

· 指南 ·

中国帕金森病治疗指南(第五版)

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学组

通信作者:陈生弟,上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025, Email:
chensd@rjh.com.cn;陈海波,北京医院(国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研
究院)神经内科,北京 100730, Email: chenhbneuro@263.net;王丽娟,广东省人民医院神
经内科,广州 510080, Email: wljgd68@163.com

【摘要】 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组自 2006 年以来已先后制订并发布了 4 版《中国帕金森病治疗指南》,对规范我国帕金森病的治疗发挥了重要作用。本指南在第四版基础上进行了系统修订,强化循证证据评价与推荐分级,进一步完善帕金森病不同疾病阶段的治疗策略,涵盖运动症状、运动并发症及非运动症状的综合管理,并结合药物与非药物治疗等多种干预手段,构建更具临床可操作性的治疗框架。同时,结合神经调控、干细胞与基因治疗以及人工智能等新兴技术的研究进展,拓展帕金森病综合管理的策略。通过循证推荐表格与临床流程图相结合的方式,促进帕金森病全程管理的规范化,旨在为临床实践提供科学、规范的循证指导。

【关键词】 帕金森病; 实践指南; 循证医学; 疾病管理; 治疗

实践指南注册:国际实践指南注册平台(PREPARE-2026CN100)

Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (fifth edition)

Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Chen Shengdi, Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: chensd@rjh.com.cn; Chen Haibo, Department of Neurology, Beijing Hospital (National Center of Gerontology, Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Sciences), Beijing 100730, China, Email: chenhbneuro@263.net; Wang Lijuan, Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China, Email: wljgd68@163.com

【Abstract】 Since 2006, Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders has successively published 4 editions of the Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (PD), which have played an important role in standardizing the clinical management of PD in China. Based on the fourth edition, the present guideline has been systematically revised, strengthening evidence evaluation and recommendation grading, further refining treatment strategies across different disease stages of PD, and integrating the comprehensive management of motor symptoms, motor complications, and non-motor symptoms. By incorporating both pharmacological and non-pharmacological interventions, a more clinically practical therapeutic framework has been established. In addition, recent advances in emerging technologies, including neuromodulation, stem cell and gene therapies, and artificial intelligence, are incorporated to expand strategies for the comprehensive management of PD. Through the combined use of

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20260101-00001

收稿日期 2026-01-01 本文编辑 许倩

引用本文: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学组.中国帕金森病治疗指南(第五版)[J].中华神经科杂志,2026,59(6):539-566. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20260101-00001.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



evidence-based recommendation tables and clinical flowcharts, the guideline aims to promote standardized, whole-course management of PD and to provide scientific and practical evidence-based guidance for clinical practice.

【Key words】 Parkinson disease; Practice guideline; Evidence-based medicine; Disease management; Therapy

Practice guideline registration: Practice Guideline Registry Platform (PREPARE-2026CN100)

Conflicts of interest: None declared

帕金森病(Parkinson's disease)是中老年人常见的神经系统退行性疾病,主要病理特征包括黑质多巴胺能神经元变性和路易小体形成,导致纹状体区多巴胺减少,临床表现为震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍等运动症状,以及睡眠障碍、嗅觉障碍、自主神经功能障碍、认知和精神障碍等非运动症状。流调研究结果显示,欧美国家60岁以上人群帕金森病患病率达1%,80岁以上超过4%^[1],我国65岁以上人群患病率为1.7%^[2],患者人数预计将从2005年的199万增长至2050年的1 050万^[3-4],对医疗和社会带来沉重的负担。

中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组自2006年起已发布四版中国帕金森病治疗指南^[5-8],对临床诊疗规范起到重要作用^[9]。随着新药物、新技术及循证证据的持续积累,2020年版指南在药物更新、循证推荐体系及全程管理方面已显不足,亟需修订。本次修订依据《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[10],以及推荐分级的评估、制订与评价(Grades of recommendations assessment, development and evaluation)体系,按照证据质量与推荐强度的评价标准(表1),对各项治疗措施进行了系统证据评估与推荐分级,并首次形成标准化循证推荐表格。主要更新内容包括:(1)补充抗帕金森病新药及新剂型;(2)围绕早期及中晚期治疗构建循证推荐表,并更新症状波动与异动症管理策略及流程;(3)完善非运动症状治疗循证推荐;(4)更新帕金森病步态障碍综合管理策略,纳入步态康复代偿策略;(5)整合手术与神经调控、人工智能、干细胞与基因治疗等新技术在帕金森病全程管理中的应用进展。本次修订旨在进一步提高指南的科学性、系统性与临床可操作性,更好地指导帕金森病规范化诊治实践。

帕金森病的治疗原则

一、综合治疗(integrated therapy)

所有帕金森病患者在整个病程中都会先后或

表1 证据等级与推荐强度标准

Table 1 Strength of level of evidence and recommendation standards

治疗措施的证据等级(分4级,A级最高,D级最低)
A级:基于多个高质量RCT、系统评价或荟萃分析
B级:基于至少1个质量较高但存在一定局限性的RCT
C级:基于设计良好的队列研究、病例对照研究,或未随机但具有对照的研究
D级:基于无对照的病例系列、专家经验或间接证据
推荐强度(分4级,I级最强,IV级最弱)
I级:基于A级证据,或专家高度一致认为获益显著大于风险
II级:基于B级证据和(或)专家共识
III级:基于C级证据或专家意见不完全一致
IV级:基于D级证据或风险可能大于获益

注:RCT:随机对照试验

同时经历运动症状和非运动症状,且有时会出现多种非运动症状。不仅运动症状会影响患者的工作能力和日常生活能力,非运动症状也会明显干扰患者的生活质量^[11]。因此,应对帕金森病的运动症状和非运动症状采取全面综合治疗。

二、多学科治疗模式(multiple disciplinary team)

帕金森病治疗方法和手段包括药物治疗、手术治疗、神经调控治疗、肉毒毒素治疗、运动疗法、心理干预、照料护理等。药物治疗作为首选,是整个治疗过程中的主要治疗手段,手术治疗则是药物治疗不佳时的一种有效补充手段,神经调控治疗可辅助药物进一步改善症状,肉毒毒素注射是治疗局部痉挛和肌张力障碍的有效方法,运动与康复治疗、心理干预与照料护理则适用于帕金森病治疗的全程。因此,在临床允许的条件下,组建以神经内科、功能神经外科、神经心理、康复乃至社区全科医生等多学科团队,可以更有效地治疗和管理帕金森病患者,更好地为患者的症状改善和生活质量提高带来更大的益处^[12]。

三、三级全程管理(three-level integrated long-term management)

目前应用的治疗手段,无论药物或手术,只能



改善症状,不能阻止病情的发展,更无法治愈。因此,治疗不仅立足当前,而且需全程管理,以达到长期获益。我国帕金森病全程管理的总体目标是在“一个中心、一站服务、一个标准、全程管理”的原则下,系统推进全国帕金森病及相关运动障碍疾病分级诊疗,通过高级中心示范带动,构建“基础-标准-高级”三级中心体系,推进诊疗规范化与同质化,确保患者在不同层级医疗机构均能获得标准化、连续性的诊断、治疗、康复及随访服务。

药物治疗

一、帕金森病的用药原则

疾病的运动症状和非运动症状都会影响患者的工作和日常生活能力,因此用药的原则以达到有效改善症状、避免或降低不良反应、提高工作能力和生活质量为目标。提倡早期诊断、早期治疗,不仅可以更好地改善症状,还可能有助于延缓疾病的进展。应坚持“剂量滴定”以避免产生药物急性不良反应,力求实现“尽可能以小剂量达到满意临床效果”的用药原则,降低运动并发症尤其是异动症的发生率,事实证明我国帕金森病患者的异动症发生率明显低于国外的帕金森病患者^[13]。治疗应遵循循证医学证据,也应强调个体化特点,不同患者的用药选择需要综合考虑患者的具体情况,包括患者的疾病特点(是以震颤为主,还是以强直少动为主)和疾病严重程度、发病年龄、就业状况、有无认知障碍、有无共病、患者的意愿、经济承受能力及可能的药物不良反应等因素。尽可能避免、推迟或减少药物的不良反应和运动并发症。抗帕金森病药物治疗时不能突然停药,特别是使用左旋多巴及大剂量多巴胺受体激动剂时,以免发生撤药恶性综合征。

二、早期帕金森病的药物治疗

根据临床症状严重度的不同,将 Hoehn-Yahr 分级 1~2.5 级定义为早期。疾病一旦发生将随时间推移而渐进性加重,有研究证据提示在疾病早期阶段的病程进展较后期阶段进展快。因此,一旦早期诊断即应开始早期治疗,争取掌握疾病修饰治疗的时机。早期治疗可以分为非药物治疗和药物治疗。一般开始多以单药治疗为主,但也可采用两种不同作用机制的药物小剂量联合应用,力求疗效最佳,维持时间更长,而急性不良反应和运动并发症发生率更低。

(一)早期帕金森病的疾病修饰疗法

疾病修饰疗法旨在通过干预疾病的潜在病理生理过程,减缓、停止甚至逆转疾病的进展。这种治疗不仅应关注症状的改善,还应着眼于长期的疾病管理和预后改善^[14]。欧洲药品管理局建议通过两步程序证明疾病修饰疗法的作用:一是延缓帕金森病临床指标的进展;二是证明“该指标与帕金森病的病理生理过程有关联”,并与临床功能的持久改善相关^[15]。目前临床上尚缺乏具有循证医学证据的疾病修饰作用治疗药物,目前可能具有疾病修饰作用的药物主要包括单胺氧化酶 B 型抑制剂(monoamine oxidase type B inhibitor, MAO-BI)和多巴胺受体激动剂(dopamine receptor agonists, DAs)。在 MAO-BI 中,雷沙吉兰和司来吉兰可能具有疾病修饰的作用^[16-17];REAL-PET 研究结果提示 DAs 中的罗匹尼罗可能具有疾病修饰作用^[18]。目前,非药物运动疗法证据不足,有待进一步研究^[19-20]。目前帕金森病疾病修饰治疗的临床研究主要集中于 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)免疫治疗及脑胰岛素信号通路干预。 α -syn 单克隆抗体普拉西珠单抗和辛帕奈单抗在 II 期试验(PASADENA、SPARK)中均未证实可延缓疾病进展或改善影像学指标^[21-22]。普拉西珠单抗延长随访结果显示患者有运动进展延缓的趋势,II b 期(PADOVA)研究仍在进行中^[23-24];辛帕奈单抗因缺乏持续获益已终止开发^[25]。在脑胰岛素通路方面,胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1)受体激动剂艾塞那肽在 II 期研究中显示潜在运动获益,但 III 期未能重复^[26-27];利西拉肽 II 期研究(LIXIPARK)结果提示其可能延缓运动进展,但其疗效稳定性及长期意义仍有待验证^[28]。此外,靶向线粒体功能、炎症调控及铁负荷调节等策略仍处于早期临床研究阶段,需要更多高质量的循证证据支持^[29]。

(二)帕金森病症状治疗的药物种类

目前临床上有多种可以有效改善帕金森病症状的药物^[19]。每一类药物都有各自的优势和劣势,在临床选择药物时应充分考虑以患者为中心,根据患者的个体临床情况,如年龄、症状表现、疾病严重程度、共患病、工作和生活环境等进行药物选择和调整^[30-31],常见抗帕金森病药物的应用及注意事项详见表 2,抗帕金森病药物的左旋多巴等效剂量换算公式详见表 3^[32]。

1. 复方左旋多巴(多巴丝肼、卡左双多巴、恩他卡朋双多巴片):左旋多巴是治疗帕金森病的标准

表 2 抗帕金森病药物的应用及注意事项

Table 2 Clinical use and precautions of anti-parkinsonian drugs

药物种类	药物名称	用法用量	不良反应	注意事项
复方左旋多巴	常用:左旋多巴/苄丝肼、左旋多巴/卡比多巴缓释片	起始剂量:125~187.5 mg/d 有效剂量:375~750 mg/d 最大剂量:1 000 mg/d 服药次数:3~4次/d	运动并发症、恶心、呕吐、食欲减退、体位性低血压、心律失常、精神障碍	餐前1 h或餐后1.5 h服用,避免突然停药;对左旋多巴过敏、消化道溃疡、严重心律失常及心力衰竭、严重精神疾患、惊厥史、闭角型青光眼、孕妇及哺乳期妇女禁用
	其他:左旋多巴液体剂、左旋多巴/卡比多巴口崩片、左旋多巴/苄丝肼缓释胶囊 ^b 、左旋多巴/卡比多巴 ^b 、左旋多巴/卡比多巴缓释胶囊 ^b 、左旋多巴/卡比多巴肠凝胶 ^b 、左旋多巴吸入粉 ^b			
DAs ^a	普拉克索片	起始剂量:0.375 mg/d 有效剂量:1.5~2.25 mg/d 最大剂量:4.5 mg/d 服药次数:3次/d	恶心、呕吐、便秘、低血压、外周水肿、眩晕、嗜睡、失眠、幻觉、精神错乱、冲动控制障碍	DAs应从小剂量开始,逐渐增加剂量。与左旋多巴联用时,应根据运动症状控制效果,调整左旋多巴剂量。避免突然撤药,可能会引起撤药综合征
	普拉克索缓释片	起始剂量:0.375 mg/d 有效剂量:1.5~2.25 mg/d 最大剂量:4.5 mg/d 服药次数:1次/d		
	罗匹尼罗片	起始剂量:0.75 mg/d 有效剂量:3~9 mg/d 最大剂量:24 mg/d 服药次数:3次/d	恶心、呕吐、便秘、嗜睡、低血压、外周水肿、幻觉、意识模糊、冲动控制障碍	
	罗匹尼罗缓释片	起始剂量:2 mg/d 有效剂量:6~12 mg/d 最大剂量:24 mg/d 服药次数:1次/d		
	吡贝地尔缓释片	起始剂量:50 mg/d 有效剂量:150 mg/d 最大剂量:250 mg/d 服药次数:3次/d	恶心、呕吐、头晕、睡眠障碍、幻觉、冲动控制障碍等精神障碍	
	罗替高汀透皮贴片	起始剂量:2 mg/d 有效剂量:早期6~8 mg/d,中晚期6~8 mg/d 最大剂量:早期8 mg/d,中晚期16 mg/d 服药次数:1次/d	给药部位反应、恶心、呕吐、便秘、嗜睡、低血压、外周水肿、头晕、幻觉和冲动控制障碍	
	罗替高汀缓释微球注射剂	起始剂量:14 mg/周 有效剂量:14~56 mg/周 最大剂量:56 mg/周 用药次数:1次/周		
	其他:罗匹尼罗贴片 ^b 、阿扑吗啡皮下间歇注射 ^b 、阿扑吗啡皮下连续注射 ^b 、阿扑吗啡舌下膜片 ^b			
	雷沙吉兰	起始剂量:1 mg/d 有效剂量:1 mg/d 最大剂量:1 mg/d 服药次数:1次/d	异动症、恶心、口干、呕吐、幻觉、直立性低血压、肌肉骨骼疼痛、皮疹	禁止与MAO抑制剂联用;避免与氟西汀或氟伏沙明联用;停用氟西汀与开始服用雷沙吉兰应至少间隔5周;停用雷沙吉兰与开始氟西汀或氟伏沙明应至少间隔14 d
	司来吉兰	起始剂量:5 mg/d 有效剂量:5~10 mg/d 最大剂量:10 mg/d 服药次数:2次/d	恶心、肝酶升高、意识模糊、运动异常、心动过缓、与左旋多巴连用可能会增强左旋多巴不良反应	



