

帕金森病患者疼痛非药物干预措施的研究进展

李思琴¹综述, 杨 蓉²审校

摘要: 疼痛是帕金森病(PD)患者常见的非运动症状之一,起病早、发病率高、疼痛类型复杂,严重降低患者生活质量。本文基于PD患者疼痛的相关概念及国内外研究现状,综述缓解患者疼痛的常见非药物干预措施及其机制,以期为后期制定疼痛管理方案提供参考依据。

关键词: 帕金森病; 疼痛; 非药物干预措施; 研究进展

中图分类号:R741.05;R742.5 文献标识码:A

Research advances in non-pharmaceutical interventions for pain in patients with Parkinson disease LI Siqin, YANG Rong. (Department of Liver Surgery, Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Pain is one of the common non-motor symptoms in patients with Parkinson disease and is characterized by early onset, a high incidence rate, and diverse types of discomfort, which seriously affects the quality of life of patients. Based on the related concepts of pain in Parkinson disease and the current status of research in China, this article reviews the commonly used non-pharmaceutical interventions for alleviating pain in patients and their mechanisms, in order to provide a basis for developing pain management regimens.

Key words: Parkinson disease; Pain; Non-pharmaceutical interventions; Research advances

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的慢性神经系统变性疾病,常伴有一种或多种运动症状与非运动症状,其非运动症状发生早、患病率高且复杂多变。疼痛是PD最常见的非运动症状之一,可以在疾病发展阶段的任何时间出现,并且通常在诊断之前就已经存在,其疼痛的病因和表型是复杂、多变的,随疾病发展而变化,同时镇痛相关治疗加重了患者及其家庭经济负担,严重影响患者后期生活质量^[1,2]。Qian等^[3]对我国社交媒体平台关于PD症状发帖的内容汇总结果显示最常见症状是震颤(54.5%)、其次为疼痛(22.9%)。然而目前临主要关注焦虑、抑郁、疲劳、睡眠障碍等非运动症状,对PD患者相关疼痛认识及管理欠佳^[1]。疼痛作为第五大生命体征,正确评估疼痛来源、性质、频率等特点,区分是否与PD直接相关,有利于临床医生制定针对性诊疗计划。目前对于PD患者疼痛的治疗主要以药物治疗为主,包括与PD相关的药物,多巴胺能药物,以及阿片类和非阿片类镇痛药等,对疼痛的治疗需要综合的干预措施(药物、非药物方法联合应用)以减轻疼痛,促进生活质量的提高。本文基于PD疼痛相关概念及现状,综述目前临床上的非药物干预措施,以期为制定减少PD患者疼痛管理方案提供参考。

1 PD 疼痛的相关概念

持续3个月以上的慢性疼痛是PD患者常见的非运动症状之一,一般与PD直接相关,主要是通过

低多巴胺能刺激从而增加疼痛处理皮质结构的激活和减少下行疼痛抑制,其疼痛的频率随着疾病的持续时间而增加,并且在疾病多个阶段均存在,严重影响患者日常生活、睡眠及生活质量。由于缺乏诊断PD患者疼痛的金标准,加之对疼痛发生、发展机制尚不清晰,因而临床关于PD疼痛的分类标准及标准定义尚未统一。1986年Quinn等^[4]首次提出PD疼痛分类分为与PD相关的疼痛、与PD无关的疼痛;2010年Ford^[5]总结了临床常见的5种不同的疼痛形式(肌肉骨骼性疼痛、肌张力障碍性疼痛、中枢性疼痛、神经根性或神经性疼痛和静坐不能或原发性疼痛);已成为目前研究与临床实践中常用的疼痛分类。Wasner等^[6]研究整合Nègre-Pagès等^[7]的研究成果,并考虑了疼痛持续时间、频率、加重因素、与PD发病位置、运动并发症的影响(肌张力障碍、开关现象等)、抗PD药物等多种因素影响,综合PD疼痛的治疗方法,将其分为伤害性疼痛(包括骨骼肌肉疼痛、内脏痛、皮肤痛)、神经痛(神经根疼痛、中枢神经疼痛)、其他类型的疼痛(如PD确诊前的疼痛、与不宁腿综合征、静坐不能相关的疼痛、与焦虑、抑郁等相关的疼痛等)。疼痛作为影响PD患者生活质量的非

