

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2110003

中西医结合治疗早期帕金森病专家共识(2021)

上海市中医药学会神经科分会

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的中枢神经系统变性疾病,患者自确诊后平均期望寿命长达 17 年,故而制定长期治疗策略十分必要,而且 PD 早期疾病进展迅速,目前尚没有一种治疗方法或药物有充分证据证明可以延缓疾病的进展,故早期 PD 的规范化治疗更为重要。中医药为目前治疗早期 PD 应用最多的疗法之一,近期临床研究已经表明中西医结合治疗早期 PD 具有增效减毒和神经保护作用。上海市中医药学会神经科分会组织国内中西医帕金森病领域专家,形成中西医结合治疗早期帕金森病专家共识,以期为临床医生对早期帕金森病的临床诊疗提供参考。

【关键词】 帕金森病;早期;颤证;中西医结合;诊断与治疗;专家共识

Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of early-stage Parkinson's disease (2021)

Neurology Branch, Shanghai Association of Chinese Medicine

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a degenerative disease of the central nervous system that commonly affects the middle-aged and elderly people. It is necessary to develop a long-term treatment strategy as patients diagnosed with PD have an average life expectancy of 17 years. Moreover, PD progresses rapidly in the early stage, and no sufficient evidence has been provided to prove that there is a single treatment or drug that can slow down the progression. Therefore, it is more significant to standardize the treatment of early-stage PD. Traditional Chinese medicine (TCM) is one of the most frequently used therapies for early-stage PD, and recent clinical studies have confirmed the efficacy enhancing, toxicity reducing and neuroprotective effects of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of early PD. The Neurology Branch of the Shanghai Association of Chinese Medicine invited Chinese experts in the field of Chinese and western medicine for the treatment of Parkinson's disease to reach an expert consensus on the integrated traditional Chinese and western medicine treatment of early-stage Parkinson's disease for the purpose of providing reference for clinicians in the clinical treatment of early-stage Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease; early stage; tremor syndrome; integrated traditional Chinese and western medicine; diagnosis and treatment; expert consensus

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的中枢神经系统变性疾病,临床上主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高及姿势平衡障碍等。流行病学调查发现,65 岁以上人群的本病发病率高达 1.7%,并呈现出一定的年轻化趋势,我国平均每年新发 PD 患者达到 10 万之众,严重影响着中老年人的生命健康和生活质量^[1]。PD 患者自确诊后平均期望寿命长达 17 年,这一事实足以强调制定长期治疗策略的必要性^[2]。流行病学研究证实在 PD 早期,疾病进展迅速,但目前尚无一种治疗方法或药物有充分证据证明可以在早期延缓疾病的进展^[3-4]。PD 可属于中医学“震颤”“振掉”“颤振”的范畴,其病理性质主要归为本虚标实,本虚为肝肾阴虚、气血不足,标实为痰、瘀、风、毒等闭

阻脑窍^[5-6]。中医药为目前治疗早期 PD 应用最多的疗法之一,近期临床研究已经证实中西医结合治疗早期 PD 具有增效减毒^[7-10]和神经保护作用^[11-12],可望使西医抗 PD 药物剂量增加及延长联合用药的时程,从而延缓疾病的进展。

1 共识制订方法

在循证医学原则指导下,参考中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制订的《中国帕金森病治疗指南(第三版)》^[13]、2011 年欧洲神经科学协会联盟的帕金森病指南(早期版)^[14]、2013 年欧洲神经科学协会联盟和国际运动障碍协会制定的帕金森病治疗管理推荐^[15],同时参考国际帕金森病及运动障碍协会 2018 年及 2019 年运动症状和非运动症状治疗循证指南^[4,16],在分析评价早期 PD 中西医结合诊治临床研究证据基础上,我们充分考虑中西医结合治疗的现状和

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2017YFC1310300);上海市申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12018131)

经验,兼顾疗效、风险、经济因素以及临床可操作性,在线上和线上进行多次讨论和修改,形成《早期帕金森病中西医结合诊疗专家共识》(下简称本共识)。本共识属阶段性专家意见,今后将视本领域国内外学术发展情况作进一步的完善。

