

帕金森病中西医研究进展

王佳彬¹, 沈晓明^{1*}, 马云枝¹, 苏朝阳², 边颂博²

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 帕金森病是严重危害中老年人健康的神经系统退行性疾病,临床主要表现为运动迟缓、静止性震颤和肌强直等运动症状及便秘、精神障碍、睡眠障碍和自主神经功能障碍等非运动症状。其病因及发病机制尚未完全明确,且临床疗效不尽如人意。笔者拟通过检索近年国内外相关文献,从帕金森病的中医病因病机、中医治疗、西医病因、西医发病机制、西医治疗、中西医结合治疗等方面最新研究进行归纳总结。总的来看,肝肾不足是目前国内相关领域专家认为该病的主要病机所在,而 α -突触核蛋白的异常聚集、氧化应激、线粒体功能障碍、泛素-蛋白酶体系统功能障碍、神经炎症、自噬、微生物-肠-脑轴调控机制、兴奋性神经毒性等与该病的发病机制密切相关。治疗上目前中医主要有辨证论治、名医验方、单味中药、针灸等治疗手段。西医仍以药物替代疗法为主,以及传统的免疫疗法、神经营养因子、脑深部电刺激疗法(DBS)等手术治疗、康复与运动疗法、科学护理等,基因疗法成为近年来治疗该病的新技术手段,此外,中西医结合治疗该病越来越被重视。该文通过对帕金森病的中西医病因及治疗进行归纳梳理,以期为该病的临床诊治提供参考。

[关键词] 帕金森病; 中西医; 进展; 综述

[中图分类号] R242;R22;R2-031;R277.7;R-1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)01-0241-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220496

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20211222.0857.001.html>

[网络出版日期] 2021-12-23 8:16

Parkinson's Disease in Traditional Chinese and Western Medicine: A Review

WANG Jia-bin¹, SHEN Xiao-ming^{1*}, MA Yun-zhi¹, SU Chao-yang², BIAN Song-bo²

(1. *The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;*
2. *Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China*)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that seriously endangers the health of the middle-aged and elderly people. The main clinical manifestations include motor symptoms such as bradykinesia, static tremor, and myotonia and non-motor symptoms like constipation, mental disorders, sleep disorders, and autonomic nervous dysfunction. Its etiology and pathogenesis have not been fully understood, and the clinical efficacy is not satisfactory. By searching the relevant literature in China and abroad in recent years, this paper summarized the etiology, pathogenesis, and treatment of PD in both traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine as well as the integrated TCM and Western medicine treatment. In general, liver and kidney deficiency is recognized by domestic experts in related fields as the main pathogenesis of PD. The abnormal aggregation of α -synuclein, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, ubiquitin-proteasome system dysfunction, neuroinflammation, autophagy, microbiota-gut-brain axis regulation, and excitatory neurotoxicity are closely related to the pathogenesis of this disease. At present, treatment based on syndrome differentiation,

[收稿日期] 20210329(019)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81303011);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(豫中医学函[2014]86号);河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(202102310166);河南省中医药科学研究专项(2019ZY1006);中国民族医药协会科研项目(2019KYXM-Z1142-134);河南中医药大学研究生创新创业团队项目(2019CXCY006)

[第一作者] 王佳彬, 硕士, 从事中西医结合防治脑血管疾病研究, E-mail: 18337105873@163.com

[通信作者] * 沈晓明, 博士, 博士生导师, 主任医师, 从事中西医结合防治脑血管疾病研究, E-mail: sxmdoc@163.com

empirical formulae from famous doctors, single Chinese herbs, and acupuncture and moxibustion are mainly adopted for the tackling of PD in TCM. Western medicine is still dominated by drug replacement therapy, supplemented by such surgical treatments as traditional immunotherapy, neurotrophic factors, and deep brain stimulation (DBS), rehabilitation and exercise therapy, and scientific nursing. Gene therapy has become a new technical means for the treatment of this disease in recent years. In addition, the combined therapy of TCM and Western medicine has received increasing importance. This paper reviewed the pathogenesis and treatment of PD in TCM and Western medicine, so as to provide reference for its clinical diagnosis and treatment.