收稿日期:2023-09-20;修订日期:2024-01-11

基金项目:四川省科技厅应用基础项目(2022NSFSC0645)

作者单位:(1. 四川大学华西医院普外科肝脏外科,四川成都610041;

2. 四川大学华西医院神经内科,四川成都610041)

通信作者:杨 蓉,E-mail:hxyangrong2004@126.com

运动症状之一,在临床实践中一般难以区分PD相关疼痛或非PD相关疼痛,尤其是在老年人群中。多数研究对PD患者疼痛体验的描述词语为持续“灼热”“瘙痒”“刺痛”“疼痛”,少数研究提及疼痛为电灼。

2 国内外研究现状

英国最大帕金森疼痛研究对68家中心共1 957例早期及中期PD患者疼痛调查显示85%患者报告疼痛,其中42%患者为中度至重度疼痛;主要疼痛亚型为肌肉骨骼疼痛(66%)与神经性疼痛(34%)^[8]。Naisby等^[9]对154例早期PD患者为期6年的纵向研究显示,29%~45%的患者在每个时间点均报告了疼痛,且疼痛类型与频率随着时间变化而变化。在西班牙,PD疼痛的患病率约为82%,且79.2%与PD直接相关,高于法国患病率(61.8%)^[6,10]。Lin等^[11]对华东地区200例患者调查显示,53%的PD患者报告有疼痛,疼痛类型肌肉疼痛,神经根性疼痛,中枢神经性疼痛分别为69.8%、22.6%、20.8%;就合并疼痛种类而言,一种、二种、三种疼痛类型的比例分别为76%、21.7%、1.9%。Wen等^[12]对7省42家中心共901例PD患者调查显示29.2%患有PD相关疼痛。总的来看,国内外PD患者疼痛患病率高、疼痛部位及疼痛类型多。国外的研究对象主要集中在早期PD患者,且研究设计类型多样,其研究内容主要聚焦在PD疼痛部位、亚型、严重程度上。国内对PD患者的疼痛相关研究多以单中心、小样本研究为主,研究对象多为普通PD患者,未严格纳排以比较不同疾病阶段疼痛的特点,缺乏前瞻性、多中心、大样本、多环境的纵向研究。对PD患者疼痛的评估与诊断多局限于是否疼痛,对疼痛具体亚型、严重程度及持续时间、变化轨迹等特征展开进一步的研究较少。

3 非药物干预方法及机制

3.1 运动疗法 大量研究证实运动疗法是改善PD患者运动症状与非运动症状的康复方法之一,临床研究中常用的运动疗法包括有氧运动、力量运动、水上太极拳等柔韧性训练^[13-15]。Allen等^[15]提出,运动可能通过增加大脑神经营养因子、突触强度和血管生成来促进神经可塑性和神经恢复,从而有助于改善疼痛的中枢处理。此外运动可以激活多巴胺能和非多巴胺能疼痛抑制途径,运动过程中释放的神经递质具有镇痛作用,可能有助于调节PD患者的疼痛体验^[13-15]。Fjeld等^[16]证实体育活动能减轻疼痛,可能与运动促进C反应蛋白、白细胞介素6等促炎蛋白水平升高,且剧烈运动后痛觉敏感性降低等因素有关。Yu等^[17]指出适当的力量训练可改善肌肉骨骼无力,引起相关神经肌肉系统的适应性变化,如太极拳可将平衡、灵活性和神经肌肉协调训练相结合,促进患者症状的改变。欧洲物理治疗指南建