2 中西医结合诊断

建议采用辨病与辨证相结合的诊断方式。首先根据西医诊断标准确定早期PD的诊断,在此基础上运用中医辨证方法,确定辨证分型。

2.1 早期PD的诊断

2.1.1 PD的诊断 符合国际运动障碍协会2015年的PD诊断指南^[17]或《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[18]确诊的原发性PD。

2.1.2 早期PD的诊断 目前通常有两种分类标准,一种以Hoehn-Yahr 1~2.5级^[18]定义为早期;另一种以出现运动并发症以前为早期。根据大多数临床文献和本共识专家委员会的意见,本共识以Hoehn-Yahr 1~2.5级定义为早期PD。

2.2 中医辨证分型 参考《中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)》^[19]判断患者的中医辨证分型。①痰热风动证:神呆懒动,形体稍胖,活动缓慢,胸脘痞满,小便短赤,大便秘结,舌质红或暗红,舌苔黄或黄腻,脉象细数或弦滑。②血瘀动风证:表情呆板,面色晦暗,震颤幅度大,肢体拘痉,步态慌张,或精神障碍,发甲焦枯,舌质紫暗或夹瘀斑,舌苔薄白或白腻,脉象弦滑。③气血两虚证:神呆懒言,面色㿠白,震颤程度重,活动减少,行走不稳,气短乏力,自汗、动则尤甚,舌质淡,舌苔薄白或白腻,脉象细无力或沉细。④肝肾不足证:表情呆板,震颤幅度大,急躁时颤振加重,或肢体拘痉,活动笨拙,肢体协调差,或智力减退,形体消瘦,头晕耳鸣,失眠多梦,或盗汗,腰酸腿笨,小便频数,大便秘结,舌体瘦小,舌质暗红,舌苔少或剥苔或微黄,脉象细弦或细数。

3 中西医结合治疗

3.1 早期PD治疗目的 单用中医药或中西医疗法合用,力求达到疗效最佳、维持时间更长且运动并发症发生率最低的目标。

3.2 中西医结合治疗原则 中医药在PD的治疗中有着一定的疗效和优势,能够缓解患者的运动及非运动症状,提高生活及工作能力,改善生活质量,延缓疾病进展;与西药联合使用,还可以提高疗效,减少药物不良反应^[20-27]。基于中医药多途径、多靶点干预PD的作用^[28],建议运动症状轻微,尚不影响正常生活和工作的早期PD患者,以中医药治疗为主;如果疾病症状控制不满意,并影响患者的工作生活,基于中医药增效减毒

作用,建议中西医疗法合用。如此,既遵循循证医学的证据,也强调个体化特点,综合考虑患者的疾病特点(是以震颤为主,还是以强直少动为主)、发病年龄、有无共病、就业状况、药物可能的副作用、患者的意愿、经济承受能力等因素选择治疗方案,尽可能避免、推迟或减少药物的副作用和运动并发症^[13,29]。

3.3 中西医结合治疗策略 PD早期,坚持运动十分重要,虽然目前并不清楚哪种运动更好,但力量训练与有氧运动均很重要,太极拳、五禽戏等中医运动疗法均可选择^[30-31]。应鼓励患者继续参加工作和社会活动,并坚持以日常体育锻炼为主,合理调整生活作息和饮食,保持精神放松、健康睡眠及正常二便。

中医药可用于PD的治疗全程,是针对早期PD的主要治疗方法。对于疾病症状控制不满意,并影响工作生活的患者,在中医药治疗的基础上,可根据“剂量滴定”原则合理使用抗PD西药,以小剂量药物治疗达到临床满意的效果。

不管选择哪种西药作为起始治疗,首先需要明确治疗目的,在循证医学证据的基础上遵循个体化原则。发病年龄≤70岁的患者,在不伴有智能减退的情况下,可按需选择:①非麦角类多巴胺受体(DR)激动剂;②单胺氧化酶(MAO)-B抑制剂;③金刚烷胺;④复方左旋多巴;⑤抗胆碱药。发病年龄>70岁的患者或伴有智能减退的患者,一般首选复方左旋多巴治疗;随着症状的加重,疗效减退时可添加DR激动剂、MAO-B抑制剂或儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂治疗,尽量不应用抗胆碱药物。

告知患者治疗并不能完全缓解所有的症状和体征,除了左旋多巴,大多数PD药物起效都需数周甚至几个月,需逐渐滴定剂量直至有效,可避免突然撤药引发潜在的恶性综合征或急性运动不能^[32]。所有药物都有副作用,有些很轻微且呈一过性,如左旋多巴引起的恶心;有些则比较严重,如体位性低血压、幻觉、睡眠障碍和冲动控制障碍。很多PD患者会有合并疾病,且需要服药,PD药物与其他药物间的交互作用并不常见,但有时联合用药也会导致副作用,比如联合降压药使用易导致低血压。

