

· 标准与讨论 ·

中国帕金森病治疗指南(第三版)

中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组

帕金森病(Parkinson's disease)是一种常见的中老年神经系统退行性疾病,主要以黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成的病理变化,纹状体区多巴胺递质降低、多巴胺与乙酰胆碱递质失衡的生化改变,震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常和抑郁等非运动症状的临床表现为显著特征。我国 65 岁以上人群总体患病率为 1 700/10 万,并随年龄增长而升高,给家庭和社会都带来了沉重的负担^[1]。近些年来,无论是对帕金森病发病机制的认识以及对早期诊断生物学标志物的发现,还是对其治疗方法和手段的探索,都有了显著的进步。国外尤其是欧美国家的帕金森病治疗指南给予了我们很好的启示和帮助。中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组在 2006 年和 2009 年分别制定了第一、二版中国帕金森病治疗指南,对规范和优化我国帕金森病的治疗行为和提高治疗效果均起到了重要的作用^[2-3]。近 5 年来,国内、外在治疗领域又有了一些治疗理念的更新和治疗方法的进步。为了更好地适应其发展以及更好地指导临床实践,我们现对中国帕金森病治疗指南第二版进行必要的修改和更新。

治疗原则

一、综合治疗

每一例帕金森病患者都可以先后或同时表现出运动症状和非运动症状,但在整个病程中都会伴有这两类症状,有时会产生多种非运动症状。不仅运动症状影响了患者的工作和日常生活能力,非运动症状也明显干扰了患者的生活质量^[4]。因此,我们应该对帕金森病的运动症状和非运动症状采取全面综合的治疗。治疗方法和手段包括药物治疗、手术治疗、运动疗法、心理疏导及照料护理等。药物治疗为首选,且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的一种有效补充。目前应用的治疗手段,无论是药物或手术治疗,只能改善患者的症状,并不能阻止病情的发展,更无法治愈。因此,治疗不仅要立足当前,并且需要长期管理,以达到长期获益。

二、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,用药原则应该以达到有效改善症状、提

高工作能力和生活质量为目标。我们提倡早期诊断、早期治疗,不仅可以更好地改善症状,而且可能会达到延缓疾病进展的效果。应坚持“剂量滴定”以避免产生药物的急性副作用,力求实现“尽可能以小剂量达到满意临床效果”的用药原则,避免或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^[5-7]。治疗应遵循循证医学的证据,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、有无认知障碍、发病年龄、就业状况、有无共病、药物可能的副作用、患者的意愿、经济承受能力等因素,尽可能避免、推迟或减少药物的副作用和运动并发症。进行抗帕金森病药物治疗时,特别是使用左旋多巴时不能突然停药,以免发生撤药恶性综合征。

药物治疗

根据临床症状严重度的不同,可以将帕金森病的病程分为早期和中晚期,即将 Hoehn-Yahr 1 ~ 2.5 级定义为早期, Hoehn-Yahr 3 ~ 5 级定义为中晚期。下面我们分别对早期和中晚期帕金森病提出具体的治疗意见。

一、早期帕金森病的治疗

疾病一旦发生将随着时间的推移而渐进性加重,有证据提示在疾病早期阶段的病程进展较后期阶段要快。因此,一旦早期诊断,即应尽早开始治疗,争取掌握疾病的修饰时机,对今后帕金森病的整个治疗成败起关键性作用。早期治疗可以分为非药物治疗(包括认识和了解疾病、补充营养、加强锻炼、坚定战胜疾病的信心以及社会和家人对患者的理解、关心与支持)和药物治疗。一般疾病初期多予单药治疗,但也可采用优化的较小剂量多种药物(体现多靶点)的联合应用,力求达到疗效最佳、维持时间更长而运动并发症发生率最低的目标。

