

## 中西药联合治疗帕金森病的研究进展

史宝燕<sup>1</sup>, 李彦<sup>1</sup>, 李玥<sup>2\*</sup> (1. 山东中医药大学研究生院, 济南 250300; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

**摘要:** 帕金森病是一种慢性、不可逆的中枢神经系统退行性疾病, 伴有黑质纹状体多巴胺能系统的缓慢退行性变性。表现为脑内黑质多巴胺能神经元缺失、变性或坏死, 纹状体多巴胺含量显著降低, 以及  $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠形成路易小体。帕金森病是一种受遗传和环境因素双重影响复杂的多因素多基因疾病, 很大比例的帕金森患者的病因是两者的结合。临床诊断标准是将帕金森病定义为运动迟缓合并静止性震颤、僵直或两者兼有。除上述运动症状外, 还表现为便秘、抑郁、嗅觉障碍、睡眠障碍和直立性低血压等非运动症状。目前, 没有任何疗法能够阻止帕金森病的进展, 多巴胺能药物是治疗帕金森病的首选, 但长期使用多巴胺能药物会导致疗效降低和严重的不良反应。中西药联合治疗在减轻帕金森病症状方面比单药治疗更有效, 大多能达到增效减毒的效果。帕金森病具有一定的致残性和不可根治性, 影响患者的学习能力和日常工作, 对于患者和社会经济都是巨大的负担。因此, 探索新的治疗帕金森病的方法、提升患者的生活质量、延缓疾病症状的发展是当前研究的重点问题。

**关键词:** 帕金森病; 西药治疗; 中药治疗; 中西医结合疗法

中图分类号: R742.5 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)11-1269-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.11.009

### Research Progress on Integrated Traditional Chinese and Western Therapy for Parkinson's Disease

Shi Baoyan<sup>1</sup>, Li Yan<sup>1</sup>, Li Yue<sup>2\*</sup> (1. Graduate School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250300, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

**Abstract:** Parkinson's disease is a chronic, irreversible central nervous system degenerative disease with a slow degeneration of the substantia nigra striatum's dopaminergic system. The main symptoms are loss or, degeneration or necrosis of dopaminergic neurons in substantia nigra, significant decrease of dopamine content in striatum, and formation of Lewy bodies by  $\alpha$ -synuclein misfolding. Parkinson's disease is a complex multifactorial and multigenetic disease that is influenced by both genetic and environmental factors, and a large proportion of Parkinson's patients are caused by the combination of both. It is defined by clinical diagnosis as bradykinesia with tremor, rigor, or both. In addition to the above dynamic symptoms, it also acts as constipation, depression, dysosmia, sleep disorders and orthostatic hypotension symptoms. At present, no treatment can stop the progression of Parkinson's disease. Dopaminergic drugs are the first choice for its treatment, but long-term use of dopaminergic drugs will lead to reduced efficacy and serious adverse reactions. The combination of Chinese

作者简介: 史宝燕; E-mail: shi9502yan@163.com

通信作者: 李玥; E-mail: 199521230@qq.com

medicine and Western medicine is more effective than a single medicine in reducing symptoms of Parkinson's disease and will achieve the effect of increasing efficacy and decreasing toxicity. Parkinson's disease is incurable and has a certain degree of disability, which can affect the patients' abilities of learning and daily work, and it is a huge burden to patients and social economy. Therefore, exploring new treatments for Parkinson's disease, improving patients' life quality, and delaying the development of symptoms of the disease are the focus of the current research.