续表 2

药物种类	药物名称	用法用量	不良反应	注意事项
MAO-BI+离子通道阻滞剂	沙非胺	起始剂量:50 mg/d 有效剂量:50 mg/d 最大剂量:100 mg/d 服药次数:1次/d	异动症、嗜睡、头晕、头痛、失眠、直立性低血压、高血压	重度肝功能受损患者禁用本品。中度肝功能受损患者剂量不要超过 50 mg 每日 1 次。禁止与 MAO 抑制剂联用、禁止与 SNRIs 及 TCAs 联用。沙非胺与 SSRIs 联用也要特别慎重
	唑尼沙胺 ^a	起始剂量:25 mg/d 有效剂量:25~50 mg/d 最大剂量:50 mg/d 服药次数:1次/d	嗜睡、厌食、头晕、恶心、注意力下降、体重减轻;少数患者出现精神症状(焦虑、抑郁、幻觉)	肾功能不全者慎用;体重偏低或高龄患者需谨慎使用;合并认知障碍或精神症状者宜密切监测;唑尼沙胺因具有 MAO-B 抑制作用,合用 SSRIs、SNRIs 或 TCAs 时需谨慎,必要时应在监测下使用 中国尚未批准其用于帕金森病治疗的适应证;需在基于左旋多巴治疗的基础上加用
COMTI	其他:司来吉兰口崩片 ^b 恩他卡朋	100~200 mg/次,需与左旋多巴同服,次数与复方左旋多巴次数相同	异动症、恶心、腹泻、头痛、多汗、口干、转氨酶升高、腹痛、尿色变黄、体位性低血压、睡眠障碍和幻觉	肝功能异常者慎用或不用,不可与非选择性单胺氧化酶抑制剂联用
	其他:托卡朋、奥吡卡朋 恩他卡朋双多巴	根据左旋多巴的含量,滴定相应剂量	同恩他卡朋片及复方左旋多巴	同恩他卡朋片及复方左旋多巴
复方左旋多巴+COMTI	其他:左旋多巴-卡比多巴-恩他卡朋肠溶凝胶 ^b			
抗胆碱药能药物	苯海索	1~2 mg/次,3次/d	头晕、记忆力下降、意识模糊、嗜睡、幻觉、口干、恶心、视物模糊	长期使用,认知功能下降。闭角型青光眼,心动过速及前列腺肥大患者禁用
金刚烷胺	其他:苯扎托品、比哌立登 ^b 金刚烷胺	50~100 mg/次,2~3次/d	头昏、恶心、食欲减退、失眠、噩梦、白细胞减少、体位性低血压、下肢网状青斑和踝部水肿	肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病患者慎用,哺乳期妇女禁用
	其他:金刚烷胺缓释胶囊 ^b 、金刚烷胺混合释放片 ^b 、金刚烷胺静脉制剂 ^b			
腺苷 A2A 受体拮抗剂	伊曲茶碱 ^b			

注: DAs:多巴胺受体激动剂;MAO-BI:单胺氧化酶 B 型抑制剂;COMTI:儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂;MAO:单胺氧化酶;SSRIs:选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂;SNRIs:5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂;TCAs:三环类抗抑郁药物。^a此表中仅列出非麦角类多巴胺受体激动剂,麦角类多巴胺受体激动剂(如溴隐亭、培高利特)会导致心脏瓣膜病变和肺胸膜纤维化,现临床上已不主张使用,其中培高利特国内已停用;^b国内尚未上市;^c唑尼沙胺用于帕金森病治疗的随机对照研究主要由日本学者完成,目前仍缺乏在日本以外地区开展的大样本、多中心随机对照试验验证,截至目前,中国尚未批准其用于治疗帕金森病的适应证

疗法,是帕金森病药物治疗中最有效的对症治疗药物^[33]。然而,在大多数患者中,随着疾病进展和左旋多巴的长期使用会产生运动并发症,包括症状波动和异动症^[13]。需要指出的是,现有证据提示早期应用小剂量左旋多巴(400 mg/d 以内)并不增加异动症的产生^[34-35];与左旋多巴的治疗时间相比,左

旋多巴的高剂量和病程对异动症的发生风险影响更大^[36-37]。因此,早期并不建议刻意推迟使用左旋多巴,特别对于晚发型帕金森病患者或者运动功能改善需求高的较年轻患者,复方左旋多巴可以作为首选,但应在症状得到控制的前提下,维持尽可能低的有效剂量。复方左旋多巴常释剂起效快,而控



表 3 抗帕金森病药物的左旋多巴等效剂量换算公式

Table 3 Levodopa equivalent dose conversion formulas for anti-parkinsonian drugs

药物种类	药物名称	左旋多巴等效换算公式
左旋多巴类	左旋多巴/苄丝肼(速释)	DD×1
	双效左旋多巴制剂(左旋多巴/苄丝肼速释+缓释双相释放, macopar DR)	DD×0.85
	左旋多巴/卡比多巴缓释片	DD×0.75
	左旋多巴/卡比多巴缓释胶囊(速释+缓释双相释放, rytary)	DD×0.5
	吸入左旋多巴	DD×0.69(胶囊剂)
	肠道注射左旋多巴/卡比多巴(LCIG)	DD×1.11(早晨, 维持及额外剂量)
	肠道注射左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋(LCEIG)	DD×1.11(早晨剂量)+DD×1.46(维持及额外剂量)
COMT抑制剂	皮下注射磷左旋多巴/磷卡比多巴	DD×0.75
	恩他卡朋	LD×0.33 ^a
	托卡朋	LD×0.5 ^a
	奥吡卡朋	LD×0.5 ^a
MAO-BI	司来吉兰(口服)	DD×10
	司来吉兰(舌下)	DD×80
	雷沙吉兰	DD×100
	沙非胺	LED=150 mg ^b
非麦角类多巴胺受体激动剂	唑尼沙胺	LED=100 mg ^b
	普拉克斯(缓释或速释)	DD×100
	罗匹尼罗	DD×20
	罗替高汀	DD×30.3
麦角类多巴胺受体激动剂	吡贝地尔	DD×1
	阿扑吗啡(皮下)	DD×10
	阿扑吗啡(舌下)	DD×1.5
	溴隐亭	DD×10
金刚烷胺	培高利特	DD×100
	卡麦角林	DD×66.67
	双氢麦角隐亭	DD×5
	金刚烷胺(速释)	DD×1
抗胆碱能药物	金刚烷胺缓释胶囊(gocovri)	DD×1.25
	金刚烷胺速释/缓释混合制剂(osmolex ER)	DD×1
腺苷 A2A 受体拮抗剂	苯海索	LED=100 mg ^c
	伊曲茶碱	LD×0.2 ^d

注: COMT: 儿茶酚-O-甲基转移酶; MAO-BI: 单胺氧化酶 B 型抑制剂; DD: 换算为左旋多巴等效剂量的药物日剂量; LD: 左旋多巴剂量; LED: 左旋多巴等效剂量; 左旋多巴等效剂量换算公式在临床上具有一定参考价值, 但并非严格的药理等效关系, 应结合临床疗效与耐受性进行个体化调整。^a COMT 抑制剂: 在使用 COMT 抑制剂治疗的患者中, 总 LED 的计算分为 3 步: (1) 计算含左旋多巴药物的 LED; (2) 将含左旋多巴药物的 LED 乘以 0.33(恩他卡朋)或 0.5(托卡朋或奥吡卡朋), 得到 COMT 抑制剂的 LED; (3) 将 COMT 抑制剂的 LED 加到含左旋多巴药物及其他抗帕金森药物的 LED 上, 得到总 LED。注意: 每日 1 次口服奥吡卡朋可持续降低 COMT 活性, 从而使全天所有左旋多巴剂量的 LED 提高, 而托卡朋 100 mg 药效持续时间为 8 h, 恩他卡朋 200 mg 为 4 h, 因此仅在其药效持续时间内, 对相应时间段的左旋多巴剂量进行 LED 增加计算。^b 沙非胺与唑尼沙胺: 沙非胺 50 mg/d 和 100 mg/d 均等效于速释左旋多巴 150 mg; 唑尼沙胺 25 mg/d 和 50 mg/d 均等效于速释左旋多巴 100 mg。^c 苯海索及其他抗胆碱能药物: 仅适用于在单次使用苯海索后, 统一帕金森病评定量表第三部分评分改善≥5 分, 表明其具有显著的临床疗效, 每个具有显著临床疗效的苯海索单次剂量可视为等效于速释左旋多巴 100 mg。其他抗胆碱能药物(比哌立登或苯扎托品)可参照此换算方法。^d 伊曲茶碱: 将含左旋多巴药物与 COMT 抑制剂的 LED 乘以 0.2, 得到伊曲茶碱的 LED, 再与其他抗帕金森病药物的 LED 相加, 计算总的 LED

释片及缓释片起效慢、生物利用度低, 但维持时间相对长, 因此在临床使用时, 尤其是在不同剂型间转换时需格外注意剂量调整和用药时程。事实上, 复方左旋多巴还包括多种不同的剂型和释放模式

(表 2), 如速释、缓释、速释/缓释混合制剂等, 各具药物代谢动力学特点。不同剂型间的剂量换算可参考表 3, 以确保治疗效果稳定并减少不良反应。恩他卡朋双多巴片为左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋



复合制剂,按左旋多巴剂量不同分成 4 种剂型,国内目前仅有 100 mg 左旋多巴/25 mg 卡比多巴/200 mg 恩他卡朋剂型。恩他卡朋双多巴片可以有效改善症状,适合于晚发型帕金森病患者或者运动功能改善需求高的较年轻患者。在晚期帕金森病患者的运动症状治疗过程中,恩他卡朋双多巴片的治疗效果更好,并且可以有效改善帕金森病患者的症状波动^[38]。其他复方左旋多巴包括左旋多巴-卡比多巴肠溶凝胶(levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG)输注、左旋多巴-卡比多巴-恩他卡朋肠溶凝胶(levodopa-carbidopa-entacapone intestinal gel, LCEIG)输注、皮下注射磷左旋多巴-磷卡比多巴(foslevodopa-foscarbidopa)^[39]、皮下注射左旋多巴-卡比多巴(ND0612)^[40]等,这些剂型基于持续多巴胺能给药(continuous dopaminergic delivery)的理念,可实现持续多巴胺能刺激(continuous dopaminergic stimulation, CDS)^[41]的效果,特别适用于帕金森病伴运动波动的患者,但目前国内尚未上市。

2. DAs: 有两种类型:麦角类 DAs 和非麦角类 DAs,其中麦角类(如溴隐亭、培高利特)由于可能引起心脏瓣膜病变和肺胸膜纤维化的严重不良反应,临床已不主张使用,而主要推崇非麦角类,包括普拉克索(速释和缓释剂型)、罗匹尼罗(速释和缓释剂型)、吡贝地尔(缓释剂型)、罗替高汀(透皮贴片;缓释微球注射剂已在中国获批上市^[42])和阿扑吗啡(持续皮下注射泵和舌下膜片,国内尚未上市)。普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、罗替高汀常作为早发型帕金森病患者病程初期的首选药物,不论是单药治疗还是作为添加治疗,均可有效改善患者的运动症状[国际帕金森病与运动障碍协会(International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS)循证评估为有效,临床有用]^[19, 43]。阿扑吗啡常用于改善帕金森病患者的症状波动,连续皮下阿扑吗啡输注(continuous subcutaneous apomorphine infusion, CSAI)对症状波动的治疗被 MDS 评估为可能有效^[44]。此外, tavapadon 作为口服高选择性部分 D1/D5 受体激动剂,在 III 期临床研究(TEMPO-1/2/3)临床研究中达主要终点^[45],适用于早期帕金森病单药及运动波动的辅助治疗,目前尚未获批上市。需要指出的是, DAs 大多有嗜睡和精神不良反应发生的风险,需从小剂量滴定逐渐递增剂量。目前,在疾病早期使用小剂量左旋多巴和 DAs,充分利用两种药物的协同效应,延迟剂量依

赖性不良反应,在临床上越来越常见^[46],有研究发现早期添加 DAs 也可推迟异动症的发生^[19]。

3. MAO-BI: MAO-BI 按作用机制可分为两类:(1)单靶点 MAO-BI,包括第一代司来吉兰(常释片和口崩片)和第二代雷沙吉兰,可选择性、不可逆抑制单胺氧化酶 B 型(monoamine oxidase type B, MAO-B)活性;(2)多靶点 MAO-BI,包括第三代高度选择性且可逆的 MAO-BI 沙非胺,以及抗癫痫药物唑尼沙胺,二者除 MAO-B 抑制作用外,还具有电压依赖性钠通道、钙通道阻滞作用,其中沙非胺还可抑制谷氨酸过度释放,而唑尼沙胺可调节多巴胺及 5-羟色胺等单胺类递质合成与释放。总体而言, MAO-BI 对帕金森病患者的运动症状有改善作用,并且在目前所有抗帕金森病药物中相对具有潜在疾病修饰作用的证据。司来吉兰和雷沙吉兰可单药治疗早期帕金森病患者,特别是早发型或者初治的帕金森病患者^[47-48],也可用于进展期帕金森病患者的添加治疗^[49-50]。沙非胺单药治疗目前无循证医学依据,主要作为复方左旋多巴的辅助添加治疗,用于伴有运动波动的帕金森病患者^[51-52],可显著缩短“关”期,延长“开”期,并可改善情绪、疼痛、睡眠等非运动症状^[53-55]。唑尼沙胺原为抗癫痫药物,在我国目前尚无帕金森病适应证,但国际 MDS 指南将唑尼沙胺列为用于帕金森病运动症状的添加治疗以及运动波动管理的推荐药物(MDS 循证:有效,临床有用)^[56-58]。在改善运动并发症方面,雷沙吉兰、沙非胺相对于司来吉兰证据更充分^[19]。使用司来吉兰时勿在傍晚或晚上应用,以免引起失眠。雷沙吉兰(1 mg)和沙非胺(50 mg 或 100 mg)可每天固定时间服用,通常建议在早晨服用,其中沙非胺的半衰期约为 20~30 h,其作用可以实现全天覆盖。

4. 儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂(catechol-O-methyltransferase inhibitor, COMT):主要有托卡朋、恩他卡朋和奥吡卡朋。在疾病中晚期添加 COMT 治疗可以进一步改善症状^[59]。需指出的是,恩他卡朋须与复方左旋多巴同服,单用无效;托卡朋每日首剂与复方左旋多巴同服,此后可以单用,一般每间隔 6 h 服用,但需严密监测肝功能;奥吡卡朋每日睡前服用 1 次,与左旋多巴服用间隔时间应大于 1 h^[60]。

5. 抗胆碱能药:国内仅有苯海索,国外还有比哌立登、苯扎托品。主要适用于有震颤的患者,而对无震颤的患者不推荐应用^[61]。对于 60 岁以下的



患者,需告知长期应用可能会导致认知功能下降、便秘加重、排尿困难和口干等不良反应。服用苯海索要定期筛查认知功能,一旦发现认知功能下降则应停用;对 60 岁以上的患者尽可能不用或少用;若须应用则应控制剂量。

6. 金刚烷胺:有速释片、缓释胶囊、混合释放片以及静脉制剂,国内目前仅有速释片,对少动、强直、震颤均有改善作用,同时对改善异动症有效(金刚烷胺速释及缓释制剂 MDS 循证推荐为异动症有效,临床有用;而静脉制剂尚缺乏循证医学依据,可在口服药物疗效不足或者不耐受时,短期临床经验性使用)^[19]。

7. 腺苷 A2A 受体拮抗剂:伊曲茶碱,主要用于改善帕金森病的症状波动(MDS 循证:可能有效)^[19],但不适用于帕金森病的早期单药治疗,推荐剂量为 20 mg/d 或 40 mg/d。值得注意的是,伊曲茶碱对于帕金森病患者的步态障碍有一定的改善作用,被推荐用于改善伴有症状波动帕金森病的步态障碍和冻结步态(B 级证据,Ⅱ级推荐)^[62]。

(三)早期帕金森病的首选药物推荐

1. 早发型患者,不伴智能减退,可有如下选择^[63]:(1)非麦角类 DAs;(2)MAO-BI;(3)复方左旋多巴;(4)恩他卡朋双多巴片;(5)金刚烷胺;(6)抗胆碱能药。若患者伴智能减退,应选择复方左旋多巴。