[Keywords] Parkinson's disease; traditional Chinese and western medicine; progress; review

帕金森病(PD)是一种多见于中老年人的神经系统退行性疾病,临床主要表现为运动迟缓、静止性震颤和肌强直等运动症状及便秘、精神障碍、睡眠障碍和自主神经功能障碍等非运动症状。据估计,全世界约有600万人罹患该病,60岁以上人群中约有1%左右的人受到本病困扰,我国是人口大国,随着近年来人口老龄化的日益加重,预计到2030年,我国PD患病人数将上升到500万人,甚至能够占到全球患病总人数的一半^[1-3]。因PD具有极其复杂的发病机制,其病因可能是多因素的,尚无有效的治疗方法可以阻止疾病的发展,目前临床仍以替代疗法为主,但随着服药时间延长,疗效降低、药物不良反应等问题不断暴露出来。如何有效治疗该病仍是目前医学研究的难点、热点。目前国内关于该病的相关系统性综述较少,且范围相对局限,欠缺普适性及实用性;国外则仅仅针对PD的现代医学相关内容进行阐述,缺乏祖国医学对于该病的认识,况且现代医学发病机制仍尚不明确,现代医学治疗本病存在较多局限性。本文通过检索国内外相关最新文献,将PD中西医病因及发病机制及中西医治疗本病最新进展进行全面综述,以期为该病的临床治疗提供借鉴。

1 中医病因病机

PD在祖国医学可归类于“颤证”“震颤”等范围。古代早在《黄帝内经》中已有记载,《黄帝内经·素问·至真要大论》曰:“诸风掉眩,皆属于肝。”为后世医家认识和诊治颤证提供了理论基础;《赤水玄珠》首次提出“颤振证”,指出本病病因病机主要与火热伤阴有关,肝肾阴亏日久,则虚火内生,发为本病。近现代以来,一些国家级名中医在基于中医经典的基础上,结合自身多年临证经验,总结了对颤证病因病机的理解。刘翠芳等^[4]将颤证病因病机概括为肝肾亏虚、本虚标实,精气不足、气血亏虚,毒袭脑络、痰瘀交阻。马云枝认为颤证其本在肾,肾虚必兼血瘀,并提出瘀血乃内风之源,肾虚乃颤证之根

的学术观点^[5]。杨浩等^[6]从正虚血瘀角度深入探讨PD病因病机,认为正虚是该病发生之本,血瘀是该病发生发展之关键病理因素。王亚丽认为颤证的发病具有风象的特征,内风参与该病发生发展及证候演变的整体过程,提出PD的基本病机为肝肾阴虚、筋膜失养、虚风内动^[7]。总的来看,肝肾不足是目前国内相关领域专家认为该病的主要病机所在。

2 中医治疗

2.1 辨证论治 刘翠芳等^[4]在对颤证病因病机总结概括的基础上,将PD概括为肝肾亏虚、本虚标实,精气不足、气血亏虚,毒袭脑络、痰瘀交阻的治法为滋补肝肾、祛风化痰,益气养血、息风止痉,清热解毒、息风活络。李果烈认为调和阴阳为PD治疗大法,治疗上根据PD分期进行选方用药,初期以养血凉肝息风为主,中晚期注重阴阳并补^[8]。周绍华教授将该病归纳为肝肾阴虚、气血亏虚、血虚风动、血虚夹痰4个证型,应以滋补肝肾、益气养血之法治其本,以息风化痰之法治其标,标本同治方为PD治疗之根本^[9]。李鲤教授在临证中将颤证主要分为阴虚风动、痰瘀阻滞、气血亏虚证和髓海不足证等四型加以论治,治疗上从脾论治,以消为主,运用健脾和胃化痰的治疗原则,在此基础上随证辅以益气养血、填精补髓、镇肝息风等法,善用虫药以通络息风,临床疗效显著^[10]。鲍远程将该病的根本病机责之于肝肾亏虚,并根据病程特点分为早、中、晚三期,认为早期应以祛邪为先,中期需攻补兼施,晚期采用脾肾同治,临床收益显著^[11]。