PD治疗并没有统一的模式,有时需反复调整,才能找到疗效满意且副作用较小的方案。

4 中药治疗方法

辨证论治(不同证型选用不同方药)或辨病与辨证相结合(一方统领,随证加减)是中药治疗早期PD的主要方法。中医学认为,本病基本病机为本虚标实,虚为肝肾亏虚、气血亏虚,实为风、火、痰、瘀。辨证论治是基本原则,在此基础上,抓住疾病的核心病机,使用专

方专药(如滋补肝肾类中药)也可取得良好效果^[33]。要方不离法,法随机转,灵活变通,不必拘泥于一方一药。迄今,早期PD的中医治疗仍缺乏高质量的临床研究证据,临床分型尚不统一^[34],故本共识的中药治疗均基于中医理论及临床经验,推荐策略以中医经典方剂为参照。

(1)痰热风动证。治则治法:清热化痰,平肝熄风。推荐方药:黄连温胆汤(黄连、竹茹、枳实、半夏、橘红、生姜、茯苓)合羚角钩藤汤(羚羊角片、钩藤、桑叶、生地黄、菊花、生白芍、川贝母、炙甘草)。

(2)血瘀动风证。治则治法:活血通络,平肝熄风。推荐方药:血府逐瘀汤(当归、生地黄、桃仁、红花、枳壳、赤芍、柴胡、甘草、桔梗、川芎、牛膝)。

(3)气血两虚证。治则治法:益气养血,平肝熄风。推荐方药:八珍汤(当归、川芎、生白芍、熟地黄、人参、炒白术、茯苓)合天麻钩藤饮(天麻、钩藤、石决明、山栀、黄芩、川牛膝、杜仲、益母草、桑寄生、夜交藤、朱茯神、炙甘草)。

(4)肝肾不足证。治则治法:滋补肝肾,平肝熄风。推荐方药:大定风珠(生白芍、阿胶、生龟甲、干地黄、火麻仁、五味子、生牡蛎、麦冬、鸡子黄、鳖甲、炙甘草)。

5 针灸疗法

针灸治疗以督脉、大肠经、胆经等经脉为主;以太冲、百会、合谷、风池等穴位为主穴;头针头穴可选用舞蹈震颤控制区、运动区等;辨证取穴可选用丰隆、气海、三阴交、阴陵泉、足三里等穴位^[35-36],配合电针疗法和温针灸疗法疗效更好^[37-38]。

6 西药选择

6.1 MAO-B 抑制剂 MAO-B 抑制剂主要有司来吉兰和雷沙吉兰,虽然疗效较弱,但可作为症状轻微患者的起始治疗药物^[39]。司来吉兰的用法为每次 2.5~5.0 mg,每日 2 次,在早晨、中午服用,勿在傍晚或晚上应用,以免引起失眠;雷沙吉兰的用量为每次 1 mg,每日 1 次,早晨服用,胃溃疡者慎用,其优势是每日 1 次服用方便、副作用小,只要不超量使用,无需无酪胺饮食或禁用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药(SSIRs)或三环类抗抑郁药(TCAs)。

6.2 DR 激动剂 DR 激动剂疗效不及左旋多巴,但起始治疗选择 DR 激动剂,会减少之后左旋多巴的用量,有可能会降低大量应用左旋多巴所致运动波动的风险,虽然这种延期应用左旋多巴的获益会随着疾病进展而消失^[40]。其副作用有些较轻,如足踝水肿、增重。虽然在早期 PD 患者中并不常见,但部分老年人使用后可出现幻觉;同时还需要关注日间嗜睡和冲动控制障碍的副作用。对于失眠或存在睡眠障碍疾病(比如睡

眠呼吸暂停和白天困倦)的患者,应避免应用 DR 激动剂。应用 DR 激动剂的 PD 患者中 15%~20% 会出现冲动控制障碍^[41-42],应告知患者和照料者这种可能。如果过去或当前存在冲动控制障碍(吸烟、喝酒等),需避免使用 DR 激动剂。