议将不同类型的运动作为疼痛管理计划的组成部分;早期开始的规律锻炼已被证明是有益的,运动疗法应伴随整个PD病程^[18]。

在探索运动干预改善PD症状的过程中,水上运动已成为一种重要的治疗策略,并显示出一些独特的优势。水上运动是指在水环境进行的一种锻炼或康复训练和治疗的方法,主要利用水的浮力减轻双下肢的负荷和地面反作用力对关节的影响提高足部的稳定性和行走能力。PD患者可在水中进行身体放松、保持伸展的状态,并进行缓慢而连续的运动,达到训练肌肉力量、肢体控制力和协调性、缓解非运动症状、改善运动功能等多种目的^[19,20]。一项RCT^[21]纳入30例PD患者,对照组、试验组分别在水里与陆地上进行体育锻炼,干预10周后结果显示对照组VAS评分有所改善,在水中进行的体育锻炼如太极拳等有助于改善PD患者疼痛感知、平衡维持和功能独立性。一项针对PD患者运动锻炼的系统评价和网络荟萃分析^[22]结果显示,水上训练、步态平衡或功能训练和多领域训练均对帕金森运动体征的严重程度有积极影响,其中舞蹈[平均差(MD)-10.32;(95%CI -15.54~-4.96);高可信度]、体育锻炼引起疼痛或跌倒等不良事件发生的证据非常不确定(极低信度)。美国物理治疗协会2022版指南指出,相比陆地运动及平衡训练,水上运动更能有效改善PD患者的非运动症状及生活质量^[23]。但是运动干预持续时间尚无统一标准,目前多数研究证据支持每周进行2~3次、总时间为16~30 h、持续5~10周的平衡运动训练会减少姿势控制相关损伤、改善肢体活动能力、提高患者平衡信心和生活质量。综上,陆上和水上运动干预对PD患者疼痛的缓解是互补和有利的,可在水下环境和陆地环境进行连续多模式综合干预。

3.2 音乐镇痛干预 慢性疼痛患者高患病率、高经济负担和难治性以及阿片类药物依赖危机引起了研究者对非药物干预的关注。在各种非药物干预中,音乐干预价格低廉、副作用少,被广泛用于疼痛医学与慢性疼痛的舒缓。心理学认为音乐干预可以分散人们对不愉快感觉的注意力、减少对疼痛或焦虑的感知、舒缓心理负性情绪和缓解疼痛;神经机制理论提出音乐的旋律和节奏通过影响边缘系统和下丘脑从而减少儿茶酚胺的分泌来影响自主神经系统调节和痛觉。Zhou等^[24]首次揭示了声音镇痛的神经学机制,动物模型研究结果显示与周围环境的声音水平相比,悦耳的古典音乐、不和谐的音乐,以及白噪声这3种类型的声音强度增加5 dB是缓解疼痛的决定性因素。在小鼠模型中,声音的镇痛作用取决于相对于环境噪声的低信噪比,声音强度增加5 dB

会抑制疼痛的感官识别,在环境水平上重复应用5 dB的声音可促进长时间的镇痛效果,抑制持续的疼痛和炎症超敏反应。此外音乐干预可促进高内啡肽分泌,降低血压、心率、呼吸频率、耗氧量和血浆乳酸水平,从而有助于缓解疼痛^[25,26]。

Du等^[27]对37例18~65岁疼痛患者进行随机对照研究,对照组接受常规护理,干预组接受睡前30 min音乐干预(8~150 Hz, 50~70 dB),并在常规护理基础上增加7 d;使用疼痛视觉模拟量表和心率变异性作为音乐干预前后的主观和客观生理指标,结果显示与对照组相比,干预组慢性疼痛患者的VAS评分显著降低。Cochen等^[28]对45例PD患者接受了为期1个月的户外步态音乐康复治疗,干预时间为30 min/d,5 d/周。该研究采用可穿戴传感器与智能手机应用程序相结合,为患者提供个性化的音乐刺激,使音乐节奏适应患者的步态节奏,结果显示干预后患者自我报告的疼痛程度减轻。但在音乐干预中需要根据个人机体状况进行动态调整,范围从更被动的方式(如听音乐)到主动高要求的音乐活动。

