

· 综述 ·

帕金森病运动并发症的影响因素及预防研究进展

任红丹¹, 闫咏梅², 周粉峰²综述, 段筱妍²审校

1. 陕西中医药大学护理学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院

摘要: 长期使用左旋多巴治疗帕金森病可引起运动并发症, 严重损害患者的运动功能, 降低生活质量, 加剧功能残疾, 目前尚无有效处理方法。因此, 了解帕金森病运动并发症发生的影响因素和预防措施, 有助于降低发生风险, 提升患者生活质量。本文对帕金森病运动并发症的类型和发生机制, 左旋多巴剂量及疗程、发病年龄、幽门螺杆菌感染、高蛋白饮食等主要影响因素以及心理干预、低蛋白质饮食、康复锻炼和药物等预防措施研究进行综述, 为早期预防和控制帕金森病运动并发症提供参考。

关键词: 帕金森病; 运动并发症; 影响因素; 预防; 左旋多巴

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2021) 04-0364-05

The influencing factors and prevention progress of motor complications of Parkinson's disease

REN Hongdan*, YAN Yongmei, ZHOU Fenfeng, DUAN Xiaoyan

*College of Nursing, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China

Abstract: Long-term use of levodopa in the treatment of Parkinson's disease can cause motor complications, which seriously impair the patients' motor function, reduce the quality of life, and aggravate the functional disability. Since there has been no effective treatment for motor complications, clarifying the influencing factors and prevention methods are conducive to reducing the risk of incidence and improving the quality of life of the patients. This paper summarizes the types and mechanism of motor complications of Parkinson's disease, the influencing factors (levodopa dose, onset age, Helicobacter pylori infection and high protein diet) and preventive measures (psychological intervention, low protein diet, rehabilitation exercise and drugs), so as to provide reference for the prevention and control of the disease.

Keywords: Parkinson's disease; motor complications; influencing factors; prevention; levodopa

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种好发于中老年人群的神经系统变性疾病, 发病率随年龄增长而升高。目前全球 PD 患病率约 405/10 万, 预计至 2030 年我国患病人数将达到 494 万人, 约占全球患病人数的 50%^[1]。左旋多巴一直被公认为治疗 PD 的“金标准”, 能有效控制和改善患者运动症状。然而, 随着 PD 病程进展, 经过 2~5 年的治疗“蜜月期”, 左旋多巴的血药浓度会出现波动, 对多巴胺受体产生脉冲式刺激, 容易使 PD 患者出现运动并

症^[2-4]。使用左旋多巴治疗后, 每年约有 10% 的 PD 患者出现症状波动, 治疗 5 年以上的运动并发症发生率为 40%~50%, 治疗 10 年以上则高达 90%^[5]。运动并发症严重损害患者运动功能, 影响生活质量, 加重医疗负担, 加剧功能残疾。本文就 PD 运动并发症的类型、发生机制、影响因素及预防措施作综述, 为早期预防和控制运动并发症提供参考。

1 PD 运动并发症的定义及类型

PD 运动并发症是指随着 PD 病程进展和药物治疗出现的运动过多或运动过少现象, 主要包括症状波动和异动症 2 种类型。左旋多巴治疗 4 年以上出现症状波动的概率为 12%~60%, 出现异动症的概率为 8%~64%^[6]。

1.1 症状波动 (1) 疗效减退: 每次使用左旋多巴

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.04.008

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2019JM-504); 陕西中医药大学附属医院 2020 年度院级科研项目 (2020LCJD004);

作者简介: 任红丹, 硕士, 助教, 主要从事中西医脑病预防及控制工作

通信作者: 段筱妍, E-mail: 729957674@qq.com

后, 药物疗效持续时间缩短, 一般低于 4 h。(2) “开关”现象: 表现为突然不能活动和突然行动自如, 在几分钟至几十分钟内交替出现。(3) “开”期延迟: 使用左旋多巴后, 药物出现临床疗效的潜伏期延长。(4) 冻结现象: 表现为起步、转身、到达目的地时迟疑或突然的运动阻滞。

1.2 异动症 表现为头面部、四肢或躯干的自主舞蹈样或肌张力障碍样动作。(1) 剂峰异动: 患者脑内左旋多巴浓度达高峰时出现的异动症。(2) 双向异动: 出现在左旋多巴剂初和剂末, 即在药效起始和结束时发生。(3) 肌张力障碍: 主要表现为足或小腿痛性肌痉挛, 常见于晨起服药前。