DR 激动剂有多种剂型,包括短效(3 次/d)剂型、长效(1 次/d)剂型,还有每日 1 次的透皮贴剂罗替高汀。DR 激动剂起始治疗时需逐渐滴定至治疗剂量。目前国内上市多年的非麦角类 DR 激动剂有:①吡贝地尔(缓释剂):初始剂量为每次 50 mg,每日 1 次,或每次 25 mg,每日 2 次,第 2 周增至每次 50 mg,每日 2 次,有效剂量为 150 mg/d,分 3 次口服,最大剂量不超过 250 mg/d。②普拉克索有 2 种剂型(常释剂和缓释剂),常释剂的用法为初始剂量每次 0.125 mg,每日 2~3 次,每周增加 0.125 mg,一般有效剂量为 0.50~0.75 mg,每日 3 次,最大剂量不超过 4.5 mg/d;缓释剂的用法为每日剂量与常释剂相同,但为每日 1 次服用。③罗匹尼罗:初始剂量为每次 0.25 mg,每日 3 次,每周增加 0.75 mg 至每日 3 mg,一般有效剂量为每日 3~9 mg,分 3 次服用,最大日剂量为 24 mg。④罗替高汀:初始剂量每次 2 mg,每日 1 次,每周增加 2 mg,一般有效剂量为每日 6~8 mg。

6.3 复方左旋多巴(苄丝肼左旋多巴、卡比多巴左旋多巴) 以往认为应尽量延迟使用左旋多巴,因左旋多巴会加速黑质神经元的死亡,进而会导致疗效减退,并出现运动波动和异动症,而现有证据提示早期应用小剂量(≤ 400 mg/d)左旋多巴并不会增加异动症的发生^[43-44]。左旋多巴作为起始治疗药物时,可应用苄丝肼左旋多巴、卡比多巴左旋多巴(25/100)的速释剂型,初始用量为每次 62.5~125.0 mg,每日 2~3 次,根据病情而逐渐增加剂量至疗效满意及不出现副作用的适宜剂量后维持,最好在空腹时服用(餐前 1 h 或餐后 1.5 h)。持续的多巴胺能刺激可能会减少症状波动,缓释剂型也可考虑用于起始治疗,只需每日服药 2 次,但缓释剂型的疗效不及速释左旋多巴(只达到约 30%),并且其疗效常不好预期。左旋多巴一般耐受性好,恶心是最常见的副作用,但通常轻微且短暂,少数患者会严重且持续,这时可考虑随餐服用,或联合应用止吐药多潘立酮。此外,左旋多巴可降低血压,所以需注意筛查体位性低血压患者。

6.4 抗胆碱药 抗胆碱药通常被认为更适用于治疗震颤,但应避免用于老年人,狭角型青光眼及前列腺肥大患者禁用。此类药物的副作用包括意识模糊、记忆减退、视物模糊、便秘、口干和尿潴留^[4]。常用药物为苯海索,剂量为每次 1~2 mg,每日 3 次。

6.5 金刚烷胺 金刚烷胺的剂量为每次 50~100 mg,每日 2~3 次,末次应在下午 4 时前服用。金刚烷胺的

作用与抗胆碱药类似但副作用较小,对少动、强直、震颤均有改善作用。它可致网状青斑和足踝水肿,但不会带来不良后果。肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病者慎用,哺乳期妇女禁用。

7 非运动症状的治疗

7.1 早期 PD 非运动症状的特点 PD 非运动症状(non-motor symptom, NMS)涉及许多类型,主要包括感觉障碍、精神障碍、自主神经功能障碍和睡眠障碍,93.83% 的早期 PD 患者至少出现 1 项 NMS,以嗅觉异常、便秘、近期记忆力下降、注意力下降、睡眠障碍、抑郁/焦虑的发生率最高,且非运动症状的发生数与 Hoehn-Yahr 分期呈正相关^[45-49]。

7.2 中西医结合治疗 PD-NMS 的优势 中西医结合治疗 PD-NMS 在减少帕金森非运动症状问卷(NMS-Quest)及帕金森非运动症状量表(NMSS)评分方面优于单纯抗 PD 西药治疗,在减轻帕金森病综合评分量表(UPDRS) II 评分和改善帕金森患者生活质量问卷(PDQ-39)评分方面同样优于单纯抗 PD 西药治疗^[50]。在中医药临床疗效评价方面,对总有效率、中医证候积分、多种非运动症状量表评分以及不良反应等指标的改善,均具有一定的优势^[51]。