药物治疗包括疾病修饰治疗药物和症状性治疗药物。疾病修饰治疗药物除了可能的疾病修饰作用外,也具有改善症状的作用;症状性治疗药物除了能够明显改善疾病症状外,部分也兼有一定的疾病修饰作用。

疾病修饰治疗的目的是延缓疾病的进展。目前,临床上可能有疾病修饰作用的药物主要包括单胺氧化酶 B 型(MAO-B)抑制剂和多巴胺受体(DR)激动剂等。MAO-B 抑制剂中的司来吉兰 + 维生素 E (DATATOP) 和雷沙吉兰(ADAGIO)临床试验可能具有延缓疾病进展的作用^[8-9]; DR 激动剂中的普拉克索 CALM-PD 研究和罗匹尼罗 REAL-PET

研究提示其可能具有疾病修饰的作用^[10-11]。大剂量(1 200 mg/d)辅酶 Q₁₀的临床试验也提示其可能具有疾病修饰的作用^[12]。

(一) 首选药物原则(图 1)

1. 早发型患者,在不伴有智能减退的情况下,可有如下选择:①非麦角类 DR 激动剂;②MAO-B 抑制剂;③金刚烷胺;④复方左旋多巴;⑤复方左旋多巴 + 儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。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。若遵照美国、欧洲的治疗指南应首选方案①、②或⑤;若患者由于经济原因不能承受高价格的药物,则可首选方案③;若因特殊工作之需,力求显著改善运动症状,或出现认知功能减退,则可首选方案④或⑤;也可在小剂量应用方案①、②或③时,同时小剂量联合应用方案④。对于震颤明显而其他抗帕金森病药物疗效欠佳的情况下,可选用抗胆碱能药,如苯海索(benzhexol)。

2. 晚发型或有伴智能减退的患者,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 COMT 抑制剂治疗。尽量不应用抗胆碱能药物,尤其针对老年男性患者,因其具有较多的副作用。

(二) 治疗药物

1. 抗胆碱能药:目前国内主要应用苯海索,剂量为 1~2 mg,3 次/d。主要适用于伴有震颤的患者,而对无震颤的患者不推荐应用。对 <60 岁的患者,要告知长期应用本类药物可能会导致其认知功能下降,所以要定期复查认知功能,一旦发现患者的认知功能下降则应立即停用;对 ≥60 岁的患者最好不应用抗胆碱能药。狭角型青光眼及前列腺肥大患者禁用。

2. 金刚烷胺:剂量为 50~100 mg,2~3 次/d,末次应在下午 4 时前服用。对少动、强直、震颤均有改善作用,并且对改善异动症有帮助(C 级证据)。肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病者慎用,哺乳期妇女禁用。

3. 复方左旋多巴(苄丝肼左旋多巴、卡比多巴左旋多巴):初始用量为 62.5~125.0 mg,2~3 次/d,根据病情而逐渐增加剂量至疗效满意和不出现副作用的适宜剂量维持,餐前 1 h 或餐后 1.5 h 服药。以往多主张尽可能推迟应用,因为早期应用会诱发异动症;现有证据提示早期应用小剂量(≤400 mg/d)并不增加异动症的发生^[5-6,13]。复方左旋多巴常释剂具有起效快的特点,而控释剂具有维持时间相对长,但起效慢、生物利用度低,在使用时,尤其是 2 种不同剂型转换时需加以注意。活动性消化道溃疡者慎用,狭角型青光眼、精神病患者禁用。