2 PD 运动并发症的发生机制

PD 运动并发症的发生机制尚不完全清楚。现有研究认为, PD 的病理改变和外源左旋多巴非生理性给药方式是运动并发症发生的主要原因, 且后者可能占主导作用^[7]。随着 PD 病程进展, 中脑黑质多巴胺能神经元进行性丢失, 多巴胺储存能力及脑内多巴胺含量持续降低, 对外源性左旋多巴血药浓度的缓冲能力逐渐减弱。在此病理基础上, 外源左旋多巴药物间断性供给方式对多巴胺受体的“脉冲式”刺激逐渐增强, 纹状体直接和间接通路功能失衡, 导致突触后膜多巴胺受体表达水平和功能异常^[4]。此外, 谷氨酸能系统、5-羟色胺能系统、腺苷能系统、大麻素系统、肾上腺素能系统和阿片系统等非多巴胺能神经递质系统以直接或间接的方式影响多巴胺能受体信号传导通路的功能, 发生不同程度的异常激活或抑制, 共同引发皮质-基底节环路神经元放电模式、代谢物质等变化^[8], 从而诱发运动并发症。

3 PD 运动并发症的影响因素

3.1 大剂量左旋多巴及疗程长 大剂量的左旋多巴是 PD 运动并发症发生的危险因素^[9]。当等效左旋多巴日剂量 ≥ 400 mg 或累积剂量 > 609.75 g 时, 运动并发症发生率明显升高, 更易出现异动症^[7]。陈慧敏等^[10]采用分类决策树模型分析异动症的左旋多巴安全剂量, 发现 387.5 mg 为每日左旋多巴等效剂量的最佳分界点, 即潜在安全剂量。FAHN 等^[11]对早期 PD 患者启用 3 种不同剂量左旋多巴与安慰剂治疗 6 个月后, 发现大剂量组 (600 mg/d) 运动并发症发生率为 45%, 小剂量组 (150 mg/d、300 mg/d) 与安慰剂组运动并发症出现时间相近且发生率低于大剂量组。葛芳芳等^[12]报道左旋多巴平均剂量为 186.4 mg、

300 mg、423.3 mg 和 770.9 mg 时, 症状波动发生率分别为 8.7%、33.6%、40% 和 66%, 异动症发生率分别为 6.5%、12.3%、28% 和 57%, 提示左旋多巴使用剂量与运动并发症的发生率呈正相关。此外, 运动并发症发生率随使用左旋多巴治疗时间延长而升高, 通常使用左旋多巴 1 年、6 年和 9 年后, 运动并发症发生率约为 3%、41% 和 70%^[13]。车雁芳等^[14]研究显示左旋多巴疗程较长是 PD 患者发生运动并发症的危险因素。王琼等^[15]发现使用左旋多巴 5 年以内的 PD 患者症状波动和异动症发生率分别为 14.3% 和 7.4%, 而疗程超过 5 年的患者分别为 43.3% 和 27.8%, 表明左旋多巴疗程越长, PD 患者越容易出现运动并发症。

3.2 PD 发病年龄早 年轻 (<70 岁) PD 患者更易发生运动并发症^[6]。不同发病年龄 PD 患者 5 年后运动并发症发生率研究显示, 40 岁前发病, 几乎 100% 的患者会发生运动并发症, 而发病年龄在 40~59 岁、60~69 岁和 70 岁以后, 运动并发症发生率分别为 50%、25% 和 16%, 提示发病年龄越早, 运动并发症发生率越高, 可能年轻患者多巴胺释放类型及多巴胺能去神经支配等变化更易诱发运动并发症^[16]。通过电子扫描技术发现, 年轻患者体内多巴胺周转率高, 使多巴胺的合成、储存、释放出现不平衡, 导致突触间多巴胺浓度出现大幅波动, 引发运动并发症^[17]。此外, 有研究指出, 左旋多巴是公认的改善 PD 症状最有效的药物, PD 患者或早或晚都需要接受左旋多巴治疗^[18], 导致年轻患者使用左旋多巴时间相对较长, 累积剂量较大^[12]。