以音乐为基础的康复可以应用于多种康复环境,音乐活动的多感官特性以及音乐诱导情绪和调节情绪的能力在康复过程中可增加患者的参与度、积极性和幸福感。在基于音乐的康复中,可根据患者需求选择面对面干预和远程干预。音乐是一种高度个体化的体验,受到许多听觉认知、审美、情感,在干预中需要考虑个体差异;除常规音乐干预外音乐还可结合针灸或电针刺激进行联合干预。一项RCT结果显示,与接受常规振动针的患者相比,使用音乐振动针能更有效降低慢性疼痛患者的疼痛强度,增加其对疼痛的耐受强度^[29]。学者Grau-Sánchez等^[30]指出目前音乐干预在临床、家庭及社区环境中实施面临许多挑战,如缺乏储备专业知识和接受正规的临床音乐培训的音乐治疗师;在实施音乐治疗的过程中医生、护士、康复师认知、态度及接受度不一,制定的音乐干预措施不一定契合目标人群等。一项系统评价^[31]指出目前音乐干预主要运用于改善PD患者的运动症状如步行速度、步幅等,在非运动症状中治疗效果证据有限,主要用于改善负性情绪和认知功能,而对于评估疼痛的干预效果需要大样本、高质量研究。

3.3 认知行为疗法 认知行为疗法主要利用大脑、思想、身体和行为之间的相互作用来改善机体健康,常见的干预方法包括基于冥想的计划、促进正念意识、放松练习(如引导想象、渐进式肌肉放松)等。神经生物学模型表明正念冥想可中断疼痛感相关的大脑区域和自我感知相关的大脑区域之间的交流,主要影响注意力调节、情绪调节、自我观察和自

我意识,从而减轻疼痛。目前正念冥想在医学领域主要用于减少慢性病患者焦虑、疼痛、睡眠障碍等方面,并且国内外均报道了其良好效果,但具体镇痛效果与冥想训练水平有关^[32]。*PAIN*最新研究^[33]等纳入40例热灼痛患者随机分为两组,试验组予以四次单独的20 min正念训练课程,对照组则为有声读物,经干预后正念组报告的疼痛强度降低了32%,疼痛的不愉快感降低了33%。对于PD患者,正念冥想更多的与远程康复、重复经颅磁刺激、脑深部电刺激术等联合使用,以缓解非运动症状,减轻患者负性情绪,提高生活质量,对疼痛单一指标的干预效果评价研究较少^[34]。

3.4 非侵入性脑刺激 神经康复研究越来越关注非侵入性脑刺激(noninvasive brain stimulation, NIBS)作为PD运动症状替代疗法的疗效,主要包括重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激方法,其治疗的主要机制为神经元的可塑性^[35]。非侵入性脑刺激通过直接增加皮质兴奋性和纹状体的活动,从而调节内部苍白球的抑制性冲动,增强患者的运动能力表现,缓解PD症状,在实际运用于研究中多以重复经颅磁刺激为主^[36]。一项单中心和双盲试验中52例患有PD和肌肉骨骼疼痛的患者被随机分配到2组,分别接受5次20 Hz重复经颅磁刺激或初级运动皮质假刺激,结果显示重复经颅磁刺激组在数字评定量表疼痛评分、运动症状评分和总体疾病严重程度评分方面表现出显著改善^[37]。但目前使用重复经颅磁刺激的临床试验研究中,样本量较小,且试验参数复杂多变,临床应用中主要关注患者运动功能改善等指标,对疼痛这一维度关注较少。

3.5 大脑深部电刺激术 大脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)主要采用立体定向手术,将电极置入患者大脑的深部核团等神经组织以传递高频电刺激,增加其神经的兴奋性以改善症状。DBS具有安全、微创、可调控、维持效果较长等特点,目前临床主要选择苍白球和丘脑底核作为刺激部位^[38]。Jung等^[39]研究纳入24例接受丘脑底核深部脑刺激治疗的PD患者,基线时疼痛的身体部位数量为21个,手术后8年减少到11个,且疼痛严重程度不断降低,其镇痛效果在8年的长期随访后仍然存在。周永等^[40]对43例中晚期PD患者行脑底核-脑深部刺激术,开机6个月时,95.3%患者疼痛症状减轻,VAS显著低于术前,疼痛评分平均改善为66.1%。一项系统评价纳入26项研究,经随机效应模型估计结果显示DBS治疗特发性PD疼痛的效应量为1.31(95%CI 0.84~1.79),经苍白球和丘脑底核深部脑刺激对PD患者疼痛控制有积极影响,但需要进一步地研究来确定从DBS治疗中获益的PD患者亚型及疼