首选药物并非按照以上顺序,需根据不同患者的具体情况,而选择不同方案。若顺应欧美治疗指南首选(1)方案,也可首选(2)方案,或可首选(3)方案^[30];若因特殊工作之需,力求显著改善运动症状,则可首选(3)或(4)方案;也可小剂量应用(1)或(2)方案时,同时小剂量合用(3)方案;若考虑药物经济因素,对强直少动型患者可首选(5)方案,对震颤型患者也可首选(6)方案。

2. 晚发型患者或伴智能减退的早发型患者^[64]:一般首选复方左旋多巴治疗。症状加重、疗效减退时可添加 DAs、MAO-BI 或 COMTI 治疗。抗胆碱能药因不良反应较多尽可能不用,尤其对于老年男性患者。

早期单药(或添加)治疗帕金森病患者运动症状的药物循证推荐详见表 4,依据临床症状和不同年龄以及病情进展指导用药的详细流程参考图 1。

三、中晚期帕金森病的药物治疗

根据临床症状严重度的不同,将 Hoehn-Yahr 分级 3~5 级定义为中晚期帕金森病。晚期帕金森

病患者的临床表现极其复杂,其中有疾病本身的进展,也有药物不良反应或运动并发症的因素参与。对中晚期帕金森病患者的治疗,既要继续力求改善运动症状,又要妥善处理一些运动并发症和非运动症状^[64]。关于帕金森病运动症状及运动并发症治疗的循证推荐详见表 4。

(一)运动症状及姿势平衡障碍的治疗

疾病进入中晚期阶段,患者的运动症状进一步加重,行动迟缓也更加严重,日常生活能力明显降低,可能会出现姿势平衡障碍、冻结步态,容易跌倒。为改善上述症状,需增加当前使用药物的剂量或在现有治疗基础上添加尚未使用的具有不同作用机制的抗帕金森病药物。具体调整方案可以根据临床症状学(震颤还是强直少动为突出症状),并结合当前在用多种药物中哪一种药物剂量相对偏低或治疗反应相对更加敏感而增加相应药物的剂量或添加其他药物^[65]。

帕金森病步态障碍症状复杂,可表现为持续性步态障碍(如步态迟缓、拖曳步态)或间歇性步态障碍(如慌张步态、冻结步态)。冻结步态可根据患者对多巴胺能药物的治疗反应分为 3 种类型,分别为:多巴胺反应型、多巴胺诱导型和多巴胺抵抗型^[66]。对于帕金森病步态障碍,复方左旋多巴、MAO-BI(雷沙吉兰、沙非胺)、胆碱酯酶抑制剂(利伐斯的明)、哌甲酯及腺苷 A2A 受体拮抗剂(伊曲茶碱)均具有较强的循证依据(B 级证据,Ⅱ级推荐)^[62]。在对左旋多巴类药物反应不佳的步态障碍患者中,可尝试上述非多巴胺能机制的其他药物。对于多巴胺抵抗型冻结步态,LCIG、屈昔多巴联合恩他卡朋、司来吉兰或金刚烷胺可能具有一定的改善作用(C 级证据,Ⅲ级推荐)^[62]。此外,不同形式的康复训练已被广泛认可并应用于帕金森病步态障碍的治疗(B 级证据,Ⅱ级推荐)^[62]。丘脑底核(subthalamic nucleus)或苍白球内侧部(globus pallidus internus, GPi)脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)被认为对帕金森病步态障碍有效(B 级证据,Ⅱ级推荐)^[62],具体可参考 2025 年《中国帕金森病步态障碍管理专家共识》^[62]。必要时使用助行器甚至轮椅,做好防护。随着人工智能技术的发展,智能穿戴设备以及虚拟现实技术将为改善患者的姿势平衡障碍、冻结步态带来益处。



表 4 帕金森病运动症状及运动并发症治疗的循证推荐

Table 4 Evidence-based recommendations for the treatment of motor symptoms and motor complications in Parkinson's disease

治疗药物	疗效	证据级别	推荐级别
早期单药治疗帕金森病运动症状的循证推荐			
复方左旋多巴			
速释剂	有效	A	I
缓释剂	有效	A	I
速释+缓释剂	有效	A	I
恩他卡朋双多巴	可能有效	B	II
非麦角类 DAs			
普拉克索速释剂	有效	A	I
普拉克索缓释剂	有效	A	I
罗匹尼罗速释剂	有效	A	I
罗匹尼罗缓释剂	有效	B	II
吡贝地尔缓释剂	有效	A	I
罗替高汀(透皮贴剂)	有效	A	I
MAO-BI			
司来吉兰	有效	A	I
雷沙吉兰	有效	A	I
沙非胺	证据不足	D	IV
唑尼沙胺	证据不足	D	IV
苯海索	可能有效	C	II
金刚烷胺	可能有效	C	II
腺苷 A2A 受体拮抗剂			
伊曲茶碱	无效	B	II
早期添加治疗帕金森病运动症状(无运动波动)的循证推荐			
非麦角类 DAs			
吡贝地尔缓释剂	有效	A	I
普拉克索速释剂	有效	A	I
普拉克索缓释剂	有效	A	I
罗匹尼罗速释剂	有效	A	I
罗替高汀(透皮贴剂)	有效	A	I
COMTI			
恩他卡朋	无效	B	II
MAO-BI			
司来吉兰	证据不足	C	III
雷沙吉兰	有效	A	I
沙非胺	无效	B	II
唑尼沙胺	有效	B	II
苯海索	可能有效	C	II
金刚烷胺	可能有效	C	II
中晚期帕金森病运动波动治疗措施的循证推荐			
复方左旋多巴			
缓释剂	可能有效	B	II
速释+缓释剂	有效	A	I
肠道输注	可能有效	B	II
皮下输注	可能有效	B	II
非麦角类 DAs			
普拉克索速释剂	有效	A	I
普拉克索缓释剂	有效	A	I



续表 4

治疗药物	疗效	证据级别	推荐级别
罗匹尼罗速释剂	有效	A	I
罗匹尼罗缓释剂	可能有效	B	II
罗匹尼罗贴剂	可能有效	B	II
罗替高汀(透皮贴剂)	有效	A	I
阿扑吗啡(持续注射)	可能有效	B	II
阿扑吗啡(间歇注射)	证据不足	C	III
COMTI			
恩他卡朋	有效	A	I
奥吡卡朋	有效	A	I
MAO-BI			
雷沙吉兰	有效	A	I
司来吉兰	可能有效	B	II
沙非胺	有效	A	I
唑尼沙胺	可能有效	B	II
金刚烷胺			
金刚烷胺常释剂	证据不足	C	III
金刚烷胺缓释剂	可能有效	B	II
腺苷 A2A 受体拮抗剂			
伊曲茶碱	可能有效	B	II
手术治疗			
STN-DBS	有效	A	I
GPI-DBS	可能有效	A	I
单侧苍白球损毁术	证据不足	C	III
中晚期帕金森病异动症治疗措施的循证推荐			
复方左旋多巴			
肠道输注(LCIG)	有效	A	I
非麦角类 DAs			
普拉克索	证据不足	C	III
金刚烷胺(速释及缓释剂)	有效	A	I
氯氮平	有效	A	I
手术治疗			
STN-DBS	有效	A	I
GPI-DBS	有效	A	I
单侧苍白球损毁术	有效	A	I

注: DAs:多巴胺受体激动剂; MAO-BI:单胺氧化酶B型抑制剂; COMTI:儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂; STN-DBS:丘脑底核-脑深部电刺激; GPI-DBS:苍白球内侧部-脑深部电刺激; LCIG:左旋多巴-卡比多巴肠溶凝胶

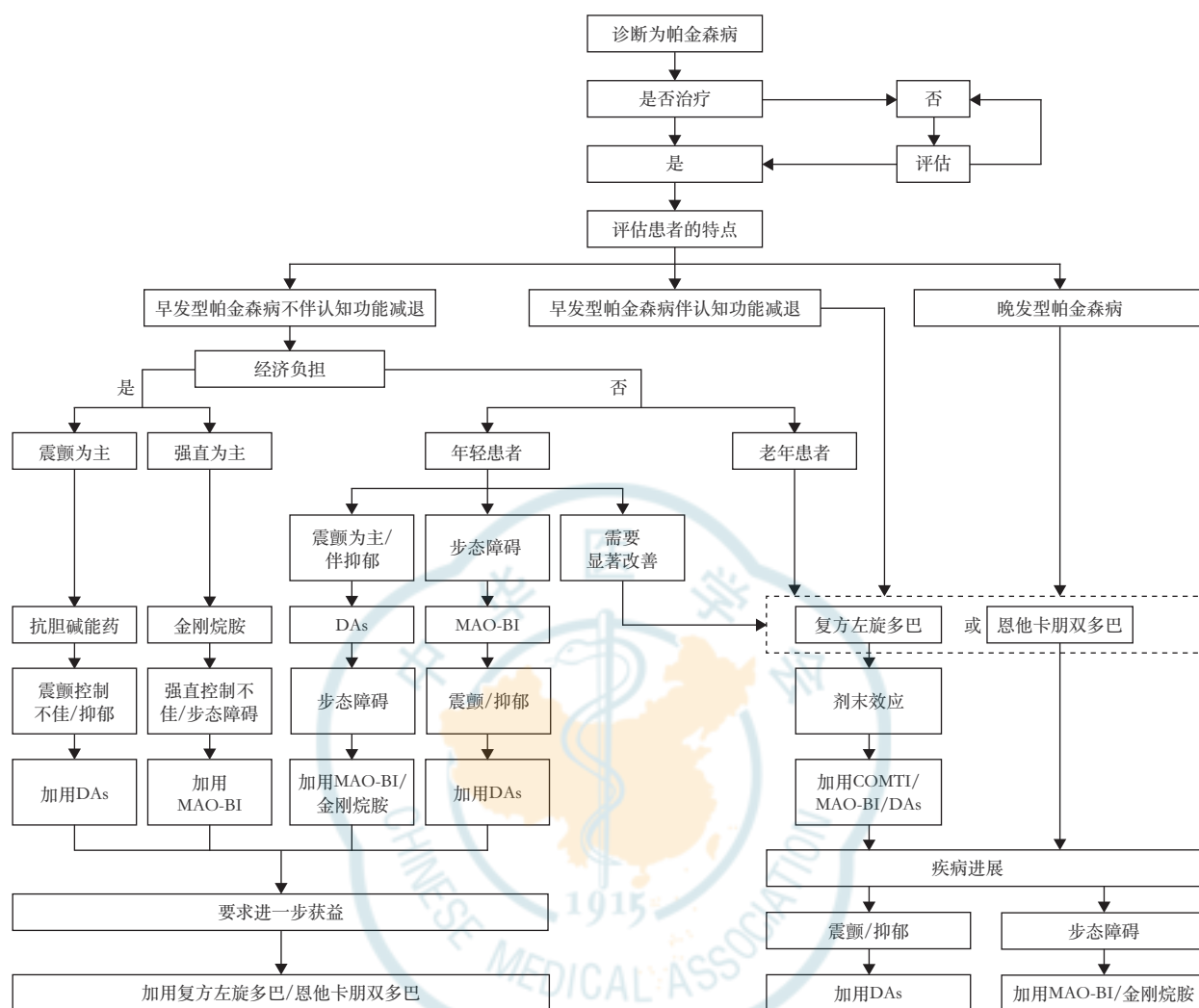
(二)运动并发症的治疗

运动并发症(症状波动和异动症)是帕金森病中晚期阶段的常见症状,严重影响患者的生活质量,给临床治疗带来较棘手的难题。通过提供持续性多巴胺能刺激的药物或手段可以对运动并发症起到延缓和治疗的作用^[41],调整服药次数、剂量或添加药物可能会改善患者症状,手术治疗如DBS亦可能有效。

症状波动的治疗(图2):症状波动主要有剂末恶化、“开-关”现象等。

1. 剂末恶化的处理方法有:(1)避免饮食(含蛋白质)对左旋多巴吸收及通过血脑屏障产生影响,需在餐前1 h或餐后1.5 h服用复方左旋多巴,调整蛋白饮食可能有效^[67]。(2)不增加服用复方左旋多巴的每日总剂量,而适当增加每日服药次数,减少每次服药剂量(以仍能有效改善运动症状为前提)。(3)复方左旋多巴由常释剂换用缓释片以延长作用时间,更适宜在早期出现的剂末恶化,尤其当剂末恶化发生在夜间时为较佳选择,但剂量需增加20%~30%[美国神经病学学会(American Academy





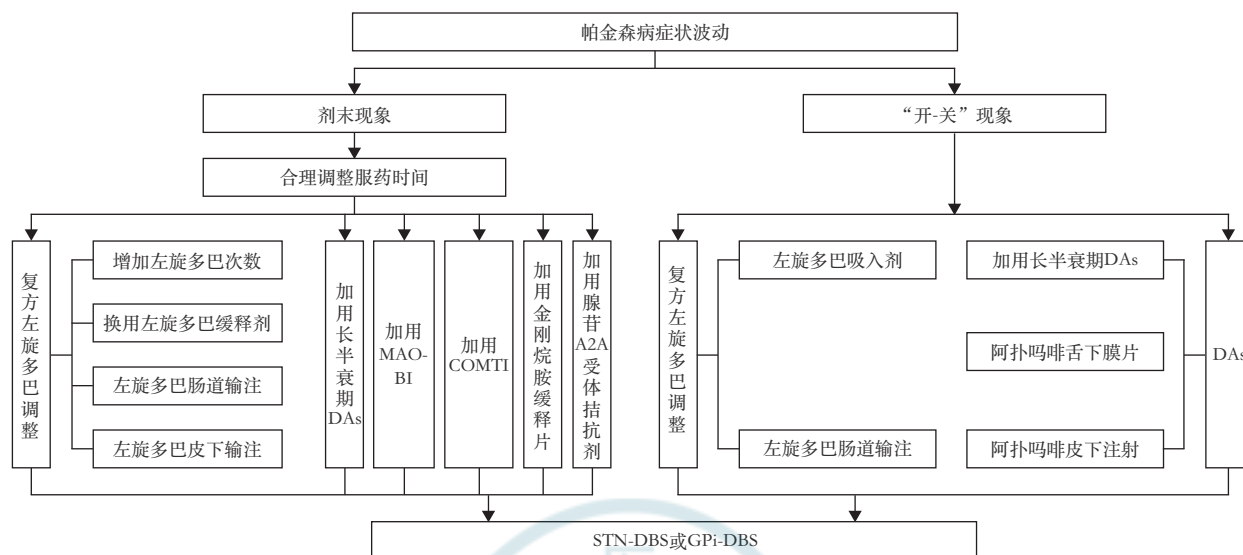
注: DAs: 多巴胺受体激动剂; MAO-BI: 单胺氧化酶B型抑制剂; COMTI: 儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂

图1 帕金森病的药物治疗流程(本图为原创图片)

Figure 1 Pharmacological treatment process of Parkinson's disease (This figure is original)

of Neurology, AAN) 不认为其能缩短“关”期, 是C级证据^[67]; 而英国国家健康与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 指南则推荐可在帕金森病晚期患者中应用, 但不应作为首选, 是B级证据^[30]。新型的左旋多巴/卡比多巴缓释胶囊 (rytary) 可以较长时间维持左旋多巴血药浓度, 减少给药次数, 缩短“关”期, 减少症状波动, 因此被MDS循证指南评估为对帕金森病运动波动有效^[44]。连续肠道左旋多巴输注 (包括LCIG、LCEIG)、连续皮下左旋多巴输注 (包括磷左旋多巴-磷卡比多巴^[39]、左旋多巴-卡比多巴ND0612^[40]) 被MDS评估为对帕金森病的运动波动可能有效^[44]。(4) 加用对纹状体产生CDS的长半衰期DAs (美国AAN指南将普拉克索、罗匹尼罗治疗评定为B级证据; 英国NICE指南将其评定为A级证据; 普拉克索的速释片及缓释片、罗匹尼罗的速