3.3 幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染 PD 患者的 Hp 感染率为 27%~70%, Hp 可能与 PD 的发病和治疗等有关^[19-20]。Hp 感染后能刺激迷走神经, 活化黑质小胶质细胞, 通过分泌的肿瘤坏死因子- α 及其抗体刺激细胞毒性 T 细胞表达, 促使黑质多巴胺能神经元变性, 导致 PD 的发生^[21]。Hp 不仅能诱发和加重 PD, 而且会破坏胃、十二指肠黏膜, 影响左旋多巴的吸收, 引发和加重运动并发症, 对症状波动的影响尤为明显, 可使左旋多巴“开”期时间缩短, 药物起效时间延长^[22]。研究显示, Hp 感染组运动并发症严重程度明显高于非感染组, 每日左旋多巴使用总剂量比非感染组多约 164.85 mg, 抗感染清除 Hp 后, Hp 感染组每日“开”期时间较治疗前延长了 2.17 h/d, “关”期减少约 1 h, 每次药物起效时间缩短了 0.39 h, 左旋多巴吸收率上升了 21%~54%^[23-24]。说明 Hp 感染后患者运动并发症程度加

重,每日左旋多巴使用剂量增多,而根除Hp后可改善运动并发症、延缓“开关”现象、提高药物吸收率,缩短药物起效时间。

3.4 高蛋白质饮食 在左旋多巴摄入量不变的前提下,高蛋白质饮食 [$>1.6\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 的PD患者体内长链中性氨基酸浓度升高,机体对左旋多巴的反应性减弱,症状加重^[25];而低蛋白和蛋白质再分配饮食(约占10%总能量)更适合晚期合并症状波动的患者,能有效改善症状,显著缩短“关”期且仅有轻微体重减轻^[26]。韩明等^[27]对34例晚期PD患者研究发现,经低蛋白质饮食($<40\text{ g/d}$)治疗3个月后,患者每日多巴制剂用量较治疗前减少了27%。因此,低蛋白饮食不仅有辅助多巴制剂治疗晚期PD患者的作用,还能通过适当减少多巴制剂用量,避免异动症的发生。此外,左旋多巴在肠道内与食物蛋白分解成的中性氨基酸可发生竞争性抑制,两者同服会影响左旋多巴吸收,降低药物疗效,因此患者宜在餐前1h或餐后1.5~2h使用左旋多巴^[28]。

4 PD运动并发症的预防措施

4.1 心理干预 PD患者常伴抑郁、焦虑和病耻感等负性情绪,易引起自杀,疾病死亡率上升,运动和认知障碍所致的并发症及残疾程度加重,生活质量下降^[29]。这些负性情绪的发生机制尚无定论,部分学者认为其与社会心理因素、脑病理性损害、患者自身对疾病的主观感受程度有关,约75%的PD患者存在负性情绪、运动并发症或二者并存,其中焦虑、抑郁的PD患者运动并发症发生率更高,且更易出现“开关”现象,关于两者的共存关系还有待进一步研究^[30]。韩秀丽等^[31]对116例PD合并抑郁症及认知功能障碍患者实施发现优势、寻找快乐、体味人生、编写自传和驱赶消极等积极心理干预方案8周后,干预组患者抑郁评分明显降低,蒙特利尔认知评估量表评分明显升高,表明干预措施激发了患者内在的积极潜能,疾病心因性反应明显改善,主动参与治疗,依从性明显提高,进而使非运动障碍得到缓解,抑郁症状减轻。牛咏玲^[32]采用音乐、积极暗示和工娱活动等心理干预措施,使PD患者的抑郁情绪得到明显缓解。

4.2 低蛋白质饮食 每日蛋白质总量控制在 $0.5\sim 0.8\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,且以蛋、鱼、虾和豆制品等优质蛋白质为主的低蛋白质饮食,可增强左旋多巴药效,改善PD症状。具体参考蛋白质再分配饮食(protein-redistribution diet, PRD)法调整PD患者三餐饮食种

类:早、中餐主要进食米饭、面条、面包等谷类食品及蔬菜、水果等低蛋白质食物,晚餐为肉类、蛋类和豆类等高蛋白质食物,但每日摄入蛋白质总量维持在低蛋白质饮食范围内。该方案可消除高蛋白质饮食引发的运动迟缓,明显延长“开”期时间,改善运动功能(缩短定距步行时间),降低残疾程度评分,并已获得多项研究证实^[25, 33]。使用美多巴治疗的PD患者经低蛋白质饮食干预后,药效提升,日常生活能力提高,表明低蛋白质饮食对PD患者预后有利影响^[34]。同时,曲晓丽等^[35]将85例PD患者随机分为2组,对照组实施常规护理,观察组在此基础上实施低蛋白质饮食及康复护理干预3个月,发现干预措施可有效改善患者焦虑、抑郁等不良情绪,并提高步行、书写和语言等运动能力。