痛的类型^[41]。

3.6 传统中医治疗 传统中医治疗如针灸、按摩、推拿、汤剂等因具有简便经济、安全有效等特点,在中医基础理论的指导下,中医在治疗PD患者非运动症状与运动症状方面已取得一定的研究成果;如李筱媛等^[42]使用火针疗法配合普通针刺有效缓解PD患者疼痛;刘辉等^[43]对96例伴发疼痛的帕金森病患者随机分为两组,试验组使用大定风珠加减联合西药治疗进行干预,连续治疗4周后结果显示试验组疼痛评分明显降低,且氧化应激指标水平明显低于治疗前及对照组。许丽^[44]纳入60例PD患者,随机分为两组,对照组予以单纯药物治疗,试验组予以通督调神针刺法联合相同药物治疗进行干预,每周治疗6次,治疗时间为4周,分别在治疗后第2周末、第4周末对患者进行疼痛评估,RCT结果显示针刺法联合药物治疗PD疼痛临床效果更好,试验组与对照组疼痛的有效治疗率分别为86.67%、60%,且($P<0.05$)。此外日本一项病例对照研究^[45]结果显示传统日式按摩疗法(Anma)联合药物可有效改善PD患者的肌肉疼痛。一项Meta纳入12项研究,结果显示PD患者常见的非运动症状如睡眠障碍、疼痛、疲劳、焦虑和抑郁症状已被证明可以通过不同的按摩技术得到改善,包括经典的深层治疗按摩、传统日本按摩(Anma)、泰式按摩、神经肌肉疗法和中国传统推拿^[46]。但对于传统民间疗法治疗PD患者疼痛的样本量较少,证据有限,在实施干预的过程中不仅要关注其短期效果,更要追踪其长期疗效,迫切需要更多标准化和规范化的随机对照试验。

3.7 远程医疗 远程医疗是指医疗保健者通过远程设备为患者提供疾病的诊断、监测、治疗和预防、康复和健康教育等多项医疗保健服务。远程医疗的开展提供了一种新途径来获得临床康复医学服务,特别是对于距离或行动不便的人,可促进医疗保健、治疗计划的实施。在使用信息和通信技术的数字医疗基础上,远程康复系统和虚拟现实技术可在传统医疗卫生环境之外为患者提供相关卫生治疗支持。随着远程医疗系统技术的不断发展,远程医疗现已成为管理PD患者的可行选择,与传统康复相比增加了医疗资源的可及性,受环境限制更少,还能节省时间与成本^[47,48]。研究证实在多学科环境中进行定期体育锻炼和适当训练可以改善PD患者的运动功能、姿势控制、平衡和力量,但PD治疗的成功不仅取决于治疗质量,还取决于干预的时机、频率和持续时间^[48]。Vellata等^[49]系统评价结果显示远程康复系统在改善PD患者的临床和非临床方面(平衡和步态、言语和声音、生活质量、患者满意度)是积极有效的。Galea等^[50]提出在实施远程医疗的之前需要增

强医疗保健提供者对患者及其文化、家庭、疾病等相关背景的了解;与患者及其家庭共同商量建立共同的康复目标设定和行动计划。目前在PD患者的管理中引入了具有基于锻炼的计算机活动和视频监控的虚拟现实(VR)系统,VR应用程序允许患者通过多模态感官反馈进入模拟环境,进行运动、认知功能的锻炼。除VR外还有视频会议系统可促进PD患者运动锻炼,强化干预效果,且使用方法更简单、成本更低。尽管远程医疗和虚拟现实技术现在已被广泛接受作为在物理治疗领域提供健康专业服务的模式之一,并且已经制定了标准、指南和政策,但关于使用远程医疗和作为PD患者的康复和疼痛的工具的研究很少。除远程医疗外,虚拟现实技术目前在慢性疼痛患者中应用较多,尤其在肿瘤科、儿科、产科、骨科,且镇痛效果较好,主要通过分散患者注意力,但其镇痛机制还需进一步研究。但目前远程医疗作为一种新的途径,为达到最佳镇痛效果,在临床研究实践中主要与运动干预、正念冥想等措施联合使用,协同促进PD患者疼痛的缓解^[51]。

