]. *Pilot Feasibility Stud*, 2018, 4: 162 [2018-10-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198358/>. DOI: 10.1186/s40814-018-0355-8.
- [14] ASCHERIO A, SCHWARZSCHILD M A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention[J/OL]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(12): 1257-1272.
- [15] 虞芬, 钟清玲, 童琪, 等. 太极拳运动对轻中度帕金森病患者影响的 meta 分析[J]. *中国康复医学*, 2018, 33(8): 959-965.

(收稿日期: 2018-12-03; 编辑: 姚实林)

## An Interpretation of Complementary and Alternative Therapies for Parkinson's Disease: The 2018 Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

WANG Gong-qiang, JIN ping, YU Jing, MA Xin-feng, ZHAO Rui, YANG Ren-min

(Neurodegenerative and Neuropsychology Laboratory, Institute of Neurology of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230061, China)

**[Abstract]** Parkinson's disease (PD) is the second largest chronic neurodegenerative disease with progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Patients usually require long-term medical treatment and care after the initial diagnosis of PD. About 25.6%-76.0% of PD patients receive complementary and alternative medicine (CAM) interventions. Based on evidence-based randomized controlled trials, Complementary and alternative therapies for Parkinson's disease: The 2018 evidence-based clinical practice guidelines provides the suggestions for the use of CAM interventions (herbal medicine, acupuncture, moxibustion, drug acupuncture, Qigong, and Tai Chi) in PD patients and the best clinical evidence for their benefits and harm. This article provides an interpretation of these guidelines, in order to provide a reference for domestic scholars to decide whether to incorporate CAM interventions into long-term management strategies for PD patients.

**[Key words]** Parkinson's disease; Complementary and alternative medicine; Evidence-based medicine; Traditional medicine; Interpretation of guidelines