4.3 康复锻炼 康复锻炼主要包括运动锻炼、物理疗法、作业疗法、语言训练和吞咽训练,还有太极拳、健身气功、音乐治疗、舞蹈等其他方式,可促进大脑分泌多巴胺,诱导神经保护,延缓PD发展,还可增强肌肉力量、耐力、柔韧性和平衡能力,推迟或减少运动并发症的发生^[36]。关红玲^[37]对60例PD患者进行干预,观察组经脸部、肢体和呼吸等多项康复训练后,震颤、强直等运动症状明显改善,总有效率为93.33%,明显高于对照组的63.33%。刘晓蕾等^[38]将41例PD患者随机分为2组,对照组给予神经内科基础药物治疗,观察组在此基础上实施健身气功干预,每周5次,每次60min,锻炼10周后,健身气功组Hoehn-Yahr分级量表评分、统一帕金森病评定量表-III评分、贝克焦虑量表评分、起立-走计时测试时间较治疗前呈降低趋势,两侧单脚闭目站立测试时间较治疗前延长,对照组治疗前后差异无统计学意义。宋彩平等^[39]给予30例PD患者康复锻炼结合推拿疗法2个月后,患者平衡和协调能力明显改善,肢体灵活性增强,运动症状改善总有效率达80%。康复锻炼在延缓PD进展和提升患者生活质量方面具有不可替代的作用,大部分患者可取得良好效果,但需要坚持训练,贯穿患者整个病程。

4.4 药物

4.4.1 多巴胺受体激动药 多巴胺受体激动药半衰期长,对多巴胺受体能产生持续刺激,吸收过程不受肠道食物蛋白质影响,可避免因长期使用左旋多巴对突触后膜多巴胺受体的脉冲式刺激,减少运动并发症的发生^[4]。有研究显示,早期PD患者使用多巴胺受体激动剂治疗组较左旋多巴治疗组减少87%的异动症风险^[40]。《中国帕金森病治疗指南(第三版)》^[41]

指出,年轻的早期 PD 患者更易出现左旋多巴诱发的运动并发症,推荐非麦角类多巴胺受体激动剂作为初始治疗的首选药物,其中以普拉克索应用较为广泛。美国罗彻斯特大学 PD 研究小组发现,301 例早期患者分别采用左旋多巴和普拉克索治疗 6 年后,普拉克索组运动并发症发生率(50%)明显低于左旋多巴组(68.41%)^[42]。在 92 例伴运动并发症的晚期 PD 患者研究中,对照组给予常规多巴制剂治疗,观察组在此基础上添加普拉克索,疗程结束后观察组在改善剂末现象、“开关”现象和异动症有效率方面分别高于对照组 23%、28% 和 37%,且药物不良反应较少,表明多巴制剂联合普拉克索可有效提高临床疗效,优于单用多巴制剂治疗^[43]。有研究显示,左旋多巴联合普拉克索能有效改善和减少运动并发症,每日延长“开”期时间 4.4 h,减少“关”期 1.7 h,左旋多巴使用剂量减少约 36%^[44]。

4.4.2 持续多巴胺刺激的给药方式 持续多巴胺刺激(continuous dopaminergic stimulation, CDS)通过优化药代动力学和药效学过程,模拟对多巴胺受体的生理刺激方式,在治疗 PD 的同时,还能有效降低运动并发症风险。目前,CDS 临床应用药物主要有左旋多巴-卡比多巴口服胶囊(IPX066)、左旋多巴吸入粉剂(CVT-301)、持续肠道微量泵输注左旋多巴-卡比多巴凝胶(LCIG)及皮下泵入阿朴吗啡等^[4]。其中,肠道输注和皮下泵入的给药方式不受胃排空能力及肠道食物等因素干扰,微量泵控制给药过程,保证持续平稳给药,可最大程度地保障药效发挥^[18]。欧盟和美国现已使用 LCIG 治疗中晚期 PD 患者,研究表明 LCIG 可稳定地给予患者个体化剂量,维持适量、持续的左旋多巴血药浓度,明显减轻运动并发症的严重程度,延长“开”期时间,提高治疗效果,但 LCIG 治疗需经皮内镜胃造口术放置空肠置管,适用于病程晚期且不宜口服药物治疗的患者^[45]。LCIG 可使 90% 以上的 PD 患者症状缓解,生活质量改善,运动并发症发生率降低,不良反应减少,主要表现为微量泵控装置和手术相关性感染或炎症反应^[46]。