4. DR 激动剂:目前大多推崇非麦角类 DR 激动剂为首选药物^[14-19],尤其适用于早发型帕金森病患者的病程初期。因为,这类长半衰期制剂能避免对纹状体突

触后膜的 DR 产生“脉冲”样刺激,从而预防或减少运动并发症的发生。激动剂均应从小剂量开始,逐渐增加剂量至获得满意疗效而不出现副作用为止。DR 激动剂的副作用与复方左旋多巴相似,不同之处是它的症状波动和异动症发生率较低,而体位性低血压、脚踝水肿和精神异常(幻觉、食欲亢进、性欲亢进等)的发生率较高。DR 激动剂有 2 种类型,麦角类包括溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、 α -二氢麦角隐亭(dihydroergocryptine)、卡麦角林(cabergoline)和麦角乙脲(lisuride);非麦角类包括普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、吡贝地尔(piribedil)、罗替戈汀(rotigotine)和阿朴吗啡(apomorphine)。麦角类 DR 激动剂可导致心脏瓣膜病变和肺胸膜纤维化,因此,目前已不主张使用,其中培高利特在国内已停用。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 50 mg,每日 1 次,易产生副作用患者可改为 25 mg,每日 2 次,第 2 周增至 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:初始剂量为 0.125 mg,每日 3 次(个别易产生副作用患者则为 1~2 次),每周增加 0.125 mg,每日 3 次,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:每日的剂量与常释剂相同,但为每日 1 次服用。即将上市的非麦角类 DR 激动剂有:①罗匹尼罗:初始剂量为 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 次口服,最大日剂量为 24 mg;②罗替戈汀:初始剂量 2 mg,每日 1 次,每周增加 2 mg,一般有效剂量早期患者为每日 6~8 mg,中晚期患者为 8~16 mg。国内上市多年的麦角类 DR 激动剂有:①溴隐亭:0.625 mg,每日 1 次,每隔 5 天增加 0.625 mg,有效剂量 3.75~15.00 mg/d,分 3 次口服;② α -二氢麦角隐亭:2.5 mg,每日 2 次,每隔 5 天增加 2.5 mg,有效剂量 30~50 mg/d,分 3 次口服。上述 5 种药物之间的剂量转换为:吡贝地尔:普拉克索:罗匹尼罗:溴隐亭: α -二氢麦角隐亭=100:1:5:10:60,因个体差异仅作参考^[20]。

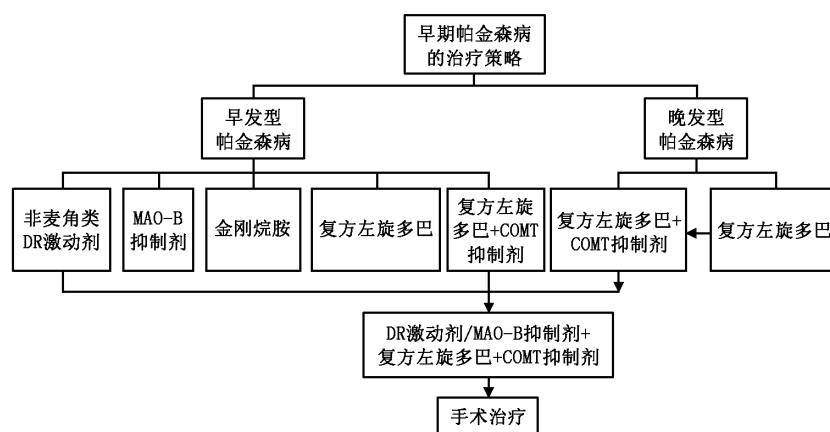


图 1 早期帕金森病的治疗策略。DR:多巴胺受体;MAO-B:单胺氧化酶 B 型;COMT:儿茶酚-O-甲基转移酶;图 2,3 同

5. MAO-B 抑制剂:主要有司来吉兰 (selegiline) 和雷沙吉兰 (rasagiline), 其中司来吉兰有常释剂和口腔黏膜崩解剂。司来吉兰 (常释剂) 的用法为 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, 或与维生素 E 2 000 U 合用 (DATATOP 方案)^[8]; 口腔黏膜崩解剂的吸收、作用、安全性均好于司来吉兰常释剂, 用量为 1.25 ~ 2.50 mg/d^[21]。雷沙吉兰的用量为 1 mg, 每日 1 次, 早晨服用^[22]。胃溃疡者慎用, 禁与 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 合用。