**Keywords:** Parkinson's disease; treatment of Western medicines; TCM treatment; integrated traditional Chinese and Western therapy

中医学中帕金森病属于“颤症”的范畴，最早记载于《黄帝内经》：“诸暴强直皆属于风”“诸风掉眩，皆属于肝”等病因为肝风为主。本病多属本虚标实，其中肝肾亏损、气血不足是其根本，风、火、痰、瘀为其标<sup>[1]</sup>。现代医学将帕金森病的临床诊断标准定义为运动迟缓合并静止性震颤、僵直或两者兼有。除上述运动症状外，还表现为便秘、抑郁、嗅觉障碍、睡眠障碍和直立性低血压等非运动症状。帕金森病的病理表现为脑黑质和纹状体多巴胺能神经元的变性缺失和路易小体沉积。帕金森病在神经系统疾病中的患病率、致残率和死亡率增长最快。其与基因组、表观遗传和环境因素相关的致病机制有泛素-蛋白酶体系统异常、线粒体功能失调和氧化应激导致关键蛋白的构象改变和沉积<sup>[2]</sup>。该病平均发病年龄在50~60岁，男性患帕金森病的可能性是女性的1.5倍<sup>[3]</sup>。非运动症状对生活质量的比运动症状更严重，且通常比运动症状出现得早<sup>[4]</sup>。目前，没有任何疗法能够阻止帕金森病的进展，多巴胺能药物是治疗帕金森病的首选，但长期使用多巴胺能药物会导致疗效降低和严重的不良反应。中西药联合治疗在减轻帕金森病症状方面比单药治疗更有效，大多能达到增效减毒的效果。随年龄增长，帕金森病的患病率会逐渐上升，病情会呈现进行性加重，并且帕金森病无法根治，具有一定的致残率，影响患者的日常工作与学习能力，这不仅是一个严重的健康问题，而且对于患者和社会经济都是巨大的负担。因此，探索新的治疗帕金森病的方法、提升患者的生活质量、延缓疾病症状的发展是当前研究的重点问题。

## 1 西药治疗帕金森病

### 1.1 作用于多巴胺能系统的药物

#### 1.1.1 多巴胺受体 (DR) 激动剂

左旋多巴是多巴胺前体，自身无活性作用，经过血脑屏障进入脑内，经多巴脱羧酶的作用转化成多巴胺发挥作用，对帕金森病症状的缓解非常有效，被认为是治疗帕金森病的金标准。然而，经此药长时间治疗后，会出现药效持续时间缩短的现象，进而导致左旋多巴使用频率增加，剂量增加<sup>[5]</sup>。并能导致运动障碍和运动并发症等副作用，一定程度上影响患者的生活质量和日常活动。在疾病晚期，左旋多巴耐药症状会导致残疾，并显著增加全因死亡的风险。目前，临床上更多的是应用左旋多巴复方制剂<sup>[6]</sup>。左旋多巴复方制剂恩他卡朋双多巴片中恩他卡朋的存在可使左旋多巴的生物利用度提高，不良反应发生率降低，治疗帕金森病疗效确切又稳定<sup>[7]</sup>。

普拉克索是帕金森病治疗中较常用的一种选择。与左旋多巴相比，普拉克索能减少运动并发症的发生，并可使患者运动并发症延缓几年出现<sup>[8]</sup>。普拉克索缓释制剂可单一治疗早期帕金森病以及辅助左旋多巴治疗晚期帕金森病。由于其给药方案简单且耐受性良好，有提高患者依从性的潜力<sup>[9]</sup>。在治疗晚期帕金森病和睡眠障碍患者中，普拉克索缓释片和普拉克索即释片均能改善夜间症状并具有相似的安全性<sup>[10]</sup>。普拉克索与美多巴联用相比于单药治疗改善运动症状的效果更明显，睡眠质量和认知功能得到提升，减少不良反应的发生，提高了用药安全性<sup>[11-12]</sup>。

罗替戈汀是一种经皮吸收的贴剂，24 h持续给药，每日使用一次，与其他多巴胺受体激动剂相比，可提供更持续的血浆水平<sup>[13]</sup>。在临床试验中，罗替戈汀透皮贴剂能有效改善运动症状、睡眠障碍等非运动症状，还能改善夜间肢体疼痛、抽筋和夜尿症等<sup>[14-15]</sup>；与口服多巴胺能疗法相比具有良好的安全性和耐受性。罗替戈汀贴剂已经在世界范围内