5 结论

运动并发症在 PD 患者后期治疗过程中普遍发生,其影响因素涉及多个方面,且尚无有效处理方法,应尽早预防。治疗时应结合 PD 患者年龄、病程、伴发疾病、饮食习惯和经济条件等,从心理疏导、控制蛋白质摄入、适度康复锻炼、合理用药方面综合管控,制订个体化的预防方案,以有效延缓疾病

进展,降低运动并发症的发生风险。虽然大剂量的左旋多巴是诱发 PD 运动并发症的危险因素,但是左旋多巴依然是改善 PD 症状的最佳药物,建议采用小剂量或根据患者病情添加多巴胺受体激动药,提供持续多巴胺能刺激的给药方式,缓慢加量,平稳减量,在保证疗效的同时尽可能减少运动并发症的发生,降低其危害,提升患者生活质量。

目前,PD 运动并发症的发生机制尚未完全阐明,PD 病程、发病年龄、Hp 感染与 PD 运动并发症的内在联系,以及预防运动并发症的新药研发等课题仍需深入的研究与探索。此外,关于 PD 运动并发症的研究结果存在地区差异、样本数少、研究周期短等问题,因此医学科研人员未来需开展更多大样本、长期观察的临床研究,提出适合我国国情的 PD 运动并发症防治方案。

参考文献

- [1] DORSEY E R, CONSTANTINESCU R, THOMPSON J P, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [J]. *Neurology*, 2007, 68 (5): 384-386.
- [2] 陈彪. 左旋多巴在帕金森病治疗中的地位及进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25 (5): 546-550.
- [3] 刘振国, 戚辰. 帕金森病运动并发症及其治疗策略 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89 (35): 2516-2519.
- [4] 刘振国, 万赢, 张煜. 帕金森病运动并发症干预策略与思考 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50 (9): 641-645.
- [5] 龙武, 杨期明, 蒋柏菊, 等. 普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效观察 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40 (2): 118-122.
- [6] 陈生弟, 蒋天放. 应重视帕金森病早期诊断和运动并发症的防治 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13 (7): 551-554.
- [7] 陈生弟. 帕金森病运动并发症的防治策略 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35 (4): 343-346.
- [8] 熊念, 孙圣刚. 帕金森病运动并发症发生机制的研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13 (8): 656-662.
- [9] HESS B. Renal stone clinic survey: calcium stone formers' self-declared understanding of and adherence to physician's recommendations [J]. *Urolithiasis*, 2017, 45 (3): 363-370.
- [10] 陈慧敏, 李芳菲, 邵丽妍, 等. 帕金森病异动症危险因素及左旋多巴安全剂量的数据驱动分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19 (8): 789-792.
- [11] FAHN S, OAKES D, SHOULSON I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (24): 2498-2508.
- [12] 葛芳芳, 张振馨. 小剂量左旋多巴启动治疗早期帕金森病的研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21 (2): 178-181.
- [13] LIU Z G. Understanding and treatment of the motor complications of Parkinson's disease [J]. *J Clin Intern Med*, 2011, 28