6. COMT 抑制剂:在疾病早期首选复方左旋多巴 + COMT 抑制剂如恩他卡朋双多巴片 (为恩他卡朋/左旋多巴/卡比多巴复合制剂, 按左旋多巴剂量不同分成 4 种剂型) 治疗, 不仅可以改善患者症状, 而且有可能预防或延迟运动并发症的发生^[23], 但 FIRST-STEP 及 STRIDE-PD 研究提示恩他卡朋双多巴早期应用并不能推迟运动并发症且增加异动症发生的几率, 目前尚存争议, 有待进一步来验证^[24]; 在疾病中晚期, 应用复方左旋多巴疗效减退时可以添加恩托卡朋 (entacapone) 或托卡朋 (tolcapone) 治疗而达到进一步改善症状的作用^[13]。恩托卡朋用量为每次 100 ~ 200 mg, 服用次数与复方左旋多巴相同, 若每日服用复方左旋多巴次数较多, 也可少于复方左旋多巴次数, 需与复方左旋多巴同服, 单用无效。托卡朋每次用量为 100 mg, 每日 3 次, 第一剂与复方左旋多巴同服, 此后间隔 6 h 服用, 可以单用, 每日最大剂量为 600 mg。其药物副作用有腹泻、头痛、多汗、口干、转氨酶升高、腹痛、尿色变黄等。托卡朋可能会导致肝功能损害, 需严密监测肝功能, 尤其在用药之后的前 3 个月。

二、中晚期帕金森病的治疗

中晚期帕金森病, 尤其是晚期帕金森病的临床表现极其复杂, 其中有疾病本身的进展, 也有药物副作用或运动并发症的因素参与其中。对中晚期帕金森病患者的治疗, 一方面要继续力求改善患者的运动症状; 另一方面要妥善处理一些运动并发症和非运动症状。

(一) 运动并发症的治疗

运动并发症 (症状波动和异动症) 是帕金森病中晚期常见的症状, 调整药物种类、剂量及服药次数可以改善症状, 手术治疗如脑深部电刺激术 (DBS) 亦有疗效^[15, 23, 25-29]。

1. 症状波动的治疗 (图 2): 症状波动主要包括剂末恶化 (end of dose deterioration)、开-关现象 (on-off phenomenon)。对剂末恶化的处理方法为: ①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), 或适当增加每日总剂量 (原有剂量不大的情况下), 每次服药剂量不变, 而增加服药次数; ②由常释剂换用控

释剂以延长左旋多巴的作用时间, 更适宜在早期出现剂末恶化, 尤其发生在夜间时为较佳选择, 剂量需增加 20% ~ 30% (美国指南认为不能缩短“关”期, 为 C 级证据, 而英国 NICE 指南推荐可在晚期患者中应用, 但不作为首选, 为 B 级证据)^[30]; ③加用长半衰期的 DR 激动剂, 其中普拉克索、罗匹尼罗为 B 级证据, 卡麦角林、阿朴吗啡为 C 级证据, 溴隐亭不能缩短“关”期, 为 C 级证据, 若已用 DR 激动剂而疗效减退可尝试换用另一种 DR 激动剂; ④加用对纹状体产生持续性 DA 能刺激 (continuous dopaminergic stimulation) 的 COMT 抑制剂, 其中恩托卡朋为 A 级证据, 托卡朋为 B 级证据; ⑤加用 MAO-B 抑制剂, 其中雷沙吉兰为 A 级证据, 司来吉兰为 C 级证据; ⑥避免饮食 (含蛋白质) 对左旋多巴吸收及通过血脑屏障的影响, 宜在餐前 1 h 或餐后 1.5 h 服药, 调整蛋白饮食可能有效; ⑦手术治疗主要为丘脑底核 (STN) 行 DBS 可获裨益, 为 C 级证据。对开-关现象的处理较为困难, 可以选用口服 DR 激动剂, 或可采用微泵持续输注左旋多巴甲酯或乙酯或 DR 激动剂 (如麦角乙脲等)。