作为帕金森病的常规口服治疗的替代方案,有望成为帕金森病治疗的优先选择<sup>[16]</sup>。

### 1.1.2 芳香胺基脱羧酶(AADC)抑制剂

左旋多巴与AADC抑制剂联合使用是治疗帕金森病运动障碍最有效的手段。卡比多巴是治疗帕金森病的AADC抑制剂,卡比多巴—左旋多巴控释片可针对性治疗帕金森合并睡眠障碍的患者<sup>[17]</sup>。高方<sup>[18]</sup>比较了服用卡比多巴—左旋多巴控释片和服用艾司唑仑片治疗帕金森病合并睡眠障碍患者的疗效,患者服用两种药物后睡眠质量均得到改善,卡比多巴—左旋多巴控释片的临床效果优于艾司唑仑片,且安全。

### 1.1.3 单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂

MAO-B抑制剂具有神经保护作用,这类药物的代表有雷沙吉兰、司来吉兰等<sup>[19]</sup>,MAO-B抑制剂可通过抑制纹状体多巴胺代谢和增加脑内多巴胺浓度改善帕金森病症状。雷沙吉兰对早期及进展期帕金森病患者都有良好的安全性和耐受性<sup>[20]</sup>。在帕金森病的早期阶段可以单独使用雷沙吉兰,在中晚期阶段可与多巴胺受体激动药合用<sup>[21]</sup>。司来吉兰常作为帕金森病患者的辅助治疗、成人重度抑郁症的治疗以及早期帕金森病、注意力缺陷、多动障碍的治疗,是帕金森患者减少白天嗜睡的一种有价值的附加治疗<sup>[22]</sup>。司来吉兰给药有两种途径和三种形式,口服途径有胶囊或口腔崩解片两种形式,口腔崩解片避免了司来吉兰通过口腔粘膜快速吸收的首过代谢,临床证明其对中晚期帕金森病患者有效且安全<sup>[23]</sup>;司来吉兰的另一种给药途径是经皮给药,即用贴剂贴在患者皮肤上,以促进药物直接吸收进入血液,绕过首过代谢。雷沙吉兰相比于司来吉兰更能明显改善患者临床症状,且安全性更高<sup>[24]</sup>。

### 1.1.4 儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)抑制剂

托卡朋和恩他卡朋是临床常用的COMT抑制剂,用作左旋多巴或卡比多巴等药物的辅助治疗<sup>[25]</sup>。左旋多巴由外周脱羧酶代谢为多巴胺,左旋多巴与脱羧酶抑制剂联用能增加到达大脑左旋多巴的数量,还能减少多巴胺在外周引起的不良反应。通过抑制COMT,托卡朋、恩他卡朋减少了左旋多巴在周围的降解,使更多的左旋多巴到达大脑,并有可能减少左旋多巴的剂量<sup>[26]</sup>。托卡朋最常见的不良反应包括恶心、体位性低血压和运动障碍;不良反应会随左旋多巴剂量减少而减少;还有

一种罕见但严重的副作用是肝功能障碍,有肝病史的患者禁用托卡朋<sup>[27]</sup>。恩他卡朋的副作用有嗜睡、头晕等,相比于托卡朋,恩他卡朋很少会引起明显的肝损伤<sup>[28]</sup>。

### 1.2 作用于胆碱能系统的药物

抗胆碱能药物通过调节新纹状体的中枢抗胆碱能作用来改善症状。苯扎托品和苯海索是此类药物的代表。苯扎托品对中枢神经系统的刺激作用较小,是老年患者较好的药物选择,用作辅助治疗帕金森病<sup>[29-30]</sup>。盐酸苯海索选择性地阻断帕金森病患者体内纹状体胆碱能的神经通路,促进恢复其体内乙酰胆碱与多巴胺的水平,从而改善临床症状<sup>[31]</sup>。盐酸苯海索用于治疗震颤麻痹、痉挛、僵硬和肌肉控制能力差的帕金森病患者。经过盐酸苯海索治疗后出现记忆力衰退、幻觉等不良反应时,应谨慎使用此类药物<sup>[32]</sup>。