2.2 名医验方 马云枝从瘀血生风论治PD,以“补肾填精固其本,化瘀祛邪息内风”为治法,善用自拟方熄风定颤丸联合血府逐瘀汤治疗PD,临床疗效显著,且熄风定颤丸可通过调节蛋白激酶C ϵ (PKC ϵ),蛋白激酶C δ (PKC δ),细胞外信号调节激酶(ERK)1/2,多巴胺D₁和多巴胺D₂等PKC信号通路相关蛋白的mRNA及蛋白水平影响大鼠多巴胺神经元的水平^[12]。何建成教授依据对该病的独到见解创立了

治疗PD的复方地黄方,研究发现该药与左旋多巴类制剂联合使用能够更好地缓减PD患者症状的进展,此外,研究发现该方对PD模型大鼠有保护作用^[13]。陈松盛等^[14]从肾虚血瘀立论,研制补肾活血方,研究发现,补肾活血方可能通过抗氧化应激及提高黑质酪氨酸羟化酶水平减轻PD大鼠黑质多巴胺(DA)能神经元损伤。王亚丽教授从肾虚毒损立论,总结出“补肾活血、化痰解毒”功效的疏筋解毒方,并发现使用该方可降低小胶质细胞释放神经毒性因子及促炎性细胞因子含量,诱导黑质进行自我保护,从而实现脑保护^[15]。

2.3 单味中药药理研究 郭雨驰等^[16]采用BICOMB2分析软件对治疗PD的中药名称进行抽取和整理,纳入762篇文献,共提取出1389条中药方信息,采用Ucinet 6.0软件中的NetDraw按照中心度排列各中药名称,总结出白芍、天麻、熟地黄、当归、钩藤为治疗PD核心用药。

白芍主要活性成分是芍药苷。一项综述指出,芍药苷可能通过抑制钙离子内流,减少神经元过度去极化,从而起到对神经系统保护作用^[17]。研究发现,以芍药苷为主要成分的白芍提取物对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)造模PD小鼠脑组织氧化损伤具有保护作用^[18]。张大燕等^[19]通过转录组学研究发现,天麻水煎液对A53T α -突触核蛋白(α -synuclein)转基因PD小鼠具有较好的治疗作用,可能通过其抗凋亡机制发挥神经保护作用。

周红平等^[20]研究发现,天麻素可通过调节PD小鼠纹状体内还原型谷胱甘肽(GSH),DA,酪氨酸羟化酶(TH),丙二醛(MDA), α -synuclein水平,提高机体抗氧化能力,从而保护DA能神经元,改善PD小鼠运动障碍症状。此外,天麻醇提取物能够通过调节PD大鼠脂质过氧化物(LPO),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),超氧化物歧化酶(SOD),MDA等氧化应激指标,增强机体抗氧化能力,从而改善PD大鼠的认知功能障碍^[21]。

李鹏等^[22]通过中药系统药理学数据库与分析平台筛选熟地黄的有效成分及在GeneCards和OMI数据库中检索PD的疾病靶点,总结发现,熟地黄可能是通过甾醇作用于19个靶点,65条生物过程,27条通路等,从多个途径、多靶点发挥治疗PD的作用。滕龙等^[23]研究发现,说明熟地黄可能通过升高熟地黄对PD异动症模型大鼠纹状体内N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA-R1),NMDA-R2和 γ -氨基丁酸(GABA)-RB1等抑制性氨基酸相关基因的表达缓

解PD大鼠的异动症等症状。

谢腾等^[24]研究发现,当归注射液可增加CD40在神经元的表达,有效减少黑质多巴胺神经元的丢失,从而发挥其对PD大鼠的治疗作用。郑梅竹等^[25]研究发现,钩藤提取物可通过调节PD小鼠脑内SOD,GSH-Px,MDA等氧化损伤指标水平从而对PD模型小鼠起保护作用,可提高其肢体运动协调能力。

王向明等^[26]研究发现,钩藤碱可通过调节PD大鼠脑内SOD,DA,MDA等指标表达从而保护PD大鼠脑内DA,起到治疗作用。卢芳等^[27]研究发现,钩藤提取物可能是通过清除PD小鼠氧自由基、提高机体抗氧化能力及抑制炎症反应,减少神经元的凋亡从而发挥对PD模型小鼠的治疗作用。