释片以及罗替高汀透皮贴剂对症状波动的治疗均被MDS循证评估为有效; CSAI、罗匹尼罗缓释剂及贴剂对症状波动的治疗被MDS评估为可能有效^[44]。若患者已使用DAs而出现不良反应或疗效减退可尝试换用另一种DAs。另外, 2017年NICE指南指出, DAs在减少“关”期时间方面相对于MAO-BI和COMTI更为有效, 但是导致幻觉的风险相对更高^[30]。(5) 加用对纹状体产生CDS的COMTI (美国AAN指南将恩他卡朋治疗评定为A级证据, 托卡朋为B级证据; 英国NICE指南将COMTI治疗评定为A级证据; MDS评估奥吡卡朋对症状波动的治疗为有效, 恩他卡朋为可能有效^[44])。(6) 加用MAO-BI (美国AAN指南评定雷沙吉兰为A级证据、司来吉兰为C级证据; 英国NICE指南将MAO-BI评定为A级证据; MDS评估沙非胺对症状波动的治疗为有效, 雷沙吉兰和唑尼沙胺为可能有效^[44])。



注: DAs: 多巴胺受体激动剂; MAO-BI: 单胺氧化酶B型抑制剂; COMTI: 儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂; STN-DBS: 丘脑底核-脑深部电刺激; GPi-DBS: 苍白球内侧部-脑深部电刺激

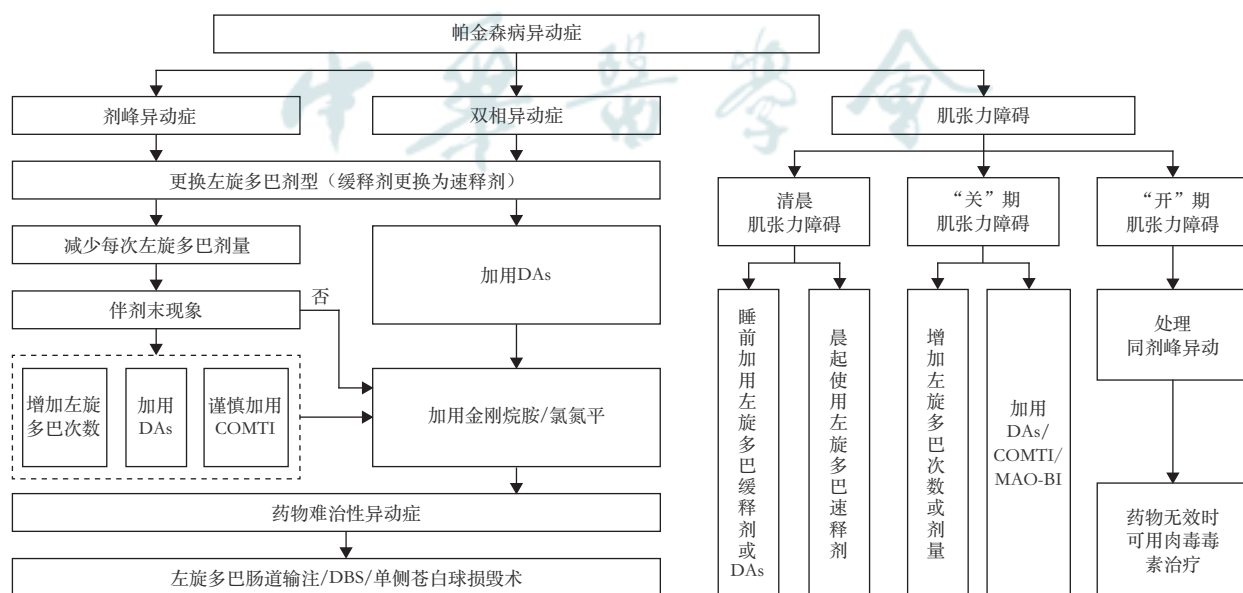
图2 帕金森病患者症状波动的处理原则(本图为原创图片)

Figure 2 Principles for managing motor fluctuations in Parkinson's disease patients (This figure is original)

(7)腺苷A_{2A}受体拮抗剂伊曲茶碱对症状波动的治疗被MDS评估为可能有效。(8)金刚烷胺缓释片被MDS评估为对帕金森病的症状波动可能有效。(9)双侧丘脑底核-DBS对症状波动的治疗均被MDS评估为有效,双侧GPi-DBS对症状波动的治疗被评估为可能有效^[44]。

2.“开-关”现象由于其“关”期发生的不可预测性导致对其的处理较为困难,可能的方法^[68]有:
(1)可尝试选用长半衰期的非麦角类DAs,其中普

拉克索、罗匹尼罗、罗替高汀证据较为充分,吡贝地尔证据不充分^[68]。每日1次的DAs缓释片较常释片的血药浓度更平稳,改善“开-关”现象的作用更为满意,且患者依从性更高。(2)新型药物如左旋多巴吸入剂型用药30 min后可显著改善患者的运动症状^[69],阿扑吗啡舌下膜片可在用药15 min内快速起效,60 min达高峰作用^[70],可实现对运动症状的快速改善。(3)可考虑采用持续皮下注射阿扑吗啡或连续肠道左旋多巴灌注(包括LCIG、LCEIG)以及



注: DAs: 多巴胺受体激动剂; MAO-BI: 单胺氧化酶B型抑制剂; COMTI: 儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂; DBS: 脑深部电刺激

图3 帕金森病患者异动症的处理原则(本图为原创图片)

Figure 3 Principles for managing dyskinesia in Parkinson's disease patients (This figure is original)



(4) 手术治疗(丘脑底核-DBS 或 GPi-DBS)^[68]。

3. 异动症的治疗^[19, 71](图 3): 异动症包括剂峰异动症、双相异动症和肌张力障碍。(1) 对剂峰异动症的处理方法为: ①调整左旋多巴给药方案: 若正在使用复方左旋多巴缓释片, 应考虑改用常释剂, 以避免缓释制剂蓄积导致异动加重。在常释剂的基础上, 适当减少每次剂量, 若同时伴有剂末现象, 可在减量的前提下增加每日给药次数, 或者加用 DAs 或 COMTI 以延长“开”期。需要强调的是, DAs 的异动风险呈剂量依赖性, 低剂量药物作为辅助治疗通常较安全, 异动增加主要见于剂量较高或与左旋多巴联用后总体多巴胺负荷升高的情况^[72]。相较而言, COMTI 被多次证实可增加患者的异动发生率, 属于更明确的风险因素^[73]。因此, 应根据患者对左旋多巴的敏感性、既往异动特征以及整体多巴胺负荷来个体化选择治疗方案, 并在剂量调整过程中对患者进行密切监测。②加用金刚烷胺速释片或缓释片(MDS 循证: 有效, 临床有用)。③加用非典型抗精神病药如氯氮平(MDS 循证: 有效, 临床有用)。(2) 对双相异动症(包括剂初异动症和剂末异动症)的处理方法为: ①若在使用复方左旋多巴缓释片应换用常释剂, 最好换用水溶剂, 可以有效缓解剂初异动症, 也有个案报道吸入剂可能对改善双相异动有效^[74]。②加用长半衰期的 DAs 以缓解剂末异动症, 也可能有助于改善剂初异动症(MDS 循证: 普拉克索被评估为证据不足, 待进一步研究)。(3) 肌张力障碍包括清晨肌张力障碍、“关”期肌张力障碍和“开”期肌张力障碍。①对清晨肌张力障碍的处理方法为: 睡前加用复方左旋多巴缓释片或 DAs; 也可在起床前使用快速起效的复方左旋多巴(常释剂, 水溶剂或吸入剂^[75])。②对“关”期肌张力障碍的处理方法为: 增加复方左旋多巴的剂量或次数; 加用 DAs、COMTI 或 MAO-BI。对“开”期肌张力障碍的处理方法为: 与剂峰异动症的处理方法基本相同; 若调整药物治疗无效时, 可在肌电图引导下行肉毒素注射治疗。

对于某些药物难治性异动症, LCIG、丘脑底核-DBS 和 GPi-DBS 手术治疗均可获益(MDS 循证: 有效, 临床有用)^[19]。一项最新的基于随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)的网状荟萃分析系统比较了多种帕金森病异动症(主要为剂峰异动)疗法的有效性与安全性^[76]。结果显示, 9 种干预措施在改善异动症方面疗效显著, 其中有效性排名从高到低分别为: GPi-DBS、LCIG、丘脑底

核-DBS、金刚烷胺常释剂、苍白球损毁术、金刚烷胺缓释剂(gocovri)^[77]、氯氮平、金刚烷胺速释/缓释剂(osmolex ER)^[78]以及选择性代谢型谷氨酸受体 5(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5)拮抗剂(mavoglurant)^[79]。在安全性方面, 金刚烷胺缓释剂和 osmolex ER 的不良事件发生率高于对照组, mavoglurant 和 osmolex ER 与更多严重的不良事件相关^[76]。需要说明的是, mavoglurant 为新型 mGluR5 拮抗剂, 尚未进入临床应用。

四、非运动症状的治疗

帕金森病的非运动症状涉及许多类型, 主要包括睡眠障碍、感觉障碍、自主神经功能障碍和精神及认知障碍^[80]。非运动症状在帕金森病病程的各个阶段都可能出现, 某些非运动症状, 如嗅觉减退、快速眼球运动期睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)、便秘和抑郁可以比运动症状出现的更早。非运动症状也可以随着运动波动而波动(non-motor fluctuations)。非运动症状严重影响患者的生活质量, 因此, 在管理帕金森病患者的运动症状的同时也需要管理患者的非运动症状^[81-82], 关于帕金森病非运动症状治疗的循证推荐详见表 5。

(一) 睡眠障碍的治疗

60%~90% 的患者伴有睡眠障碍, 睡眠障碍是最常见的非运动症状, 也是常见的帕金森病夜间症状之一。睡眠障碍主要包括失眠、RBD、白天过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)和不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)^[83]; 其中约 50% 或以上的患者伴有 RBD, 伴 RBD 患者的处理首先是防护, 发作频繁可在睡前给予褪黑素或氯硝西泮, 氯硝西泮有增加跌倒的风险, 尤其对于老年患者, 一般不作为首选^[83-84]。失眠和睡眠片段化是最常见的睡眠障碍, 首先要排除可能影响夜间睡眠的抗帕金森病药物, 如司来吉兰和金刚烷胺都可能导致失眠, 尤其在傍晚服用者, 首先需纠正服药时间, 司来吉兰需在早晨、中午服用, 金刚烷胺需在下午 4 点前服用, 若无改善, 则需减量甚至停药。若睡眠障碍与药物无关则多数与帕金森病的夜间运动症状有关, 也可能是原发性疾病所致。若与患者的夜间运动症状有关, 主要是多巴胺能药物的夜间血药浓度过低, 因此加用 DAs(尤其是缓释片)、复方左旋多巴缓释片、第二代或第三代 MAO-BI(雷沙吉兰或沙非胺)、COMTI 能够改善患者的睡眠质量^[84]。EDS 需要考虑是否存在夜间睡眠障碍, RBD、失眠患者常合并 EDS, 也与抗帕金森病药物 DAs 或左旋



表 5 帕金森病非运动症状治疗的循证推荐

Table 5 Evidence-based recommendations for the treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease patients

非运动症状	治疗方法	证据级别	推荐强度
睡眠障碍			
失眠(与夜间运动症状相关)	复方左旋多巴缓释剂	C	Ⅲ
	DAs	B	Ⅱ
	COMTI	C	Ⅲ
	MAO-BI(雷沙吉兰或沙非胺)	A	Ⅰ
RBD	氯硝西泮	C	Ⅲ
	褪黑素	C	Ⅲ
EDS	莫达非尼	A	Ⅰ
RLS	DAs	B	Ⅱ
感觉障碍			
疼痛	DAs	C	Ⅲ
	羟考酮/纳洛酮缓释剂	B	Ⅱ
自主神经功能障碍			
流涎	格隆溴铵	C	Ⅲ
	A/B 型肉毒素	A	Ⅰ
胃轻瘫	伊托必利	C	Ⅲ
	莫沙必利	C	Ⅲ
	多潘立酮	C	Ⅲ
便秘	益生菌和益生元纤维	A	Ⅰ
	聚乙二醇	B	Ⅱ
尿频、尿急、急迫性尿失禁	外周抗胆碱能药物	C	Ⅲ
	选择性β3肾上腺素受体激动剂(米拉贝隆)	C	Ⅲ
勃起障碍	西地那非	A	Ⅰ
直立性低血压	米多君	B	Ⅱ
	屈昔多巴	B	Ⅱ
	多潘立酮	C	Ⅲ
精神及认知障碍			
抑郁	DAs(普拉克索)	A	Ⅰ
	SSRIs/SNRIs(文拉法辛)	A	Ⅰ
	TCAs(去甲替林,地昔帕明)	B	Ⅱ
	CBT	B	Ⅱ
淡漠	DAs(吡贝地尔)	B	Ⅱ
	胆碱酯酶抑制剂(利伐斯的明)	A	Ⅰ
幻觉和妄想	氯氮平	A	Ⅰ
	喹硫平	B	Ⅱ
	匹莫范色林	A	Ⅰ
冲动控制障碍	金刚烷胺	C	Ⅲ
	阿片受体拮抗剂(纳曲酮和纳美芬)	C	Ⅲ
	CBT	B	Ⅱ
痴呆	利伐斯的明	A	Ⅰ
	多奈哌齐	B	Ⅱ
	加兰他敏	C	Ⅲ
	美金刚	D	Ⅳ
疲劳	雷沙吉兰	A	Ⅰ

注:RBD:快速眼球运动期睡眠行为障碍;EDS:白天过度嗜睡;RLS:不宁腿综合征;DAs:多巴胺受体激动剂;COMTI:儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂;MAO-BI:单胺氧化酶B型抑制剂;SSRIs:五羟色胺再摄取抑制剂;SNRIs:五羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂;TCAs:三环类抗抑郁药;CBT:认知行为疗法

多巴的应用有关^[84]。如果患者在每次服药后出现嗜睡,则提示药物过量,适当减小剂量有助于改善EDS;如果不能改善,可以换用另一种DAs或者可将左旋多巴缓释片替代常释剂;也可尝试使用司来吉兰。对于顽固性EDS患者可以使用精神兴奋剂莫达非尼(一线用药),推荐剂量为200~

400 mg/d^[85]。帕金森病患者也常伴有RLS,治疗优先推荐DAs^[86],在入睡前2 h内选用DAs,如普拉克索、罗匹尼罗和罗替高汀治疗均有效,或用复方左旋多巴也可奏效。

(二)感觉障碍的治疗

帕金森病患者最常见的感觉障碍主要包括嗅

觉减退、疼痛或麻木。90% 以上的患者存在嗅觉减退,且多发生在运动症状出现之前多年,目前尚缺乏能够改善患者嗅觉障碍的有效措施。40%~85% 的帕金森病患者伴随疼痛,疼痛的临床表现和潜在病因各不相同,其中以肌肉、骨骼疼痛最常见^[87]。疼痛可以由疾病本身引起,也可以是伴随骨关节病变所致。疼痛治疗的第一步是优化多巴胺能药物,特别是症状波动相关的疼痛,如果患者在药物治疗“开”期疼痛或麻木减轻或消失,“关”期复现,则提示由疾病所致,可以调整多巴胺能药物治疗以延长“开”期,约 30% 的患者经多巴胺能药物优化治疗后缓解疼痛^[87]。反之则由其他共病或原因引起,可予以相应的治疗,如非阿片类(对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎药)和阿片类镇痛剂(羟考酮)、抗惊厥药(美洛加巴林、普瑞巴林和加巴喷丁)和抗抑郁药(度洛西汀)。通常采用非阿片类和阿片类镇痛剂治疗肌肉、骨骼疼痛,抗惊厥药和抗抑郁药治疗神经痛^[88]。此外,整合运动、心理及其他教育和环境策略(如针灸、按摩、睡眠干预、社会支持)的多模式非药物干预可能有助于改善帕金森病疼痛^[89]。