### 1.3 作用于N-甲基-D-天冬氨酸受体的药物

金刚烷胺是一种非竞争性的N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂。通过增加多巴胺的释放和防止多巴胺的再摄取保护多巴胺神经元。金刚烷胺最早是作为A型流感的治疗药物开发出来的,后来长期被用于治疗帕金森病,金刚烷胺可适度地改善帕金森病患者左旋多巴治疗引发的运动障碍和运动并发症,而不使帕金森症状恶化。其副作用较小,常见副作用有幻觉、头晕、直立性低血压和脚底水肿<sup>[33-34]</sup>。

## 2 中药治疗帕金森病

中药是世界上最古老且仍然大量使用的传统药物之一。目前有多种中药、中药复方能治疗或预防帕金森病。作用机制包括抗氧化、提高神经递质含量、免疫调节、保护黑质细胞、增强西药疗效、减少副作用等,从而延缓疾病进展。

### 2.1 单味中药及中药提取物

中药治疗能促进帕金森病患者身体恢复。刺五加提取物对帕金森病小鼠多巴胺能神经元具有神经保护作用<sup>[35]</sup>。红景天的主要成分红景天苷对某些神经退行性疾病有神经保护作用,并能在一定程度上改善帕金森病模型小鼠轻度认知功能障碍<sup>[36]</sup>。银杏叶提取物对帕金森病大鼠起到脑保护的作用,改善运动障碍症状<sup>[37]</sup>。

### 2.2 中药复方

中药复方在帕金森病的神经保护治疗中作用突出,因含有多种有效成分,其不同靶点可通过



多种途径作用于疾病。中药和中药提取物有助于多巴胺神经元的恢复,对6-羟多巴胺或1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的动物帕金森病有积极的改善作用<sup>[38]</sup>。赵长振<sup>[39]</sup>总结中药复方治疗帕金森病的用药规律得出在收集到的62首中药复方中,甘、苦、辛味药材所占比重较大。以止颤汤为基础加用龙骨牡蛎汤加减治疗可明显改善帕金森病伴抑郁患者的抑郁症状<sup>[40]</sup>。使用养血清脑丸辅助常规药物治疗有睡眠障碍的帕金森病患者,治疗4个月后,其睡眠障碍得到显著改善<sup>[41]</sup>。6-羟多巴胺可以模拟帕金森病中氧化应激的产生,并诱导多巴胺神经元的变性,参德安片对6-羟多巴胺诱导的多巴胺神经元有保护作用。其在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森小鼠中显示了有效的多巴胺能神经元保护特性,并能减轻运动症状<sup>[42]</sup>。

### 3 中西药结合治疗帕金森病

#### 3.1 中西药合用

在临床上,天麻钩藤颗粒与美多巴合用治疗帕金森病。天麻钩藤颗粒能显著改善不同帕金森病模型的行为,并能修复多巴胺能神经元损伤,作用机制可能与直接抑制15-脂氧合酶-1和脂质过氧化有关。15-脂氧合酶-1是调节帕金森病模型中多巴胺能神经元脂质过氧化的关键靶点<sup>[43]</sup>。

茯苓精颗粒由肉苁蓉和黄精两味药材组成,用于治疗帕金森疾病。肉苁蓉和黄精可以提高多巴胺的表达,减少凋亡的多巴胺能神经细胞的数量。向茯苓精颗粒加入赤芍、丹皮、丹参提取物进行处方优化得到茯苓舒痉颗粒,Chen等<sup>[44]</sup>对比茯苓舒痉颗粒与西药合用和西药与安慰剂合用治疗帕金森病的效果,连续治疗12 w后,茯苓舒痉颗粒与西药合用的UPDRS评分较西药与安慰剂合用降低,茯苓舒痉颗粒联合西药治疗可显著减轻帕金森病伴肾精亏虚证患者的症状并减少西药用量,且毒副作用比较小。

#### 3.2 针药结合

针灸在中国是一类独特而传统的治疗手段,安全性高,耐受性好。针灸治疗可显著改善帕金森病患者的症状,且已证实其在帕金森病动物模型中有显著的神经保护作用<sup>[45]</sup>。研究发现,针刺或电针刺刺激特定穴位可以缓解帕金森病患者的一些运动症状,如平衡、步态速度、步幅和震颤等。并显著改