2. 异动症的治疗 (图 3): 异动症 (abnormal involuntary movements, AIMs) 又称为运动障碍 (dyskinesia), 包括剂峰异动症 (peak-dose dyskinesia)、双相异动症 (biphasic dyskinesia) 和肌张力障碍 (dystonia)。对剂峰异动症的处理方法为: ①减少每次复方左旋多巴的剂量; ②若患者是单用复方左旋多巴, 可适当减少剂量, 同时加用 DR 激动剂, 或加用 COMT 抑制剂; ③加用金刚烷胺 (C 级证据); ④加用非典型抗精神病药如氯氮平; ⑤若使用复方左旋多巴控释剂, 则应换用常释剂, 避免控释剂的累积效应。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控释剂应换用常释剂, 最好换用水溶剂, 可以有效缓解剂初异动症; ②加用长半衰期的 DR 激动剂或延长左旋多巴血浆清除半衰期的 COMT 抑制剂, 可以缓解剂末异动症, 也可能有助于改善剂初异动症。微泵持续输注 DR 激动剂或左旋多巴甲酯或乙酯可以同时改善异动症和症状波动, 目前正在试验口服制剂是否能达到同样效果。其他治疗异

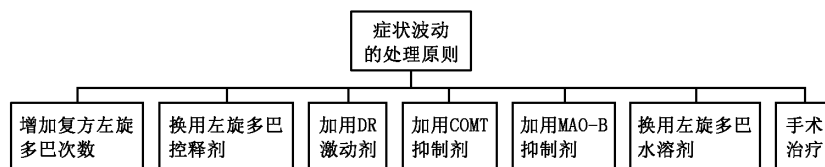


图2 症状波动的处理原则

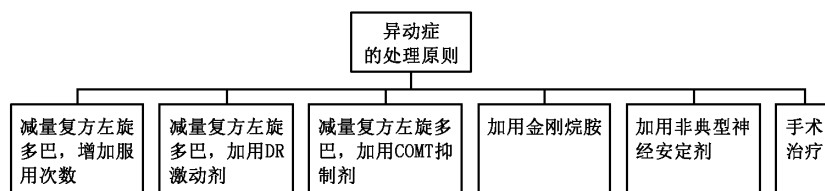


图3 异动症的处理原则

动症的药物如作用于基底节非 DA 能的腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂等治疗效果的相关临床试验正在开展。对晨起肌张力障碍的处理方法为:睡前加用复方左旋多巴控释片或长效 DR 激动剂,或在起床前服用复方左旋多巴常释剂或水溶剂;对“开”期肌张力障碍的处理方法同剂峰异动症。手术治疗方式主要为 DBS,可获裨益。

(二)姿势平衡障碍的治疗

姿势平衡障碍是帕金森病患者摔跤的最常见原因,易在变换体位如转身、起身和弯腰时发生,目前缺乏有效的治疗措施,调整药物剂量或添加药物偶尔奏效。主动调整身体重心、踏步走、大步走、听口令、听音乐或拍拍子行走或跨越物体(真实的或假想的)等可能有益。必要时使用助行器甚至轮椅,做好防护。