(三)自主神经功能障碍的治疗

最常见的自主神经功能障碍包括消化系统功能障碍、泌尿系统功能障碍和心血管系统功能障碍等^[83]。

1. 消化系统功能障碍:包括流涎、吞咽困难、胃轻瘫及便秘等。轻至中度流涎可通过行为干预(如口腔运动训练、咀嚼口香糖)获得改善,中重度患者可选用抗胆碱能药物(如格隆溴铵)或注射肉毒毒素以减少唾液分泌。帕金森病患者常见吞咽困难,若与症状波动相关,应及时调整抗帕金森病药物,同时配合少量多餐、增稠剂等行为策略,必要时使用胃管维持营养。胃轻瘫可表现为早饱、恶心、腹胀,治疗以促动力药为主,如莫沙必利、伊托必利,多潘立酮亦可使用,但需注意其可能存在延长 Q-T 间期等心脏毒性的风险,需监测患者心电图。便秘是患者最常见的胃肠道症状,治疗应首先识别并停用诱发便秘的抗胆碱能药物^[90],并通过足量液体与膳食纤维的摄入、规律运动及益生菌来改善排便,必要时可使用渗透性泻剂(如乳果糖、聚乙二醇等)、促动力药物、中成药等^[91-92]。对于难治性便秘,可考虑生物反馈治疗及进一步的专科评估^[82, 93]。

2. 泌尿系统功能障碍:对尿频、尿急和急迫性尿失禁且不伴有排尿困难患者的治疗,可采用外周

抗胆碱能药(如奥昔布宁、托特罗定、溴丙胺太林及茛菪碱)和选择性 β_3 肾上腺素受体激动剂(米拉贝隆),松弛平滑肌,增加膀胱顺应性,延迟排尿反射,从而缓解膀胱过度活动症状。而对残余尿增多或者逼尿肌无反射者,则给予溴吡斯的明等胆碱能制剂。如出现尿潴留,应采取间歇性清洁导尿。若症状由前列腺增生肥大引起,可考虑非那雄胺或者爱普列特改善前列腺增生,以及坦索罗辛或多沙唑嗪松弛平滑肌改善排尿,服用时需注意坦索罗辛和多沙唑嗪的降血压作用;泌尿系统功能障碍严重者必要时可行手术治疗^[93]。对于出现勃起功能障碍的男性帕金森病患者,可选用西地那非(磷酸二酯酶-5 抑制剂)治疗,但是在帕金森病合并直立性低血压的患者中需慎重使用^[82]。

3. 心血管系统功能障碍:约 80% 的帕金森病患者伴心脏自主神经功能障碍,其中最常见的是直立性低血压、餐后低血压及波动性高血压。帕金森病的直立性低血压多数为无症状性,因此提倡筛查,警惕合并用药导致的非神经源性直立性低血压,重视非药物治疗,并谨慎评估药物治疗的必要性。直立性低血压患者应增加盐和水的摄入量;穿戴弹力裤或弹性腹带;避免快速地从卧位或坐位起立;药物治疗首选 α -肾上腺素能激动剂米多君治疗,且最有效;也可使用去甲肾上腺素前体药物屈昔多巴和选择性外周多巴胺受体拮抗剂多潘立酮治疗^[93-94]。屈昔多巴需要多巴脱羧酶转化为去甲肾上腺素发挥作用,故建议屈昔多巴在复方左旋多巴前 1 h 服用^[94]。多潘立酮的循证证据较为有限,且主要用于与阿扑吗啡联合使用以减轻后者的直立性低血压风险。若患者存在卧位高血压,建议睡眠时抬高头位,不要平卧;也可睡前酌情服用短效降压药物^[95]。帕金森病的血压管理具体参考 2020 年发布的《帕金森病血压管理专家共识》^[95]。

(四)精神及认知障碍的治疗

帕金森病患者最常见的精神及认知障碍包括抑郁和(或)焦虑、幻觉和妄想、冲动强迫行为(impulse compulsive behaviors, ICBs)和认知减退及痴呆^[96]。首先需要甄别是由抗帕金森病药物诱发,还是由疾病本身导致。若幻觉和妄想是前者因素导致则需根据最易诱发的概率而依次逐减或停用如下抗帕金森病药物:抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-BI、DAs、COMT;若仍有必要,最后减少复方左旋多巴剂量,但要警惕可能带来帕金森病运动症状加重的后果。ICBs 需要首先减量 DAs。认知功



能减退及痴呆需要减停抗胆碱能药。如果药物调整效果不理想,则提示可能是疾病本身导致,需要考虑对症用药^[96]。

1. 抑郁、焦虑和淡漠:约 35% 的患者伴随抑郁,31% 的患者伴随焦虑,其中抑郁伴焦虑的类型居多^[97-98]。抑郁可以表现为“关”期抑郁,也可与运动症状无明确相关性,治疗策略包括心理咨询、药物干预和 rTMS^[80]。当抑郁影响患者的生活质量和日常生活时,可加用 DAs。抗抑郁药物包括五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、五羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs)或三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)^[99]。目前,DAs 中的普拉克索和 SNRIs 药物文拉法辛的治疗抑郁的效果证据较充分(MDS 循证:有效,临床有用);TCAs 药物中的去甲替林和地昔帕明对于改善抑郁症状的证据居于其次(MDS 循证:可能有效,临床可能有用)。但需要注意的是,TCAs 药物存在胆碱能不良反应及心律失常的不良反应,不建议用于认知受损的老年患者。其他 SSRIs(如西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀)和 SNRIs 类药物以及 TCAs 药物阿米替林的临床疗效结果不一(MDS 循证:证据不充分,临床可能有用)。但需注意,SSRIs 在某些患者中偶尔会加重运动症状,如西酞普兰日剂量 20 mg 以上可能在老年人中引起长 Q-T 间歇,需谨慎使用^[80]。目前关于帕金森病伴焦虑的研究较少,常见的治疗方式包括抗抑郁药物、心理治疗等;对于帕金森病伴淡漠的治疗也缺乏证据充分的药物,DAs 类药物吡贝地尔、胆碱酯酶抑制剂利伐斯的明可能有用^[80]。需要注意的是,不同 MAO-BI 与抗抑郁药物的相互作用风险不一。司来吉兰严禁与 SSRIs/SNRIs/TCAs 联用;雷沙吉兰应避免与氟西汀和氟伏沙明联用;沙非胺严禁与 SNRIs 和 TCAs 联用,与 SSRIs 联用也应特别慎重;唑尼沙胺因具有 MAO-B 抑制作用,与 SSRIs、SNRIs 或 TCAs 联用时需谨慎,必要时应在监测下使用,详见表 2。

2. 幻觉和妄想:帕金森病患者的精神症状,如幻觉和妄想等发生率约为 13%~60%,其中视幻觉是最常见的症状^[100]。首先要排除可能诱发精神症状的抗帕金森病药物,尤其是抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-BI 和 DAs。若排除药物因素后症状仍持续,多为疾病本身所致,则可给予对症治疗,多推荐选用氯氮平或喹硫平。从疗效角度选择,氯氮平的

疗效更加充分,要优于喹硫平;从安全性角度选择,氯氮平有 1%~2% 的概率导致粒细胞缺乏症,必须定期监测血细胞计数。相比之下,喹硫平虽疗效证据不如氯氮平,但安全性监测要求较少,用药管理更为简便^[61]。另外,选择性 5-羟色胺 2A 受体(5-hydroxytryptamine receptor 2A)反向激动剂匹莫范色林治疗幻觉和妄想的临床证据较充分(MDS 循证:有效,临床有用),且不加重患者的运动症状^[61, 80]。其他抗精神病药(如奥氮平、阿立哌唑)由于可加重运动症状,不建议使用;对于易激惹状态,劳拉西泮和地西泮有效。所有精神类药物都不推荐用于伴随痴呆的帕金森病患者^[61]。

3. ICBs:ICBs 是困扰帕金森病患者的精神性非运动症状之一,主要包括:冲动控制障碍(impulse control disorders, ICDs)、多巴胺失调综合征(dopamine dysregulation syndrome, DDS)和刻板行为(punding),后两种也称为 ICDs 的相关疾病^[101]。3 种类型在帕金森病患者中的发生率分别为:13.7%、0.6%~7.7% 和 0.34%~14%。亚洲人群较西方人群的发生率低,可能与使用抗帕金森病药物的剂量偏低有关^[102]。ICDs 包括病理性赌博、强迫性购物、性欲亢进、强迫性进食等;DDS 是一种与帕金森病患者多巴胺能药物成瘾样使用相关的神经精神障碍,其核心特征包括病理性药物渴求与强迫性过度用药;刻板行为是一种重复、无目的、无意义的类似于强迫症的刻板运动行为^[103-104]。ICBs 的发病机制尚不明确,其中 ICDs 可能与多巴胺能神经元缺失和多巴胺能药物的使用有关,尤其是 DAs,多巴胺能药物异常激活突触后 D3 受体,引起异常兴奋;DDS 可能与左旋多巴或者短效的 DAs(阿扑吗啡)滥用有关;刻板行为通常与长期过量服用左旋多巴或 DAs 有关,且常伴随严重异动症,同时与睡眠障碍、ICDs 以及 DDS 有关^[103-104]。

对于 ICDs 的治疗可减少 DAs 的用量或停用,若 DAs 必须使用,则可尝试换用缓释剂型;金刚烷胺或阿片类拮抗剂(纳曲酮和纳美芬)的治疗证据尚不充分(MDS 循证:证据不充分,待进一步研究);认知行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)可能有效(MDS 循证:可能有效,临床可能有用)^[80, 105]。对 DDS 的治疗可减少或停用多巴胺能药物以改善症状,短期小剂量氯氮平和喹硫平可能对某些病例有帮助,持续的左旋多巴肠道输注和丘脑底核-DBS 可以改善某些患者的症状^[105]。对刻板行为的治疗,减少或停用多巴胺能药物可能有效,



但需要平衡刻板行为的控制和运动症状的恶化;氯氮平及喹硫平、金刚烷胺以及 rTMS 可能改善症状,但需进一步验证^[105]。总之,以上 3 种 ICBs 的治疗尚缺乏有效的循证干预手段,临床处理比较棘手,因此重在预防。

4. 认知障碍和痴呆:25%~30% 的帕金森病患者伴有认知障碍或痴呆^[106],帕金森病患者的认知功能受损包括 3 个阶段:主观认知能力下降、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)及痴呆。临床上首先需排除可能影响认知功能的抗帕金森病药物,如抗胆碱能药物。排除药物诱发因素后可应用胆碱酯酶抑制剂,其中利伐斯的明证据充分, MDS 循证认为临床有效;多奈哌齐和加兰他敏由于证据有限, MDS 循证认为临床可能有效,目前还没有充分的证据证明美金刚有效^[80]。除此之外,对于帕金森病伴随 MCI 的患者也缺乏有效的治疗药物证据,可以尝试应用胆碱酯酶抑制剂治疗^[80]。治疗抑郁、直立性低血压、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等相关的非运动症状,对改善患者的认知功能也有一定效果。除药物治疗外,有氧运动、认知训练、rTMS 可能对帕金森病患者轻至中度的认知功能改善有益^[82]。

(五)疲劳的治疗

疲劳是帕金森病常见且严重影响其生活质量的非运动症状,可表现为主观精力下降、精神疲乏或体力耐受减弱,与抑郁、焦虑、睡眠障碍、运动症状控制不良等因素相互影响。针对疲劳,首先应积极处理共病(包括抑郁、焦虑、睡眠障碍、疼痛、便秘等),同时优化多巴胺替代治疗方案,改善帕金森病患者的运动症状波动。目前针对帕金森病疲劳治疗的研究证据有限。雷沙吉兰在 2 项小样本 RCT 研究中显示出改善疲劳的效果^[107-108],被 MDS 循证认为“有效,临床可能有用”。非药物干预(如针灸治疗)在现有研究中证据不足,但对于部分患者可能受益,属于探索性干预,且安全性较好^[81-82]。

手术治疗及神经调控

一、手术治疗

药物治疗对帕金森病早期患者效果显著,但随着疾病的进展,药物疗效明显减退,或并发严重的症状波动或异动症,这时可以考虑手术治疗。现有的手术方法主要包括传统神经核毁损术、DBS 及磁共振引导聚焦超声技术(magnetic resonance-guided

focused ultrasound surgery, MRgFUS)3 大类,其中 DBS 因其相对无创、安全和可控性而成为目前的主要手术选择。

(一)传统神经核毁损术

传统神经核毁损术通过在特定脑深部核团造成不可逆的局灶性损毁来改善帕金森病的运动症状,常用靶点包括丘脑腹中间核(主要用于控制震颤)、GPi(改善肌强直、运动迟缓及异动症)以及丘脑底核(可改善运动症状但不良反应风险较高)。虽然毁损术在部分患者中疗效确切,但因其不可逆且双侧操作风险及不良反应极高,容易引发构音障碍、认知功能下降、步态和平衡障碍等并发症,一般不推荐实施双侧毁损。随着可逆、可调控并可双侧实施的 DBS 的广泛应用,毁损术在帕金森病中的使用明显减少,目前多在不宜或难以实施 DBS 的患者(如存在手术禁忌、随访和程控条件受限或经济因素)中作为替代选择,或在少数病例中与 DBS 联用作为对残余顽固症状的补充性治疗,应在经验丰富的医学中心严格评估后慎重决策。

(二)DBS

DBS 是目前帕金森病最主要的外科治疗方式,主要适用于符合以下条件的患者:对左旋多巴反应良好,但药物疗效显著减退或出现明显运动并发症;无法耐受药物不良反应;或存在药物难治性震颤。此外,患者应无中重度认知功能障碍或严重(难治性)精神疾病,影像学检查无明显结构性异常,并具备良好的依从性及术后随访条件。在手术时机选择方面, DBS 适合“关”期 Hoehn-Yahr 分期在 2.5~4.0 期的患者。DBS 的手术治疗适应证详见《中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识》^[109]和《中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识(第二版)》^[110]。为保障 DBS 的疗效,应建立多学科 DBS 诊疗团队,实施包括术前评估、手术规划、术后期程及长期随访在内的全程管理模式。DBS 术前需对患者进行全面评估,包括左旋多巴冲击试验、认知与精神状态评估、头颅 MRI 结构评估、全身状况及依从性判断等。其中左旋多巴反应性是预测 DBS 疗效的重要指标,患者的年龄与病程亦可作为预后参考,通常年轻且病程较短者改善更明显^[67]。目前常用的手术靶点包括 GPi 和丘脑底核,这 2 个靶点对震颤、强直、运动迟缓和异动症均有显著疗效,但丘脑底核-DBS 在显著减少抗帕金森病药物剂量上更具优势^[111]。此外,新靶点的探索研究结果显示,丘脑底核联合黑质网状部 DBS 刺激在改善帕金森



病步态障碍方面具有一定的潜力^[62]。术后期控是 DBS 全程管理的重要环节,其核心原则是以缓解运动症状为主要目标,避免或减少刺激术后引起的相关不良反应,优化药物剂量,实现最大限度的症状改善。程控初期建议采用单负极刺激模式,后续可根据患者个体反应调整至双极刺激、双负极刺激、交叉电脉冲刺激或变频刺激等模式,还可应用程序组及远程程控等技术调整程控模式。具体操作规范可参照 2016 年发布的《帕金森病脑深部电刺激疗法术后期控中国专家共识》^[112]。需要指出的是, DBS 虽能显著改善运动症状,但不能阻止疾病进展,术后仍需药物治疗,并需通过程控持续优化刺激参数以平衡疗效和不良反应。值得注意的是, DBS 对中轴症状(如明显步态和平衡障碍、语言和吞咽困难)效果有限,对认知功能障碍无明确改善,部分患者术后甚至可能发生认知功能下降^[113]。此外, DBS 对帕金森叠加综合征无效,是手术禁忌证。因此,严格把握适应证、精准靶点选择、完善术前评估和规范的术后期控,是保证 DBS 疗效与安全性的关键。