3.8 其他方法 Roman等^[52]提出神经免疫和肠道菌群失调可能会导致PD疼痛,关注益生菌在消化、疼痛和情绪障碍管理中的应用已有动物和人体试验的证据,主要通过调节胃肠道微生态平衡,减轻慢性炎症反应,抑制氧化应激损伤和促进神经营养因子的表达等几种机制缓解PD患者的运动与非运动症状。肠道微生物群通过栖息在胃肠道中,在营养物质和药物的代谢、免疫调节和病原体防御中发挥重要作用。肠道微生物群与中枢神经系统之间的双向相互作用,这一机制已成为PD治疗的新靶点,但对于PD患者疼痛治疗临床转化不足^[53,54]。越来越多的证据支持食物和营养素作为预防和减轻慢性疼痛的潜在方法,Ω-3脂肪酸补充剂可减轻一般肌肉骨骼疼痛、运动诱发性疼痛、骨关节炎疼痛等类型的疼痛。西班牙一项队列研究结果显示研究显示较高的鱼类消费与疼痛发生率降低相关(25 g/d, 95%CI 0.50~0.94)^[55]。总之,益生菌、营养素对PD疼痛的干预机制还需要进一步地探索,目前主要在动物模型中有一些证据,需要高质量大样本的研究以确定具体的服用类型、剂量、干预时间等,以促进安全性和有效性。

4 小 结

疼痛是PD患者非运动症状之一,表现复杂,诊治困难,严重影响患者生活质量。Hurt等^[56]对358例PD患者横断面调查结果显示高达72%患者未报告令其生活痛苦的非运动症状,29.8%患者未向医疗保健提供者报告不明原因的疼痛,其不主动报告其非运动症状的常见因素有接受该症状作为日常生

活的一部分,不将其与PD相联系,或认为没有有效的治疗方法。因此,临床医生与专科护士在对患者非运动症状的评估与治疗中需加强PD患者疼痛的重视,引导患者自主报告疼痛。目前临幊上针对PD患者的疼痛管理侧重于药物治疗,优化与多巴胺能供应不足或多巴胺敏感的中枢性疼痛相关的多巴胺能治疗,但由于疼痛表型及影响因素复杂多变,单一的药物治疗镇痛效果有限,需要联合非药物干预措施。针对PD疼痛的非药物治疗主要包括音乐疗法、运动疗法、大脑深部电刺激术、非侵入性电刺激、传统中医疗法等。在临幊实践需要根据患者疼痛类型及部位结合患者意愿选择适合的方法,基于循证联合多学科团队对患者进行科学、有效干预,提高患者生活质量。