善精神障碍、睡眠问题和胃肠道问题等非运动症状<sup>[41]</sup>。针刺治疗帕金森病震颤的潜在机制可能与小脑-丘脑-皮质回路的改变有关,通过对认知功能区域的调节配合小脑-丘脑-皮质回路增强帕金森病患者的运动能力,改善其日常活动<sup>[46]</sup>。针灸与治疗帕金森病的药物合用可以显著提高疗效<sup>[47]</sup>,有研究比较了针灸联合普拉克索治疗与单独使用普拉克索治疗的效果,其中39名患者接受联合治疗12 w,35名患者仅服用普拉克索,结果显示前一组有效率为92%,后一组有效率为74%<sup>[48]</sup>。抑郁症是患者主诉最多的非运动症状之一,针灸是一种安全有效的抗抑郁非药物干预手段,可提高抗抑郁药物氟西汀(百忧解)的疗效,减轻抑郁症状<sup>[49]</sup>,针灸治疗在降低帕金森病的发病率方面也发挥了关键作用<sup>[50]</sup>。葛玉杰等<sup>[51]</sup>比较针灸结合莫沙必利和单独使用莫沙必利治疗帕金森病引起的便秘的效果,结果表明二者合用组95%的患者便秘问题得到显著改善,而单用莫沙必利组仅有46%的患者便秘得到改善。有些患者没有意识到疼痛是与帕金森病相关的症状,因此,向医生报告症状的时候会忽略疼痛。针灸在临床上常被用来止痛。有研究将患者分为对照组和针刺组,两组都接受镇痛药物治疗,针刺组在接受药物治疗的基础上给予针刺治疗,持续8 w,结果表明针刺组帕金森病疼痛量表(KPPS)评分降低,疼痛得到有效缓解<sup>[52]</sup>。

#### 3.3 推拿与药物结合

据报道,推拿是一种补充替代医学形式,目前还没有针对各种推拿技术对帕金森病疗效做过系统性综述。尚不清楚哪种形式的推拿疗法对帕金森病有效。颜面部综合手法治疗和腹部关元掌颤法辅助左旋多巴类药物治疗睡眠质量差、情绪波动大的帕金森病患者3个月后,患者睡眠状况和情绪明显得到改善,震颤减轻,步态稳健<sup>[53]</sup>。帕金森病患者便秘是自主神经功能紊乱导致的,影响患者的生活质量,并有诱发并发症的危险。腹部穴位按摩7 d,配合高纤维饮食及饮足够量水等,可明显改善患者便秘情况。其操作简单、疗效确定,适合临床推广使用<sup>[54-55]</sup>。经典深层按摩、日式按摩、泰式按摩和神经肌肉疗法都可提高肌肉性能,改善运动症状,减少肌肉僵硬、疼痛、震颤和运动迟缓。大多数按摩方式都能持续改善帕金森病患者的生活质量<sup>[56]</sup>。按摩治疗可以调节肌肉紧张度和活跃度,有效缓

解长期帕金森病患者的静息性和体位性震颤<sup>[57]</sup>。日式按摩疗法结合药物治疗改善了帕金森病患者步态速度与肩关节活动度<sup>[58]</sup>。泰式按摩包括缓慢有节奏的抚摸和揉捏皮肤,以及在不同穴位上施加不同程度的力量。泰式按摩的潜在机制包括刺激副交感神经系统或皮下组织,从而减轻痉挛、增加循环、减少粘连,最终增强肌肉力量,改善患者肌肉无力的症状,且无不良反应发生<sup>[59]</sup>。