7.3 中西医结合治疗 PD-NMS 的策略 ①PD-NMS 的治疗不能独立于 PD 治疗之外,必须在 PD 整体治疗基础上进行辨证论治;②建议采用辨证与辨病相结合的治疗原则,结合现代中药药理学研究结论,选择对症治疗药物;③建议以疗效、安全性和卫生经济学为标准,选择中药和/或西药治疗。

7.3.1 睡眠障碍 PD 睡眠障碍包括失眠、觉醒障碍、快速眼动睡眠行为障碍(RBD)、睡眠相关运动障碍、睡眠相关呼吸障碍 5 种类型^[52],而失眠是最常见的一种,占 68.8%~82.4%^[53]。中西医结合治疗可有效改善 PD 患者的睡眠状况,且安全性佳^[54]。

(1)辨证论治:①心脾两虚者,不易入睡,梦多易醒,心悸健忘,饮食无味;治疗方药可在前述中药治疗方案基础上加用归脾丸(党参、白术、黄芪、甘草、当归、茯苓、远志、酸枣仁、龙眼肉、木香、大枣)。②心肾不交者,心烦不寐,头晕耳鸣,烦热盗汗;治疗方药可在前述中药治疗方案基础上加用交泰丸(黄连、肉桂)或百合知母汤(知母、百合)。③肝郁血虚者,多醒早醒,胸胁胀满,易怒急躁,善叹息;治疗方药可在前述中药治疗方案基础上加用酸枣仁汤(酸枣仁、甘草、知母、茯苓、川芎)。具体可参考《帕金森病睡眠障碍中西医结合管理专家共识》^[55]。

(2)辨病用药:可根据中药药理研究成果,选用合欢皮、夜交藤、酸枣仁;如有胆小易惊或刚欲入睡即惊

醒者,可选用重镇安神的珍珠母、龙骨等。

(3)如服用中药不便或疗效不满意者,可短期选用短效镇静安眠药。对 RBD 患者可睡前给予氯硝西泮,一般 0.5 mg 即可奏效。

7.3.2 便秘 (1)辨证论治:①(肾)气虚者,无便意,或虽有便意,但排便费力;治疗方药为在前述早期 PD 中药治疗方案基础上重用黄芪,加用济川煎(当归、熟地黄、牛膝、乌药、肉桂、桃仁)。②阴(血)虚者,大便干燥,状如羊屎;治疗方药可在前述中药治疗方案基础上加用增液承气汤(玄参、麦冬、生地黄、大黄、芒硝)。③气滞者,腹胀明显,大便黏滞不爽;治疗方药可在前述中药治疗方案基础上加用四磨汤(乌药、党参、沉香、槟榔),也可加用枳壳、枳实、厚朴之类。具体可参考《帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊治专家共识》^[56]。

(2)辨病用药:便秘轻者可加用种仁类通便中药(火麻仁、苦杏仁、柏子仁、桃仁、郁李仁、瓜蒌仁、紫苏子),较严重者可加用泻火通便中药(大黄、番泻叶、芦荟),更甚者可用大承气汤(大黄、厚朴、枳实、芒硝)口服或灌肠以“急下存阴”。此类中药药效峻猛,恐伤正,宜中病辄止。

(3)如服用中药不便者,也可使用渗透性泻药(聚乙二醇、乳果糖等),溶剂型泻药(聚卡波非钙、甲基纤维素等),刺激性泻药(比沙可啶),促动力药(多潘立酮、普芦卡必利等)。

7.3.3 精神障碍 早期 PD 最常见的精神障碍包括抑郁和(或)焦虑。中医药对于 PD 抑郁的治疗有明显优势,可根据不同患者的不同体质进行辨证治疗,患者依从性与耐受性较好^[57-58]。

(1)辨证论治:中医治疗 PD 伴抑郁多以疏肝解郁、活血化瘀、祛痰开窍、补益肝肾、滋阴养血、熄风化痰之法,临床方药常用逍遥散、柴胡疏肝散、丹栀逍遥散、四物汤、杞菊地黄丸等。

(2)辨病用药:抑郁为主,可选用玫瑰花、郁金、香附等;焦虑明显,可用知母百合汤(知母、百合)和栀子豉汤(山栀、淡豆豉)。

(3)如服用中药不便或疗效不满意者,可应用 SSIRs,也可应用 DR 激动剂。尤其是普拉克索既可以改善运动症状,也可改善抑郁症状。劳拉西泮和地西泮缓解易激惹状态十分有效。