(三)MRgFUS

MRgFUS 通过将高强度超声能量聚焦于特定脑深部核团,形成可控的热凝固灶,从而实现非开颅、无电离辐射的神经核团定向功能性损毁,该技术已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧盟合格认证(Conformité Européenne, CE)批准用于治疗帕金森病相关震颤^[113-114],目前主要用于单侧药物难治性震颤的帕金森病患者(B 级证据,Ⅲ级推荐)。但由于 MRgFUS 属于不可逆毁损,术后调节空间有限,且部分患者术后数月可出现症状复发,其疗效的持久性仍需进一步随访验证^[115]。关于双侧 MRgFUS 治疗,目前证据主要来自特发性震颤患者的相关研究,结果显示分期双侧(通常至少间隔 6 个月)在严格筛选患者的前提下具有一定可行性,不良反应总体可接受^[116]。但需强调的是,在帕金森病患者中尚无充分的临床研究证据支持分期双侧 MRgFUS 的安全性及有效性。

二、无创神经调控

近年来,无创神经调控在帕金森病治疗中发展迅速,多项方法已在改善运动症状和非运动症状方面显示出应用价值^[117]。主要技术包括 rTMS、tDCS、非侵入性迷走神经刺激(noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS)以及近年来出现的经颅时序干

涉刺激(transcranial temporal interference stimulation, tTIS)等^[118-119]。

rTMS 是临床证据最为充分的技术之一,其通过快速变化的磁场诱导产生电流,并激活位于头皮下 2~3 cm 深度的皮质神经元。高频 rTMS 作用于初级运动皮质、辅助运动区或背外侧前额叶皮质可改善帕金森病的运动症状、步态障碍及冻结步态,并对抑郁、焦虑等情绪症状有一定益处(A 级证据,Ⅱ级推荐)^[62, 120]。tDCS 同样是循证基础相对扎实的技术,通过在头皮电极间施加微弱直流电流(阳极/阴极),调节局部皮质兴奋性。tDCS 作用于初级运动皮质、辅助运动区、前额叶皮质等靶点,单独使用或与步态训练、物理治疗结合,可改善帕金森病患者的步态、平衡和功能活动能力,对部分患者的认知和情绪症状也可能有一定积极影响(A 级证据,Ⅱ级推荐)^[62, 121],其低成本、便携、可穿戴的特点使其在帕金森病患者未来家庭化管理中具有潜在应用前景。目前小样本研究结果提示,nVNS 在部分帕金森病患者中可起到改善步态指标并减少冻结步态发作的作用,提示 nVNS 对以步态障碍为主的帕金森病患者具有潜在的辅助作用(B 级证据,Ⅲ级推荐)^[62, 122]。此外,新兴技术 tTIS 近年来备受关注,其利用不同频率的高频交流电流在大脑深部形成低频干涉电场,从而实现对特定深部脑区的精准刺激。已有研究报道,靶向丘脑底核或 GPi 的 tTIS 能够改善帕金森病患者的运动症状^[123-124]。作为兼具无创性与深部靶向能力的新技术,tTIS 具有较高的发展潜力,但仍处于早期研究阶段(C 级证据,Ⅲ级推荐)。

康复与运动疗法

康复与运动疗法对帕金森病运动和非运动症状的改善乃至对延缓病程的进展可能都有一定的帮助,特别是帕金森病患者多存在步态障碍、姿势平衡障碍、语言和(或)吞咽障碍等轴性症状,这些症状对于药物疗效甚微,但是可以从康复和运动疗法中获益^[125]。因此,建议将康复治疗应用于帕金森病患者的全病程。国内外通过研究证明有效的帕金森病康复治疗包括:物理与运动治疗、作业治疗、言语和语言治疗以及吞咽治疗^[20, 125]。针对早期帕金森病患者,即推荐咨询专业的物理、作业和言语治疗师进行评估以寻求康复治疗建议(NICE 指南:B 级证据);对于平衡及运动功能障碍的患



者,需要给予帕金森病特异性的物理治疗(NICE指南:A级证据);伴有日常功能活动障碍者,需给予帕金森病特异性职业治疗(NICE指南:A级证据);对于存在交流障碍、吞咽障碍及唾液增多的患者,应给予言语及语言治疗,以提高患者的言语及沟通的能力,并减少误吸的风险(NICE指南:A级证据)^[30]。对于帕金森病步态障碍患者的康复可采用代偿策略(代偿策略的相关内容参考网址 www.walkingwithparkinson.co),根据患者的具体情况整合7项代偿策略[包括:(1)外部提示;(2)内部提示;(3)改变平衡需求;(4)调整心理状态;(5)动作观察和运动想象;(6)采用新的步态模式;(7)用其他方式替代步行],从而制订个性化康复训练方案^[126],详见表6。

心理干预

临床上对于帕金森病患者除主要采用药物治疗外,心理干预也十分必要。心理干预,特别是认知训练、CBT,为患者提供了可行的非药物治疗方案^[127]。目前,认知训练对改善帕金森病患者的认知功能障碍可能有益,但仍需要高质量的RCT研究证实(MDS循证:证据不充分,待进一步研究)^[80];CBT对帕金森病合并抑郁或ICDs治疗可能有效(MDS循证:可能有效,临床可能有用),英国NICE指南推荐CBT用于调整多巴胺能药物无效的帕金森病合并ICDs患者(NICE指南:A级证据)^[30];同时,对于睡眠障碍,特别是失眠,CBT治疗获得美国睡眠协会的I级推荐^[128]。因此,对帕金森病患者的神经-精神症状应给予有效的心理干预治疗和药物应用并重,以减轻患者的身体症状,改善其心理精神状态,达到更好的治疗效果。

人工智能及可穿戴传感技术

人工智能(artificial intelligence)及可穿戴传感技术在帕金森病管理中的应用日益广泛,可辅助实现疾病动态监测及个体化管理:(1)远程医疗与数字评估:基于视频会诊、移动端量化工具和数字量表,可远程评估帕金森病患者运动症状、认知和心理状态,提升随访效率和医患互动频率,便于长期管理。(2)可穿戴传感器与数字生物标志物:多种可穿戴设备可连续监测帕金森病患者的临床特征(如

症状波动、异动症、震颤、冻结步态等),为药物调整与远程管理提供客观数据^[129-130],部分设备还可作为辅助干预工具(如防抖勺、视听觉提示改善冻结步态),有助提高患者的生活质量。(3)人工智能算法与智能决策支持:机器学习和深度学习可整合步态、语音、书写、生理信号及影像等多模态数据,用于早期辅助诊断、疾病分期及进展预测^[131]。基于实时电生理信号的自适应DBS可实现个体化刺激调控,目前相关技术及配套设备已获得美国FDA及欧盟CE批准。(4)虚拟现实与智能康复:虚拟现实结合步态和平衡训练,通过沉浸式多感官反馈提高康复依从性,可改善患者的步态与平衡^[132]。(5)脑机接口:脑机接口可基于脑电或近红外信号驱动外周刺激或康复系统,用于运动功能训练,并逐步探索与闭环DBS整合以实现智能调控^[133-134]。目前,脑机接口技术整体仍处于研究与探索阶段,个别领域已开始向临床应用转化,其在帕金森病治疗中的应用仍有待进一步的临床研究加以验证。总体而言,人工智能和可穿戴技术在帕金森病管理中应用前景广阔,但在数据安全、算法标准化、长期疗效及临床转化方面仍面临挑战^[135],其临床应用需在规范化框架下逐步推广。

干细胞疗法及基因治疗

一、干细胞疗法

近年来,干细胞疗法用于帕金森病的治疗备受关注^[136]。人多能干细胞(human pluripotent stem cells)包括人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)和人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs),被用于替代帕金森病中丢失的多巴胺能神经元^[137-138]。日本开展的I/II期临床试验^[139]与美国开展的I期临床试验结果^[140]均提示,hiPSCs或hESCs来源的多巴胺能前体细胞双侧壳核移植总体安全可行,并具有潜在的临床获益。我国开展的人源神经干细胞经鼻移植的I期临床试验结果亦证实其具有良好的安全性与潜在获益^[141]。总体而言,干细胞疗法在帕金森病治疗中具有潜在前景,但目前证据全部来自早期临床研究,尚不足以证实其明确疗效,且仍面临肿瘤形成及免疫排斥等挑战。

二、基因治疗

基因治疗通过病毒载体[如腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)或慢病毒]将治疗性



表 6 帕金森病步态康复的代偿策略

Table 6 Compensatory strategies for gait rehabilitation in Parkinson's disease

外部提示	内部提示	改变平衡需求	调整心理状态	动作观察和运动想象	采用新的步态模式	用其他方式替代步行
节律性外部提示: 随节拍器节奏步行; 随音乐节奏步行	步频计数提示: 每数一次迈出一大步(心中默念或大声数数); 步行开始前进行倒计时	使用辅助步行装置: 借助助行工具(如手杖、有轮助行器)行走	利用积极情绪激发步态表现: 听自己喜欢音乐行走, 以唤起愉悦情绪并促进节奏同步	动作观察: 观察他人的步伐、姿势或动作并模仿其行走模式; 在拥挤场所跟随他人节奏行走; 通过镜子或橱窗观察自身步态并进行自我调整	步幅/步距调节: 抬高膝盖; 迈大步; 扩大步距; 脚内八或外八字行走	骑自行车
视觉提示引导: 跨越地面标线; 跨越激光辅助设备投影线; 使用激光辅助转向; 根据地面图案进行跨步; 踩指定的地砖(如每步跨两块砖)进行步幅控制; 跨越他人脚部; 跨越倒置拐杖; 投掷物体至前方作为视觉障碍并跨越	语音节奏引导: 一边走一边唱歌或哼唱, 以音乐节奏引导步伐; 步行过程中反复说“脚跟-脚尖”, 强化脚底接触意识	使用北欧式助行杖: 使用北欧步行杖以增加上肢支撑和步态稳定性	通过参与愉快活动提升运动意愿: 进行有趣活动(如打篮球、踢足球)以提升运动动机与步态主动性	运动想象: 脑中想象一位“引导者”在前方行走, 并模仿其节奏; 想象并感知自己步态, 必要时在脑中进行调整; 想象以往正常或理想的步态状态并在现实中模仿执行; 想象踩在特定地砖或他人脚印上以引导步伐; 想象前方有障碍物(如横线或台阶)并脑中模拟跨越动作; 想象自己扶着栏杆、绳索或他人肩膀获得支撑感	上肢与下肢协调: 夸张摆臂; 跳跃、单足跳; 慢跑或慢跑	轮滑、滑冰
任务导向双任务训练: 边走边拍网球; 双手交替抛球; 行走中运球; 行进中踢足球	动作同步节奏提示: 步行过程中有节奏地打响指或拍腿	通过身体接触获得支持: 牵扶或触摸他人手臂或肩膀以获取姿势稳定性反馈	减少对跌倒或“冻结”现象的恐惧: 通过使用手杖或陪伴者陪伴行走, 缓解对步态不稳的焦虑		方向改变: 侧向走; 倒退走; 剪刀步	爬行
姿势控制与负重训练: 背负背包进行直立姿势训练; 脚部加重负重进行步态训练	主动姿势调整意识: 有意识地控制步幅增大; 有意识地保持躯干直立	借助推行装置: 借助购物车等物体作为外部支撑辅助行走	正念练习以提高专注与情绪调节: 通过正念训练(如关注当下身体感觉)提升专注力与行走稳定性		地面动作: 滑行走; 行军走; 脚尖或脚跟走	踩高跷
步态环境变化训练: 在非平整或自然表面上行走(如草地); 一脚在人行道、一脚在路沿, 进行非对称步态训练; 爬楼梯训练	启动前感知动作提示: 走路前轻触双侧太阳穴; 步行前伸展背部或下肢肌肉	扩大转弯角度: 主动采用大角度转弯方式以降低转向时重心偏移的风险	呼吸调节干预: 步行前或过程中进行深呼吸训练, 缓解紧张情绪并稳定节奏		功能性运动引导: 模拟滑冰动作; 模拟跳舞动作; 爬楼梯	
		起步前有意识地转换重心: 起步前有意识地在双腿间左右摆动身体, 增强重心转换感	降低精神压力与分心干扰: 适当转移注意力, 减轻焦虑状态下的步态障碍		球类运动结合: 运篮球走; 踢足球走	



续表 6

外部提示	内部提示	改变平衡需求	调整心理状态	动作观察和运动想象	采用新的步态模式	用其他方式替代步行
		水中步行训练: 在水中行走, 通过浮力降低 关节负重并改 善平衡感知	正向自我言语提 示:通过积极 或坚定的自 我鼓励(如“我 可以做到”)强 化心理支持 并改善起步 动力			

基因递送至中枢神经系统,从而实现改善症状或延缓病情进展的目的,被认为是一种帕金森病潜在的创新治疗手段。当前主要包括两大方向^[142]:(1)对症状性基因治疗,通过调节神经递质代谢或改善神经环路功能以缓解临床症状,代表性策略包括:①2型腺相关病毒载体携带的谷氨酸脱羧酶基因(adeno-associated virus serotype 2-glutamic acid decarboxylase, AAV2-GAD)递送至丘脑底核以增强GABA能抑制^[143];②2型腺相关病毒载体携带的芳香族L-氨基酸脱羧酶基因(adeno-associated virus serotype 2-aromatic L-amino acid decarboxylase, AAV2-AADC)递送至纹状体以增强左旋多巴转化效率^[144-145];③多酶基因协同表达(如酪氨酸羟化酶+芳香族L-氨基酸脱羧酶+三磷酸鸟苷环化水解酶1)以重建多巴胺合成通路^[146-147]。(2)疾病修饰性基因治疗,旨在干预神经变性过程,从而延缓疾病进展,主要包括:①神经营养因子递送^[148-149];②溶酶体功能调控治疗^[150];③帕金森病相关基因(如*LRK2*、*GBA*)靶向调控及多基因神经保护策略^[151]。总体而言,帕金森病的基因治疗仍处于早期临床探索阶段,尚缺乏大规模RCT研究的有力支持。

照料护理

对帕金森病患者除了专业性药物治疗以外,科学的护理对维持患者的生活质量也十分重要^[152]。应针对患者的运动症状和非运动症状进行综合护理,包括药物护理、饮食护理、心理护理及康复训练。向患者普及药物的用法和注意事项等,从而有利于规范药物使用,避免药物不良反应的发生;定制针对性饮食方案改善患者的营养状况和便秘等症状;及时评估患者的心理状态,予以积极引导,调节患者的负面情绪,提高患者的生活质量,与家属配合,督促患者进行康复训练,以维持患者良好的运动功能,提高患者的自理能力^[153]。对于行动受

限或长期卧床的患者,应特别关注预防压疮、误吸、坠积性肺炎、泌尿系感染和深静脉血栓,保持良好体位、定时翻身并维持适度的关节活动度,同时加强与家属的沟通与协作,以确保患者在疾病不同阶段都能获得持续、全面和安全的护理支持^[152-153]。

总 结

综上所述,帕金森病的治疗策略需兼顾疾病进展规律与患者的个体差异。鉴于不同患者在起病年龄、症状类型、治疗反应及并发症风险等方面的差异性以及同一患者在疾病不同阶段治疗需求的动态变化,临床治疗不应拘泥于固定模式。本指南在总结最新循证医学证据的基础上,提出了更具前瞻性和实用性的推荐内容,旨在为我国临床医生提供标准化、系统化的治疗参考。但在实际应用过程中,仍需结合患者的具体情况,评估治疗效果和耐受性,灵活调整治疗方案,实现个体化、精准化管理,最终提升患者的生活质量和长期预后。

执笔 黄沛(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、谭玉燕(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

专家组成员(按姓氏笔画排序) 万新华(中国医学科学院北京协和医院)、毛成洁(苏州大学附属第二医院)、毛薇(首都医科大学宣武医院)、王丽娟(广东省人民医院)、王坚(复旦大学附属华山医院)、王含(中国医学科学院北京协和医院)、王青(南方医科大学珠江医院)、王春喻(中南大学湘雅二院)、王振福(中国人民解放军总医院第二医学中心)、王晓平(上海市第一人民医院嘉定分院)、王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王铭维(河北医科大学第一医院)、卢宏(郑州大学第一附属医院)、卢晓东(福州市第一总医院)、叶民(南京医科大学附属明基医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、乐卫东(浙江大学附属邵逸夫医院)、冯涛(首都医科大学附属北京天坛医院)、田玉玲(山西医科大学第一医院)、刘卫国(南京脑科医院)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘军(上海交