#### 4 结论与思考

帕金森病的发病率会随年龄增长逐年增高,患者生活质量下降,心理压力较大。当前上市的治帕金森病的药物并不能从根本上解决问题,它们只能延缓疾病的进展。部分西药存在不良反应,而中药副作用小,但其发挥作用是一个缓慢的过程,治疗周期比较长。因此,充分发挥中西医双方的长处,寻求安全有效且起效相对迅速的治疗方法是迫切需要的<sup>[60]</sup>。不同的抗帕金森病药物对运动并发症治疗效果不一,需采用个体化联合治疗帕金森病运动并发症才能达到理想的效果<sup>[61]</sup>。虽然中西医结合治疗帕金森病取得了一定的成果,仍存在缺乏大规模、多中心的随机双盲对照研究,缺乏临床统一标准等问题。此外,中药相关的不良反应需进一步明确,确定中药提取物和配方的有效性,加强中药提取物和配方的优势和标准化,便于更深层次地理解中医治疗帕金森病的科学内涵,更好地预防、治疗和治愈帕金森病。中西医结合治疗帕金森病有广阔的发展前景,将为更多的帕金森病患者带来福音。

#### 参考文献:

[1] 于磊,李绍旦,刘毅,等. 中药口服治疗帕金森病的疗效述评[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 563-565.

[2] 黄少东,梁健芬,陈月桥,等. 中药治疗帕金森病的实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 47-51.

[3] Beitz JM. Parkinson's Disease: A Review[J]. Front Biosci (Schol Ed), 2014(6): 65-74.

[4] Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease from Pathophysiology to Early Diagnosis[J]. Rev Med Interne, 2021, 42(4): 251-257.

[5] Véronneau-Veilleux F, Robaey P, Ursino M, et al. An Integrative Model of Parkinson's Disease Treatment Including Levodopa Pharmacokinetics, Dopamine Kinetics, Basal Ganglia Neurotransmission and Motor Action Throughout Disease Progression[J]. Pharmacokinetic Pharmacodyn, 2021, 48(1): 133-148.

[6] 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.

[7] 周建丽,朱磊,杨凯,等. 恩他卡朋多多巴治疗中晚期帕金森病疗效观察[J]. 老年医学研究, 2021, 2(2): 6-8.

[8] 王海莲,金岩. 中国七城市78家医院帕金森病患者处方用药现状研究[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1322-1326.

[9] Hametner EM, Seppi K, Poewe W. Pramipexole Extended Release in Parkinson's Disease[J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(9): 1229-1234.

[10] Xiang W, Sun YQ, Teoh HC. Comparison of Nocturnal Symptoms in Advanced Parkinson's Disease Patients with Sleep Disturbances: Pramipexole Sustained Release Versus Immediate Release Formulations[J]. Drug Des Devel Ther, 2018(12): 2017-2024.

[11] 汪杰,李宏增,郭俊,等. 盐酸普拉克索联合美多巴对老年帕金森病的临床疗效及对运动功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5879-5881.

[12] 申红菊. 普拉克索片联合美多巴治疗帕金森病的临床价值分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(16): 138-140.

[13] Zhang ZX, Liu CF, Tao EX, et al. Rotigotine Transdermal Patch in Chinese Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pivotal Study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017(44): 6-12.

[14] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Recover Study Group. Rotigotine Effects on Early Morning Motor Function and Sleep in Parkinson's Disease: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study (RECOVER)[J]. Mov Disord, 2011, 26(1): 90-99.

[15] Rosa-Grilo M, Qamar MA, Taddei RN, et al. Rotigotine Transdermal Patch and Sleep in Parkinson's Disease: Where Are We Now[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2017(3): 28.