专家共识执笔:袁灿兴 刘振国

参与共识讨论的专家名单(按姓氏汉语拼音排序):

蔡定芳 复旦大学附属中山医院

陈志刚 北京中医药大学东方医院

李文涛 上海市中医医院
刘 军 上海交通大学医学院附属瑞金医院
刘卫国 南京脑科医院
刘振国 上海交通大学医学院附属新华医院
陆征宇 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院

医院

王 枫 上海市第七人民医院
王 健 长春中医药大学附属医院
王宇卉 上海市浦南医院
王长德 上海市中西医结合医院
闫咏梅 陕西中医药大学附属医院
杨东东 成都中医药大学附属医院(四川省中医院)
杨文明 安徽中医药大学第一附属医院
叶 青 上海中医药大学附属龙华医院
袁灿兴 上海中医药大学附属龙华医院
赵 杨 南京市中医院
朱旭莹 上海中医药大学附属曙光医院

(利益冲突说明:所有参与本共识制定的专家均声明不存在利益冲突)

参考文献:

- [1] ZHANG Z X, ROMAN G C, HONG Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai [J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 595-597.
- [2] SCHAPIRA A H V. Treatment options in the modern management of Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(8): 1083-1088.
- [3] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560.
- [4] FOX S H, KATZENSCHLAGER R, LIM S Y, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(Suppl 3): S2-S41.
- [5] 吴勉华,王新月. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:441-447.
- [6] 顾超,袁灿兴. 帕金森病的中医证型分布和用药规律探析[J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(7): 12-14.
- [7] KLEINMAN M, FRANK S. Epidemiology and clinical diagnosis of Parkinson disease[J]. *PET Clinics*, 2013, 8(4): 447-458.
- [8] LANGE R, ERBGUTH F. Parkinson's disease in the elderly[J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2017, 50(6): 547-559.
- [9] WEI W, CHEN H Y, FAN W, et al. Chinese medicine for idiopathic Parkinson's disease: A meta analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(1): 55-61.
- [10] BARONE P, ANTONINI A, COLOSIMO C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(11): 1641-1649.
- [11] LI S, DONG J, CHENG C, et al. Therapies for Parkinson's diseases: alternatives to current pharmacological interventions [J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(11): 1279-1299.
- [12] CHUA K K, WONG A, CHAN K W, et al. A randomized controlled trial of Chinese medicine on nonmotor symptoms in Parkinson's disease[J/OL]. *Parkinsons Dis*, 2017 [2021-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630780/>.
- [13] 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.
- [14] SEPPI K, WEINTRAUB D, COELHO M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(Suppl 3): S42-S80.
- [15] FERREIRA J J, KATZENSCHLAGER R, BLOEM B R, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 20(1): 5-15.
- [16] SEPPI K, RAY C 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.
- [17] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [18] 刘军. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- [19] 中华全国中医学会老年医学会. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)[J]. *北京中医学院学报*, 1992, 15(4): 39-41.
- [20] 余瑾,刘凤斌. 帕金森病的生存质量研究和中医药疗效评价[J]. *中国康复理论与实践*, 2006, 12(7): 641-642.
- [21] 李敏,杨明会,刘毅. 补肾活血颗粒改善帕金森病患者生活质量的随机安慰剂对照临床研究[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(3): 310-317.
- [22] 沈伟,袁灿兴. 滋补肝肾为主治疗帕金森病的疗效观察[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(6): 21-22.
- [23] 蔡丽,刘毅,李文涛,等. 止颤汤联合西药治疗帕金森病43例随机双盲对照研究[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(11): 33-35.
- [24] 周洋,王德刚,陆征宇,等. 补肾养肝熄风法治疗肝肾阴虚型帕金森病30例[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 432(5): 929-931.
- [25] 王庆庆,彭伟. 中医药治疗帕金森病研究概况[J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(4): 37-39.
- [26] 郭雨驰,季昭臣,黎敬波. 基于复杂网络分析中医药治疗帕金森病用药规律[J]. *中医杂志*, 2018, 59(24): 77-82.
- [27] 韦一佛,陈路,高燕洁,等. 应用帕金森病中医生存质量量表评价滋肾益髓方辅助治疗帕金森病髓海不足证临床疗效[J]. *中医杂志*, 2018, 59(8): 672-676.
- [28] 梁建庆,何建成. 帕金森病中医证候物质基础的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(5): 1065-1067.
- [29] FERESHTEHNEJAD S M, ROMENETS S R, ANANG J B, et al. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(8): 863-873.
- [30] 汪亚群,谢慧森,江霞,等. 帕金森病康复操佐治早期帕金森病患者运动症状的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(6): 2012-2014.
- [31] 张文召,杨朴,何玉秀. 太极拳对早期帕金森病平衡能力和运动能力的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(3): 281-282.
- [32] BROCK P, FISHER J M, HAND A, et al. Highlighting the goals for Parkinson's care: commentary on NICE Guidelines for Parkinson's in Adults(NG71)[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(3): 323-326.