通大学医学院附属瑞金医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、刘学东(空军军医大学西京医院)、孙圣刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙相如(北京大学附属第一医院)、许二赫(首都医科大学宣武医院)、朱晓冬(天津医科大学总医院)、杨新玲(新疆医科大学第二附属医院)、杨兴隆(昆明医科大学第一附属医院)、杨任民(安徽中医药大学)、肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、邹海强(中国人民解放军南部战区广州总医院)、吴云成(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、吴逸雯(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、吴卓华(广州医科大学附属第一医院)、张玉虎(广东省人民医院)、张克忠(南京医科大学第一附属医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张振涛(武汉大学人民医院)、张扬(南京大学医学院附属鼓楼医院)、张丽梅(哈尔滨医科大学附属第二医院)、张振馨(中国医学科学院附属协和医院)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈先文(安徽医科大学附属第一医院)、陈伟(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、陈玲(中山大学附属第一医院)、陈彪(首都医科大学宣武医院)、陈海波(北京医院)、陈蕾(天津市环湖医院)、陈帅(河南省人民医院)、邵明(厦门弘爱康复医院)、沈岳飞(广西医科大学第一附属医院)、苏闻(北京医院)、罗晓光(深圳市人民医院)、罗巍(浙江大学医学院附属第二医院)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院)、林宇(福建医科大学附属第一医院)、承欧梅(重庆医科大学附属第一医院)、金莉蓉(复旦大学附属中山医院)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、胡盼盼(安徽医科大学第一附属医院)、徐评议(广州医科大学附属第一医院)、徐仁恂(江西省人民医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、顾平(河北医科大学第一医院)、高中宝(中国人民解放军总医院第二医学中心)、常颖(吉林大学中日联谊医院)、郭纪锋(中南大学湘雅医院)、侯炳辉(青岛大学附属医院)、徐岩(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、柏雪(山西省人民医院)、陶恩祥(中山大学孙逸仙纪念医院)、黄卫(南昌大学附属第二医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、李世容(贵州医科大学附属医院)、雷立芳(中南大学湘雅三医院)、梁战华(大连医科大学附属第一医院)、梁秀龄(中山大学附属第一医院)、崔桂云(徐州医科大学附属医院)、焦玲(贵州医科大学附属医院)、程焱(天津医科大学总医院)、谢安木(青岛大学附属医院)、靳令经(同济大学附属养志康复医院)、脱厚珍(首都医科大学附属北京友谊医院)、彭国光(重庆医科大学附属第一医院)、蔡晓杰(北京医院)、熊念(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、薛峥(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黄沛、谭玉燕:执笔、文献整理;陈生弟:执笔、内容构思、指导及修正;陈海波、王丽娟:内容构思、指导及修正;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学组专家成员参与讨论、定稿

参 考 文 献

- [1] Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2004, 363(9423): 1783-1793. DOI: 10.1016/S0140-6736(4)16305-8.
- [2] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. Lancet, 2005, 365(9459): 595-597. DOI: 10.1016/S0140-6736(5)17909-4.
- [3] Li G, Ma J, Cui S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8: 22. DOI: 10.1186/s40035-019-0162-z.
- [4] Su D, Cui Y, He C, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021[J]. BMJ, 2025, 388: e080952. DOI: 10.1136/bmj-2024-080952.
- [5] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 409-412. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2006.06.025. Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Guidelines for the treatment of Parkinson's disease[J]. Chin J Neurol, 2006, 39(6): 409-412. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2006.06.025.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第二版)[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(5): 352-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2009.05.020. Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (second edition) [J]. Chin J Neurol, 2009, 42(5): 352-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2009.05.020.
- [7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-433. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.06.017. Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (third edition)[J]. Chin J Neurol, 2014, 47(6): 428-433. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.06.017.
- [8] 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学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200331-00233. Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (fourth edition)[J]. Chin J Neurol, 2020, 53(12): 973-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200331-00233.
- [9] 南海天, 陈海波, 李淑华, 等. 帕金森病治疗指南对临床用药的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(9): 937-940. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2014.09.003. Nan HT, Chen HB, Li SH, et al. Effect of Parkinson's disease treatment guideline on medicine treatment[J]. Chin J Geriatr, 2014, 33(9): 937-940. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2014.09.003.
- [10] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703.



- DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- Chen YL, Yang KH, Wang XQ, et al. Guiding principles for the formulation/revision of clinical diagnosis and treatment guidelines in China (2022)[J]. Natl Med J China, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [11] Röttgen S, Lindner MS, Seger A, et al. Non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease are linked to reduced quality of life[J]. J Parkinsons Dis, 2025, 15(2): 434-439. DOI: 10.1177/187718X241310726.
- [12] Lidstone SC, Bayley M, Lang AE. The evidence for multidisciplinary care in Parkinson's disease[J]. Expert Rev Neurother, 2020, 20(6): 539-549. DOI: 10.1080/14737175.2020.1771184.
- [13] Chen W, Xiao Q, Shao M, et al. Prevalence of wearing-off and dyskinesia among the patients with Parkinson's disease on levodopa therapy: a multi-center registry survey in mainland China[J]. Transl Neurodegener, 2014, 3(1): 26. DOI: 10.1186/2047-9158-3-26.
- [14] Mahlknecht P, Marini K, Werkmann M, et al. Prodromal Parkinson's disease: hype or hope for disease-modification trials? [J]. Transl Neurodegener, 2022, 11(1): 11. DOI: 10.1186/s40035-022-00286-1.
- [15] Clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease (CPMP note for guidance). European Agency for Evaluation of Medicinal Products[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 1999, 9(5): 443-449.
- [16] Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 1993, 328(3): 176-183. DOI: 10.1056/nejm199301213280305.
- [17] Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(5): 415-423. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70073-4.
- [18] Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study[J]. Ann Neurol, 2003, 54(1): 93-101. DOI: 10.1002/ana.10609.
- [19] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1248-1266. DOI: 10.1002/mds.27372.
- [20] Li G, Huang P, Cui S, et al. Effect of long-term Tai Chi training on Parkinson's disease: a 3.5-year follow-up cohort study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024, 95(3): 222-228. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330967.
- [21] Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, et al. Trial of cinpanemab in early Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2022, 387(5): 408-420. DOI: 10.1056/NEJMoa2203395.
- [22] Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, et al. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2022, 387(5): 421-432. DOI: 10.1056/NEJMoa2202867.
- [23] Pagano G, Monnet A, Reyes A, et al. Sustained effect of prasinezumab on Parkinson's disease motor progression in the open-label extension of the PASADENA trial[J]. Nat Med, 2024, 30(12): 3669-3675. DOI: 10.1038/s41591-024-03270-6.
- [24] Nikolcheva T, Pagano G, Pross N, et al. A Phase 2b, multicenter, randomized, double-blind, placebo - controlled study to evaluate the efficacy and safety of intravenous prasinezumab in early-stage Parkinson's disease (PADOVA): Rationale, design, and baseline data[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2025, 132: 107257. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2024.107257.
- [25] Hutchison RM, Fraser K, Yang M, et al. Cinpanemab in early parkinson disease: evaluation of biomarker results from the phase 2 SPARK clinical trial[J]. Neurology, 2024, 102(5): e209137. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209137.
- [26] Athauda D, MacLagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 390(10103): 1664-1675. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4.
- [27] Vijiaratnam N, Girges C, Auld G, et al. Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2025, 405(10479): 627-636. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02808-3.
- [28] Meissner WG, Remy P, Giordana C, et al. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2024, 390(13): 1176-1185. DOI: 10.1056/NEJMoa2312323.
- [29] 李淑华, 陈海波. 帕金森疾病修饰治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(10): 822-826. DOI: 10.19538/j.cnk2023100106.
- Li SH, Chen HB. Progress in disease modification therapy for Parkinson disease[J]. Chin J Pract Intern Med, 2023, 43(10): 822-826. DOI: 10.19538/j.cnk2023100106.
- [30] National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management [R/OL]. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2017[2025-11-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>.
- [31] Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: time to be precise[J]. Mov Disord, 2017, 32(8): 1147-1154. DOI: 10.1002/mds.27027.
- [32] Jost ST, Kaldenbach MA, Antonini A, et al. Levodopa dose equivalency in Parkinson's disease: updated systematic review and proposals[J]. Mov Disord, 2023, 38(7): 1236-1252. DOI: 10.1002/mds.29410.
- [33] Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong[J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 229-238. DOI: 10.2147/cia.s6456.
- [34] Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(8): 1064-1071. DOI: 10.1002/mds.25364.
- [35] Liu G, Chen H, Su D, et al. Risk thresholds of levodopa dose for dyskinesia in Chinese patients with Parkinson's disease: a pilot study[J]. Neurol Sci, 2020, 41(1): 111-118. DOI: 10.1007/s10072-019-04043-7.
- [36] Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa[J]. Brain, 2014, 137(Pt 10): 2731-2742. DOI: 10.1093/brain/awu195.
- [37] Bressman S, Saunders-Pullman R. When to start levodopa therapy for Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2019,



- 380(4): 389-390. DOI: 10.1056/NEJMe1814611.
- [38] Olanow CW, Stocchi F. COMT inhibitors in Parkinson's disease: can they prevent and/or reverse levodopa-induced motor complications? [J]. *Neurology*, 2004, 62(1 Suppl 1): S72-S81. DOI: 10.1212/wnl.62.1_suppl_1.s72.
- [39] Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(12): 1099-1109. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00400-8.
- [40] Espay AJ, Stocchi F, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(5): 465-476. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00052-8.
- [41] Olanow CW, Calabresi P, Obeso JA. Continuous dopaminergic stimulation as a treatment for Parkinson's disease: current status and future opportunities [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(10): 1731-1744. DOI: 10.1002/mds.28215.
- [42] Sun H, Dan X, Chen H, et al. Efficacy and safety of rotigotine extended-release microspheres in early Parkinson's disease [C/OL]//2025 International Congress, Honolulu, Hawaii, 2025[2025-10-5]. <https://www.mdsabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-rotigotine-extended-release-microspheres-in-early-parkinsons-disease/>.
- [43] Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(7): 1044-1053. DOI: 10.1001/archneur.61.7.1044.
- [44] de Bie R, Katzenschlager R, Swinnen B, et al. Update on treatments for Parkinson's disease motor fluctuations-an international Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review [J]. *Mov Disord*, 2025, 40(5): 776-794. DOI: 10.1002/mds.30162.
- [45] Kaye AD, Ford BM, Abbott BM, et al. Emerging clinical role of tavapadon, a novel dopamine partial agonist, in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Diseases*, 2025, 13(9): 290. DOI: 10.3390/diseases13090290.
- [46] Okun MS. Management of Parkinson disease in 2017: personalized approaches for patient-specific needs [J]. *JAMA*, 2017, 318(9): 791-792. DOI: 10.1001/jama.2017.7914.
- [47] Myllylä VV, Sotaniemi KA, Vuorinen JA, et al. Selegiline in *de novo* parkinsonian patients: the Finnish study [J]. *Mov Disord*, 1993, 8 Suppl 1: S41-S44. DOI: 10.1002/mds.870080509.
- [48] Zhang Z, Wang J, Chen S, et al. Efficacy and safety of rasagiline in Chinese patients with early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled, fixed-dose study [J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 32. DOI: 10.1186/s40035-018-0137-5.
- [49] Myllylä VV, Sotaniemi K, Mäki-Ikola O, et al. Role of selegiline in combination therapy of Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1996, 47(6 Suppl 3): S200-S209. DOI: 10.1212/wnl.47.6_suppl_3.200s.
- [50] Zhang Z, Shao M, Chen S, et al. Adjunct rasagiline to treat Parkinson's disease with motor fluctuations: a randomized, double-blind study in China [J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 14. DOI: 10.1186/s40035-018-0119-7.
- [51] Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(2): 216-224. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4467.
- [52] Wei Q, Tan Y, Xu P, et al. The XINDI study: a randomized phase iii clinical trial evaluating the efficacy and safety of safinamide as add-on therapy to levodopa in Chinese patients with Parkinson's disease with motor fluctuations [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(11): 1217-1227. DOI: 10.1007/s40263-022-00958-6.
- [53] Cattaneo C, Barone P, Bonizzoni E, et al. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: a post-hoc analysis [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(1): 95-101. DOI: 10.3233/JPD-160911.
- [54] Cattaneo C, Müller T, Bonizzoni E, et al. Long-term effects of safinamide on mood fluctuations in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(4): 629-634. DOI: 10.3233/JPD-171143.
- [55] Santos García D, Cabo López I, Labandeira Guerra C, et al. Safinamide improves sleep and daytime sleepiness in Parkinson's disease: results from the SAFINONMOTOR study [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2537-2544. DOI: 10.1007/s10072-021-05607-2.
- [56] Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study [J]. *Neurology*, 2007, 68(1): 45-50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000250236.75053.16.
- [57] Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10): 1343-1350. DOI: 10.1002/mds.26286.
- [58] Essam M, Hamid E, Abushady E, et al. Role of zonisamide in advanced Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled study [J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(4): 1725-1734. DOI: 10.1007/s10072-024-07396-w.
- [59] Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(10): 1563-1568. DOI: 10.1001/archneur.61.10.1563.
- [60] Ferreira JJ, Rascol O, Stocchi F, et al. Opicapone as adjunct to levodopa in treated Parkinson's disease without motor complications: A randomized clinical trial [J]. *Eur J Neurol*, 2025, 32(1): e16420. DOI: 10.1111/ene.16420.
- [61] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
- [62] 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学组. 中国帕金森病步态障碍管理专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2025, 58(3): 228-243. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240907-00611. Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Consensus on the management of gait disorders in Parkinson's disease in China [J]. *Chin J Neurol*, 2025, 58(3): 228-243. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240907-00611.
- [63] 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学组. 中