(三)非运动症状的治疗

帕金森病的非运动症状涉及许多类型,主要包括感觉障碍、精神障碍、自主神经功能障碍和睡眠障碍,需给予积极、相应的治疗^[31-32]。

1. 精神障碍的治疗:最常见的精神障碍包括抑郁和(或)焦虑、幻觉、认知障碍或痴呆等。首先需要甄别患者的精神障碍是由抗帕金森病药物诱发,还是由疾病本身导致。若为前者则需根据易诱发患者精神障碍的几率而依次递减或停用如下抗帕金森病药物:抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-B 抑制剂、DR 激动剂;若采取以上措施患者的症状仍然存在,在不明显加重帕金森病的运动症状的前提下,可将复方左旋多巴逐步减量。如果药物调整效果不理想,则提示患者的精神障碍可能为疾病本身导致,就要考虑对症用药。针对幻觉和妄想的治疗,推荐选用氯氮平(clozapine)或喹硫平(quetiapine),前者的作用稍强于后者,但是氯氮平会有 1%~2% 的几率导致粒细胞缺乏症,故需监测血细胞计数。对于抑郁和(或)焦虑的治疗,可应用选择性 SSRI,也可应用 DR 激动剂,尤其是普拉克索既可以改善运动症状,同时也可改善抑郁症状。劳拉西泮(lorazepam)和地西泮缓解易激惹状态十分有效。针对认知障碍和痴呆的治疗,可应用胆碱酯酶抑制剂,如利伐斯明(rivastigmine)、多奈哌齐(donepezil)等,以及美金刚(memantine),其中利伐斯明的证据较为充分。

2. 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便秘、泌尿障碍和位置性低血压等。对于便秘,摄入足够的液体、水果、蔬菜、纤维素和乳果糖(10~20 g/d)或其他温和的导泻药物能改善便秘症状,如乳果糖(lactulose)、龙荟丸、大黄片、番泻叶等;也可加用胃蠕动药,如多潘立酮、莫沙必利等。需要停用抗胆碱能药并增加运动。对泌尿障碍中的尿频、尿急和急迫性尿失禁的治疗,可采用外周抗胆碱能药,如奥昔布宁(oxybutynin)、溴丙胺太林(propantheline)、托特罗定(tolterodine)和莨菪碱(hyoscyamine)等;而对逼尿肌无反射者则给予胆碱能制剂(但需谨慎,因会加重帕金森病的运动症状),若出现尿潴留,应采取间歇性清洁导尿,若由前列腺增生肥大引起,严重者必要时可行手术治疗。位置

性低血压患者应增加盐和水的摄入量;睡眠时抬高头位,不要平躺;可穿弹力裤;不要快速地从卧位或坐位起立;首选 α -肾上腺素能激动剂米多君(midodrine)治疗,且疗效最佳;也可使用选择性外周多巴胺受体拮抗剂多潘立酮。

3. 睡眠障碍的治疗:睡眠障碍主要包括失眠、快速眼动期睡眠行为异常(RBD)、白天过度嗜睡(EDS)。失眠最常见的问题是睡眠维持困难(又称睡眠破碎)。频繁觉醒可能使得震颤在浅睡眠期再次出现,或者由于白天服用的多巴胺能药物浓度在夜间已耗尽,患者夜间运动不能而导致翻身困难,或者夜尿增多。如果与夜间的帕金森病症状相关,加用左旋多巴控释剂、DR 激动剂或 COMT 抑制剂则会有效。如果正在服用司来吉兰或金刚烷胺,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;若无明显改善,则需减量甚至停药,或选用短效的镇静安眠药。对 RBD 患者可睡前给予氯硝西泮,一般 0.5 mg 就能奏效。EDS 可能与帕金森病的严重程度和认知功能减退有关,也可与抗帕金森病药物 DR 激动剂或左旋多巴应用有关。如果患者在每次服药后出现嗜睡,则提示药物过量,将用药减量会有助于改善 EDS;也可予左旋多巴控释剂代替常释剂,可能会有助于避免或减轻服药后嗜睡。