[16] Raeder V, Boura I, Leta V, et al. Rotigotine Transdermal

- Patch for Motor and Non-Motor Parkinson's Disease: A Review of 12 Years' Clinical Experience[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35 (2): 215-231.
- [17] 梁金花. 卡比多巴-左旋多巴控释片治疗帕金森病合并睡眠障碍患者的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2016, 11 (7): 204-205.
- [18] 高方. 卡比多巴-左旋多巴控释片治疗帕金森病合并睡眠障碍的临床效果观察[J]. *首都食品与医药*, 2019, 26 (5): 60.
- [19] Müller T. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Rasagiline Mesylate for Parkinson's Disease[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10 (10): 1423-1432.
- [20] Nagai M, Hattori N. Pharmacological Properties and Clinical Efficacy of Rasagiline Mesylate (Azilect®) [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2020, 155 (3): 187-194.
- [21] 陈霞, 江骥. 单胺氧化酶-B抑制药雷沙吉兰的临床药理学特征解析[J]. *武警医学*, 2016, 27 (3): 309-312.
- [22] Gallazzi M, Mauri M, Bianchi ML, et al. Selegiline Reduces Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (5): e01880.
- [23] Hencheliff C, Schumacher HC, Burgut FT. Recent Advances in Parkinson's Disease Therapy: Use of Monoamine Oxidase Inhibitors[J]. *Expert Rev Neurother*, 2005, 5 (6): 811-821.
- [24] 曲艳, 李晓红. 司来吉兰与雷沙吉兰治疗帕金森病的有效性和安全性对比[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13 (24): 204-205.
- [25] 苏红军. 帕金森病药物治疗的研究进展[J]. *继续医学教育*, 2020, 34 (2): 148-151.
- [26] Kaakkola S. Clinical Pharmacology, Therapeutic Use and Potential of COMT Inhibitors in Parkinson's Disease[J]. *Drugs*, 2000, 59 (6): 1233-1250.
- [27] 孙斌. 抗帕金森病新药——托卡朋与恩他卡朋[J]. *医药导报*, 2003 (2): 71-74.
- [28] 赵银英, 潘梦秋, 卢健军, 等. 恩他卡朋添加治疗对帕金森病患者的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11 (7): 19-21.
- [29] 张雪, 张雯, 杜立达, 等. 抗帕金森病药物及其作用靶点研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43 (1): 87-96.
- [30] Sahoo LK, Holla VV, Batra D, et al. Comparison of Effectiveness of Trihexyphenidyl and Levodopa on Motor Symptoms in Parkinson's Disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127 (12): 1599-1606.
- [31] 史君华, 范惠先. 盐酸苯海索治疗帕金森病及帕金森综合症的临床效果分析[J]. *河南医学研究*, 2018, 27 (5): 900-901.
- [32] 秦成玉. 盐酸苯海索治疗帕金森病及帕金森综合征效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10 (10): 75-76.
- [33] Elkurd MT, Bahroo LB, Pahwa R. The Role of Extended-Release Amantadine for the Treatment of Dyskinesia in Parkinson's Disease Patients[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2018, 8 (2): 73-80.
- [34] Dashtipour K, Tafreshi AR, Pahwa R, et al. Extended-Release Amantadine for Levodopa-Induced Dyskinesia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19 (4): 293-299.
- [35] Li XZ, Zhang SN, Wang KX, et al. Neuroprotective Effects of Extract of *Acanthopanax Senticosus* Harms on SH-SY5Y Cells Overexpressing Wild-type or A53T Mutant  $\alpha$ -Synuclein[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21 (5): 704-711.
- [36] 陈钧, 韩明伟, 付屹瞻, 等. 红景天苷对帕金森病轻度认知功能损害改善作用的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34 (6): 2455-2459.
- [37] 张辉, 马惠清, 王晓娟. 银杏叶提取物通过激活Nrf2-ARE信号通路对帕金森病大鼠发挥脑保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35 (8): 675-679, 695.
- [38] Han L, Xie YH, Wu R, et al. Traditional Chinese Medicine for Modern Treatment of Parkinson's Disease[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23 (8): 635-640.
- [39] 赵长振. 中药复方治疗帕金森病的用药规律研究[J]. *中国医药科学*, 2013, 3 (3): 107-109, 150.
- [40] 蒋立华. 止颤汤合柴胡加龙骨牡蛎汤治疗帕金森病合并抑郁症42例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17 (13): 90-91.
- [41] Zeng BY. Effect and Mechanism of Chinese Herbal Medicine on Parkinson's Disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, (135): 57-76.
- [42] Sheng X, Yang S, Wen X, et al. Neuroprotective Effects of Shende'an Tablet in the Parkinson's Disease Model[J]. *Chin Med*, 2021, 16 (1): 18.