- (12): 800-803.
- [14] 车雁芳, 蔡春生, 曾明旋, 等. 帕金森病患者异动症及症状波动发生情况及其影响因素研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (3): 23-26.
- [15] 王琼, 韩丁, 陈彤, 等. 帕金森运动并发症的调查分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (4): 390-392.
- [16] KU S, GLASS G A. Age of Parkinson ' s disease onset as a predictor for the development of dyskinesia [J]. *Mov Disord*, 2010, 25 (9): 1177-1182.
- [17] 肖一峰. 帕金森运动并发症危险因素回顾性研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [18] 万赢, 刘振国. 帕金森病运动并发症的防治与思考 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13 (8): 663-666.
- [19] 蔡春生, 车雁芳, 曾明旋, 等. 根除幽门螺杆菌对帕金森病疗效及运动功能的影响 [J]. 广东医科大学学报, 2017, 35 (3): 225-227.
- [20] CAMCI G, OGUZ S. Association between Parkinson ' s disease and *Helicobacter pylori* [J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12 (2): 147-150.
- [21] BLAECHE C, SMET A, FLAHOU B, et al. Significantly higher frequency of *Helicobacter suis* in patients with idiopathic parkinsonism than in control patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38 (6): 1347-1353.
- [22] 林菲菲, 黄建平, 朱文宗, 等. 幽门螺旋杆菌感染对帕金森病的影响 [J]. 中国临床神经科学, 2016, 24 (5): 562-567.
- [23] 刘欣, 刘娜, 娄凡, 等. 幽门螺杆菌感染对帕金森病临床症状的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25 (2): 206-209.
- [24] 张超, 叶军强, 李勇昂, 等. Hp 感染对帕金森病患者运动水平的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (5): 1149-1152.
- [25] 王璐茜, 王涛. 重视帕金森病的蛋白质饮食管理 [J]. 实用老年医学, 2015, 29 (12): 983-985.
- [26] 刘宋云, 熊念, 王涛. 与帕金森病预防和治疗相关的饮食研究 [J]. 中华神经科杂志, 2013, 46 (10): 63-66.
- [27] 韩明, 刘保群. 低蛋白饮食对帕金森病患者多巴制剂治疗的影响 [J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23 (5): 383.
- [28] 韩伟, 张小青, 郭艳丹, 等. 帕金森病的防治与护理进展 [J]. 解放军预防医学杂志, 2015, 33 (1): 100-102.
- [29] 李天凤. 老年抑郁症患者的心理护理研究 [C] // 全国第六次护理专业学术会议, 2018.
- [30] 王大力, 孙正芹, 敦昌平, 等. 帕金森病焦虑与运动并发症关系的研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30 (5): 337-340.
- [31] 韩秀丽, 胡雪玲, 张婉萍, 等. 积极心理护理干预对帕金森病合并抑郁和认知功能障碍患者的临床效果 [J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43 (6): 1141-1144.
- [32] 牛咏玲. 优质护理缓解老年帕金森病人抑郁情绪的效果分析 [J]. 护理研究, 2019, 33 (10): 1796-1798.
- [33] 张亚普, 尹安春, 姜迎君. 帕金森病病人的饮食及其相关并发症护理的研究进展 [J]. 护理研究, 2016, 30 (9): 3085-3087.
- [34] 范怀敏, 孟德秀. 低蛋白饮食对美多巴治疗帕金森病患者疗效及日常生活能力的影响 [J]. 临床合理用药, 2019, 12 (6): 39-40.
- [35] 曲晓丽, 苗睿. 老年帕金森病患者的饮食及康复护理要点 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13 (7): 225-227.
- [36] 邵明. 帕金森病的康复锻炼 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39 (9): 758-761.
- [37] 关红玲. 帕金森病患者的康复护理效果探析 [J]. 中国卫生标准管理, 2018, 8 (13): 164-166.
- [38] 刘晓蕾, 万志荣, 商梦晴, 等. 健身气功锻炼对帕金森病患者的疗效观察 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24 (1): 34-37.
- [39] 宋彩平, 朱肖鸿. 康复锻炼结合推拿治疗帕金森病 30 例疗效观察 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48 (2): 102.
- [40] CHONDROGIORGIO M, TATSONI A, REICHMANN H, et al. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson ' s disease and potential risk factors for dyskinesia: a meta-analysis of levodopa-controlled trials [J]. *Eur J Neural*, 2014, 21 (3): 433-440.
- [41] 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.
- [42] Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66 (5): 563-570.
- [43] 龙武, 杨期明, 蒋柏菊, 等. 普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效观察 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40 (2): 118-122.
- [44] 肖桂荣, 孙新芳, 吴承龙, 等. 普拉克索治疗帕金森病晚期运动并发症及抑郁的临床研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21 (3): 221-222.
- [45] WIRDEFELDT K, ODIN P, NYHOLM D. Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson ' s disease: a systematic review [J]. *CNS Drugs*, 2016, 30 (4): 381-404.
- [46] NYHOLM D. Duodopa[®] treatment for advanced Parkinson ' s disease: a review of efficacy and safety [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (7): 916-929.

收稿日期: 2020-09-28 修回日期: 2020-12-15 本文编辑: 徐文璐