4. 感觉障碍的治疗:最常见的感觉障碍主要包括嗅觉减退、疼痛或麻木、不宁腿综合征(RLS)。嗅觉减退在帕金森病患者中相当常见,且多发生在运动症状出现之前多年,但是目前尚无明确措施能够改善嗅觉障碍。疼痛或麻木在帕金森病尤其在晚期帕金森病患者中比较常见,可以由其疾病引起,也可以是伴随骨关节病变所致,如果抗帕金森病药物治疗“开期”疼痛或麻木减轻或消失,“关期”复现,则提示由帕金森病所致,可以调整治疗以延长“开期”。反之,则由其他疾病或其他原因引起,可以选择相应的治疗措施。对伴有 RLS 的帕金森病患者,在入睡前 2 h 内选用 DR 激动剂如普拉克索治疗十分有效,或给予复方左旋多巴也可奏效^[31-32]。

手术治疗

早期药物治疗显效明显,而长期治疗的疗效明显减退,或出现严重的运动波动及异动症者可考虑手术治疗,详见中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识^[33]。需要强调的是手术可以明显改善运动症状,但不能根治疾病,术后仍需应用药物治疗,但可相应减少剂量。手术需严格掌握其适应证,非原发性帕金森病的帕金森叠加综合征患者是手术的禁忌证。手术对肢体震颤和(或)肌强直有较好的疗效,但对躯体性中轴症状如姿势平衡障碍则无明显疗效。手术方法主要包括神经核毁损术和 DBS,DBS 因其相对无创、安全和可控性而作为主要选择^[26]。手术靶点包括苍白球内侧部(GPi)、丘脑腹中间核(VIM)和丘脑底核(STN),其中在 STN 行 DBS 对改善震颤、强直、运动迟缓和异动症的疗效最为显著。术前对左旋多巴敏感可作为 STN DBS 治疗估计预后的指标(B 级证据),年龄和病程可作为 STN DBS 估计预后的指标,病程短的年轻患者可能较病程长且年龄大的患者术后

改善更为明显(C 级证据),然而尚无足够证据就 GPi 和 VIM DBS 的预后因素做出任何建议(U 级证据)。

康复与运动疗法

康复与运动疗法对帕金森病症状的改善乃至对延缓病程的进展可能都有一定的帮助^[7, 34]。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,可以根据不同的行动障碍进行相应的康复或运动训练。如健身操、太极拳、慢跑等运动;进行语言障碍训练、步态训练、姿势平衡训练等。若能每日坚持,则有助于提高患者的生活自理能力,改善运动功能,并能延长药物的有效期。

心理疏导

帕金森病患者多存在抑郁等心理障碍,抑郁可以发生在帕金森病运动症状出现前和出现之后,是影响患者生活质量的主要危险因素之一,同时也会影响抗帕金森病药物治疗的有效性。因此,对帕金森病的治疗不仅需要关注改善患者的运动症状,而且要重视改善患者的抑郁等心理障碍,予以有效的心理疏导和抗抑郁药物治疗并重,从而达到更满意的治疗效果。

照料护理

对帕金森病患者除了专业性的药物治疗以外,科学的护理对维持患者的生活质量也是十分重要的。科学的护理往往对于有效控制病情、改善症状起到一定的辅助治疗作用;同时也能够有效地防止误吸或跌倒等可能意外事件的发生。

总之,帕金森病的治疗没有绝对的固定模式,因为不同患者之间的症状可能会存在区别,对治疗的敏感度也存在一定差异。不同患者对治疗的需求存在不同,同一患者在不同病情阶段对治疗的需求也不尽相同。因此,本指南可能适用于一般规律,在临床实际应用时,需注意详细了解患者的病情(疾病严重程度、症状类型等)、治疗反应情况(是否有效、起效时间、作用维持时间、“开期”延长和“关期”缩短时间、有无副作用或并发症)等,结合您自己的治疗经验,既遵循指南,又体现个体化原则,以期达到更为理想的治疗效果。