- 国帕金森病早期运动症状治疗循证医学指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(4): 267-279. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.04.001.
- Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese evidence-based guidelines on treatments for early motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2021, 28(4): 267-279. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.04.001.
- [64] 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学组. 中国中晚期帕金森病运动症状治疗的循证医学指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(5): 347-360. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.05.002.
- Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese evidence-based guidelines on treatments for the motor symptoms of advanced Parkinson's disease[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2021, 28(5): 347-360. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.05.002.
- [65] Tanner CM, Ostrem JL. Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2024, 391(5): 442-452. DOI: 10.1056/NEJMra2401857.
- [66] Su ZH, Patel S, Gavine B, et al. Deep brain stimulation and levodopa affect gait variability in Parkinson disease differently[J]. Neuromodulation, 2023, 26(2): 382-393. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.04.035.
- [67] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2006, 66(7): 983-995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87.
- [68] Masood N, Jimenez-Shahed J. Effective management of "OFF" episodes in Parkinson's disease: emerging treatment strategies and unmet clinical needs[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2023, 19: 247-266. DOI: 10.2147/NDT.S273121.
- [69] LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(2): 145-154. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30405-8.
- [70] Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(2): 135-144. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30396-5.
- [71] Foltynie T, Bruno V, Fox S, et al. Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10423): 305-324. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01429-0.
- [72] Brodsky MA, Park BS, Nutt JG. Effects of a dopamine agonist on the pharmacodynamics of levodopa in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2010, 67(1): 27-32. DOI: 10.1001/archneurol.2009.287.
- [73] Sampaio C, Ferreira JJ. Parkinson disease: adjunctive entacapone therapy increases risk of dyskinesia[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(11): 590-591. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.158.
- [74] Saranza G, Lang AE. Inhaled levodopa as a potential treatment for diphasic dyskinesia[J]. Mov Disord, 2021, 36(1): 265-266. DOI: 10.1002/mds.28361.
- [75] Hauser RA, Isaacson SH, Ellenbogen A, et al. Orally inhaled levodopa (CVT-301) for early morning OFF periods in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 64: 175-180. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.026.
- [76] Yan R, Zheng X, Yin Y, et al. Treatment for dyskinesia in Parkinson's disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Mov Disord, 2025, 40(5): 869-880. DOI: 10.1002/mds.30179.
- [77] Hauser RA, Pahwa R, Wargin WA, et al. Pharmacokinetics of ADS-5102 (amantadine) extended release capsules administered once daily at bedtime for the treatment of dyskinesia[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(1): 77-88. DOI: 10.1007/s40262-018-0663-4.
- [78] Rascol O, Tönges L, deVries T, et al. Immediate-release/extended-release amantadine (OS320) to treat Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia: Analysis of the randomized, controlled ALLAY-LID studies[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2022, 96: 65-73. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.01.022.
- [79] Negida A, Ghaith HS, Fala SY, et al. Mavoglurant (AFQ056) for the treatment of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2021, 42(8): 3135-3143. DOI: 10.1007/s10072-021-05319-7.
- [80] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review[J]. Mov Disord, 2019, 34(2): 180-198. DOI: 10.1002/mds.27602.
- [81] 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分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(27): 2084-2091. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200407-01106.
- Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Consensus on the management of non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. Chin J Neurol, 2020, 100(27): 2084-2091. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200407-01106.
- [82] 程筱雨, 毛成洁, 刘春风. 帕金森病非运动症状的临床处理[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(10): 802-806. DOI: 10.19538/j.nk2023100103.
- Cheng XY, Mao CJ, Liu CF. Clinical management of non-motor symptoms of Parkinson disease[J]. Chin J Pract Intern Med, 2023, 43(10): 802-806. DOI: 10.19538/j.nk2023100103.
- [83] Suzuki K, Fujita H, Kobayashi S. Managing sleep issues in Parkinson's disease: an up-to-date review[J]. Expert Rev Neurother, 2025, 25(2): 211-226. DOI: 10.1080/14737175.2025.2450789.
- [84] Schütz L, Sixel-Döring F, Hermann W. Management of sleep disturbances in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2022, 12(7): 2029-2058. DOI: 10.3233/JPD-212749.
- [85] Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline[J]. J Clin Sleep Med, 2021, 17(9): 1881-1893. DOI: 10.5664/jcsm.9328.
- [86] Winkelmann J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of



- restless legs syndrome: evidence-based review and implications for clinical practice (revised 2017)§[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(7): 1077-1091. DOI: 10.1002/mds.27260.
- [87] Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's disease: pathophysiology, classification and treatment[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(5): 132. DOI: 10.31083/j.jin2205132.
- [88] Buhmann C, Kassubek J, Jost WH. Management of pain in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(s1): S37-S48. DOI: 10.3233/JPD-202069.
- [89] Allen NE, Romaliiska O, Naisby J. Pain and the non-pharmacological management of pain in people with Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2024, 14(s1): S65-S80. DOI: 10.3233/JPD-230227.
- [90] Xu J, Wang L, Chen X, et al. New understanding on the pathophysiology and treatment of constipation in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 917499. DOI: 10.3389/fnagi.2022.917499.
- [91] 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学组. 中国帕金森病消化道症状管理专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(11): 1225-1235. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220422-00322.
- Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Consensus on the clinical management of gastrointestinal symptoms of patients with Parkinson's disease in China[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(11): 1225-1235. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220422-00322.
- [92] Wang S, Zhou F, Fang X, et al. Evidence-based summary of the prevention and management of constipation in patients with Parkinson's disease[J]. *Geriatr Nurs*, 2025, 66(Pt A): 103600. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2025.103600.
- [93] Fanciulli A, Sixel-Döring F, Buhmann C, et al. Diagnosis and treatment of autonomic failure, pain and sleep disturbances in Parkinson's disease: guideline "Parkinson's disease" of the German Society of Neurology[J]. *J Neurol*, 2025, 272(1): 90. DOI: 10.1007/s00415-024-12730-5.
- [94] Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, et al. Management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(s1): S57-S64. DOI: 10.3233/JPD-202036.
- [95] 陈施吾, 窦荣花, 王玉凯, 等. 帕金森病血压管理专家共识[J]. *内科理论与实践*, 2020, 15(3): 176-183. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2020.03.009.
- Chen SW, Dou RH, Wang YK, et al. Consensus on the management of blood pressure of patients with Parkinson's disease[J]. *J Intern Med Concepts Pract*, 2020, 15(3): 176-183. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2020.03.009.
- [96] Schneider RB, Iourinet J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2017, 7(6): 365-376. DOI: 10.2217/nmt-2017-0028.
- [97] Broen MP, Narayan NE, Kuijf ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(8): 1125-1133. DOI: 10.1002/mds.26643.
- [98] Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, et al. Detecting depression in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2016, 87(4): 426-437. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002898.
- [99] 王刚, 冯媛, 柳进, 等. 《中国抑郁障碍防治指南》(2024 年版) 计划书[J]. *中华精神科杂志*, 2023, 56(6): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20230919-00076.
- Wang G, Feng Y, Liu J, et al. Proposal for the 2024 Chinese guideline for diagnosis and treatment of depressive disorders[J]. *Chin J Psychiatr*, 2023, 56(6): 407-412. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20230919-00076.
- [100] Lizarraga KJ, Fox SH, Strafella AP, et al. Hallucinations, delusions and impulse control disorders in Parkinson disease[J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(1): 105-118. DOI: 10.1016/j.cger.2019.09.004.
- [101] Weintraub D, David AS, Evans AH, et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(2): 121-127. DOI: 10.1002/mds.26016.
- [102] Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2018, 91(3): e189-e201. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005816.
- [103] Faouzi J, Corvol JC, Mariani LL. Impulse control disorders and related behaviors in Parkinson's disease: risk factors, clinical and genetic aspects, and management[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(4): 547-555. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000955.
- [104] Rajalingam R, Fasano A. Punding in Parkinson's disease: an update[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2023, 10(7): 1035-1047. DOI: 10.1002/mdc3.13748.
- [105] Debove I, Paschen S, Amstutz D, et al. Management of impulse control and related disorders in Parkinson's disease: an expert consensus[J]. *Mov Disord*, 2024, 39(2): 235-248. DOI: 10.1002/mds.29700.
- [106] Weintraub D, Aarsland D, Biundo R, et al. Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease[J]. *BMJ*, 2022, 379: e068718. DOI: 10.1136/bmj-2021-068718.
- [107] Stocchi F, ADAGIO investigators. Benefits of treatment with rasagiline for fatigue symptoms in patients with early Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(2): 357-360. DOI: 10.1111/ene.12205.
- [108] Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(13): 1825-1830. DOI: 10.1002/mds.26429.
- [109] 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(7): 541-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.023.
- Chinese Expert Group on Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. Consensus on deep brain electric stimulation therapy in Parkinson's disease in China[J]. *Chin J Neurol*, 2012, 45(7): 541-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.023.
- [110] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组, 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学组, 等. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识(第二版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(4): 325-337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200217-00062.
- Chinese Society of Functional Neurosurgery, Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Consensus on deep brain electric stimulation therapy in Parkinson's disease in China (second edition) [J]. *Chin J Neurosurg*, 2020, 36(4): 325-337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200217-00062.



- [111] Antonini A, Moro E, Godeiro C, et al. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(6): 900-908. DOI: 10.1002/mds.27340.
- [112] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组. 帕金森病脑深部电刺激术后程控中国专家共识[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(12): 1192-1198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.12.002. Chinese Society of Functional Neurosurgery, Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chinese expert consensus on postoperative programming of deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. *Chin J Neurosurg*, 2016, 32(12): 1192-1198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.12.002.
- [113] Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. invasive therapies[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(7): 1360-1374. DOI: 10.1002/mds.29066.
- [114] Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamicotomy for Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26): 2501-2513. DOI: 10.1056/NEJMoa2016311.
- [115] Campins-Romeu M, Conde-Sardón R, Sastre-Bataller I, et al. MRgFUS subthalamicotomy in Parkinson's disease: an approach aimed at minimizing Lesion Volume[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10(1): 230. DOI: 10.1038/s41531-024-00843-7.
- [116] Campins-Romeu M, Conde-Sardón R, Sastre-Bataller I, et al. Safety and efficacy of bilateral staged focused ultrasound thalamotomy in refractory essential tremor[J]. *Brain Commun*, 2025, 7(3): fcaf168. DOI: 10.1093/braincomms/fcaf168.
- [117] 周欣怡, 李璞玉, 刘军. 无创神经调控治疗帕金森病的新时代[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 519-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240227-00118. Zhou XY, Li PY, Liu J. A new era of noninvasive neuromodulation for Parkinson's disease[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(6): 519-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240227-00118.
- [118] Cosentino G, Todisco M, Blandini F. Noninvasive neuromodulation in Parkinson's disease: neuroplasticity implication and therapeutic perspectives[J]. *Handb Clin Neurol*, 2022, 184: 185-198. DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00010-2.
- [119] Cury RG, Pavese N, Aziz TZ, et al. Gaps and roadmap of novel neuromodulation targets for treatment of gait in Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 8. DOI: 10.1038/s41531-021-00276-6.
- [120] Zhang W, Deng B, Xie F, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 52: 101589. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101589.
- [121] Kaski D, Dominguez RO, Allum JH, et al. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study[J]. *Clin Rehabil*, 2014, 28(11): 1115-1124. DOI: 10.1177/0269215514534277.
- [122] Mondal B, Choudhury S, Simon B, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation improves gait and reduces freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(6): 917-918. DOI: 10.1002/mds.27662.
- [123] Yang C, Xu Y, Du Y, et al. Transcranial temporal interference subthalamic stimulation for treating motor symptoms in Parkinson's disease: a pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2024, 17(6): 1250-1252. DOI: 10.1016/j.brs.2024.10.012.
- [124] Yang C, Xu Y, Feng X, et al. Transcranial temporal interference stimulation of the right globus pallidus in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2025, 40(6): 1061-1069. DOI: 10.1002/mds.29967.
- [125] Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2012, 345: e5004. DOI: 10.1136/bmj.e5004.
- [126] Tosserams A, Wit L, Sturkenboom I, et al. Perception and use of compensation strategies for gait impairment by persons with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2021, 97(14): e1404-e1412. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012633.
- [127] Wu X, Shi M, Lian Y, et al. Cognitive behavioral therapy approaches to the improvement of mental health in Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 352. DOI: 10.1186/s12883-024-03859-x.
- [128] Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep medicine report[J]. *Sleep*, 2006, 29(11): 1415-1419. DOI: 10.1093/sleep/29.11.1415.
- [129] 陈怡, 冯元媛, 张海影, 等. 帕金森病诊断与监测的运动症状相关数字生物标志物研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2025, 58(12): 1331-1342. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250702-00386. Chen Y, Feng YY, Zhang HY, et al. Research progress on digital biomarkers related to motor symptoms in diagnosis and monitoring of Parkinson's disease[J]. *Chin J Neurol*, 2025, 58(12): 1331-1342. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250702-00386.
- [130] Moreau C, Rouaud T, Grabli D, et al. Overview on wearable sensors for the management of Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9(1): 153. DOI: 10.1038/s41531-023-00585-y.
- [131] 赵宇雯, 万赢, 刘振国. 人工智能在帕金森病临床诊断的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(12): 1389-1393. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240515-00346. Zhao YW, Wan Y, Liu ZG. Research progress of artificial intelligence in the clinical diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(12): 1389-1393. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240515-00346.
- [132] Lena F, Modugno N, Greco G, et al. Rehabilitation interventions for improving balance in Parkinson's disease: a narrative review[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2023, 102(3): 270-274. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002077.
- [133] 韦朝霞, 李丽华, 罗庆禄, 等. 人工智能在帕金森病构音障碍研究中的应用进展[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(11): 1259-1263. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240317-00160. Wei ZX, Li LH, Luo QL, et al. Application progress of artificial intelligence in the study of speech disorders in Parkinson's disease[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(11): 1259-1263. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240317-00160.
- [134] Ortega-Robles E, Carino-Escobar RI, Cantillo-Negrete J, et al. Brain-computer interfaces in Parkinson's disease rehabilitation[J]. *Biomimetics (Basel)*, 2025, 10(8): 488. DOI: 10.3390/biomimetics10080488.



- [135] Schneider RB, Biglan KM. The promise of telemedicine for chronic neurological disorders: the example of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(7): 541-551. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30167-9.
- [136] Jeon J, Cha Y, Hong YJ, et al. Pre-clinical safety and efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived products for autologous cell therapy in Parkinson's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(3): 343-360. e7. DOI: 10.1016/j.stem.2025.01.006.
- [137] Schweitzer JS, Song B, Herrington TM, et al. Personalized iPSC-Derived dopamine progenitor cells for Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1926-1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1915872.
- [138] Barbuti PA, Barker RA, Brundin P, et al. Recent advances in the development of stem-cell-derived dopaminergic neuronal transplant therapies for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(8): 1772-1780. DOI: 10.1002/mds.28628.
- [139] Sawamoto N, Doi D, Nakanishi E, et al. Phase I / II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease[J]. *Nature*, 2025, 641(8064): 971-977. DOI: 10.1038/s41586-025-08700-0.
- [140] Tabar V, Sarva H, Lozano AM, et al. Phase I trial of hES cell-derived dopaminergic neurons for Parkinson's disease[J]. *Nature*, 2025, 641(8064): 978-983. DOI: 10.1038/s41586-025-08845-y.
- [141] Jiang S, Wang H, Yang C, et al. Phase 1 study of safety and preliminary efficacy of intranasal transplantation of human neural stem cells (ANGE-S003) in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(12): 1102-1111. DOI: 10.1136/jnnp-2023-332921.
- [142] Winston G, Kharas N, Svenningsson P, et al. Gene therapy for Parkinson's disease: trials and technical advances[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(6): 548-556. DOI: 10.1016/S1474-4422(25)00125-5.
- [143] LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(4): 309-319. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70039-4.
- [144] Christine CW, Starr PA, Larson PS, et al. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 73(20): 1662-1669. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c29356.
- [145] Christine CW, Bankiewicz KS, Van Laar AD, et al. Magnetic resonance imaging-guided phase 1 trial of putaminal AADC gene therapy for Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5): 704-714. DOI: 10.1002/ana.25450.
- [146] Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9923): 1138-1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61939-X.
- [147] Palfi S, Gurruchaga JM, Lepetit H, et al. Long-term follow-up of a phase I / II study of proSavin, a lentiviral vector gene therapy for Parkinson's disease[J]. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2018, 29(3): 148-155. DOI: 10.1089/humc.2018.081.
- [148] Marks WJ, Ostrem JL, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5): 400-408. DOI: 10.1016/S1474-4422(8)70065-6.
- [149] Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12): 1164-1172. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70254-4.
- [150] Meng Y, Pople CB, Huang Y, et al. Putaminal recombinant glucocerebrosidase delivery with magnetic resonance-guided focused ultrasound in Parkinson's disease: a phase I study[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(10): 2134-2139. DOI: 10.1002/mds.29190.
- [151] Szunyogh S, Carroll E, Wade-Martins R. Recent developments in gene therapy for Parkinson's disease[J]. *Mol Ther*, 2026, 33(5): 2052-2064. DOI: 10.1016/j.jymthe.2025.03.030.
- [152] Schrag A, Hovris A, Morley D, et al. Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006, 12(1): 35-41. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2005.06.011.
- [153] Shin JY, Habermann B. Nursing research in caregivers of people with Parkinson's disease from 2011 to 2021: a scoping review[J]. *Appl Nurs Res*, 2022, 66: 151590. DOI: 10.1016/j.apnr.2022.151590.

· 启事 ·

本刊关于论文发表后撤稿的规定

一、撤稿的目的

纠正论文中的谬误。

二、撤稿的原因

(1)已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端(包括捏造数据和篡改数据)或者非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。(6)其他。

三、撤稿的流程

在保证撤稿声明内容完整、清晰的基础上,编辑部将和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方的利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,编辑部将尽快刊出撤稿声明。