- [33] 张令霖,连新福,徐敏,等. 滋补肝肾类方联合西药治疗帕金森病临床疗效的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(18): 2737-2743.
- [34] 徐栋,黄世敬,袁永娥. 中医药治疗帕金森病临床研究进展[J]. 河北中医, 2019, 41(11): 1743-1747.
- [35] 任泓宇,王兴兴,郑禹. 针灸治疗帕金森病选穴规律的探讨[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(1): 70-72.
- [36] 钱浩,吴强,何伟,等. 头电针治疗帕金森病疗效研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 296-298.
- [37] 邓聪,老锦雄,李子勇. 督脉温针灸为主治疗帕金森病对运动功能和嗅觉障碍的影响[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(5): 601-602.
- [38] 赵耀,刘萍,王媚. 温针灸法配合功能训练治疗帕金森病吞咽功能障碍疗效观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(7): 61-63.
- [39] ALBORGHETTI M, NICOLETTI F. Different generations of type-B monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease: from bench to bedside[J]. Curr Neuroparmacol, 2019, 17(9): 861-873.
- [40] CHOU K L, STACY M, SIMUNI T, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018(51): 9-16.
- [41] RABINAK C A, NIRENBERG M J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease [J]. Arch Neurol, 2010, 67(1): 58-63.
- [42] PONDAL M, MARRAS C, MIYASAKI J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(2): 130-135.
- [43] ESPAY A J, LANG A E. Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when clinical trials misinform clinical practice[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(6): 633-634.
- [44] GRAY R, IVES N, RICK C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial[J]. Lancet, 2014, 384(9949): 1196-1205.
- [45] DUCAN G W, KHOO T K, YARNALL A J, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms[J]. Mov Disord, 2014, 29(2): 195-202.
- [46] 李静,陈为安,张旭,等. 早期与中晚期帕金森病患者非运动症状的比较研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(34): 4201-4204.
- [47] BREEN K C, DRUTYTE G. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the patient's perspective [J]. J Neural Transm, 2013, 120(4): 531-535.
- [48] 徐辉,刘卫国. 早期初诊帕金森病患者非运动症状的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(3): 192-194.
- [49] 董青,王智樱,李焰生. 影响帕金森病非运动症状发生的主要因素[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 28(8): 1026-1028.
- [50] 田浩林,田金洲,倪敬年,等. 中西医结合治疗帕金森病非运动症状的系统评价与 Meta 分析[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(2): 147-154.
- [51] 袁晓蕾,叶青,袁灿兴,等. 滋肾平颤颗粒治疗帕金森病非运动症状临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(9): 25-29.
- [52] 冯斌,石正洪,栗静,等. 帕金森病相关睡眠障碍的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(2): 221-224.
- [53] ALATRISTE-BOOTH V, RODRIGUEZ-VIOLANTE M, CAMACHO-ORDONEZ A, et al. Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson disease: a polysomnographic study [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2015, 73(3): 241-245.
- [54] 许玉珉,黑赏艳,章时杰,等. 中西医结合治疗帕金森病睡眠障碍随机对照试验的 Meta 分析[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(3): 540-548.
- [55] 干静,刘毅,刘军,等. 帕金森病睡眠障碍中西医结合管理专家共识[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(3): 1-6.
- [56] 帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊治专家共识写作组. 帕金森病自主神经功能障碍中西医结合诊治专家共识[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 6-12.
- [57] 程婷,杨文明. 帕金森病抑郁的中医治疗研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(2): 114-117.
- [58] 黑赏艳,许玉珉,陈健,等. 中药治疗帕金森病伴抑郁的疗效和安全性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 5752-5755.

编辑:黄博韬

收稿日期:2021-10-01