执笔:陈生弟

参 考 文 献

- [1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian and Shanghai [J]. *Lancet*, 2005, 365: 595-597.
- [2] 陈生弟,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 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39: 409-452.
- [3] 陈生弟,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: 352-355.
- [4] Santos-García D, de la Fuente-Fernández R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332: 136-140.
- [5] 刘春风,尹伟华,罗蔚峰. 帕金森病患者运动障碍和症状波动的影响因素 [J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36: 411-413.
- [6] Zhang ZX, Chen H, Chen SD, et al. Chinese culture permeation in the treatment of Parkinson disease: a cross-sectional study in four regions of China [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 65.
- [7] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 511-519.
- [8] Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328: 176-183.
- [9] Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1268-1278.
- [10] Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66: 563-570.
- [11] 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: 93-101.
- [12] NINDS NET-PD Investigators. A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485 in early Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2007, 68: 20-28.
- [13] 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: 1064-1071.
- [14] Albin RL, Frey KA. Initial agonist treatment of Parkinson disease: a critique [J]. *Neurology*, 2003, 60: 390-394.
- [15] Blandini F, Armentero MT. Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23: 387-410.
- [16] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines [J]. *Neurology*, 2001, 56(11 suppl 5): S1-88.
- [17] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13: 1170-1185.
- [18] 温洪波,张振馨,罗毅,等. 普拉克索治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、溴隐亭对照临床疗效和安全性研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39: 604-608.
- [19] 李淑华,陈海波,王振福,等. 罗匹尼罗治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、溴隐亭对照临床疗效和安全性评价 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93: 1952-1957.
- [20] Junghanns S, Glöckler T, Reichmann H. Switching and combining of dopamine agonists [J]. *J Neurol*, 2004, 251 Suppl 6: VI/19-23.
- [21] Lew MF, Pahwa R, Leehey M, et al. Safety and efficacy of newly formulated selegiline orally disintegrating tablets as an adjunct to levodopa in the management of 'off' episodes in patients with Parkinson's disease [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 741-750.
- [22] Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease [J]. *Drugs*, 2012, 72: 643-669.
- [23] 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): S72-81.
- [24] 张振馨,李辉,罗毅,等. 恩他卡朋治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36: 406-410.
- [25] Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease [J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23 (10 Suppl): S117-126.

- [26] 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: 983-995.
- [27] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease [J]. Eur J Neurol, 2006, 13: 1186-1202.
- [28] Waters C. Other pharmacological treatments for motor complications and dyskinesias [J]. Mov Disord, 2005, 20 Suppl 11: S38-44.
- [29] Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 956-963.
- [30] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care [J]. Royal College of Physicians, 2006.
- [31] Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders [M]. 2nd ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2011: 183-196.
- [32] Lemke MR. Dopamine agonists in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease: depression [J]. Eur J Neurol, 2008, 15 Suppl 2: S9-14.
- [33] 陈生弟, 高国栋, 中国帕金森病脑深部刺激疗法专家组. 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: 541-543.
- [34] Zigmond MJ, Smye RJ. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work? [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20 Suppl 1: S123-127.

(收稿日期: 2014-02-11)

(本文编辑: 许倩)

· 启事 ·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号: 按照 GB 3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体排印。常用的有: (1) 样本的算数平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用英文大写 M); (2) 标准差用英文小写 s ; (3) 标准误用英文小写 s_x ; (4) t 检验用英文小写 t ; (5) F 检验用英文大写 F ; (6) 卡方检验用希文小写 χ^2 ; (7) 相关系数用英文小写 r ; (8) 自由度用希文小写 v ; (9) 概率用英文大写 P 。

2. 统计学研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计 (分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究), 实验设计 (应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计 (应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则 (随机、对照、重复、均衡) 概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料。使用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 使用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 使用相对数时, 分母不宜 < 20 , 要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的

统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计学分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异; 应写明所用统计学分析方法的具体名称 (如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。统计量的具体值应明确给出, 如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等, P 值亦应尽可能给出具体值 (如 $P = 0.0238$)。在使用不等式表示 P 值的情况下, 一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 3 种表达方式即可满足需要, 无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间 (95% CI)。