伦理学声明:本研究方案经四川大学华西医院生物医学伦理委员会审批[批号:2022年审(1491号)],患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李思琴负责撰写论文;杨蓉负责论文设计,拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Mostofi A, Morgante F, Edwards MJ, et al. Pain in Parkinson's disease and the role of the subthalamic nucleus [J]. *Brain*, 2021, 144 (5):1342-1350.
- [2] Skogar O, Fall PA, Hallgren G, et al. Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and health-related quality of life [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8: 435-442.
- [3] Qian Y, Zhang Y, He X, et al. Findings in Chinese patients with Parkinson's disease: a content analysis from the SML study [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 615743.
- [4] Quinn NP, Lang AE, Koller WC, et al. Painful Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 1986, 327(8494): 1366-1369.
- [5] Ford B. Pain in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurosci*, 1998, 5(2): 63-72.
- [6] Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease: many syndromes under one umbrella [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8 (5) : 284-294.
- [7] Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(10): 1361-1369.
- [8] Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Iliya L, et al. A detailed clinical study of pain in 1 957 participants with early/moderate Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 56: 27-32.
- [9] Naishy J, Lawson RA, Galna B, et al. Trajectories of pain over 6 years in early Parkinson's disease: icicle-PD [J]. *J Neurol*, 2021, 268(12): 4759-4767.
- [10] Camacho-Conde JA, Campos-Arillo VM. The phenomenology of pain in Parkinson's disease [J]. *Korean J Pain*, 2020, 33 (1) : 90-96.
- [11] Lin XJ, Yu N, Lin XG, et al. A clinical survey of pain in Parkinson's disease in Eastern China [J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(2): 283-289.
- [12] Wen HB, Zhang ZX, Wang H, et al. Epidemiology and clinical phenomenology for Parkinson's disease with pain and fatigue [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (Suppl 1): S222-S225.
- [13] Buhmann C, Kassubek J, Jost WH. Management of pain in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(s1): S37-S48.
- [14] Qureshi AR, Jamal MK, Rahman E, et al. Non-pharmacological therapies for pain management in Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 144(2): 115-131.
- [15] Allen NE, Moloney N, van Vliet V, et al. The rationale for exercise in the management of pain in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5(2): 229-239.
- [16] Fjeld MK, Årnes AP, Engdahl B, et al. Consistent pattern between physical activity measures and chronic pain levels: the Tromsø Study 2015 to 2016 [J]. *Pain*, 2023, 164(4): 838-847.
- [17] Yu WY, Yang QH, Wang XQ. The mechanism of exercise for pain management in Parkinson's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1039302.
- [18] Domingos J, Keus SHJ, Dean J, et al. The European physiotherapy guideline for Parkinson's disease: implications for neurologists [J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(4): 499-502.
- [19] Volpe D, Pavan D, Morris M, et al. Underwater gait analysis in Parkinson's disease [J]. *Gait Posture*, 2017, 52: 87-94.
- [20] Dai S, Yuan H, Wang J, et al. Effects of aquatic exercise on the improvement of lower-extremity motor function and quality of life in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1066718.
- [21] Pérez Cruz S. Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, 53(6): 825-832.
- [22] Ernst M, Folkerts AK, Gollan R, et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 1 (1) : CD013856.
- [23] Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, et al. Physical therapist management of Parkinson disease: A clinical practice guideline from the American Physical Therapy Association [J]. *Phys Ther*, 2022, 102(4):pzab302.
- [24] Zhou W, Ye C, Wang H, et al. Sound induces analgesia through corticothalamic circuits [J]. *Science*, 2022, 377(6602):198-204.
- [25] Loewy J. Underlying music mechanisms influencing the neurology of pain: an integrative model [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(10): 1317.
- [26] Hole J, Hirsch M, Ball E, et al. Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2015, 386(10004): 1659-1671.
- [27] Du J, Shi P, Fang F, et al. Effect of music intervention on subjective scores, heart rate variability, and prefrontal hemodynamics in patients with chronic pain [J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16:

- 1057290.
- [28] Cochen De Cock V, Dotov D, Damm L, et al. BeatWalk: personalized music-based gait rehabilitation in Parkinson's disease [J]. *Front Psychol*, 2021, 12: 655121.
- [29] Weber A, Busbridge S, Governo R. Evaluation of the efficacy of musical vibroacupuncture in pain relief: a randomized controlled pilot study [J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(8): 1475-1482.
- [30] Grau-Sánchez J, Jamey K, Paraskevopoulos E, et al. Putting music to trial: consensus on key methodological challenges investigating music-based rehabilitation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1518(1): 12-24.
- [31] Lee H, Ko B. Effects of music-based interventions on motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(2): 1046.
- [32] 刘颖, 宁宁. 正念干预在慢性疼痛护理中的应用进展 [J]. *护理研究*, 2019, 33(15): 2647-2650.
- [33] Riegner G, Posey G, Oliva V, et al. Disentangling self from pain: mindfulness meditation-induced pain relief is driven by thalamic-default mode network decoupling [J]. *Pain*, 2023, 164(2): 280-291.
- [34] 张星星, 周晨, 段宏为, 等. 认知行为疗法减轻帕金森病患者抑郁或焦虑的Meta分析 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(17): 2084-2090.
- [35] Zhang X, Jing F, Liu YA, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on walking and balance ability in Parkinson's patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 14: 1065126.
- [36] 欧阳桂兰, 明慧, 赖燕蔚, 等. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病相关神经病理性疼痛的临床研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2022, 42(8): 805-808.
- [37] Li J, Mi TM, Zhu BF, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex relieves musculoskeletal pain in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 80: 113-119.
- [38] 刘金龙, 李继平, 张宇清. 脑深部电刺激术治疗帕金森病冻结步态研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(12): 759-764.
- [39] Jung YJ, Kim HJ, Jeon BS, et al. An 8-year follow-up on the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on pain in parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(5): 504-510.
- [40] 周永, 陈锐, 支中文, 等. 丘脑底核-脑深部刺激术治疗帕金森病相关疼痛的疗效分析 [J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(5): 538-542.
- [41] Flouty O, Yamamoto K, Germann J, et al. Idiopathic Parkinson's disease and chronic pain in the era of deep brain stimulation: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurosurg*, 2022, 137(6): 1821-1830.
- [42] 李筱媛, 王洪娟, 尹爱兵. 火针疗法配合普通针刺治疗帕金森病伴发疼痛患者3例的效果研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(3): 329-331.
- [43] 刘辉, 刘美香, 耿海威, 等. 大定风珠加减联合西药治疗伴发疼痛的帕金森患者疗效及作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13): 183-189.
- [44] 许丽. 通督调神针刺法联合左旋多巴治疗帕金森病疼痛的疗效观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [45] Donoyama N, Ohkoshi N. Effects of traditional Japanese massage therapy on various symptoms in patients with Parkinson's disease: a case-series study [J]. *J Altern Complement Med*, 2012, 18(3): 294-299.
- [46] Kang Z, Xing H, Lin Q, et al. Effectiveness of therapeutic massage for improving motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 915232.
- [47] 伍永强, 罗云, 钟燕彪, 等. 远程康复在脑卒中患者中的应用与进展 [J]. *赣南医学院学报*, 2022, 42(12): 1293-1298, 1316.
- [48] 孙康明, 季红, 宋菲菲, 等. 远程医疗在帕金森病病人中的应用研究进展 [J]. *护理研究*, 2023, 37(5): 860-864.
- [49] Vellata C, Belli S, Balsamo F, et al. Effectiveness of telerehabilitation on motor impairments, non-motor symptoms and compliance in patients with Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 627999.
- [50] Galea MD. Telemedicine in rehabilitation [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2019, 30(2): 473-483.
- [51] 裴菊红, 王瑞, 杨婷, 等. 虚拟现实技术在慢性疼痛患者中的应用进展 [J]. *中国护理管理*, 2021, 21(1): 102-105.
- [52] Roman P, Abalo R, Marco EM, et al. Probiotics in digestive, emotional, and pain-related disorders [J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(2 and 3-Spec Issue): 103-119.
- [53] Roversi K, Callai-Silva N, Roversi K, et al. Neuro-immunity and gut dysbiosis drive Parkinson's disease-induced pain [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 759679.
- [54] 于洁, 李琪, 赵飞燕. 肠道菌群成为帕金森病治疗的新靶点 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(21): 1-8.
- [55] Carballo-Casla A, García-Esquinas E, Banegas JR, et al. Fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and risk of pain: the Seniors-ENRICA-1 cohort [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(11): 2587-2595.
- [56] Hurt CS, Rixon L, Chaudhuri KR, et al. Barriers to reporting non-motor symptoms to health-care providers in people with Parkinson's [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 64: 220-225.

引证本文: 李思琴, 杨蓉. 帕金森病患者疼痛非药物干预措施的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(1): 77-82.