- [43] Jiang YN, Guo YZ, Lu DH, et al. Tianma Gouteng Granules Decreases the Susceptibility of Parkinson's Disease by Inhibiting ALOX15-mediated Lipid Peroxidation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112824.
- [44] Chen SY, Xiao SJ, Lin YN, et al. Clinical Efficacy and Transcriptomic Analysis of Congrong Shujing Granules in Patients with Parkinson's Disease and Syndrome of Shen (Kidney) Essence Deficiency[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26 ( 6 ) : 412-419.
- [45] Yeo S, Van Den Noort M, Bosch P, et al. A Study of the Effects of 8-week Acupuncture Treatment on Patients with Parkinson's Disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 ( 50 ) : e13434.
- [46] Li Z, Chen J, Cheng J, et al. Acupuncture Modulates the Cerebello-Thalamo-Cortical Circuit and Cognitive Brain Regions in Patients of Parkinson's Disease with Tremor[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, ( 10 ) : 206.
- [47] Cheng FK. The Use of Acupuncture in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Geriatr Nurs*, 2017, 38 ( 4 ) : 302-314.
- [48] 李云龙. 针刺联合美多芭治疗帕金森病的120例临床研究[J]. *中外医疗*, 2015, 34 ( 22 ) : 120-121.
- [49] Zhang ZJ, Ng R, Man SC, et al. Dense Cranial Electroacupuncture Stimulation for Major Depressive Disorder—a Single-blind, Randomized, Controlled Study[J]. *PLoS One*, 2012, 7 ( 1 ) : e29651.
- [50] Huang CH, Lin MC, Hsieh CL. Acupuncture Treatment Reduces Incidence of Parkinson's Disease in Patients with Depression: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Taiwan[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, ( 12 ) : 591640.
- [51] 葛玉杰, 赵英霖. 针药结合治疗帕金森病便秘39例临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24 ( 19 ) : 59-60.
- [52] Yu SW, Lin SH, Tsai CC, et al. Acupuncture Effect and Mechanism for Treating Pain in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Front Neurol*, 2019 ( 10 ) : 1114.
- [53] 刘焰刚, 赵宇姝. 推拿在帕金森氏病康复中的应用[J]. *中国中医药信息杂志*, 2002 ( 12 ) : 56.
- [54] 高志虹, 顾沈红, 马佩英, 等. 腹部穴位按摩对帕金森病患者功能性便秘的影响[J]. *解放军护理杂志*, 2013, 30 ( 5 ) : 72-73, 76.
- [55] McClurg D, Hagen S, Jamieson K, et al. Abdominal Massage for the Alleviation of Symptoms of Constipation in People with Parkinson's: A Randomised Controlled Pilot Study[J]. *Age Ageing*, 2016, 45 ( 2 ) : 299-303.
- [56] Angelopoulou E, Anagnostouli M, Chrousos GP, et al. Massage Therapy as a Complementary Treatment for Parkinson's Disease: A Systematic Literature Review[J]. *Complement Ther Med*, 2020 ( 49 ) : 102340.
- [57] Casciaro Y. Massage Therapy Treatment and Outcomes for a Patient with Parkinson's Disease: a Case Report[J]. *Int J Ther Massage Bodywork*, 2016, 9 ( 1 ) : 11-18.
- [58] 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.
- [59] Miyahara Y, Jitkrittadukul O, Sringean J, et al. Can Therapeutic Thai Massage Improve Upper Limb Muscle Strength in Parkinson's Disease? An Objective Randomized-controlled Trial[J]. *J Tradit Complement Med*, 2018, 8 ( 2 ) : 261-266.
- [60] 李炜大, 汤占斌, 韩有泽, 等. 帕金森病的临床治疗概况[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19 ( 10 ) : 1993-1996, 1944.
- [61] 杜广清, 方伯言, 刘爱贤, 等. 帕金森病患者康复治疗药物利用研究[J]. *中国医药*, 2020, 15 ( 11 ) : 1790-1794.

(收稿日期 2021年7月3日 编辑 邹宇玲)