2.4 针灸 李优锋等^[28]研究发现采用循经点穴手法联合运动疗法治疗PD后期并发严重运动功能障碍患者的临床应用疗效显著。韩景献教授创新性提出从三焦气化失常论治颤证,并创立了“三焦针法”、捻颤复合手法,重点使用极具特色的头皮震颤区,对PD患者运动症状和非运动症状均有明显改善作用,并可增加西药药效维持时间^[29]。兰思杨等^[30]运用金针王乐亭经验方辅以王氏督脉十三针、王氏手足十二针、火针点刺督脉十三针治疗颤证具有较好的临床疗效。强宝全教授紧扣病机,自拟醒脑止颤针法联合中药汤剂,以调神为主,辅以补养气血,用于治疗颤证疗效确切^[31]。刘勇等^[32]运用头针联合华佗夹脊穴治疗颤证,头针取双侧运动区及双侧舞蹈震颤区,联合华佗夹脊穴可明显改善PD患者的症状。柳雪蕾等^[33]研究发现,艾灸“百会”“四神聪”等穴可通过激活核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)通路减轻PD大鼠黑质纹状体氧化应激损伤,进而保护多巴胺能神经元。

3 西医病因及发病机制

3.1 病因 PD多发于中老年人群,衰老正逐渐成为PD发生最主要的危险因素,随着个体的衰老,大脑的老化是神经退行性疾病的一个过程,PD患病的风险随着年龄的增长而增加,且女性发病率相较于男性略低^[34-35]。PD绝大多数是散发性的,仅有少于10%的属于家族遗传性PD^[36]。某些基因的突变,如 α -synuclein,帕金森蛋白2(PARK2),PARK7,第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)诱导假定激酶1(PINK1),富含亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2),骨髓基质抗原蛋白1(BST1),

微管相关蛋白 Tau(MAPT)等可能是导致PD发生的直接危险因素^[37-40]。研究发现,患有风湿病病史、创伤性脑损伤史、农药污染、锰等工业重金属污染、神经毒素、有机溶剂、吸食甲基苯丙胺、水污染、摄入铁过多、饮食结构不合理、肥胖等,这些因素都在一定程度上促进了PD的发生发展^[41-42]。

3.2 发病机制 因PD具有极其复杂的发病机制,目前国际上对于本病的发病机制尚未达成共识,现将目前已知的可能发病机制总结如下。

3.2.1 α -synuclein的异常聚集 α -synuclein基因编码是一种容易错误折叠的突触前蛋白,与泛素、囊泡结构、溶酶体、变形的线粒体和被破坏的细胞骨架结构等共同构成路易小体(LBs)^[43]。研究发现, α -synuclein异常聚集是PD发病过程中的主要标志和中心环节,是PD遗传基因集中影响的主要靶点,能够加重线粒体功能障碍、引起氧化应激、激活神经炎症、引起或加重泛素-蛋白酶体系统(UPS)功能异常、诱导轴突损伤等^[44]。研究表明 α -synuclein低聚物是参与LBs淀粉样蛋白生成过程的主要毒性物质^[45]。给小鼠注射过表达 α -synuclein的腺相关病毒载体,可以复制PD的神经病理学特征,表明过度表达 α -synuclein是PD的重要诱因^[46]。而氧化应激,PD基因突变和过表达可影响 α -synuclein构象变化及其聚集^[47]。

3.2.2 氧化应激 氧化应激主要通过以下方面参与PD的病理过程:①氧化RNA,增加线粒体DNA(mtDNA)突变和启动转录合成(TLS)来影响核酸的稳定性;②加速 α -synuclein聚集, Parkin聚集和蛋白酶体分解,扰乱蛋白质稳态;③激活ATP过促进癌基因DJ-1和磷酸酶和紧张素同源物PINK1的细胞保护作用,在诱导蛋白激酶B(Akt)失调的同时影响细胞自我防御^[48-50]。

3.2.3 线粒体功能障碍 线粒体功能障碍对PD多巴胺能神经元易感性至关重要。PD相关临床与基础研究已发现线粒体动力学破坏、生物能缺陷、复杂的I抑制、电子传输链(ETC)和增加的活性氧含量(ROS)在PD发病中发挥重要作用^[51]。大多数PD相关基因在线粒体稳态中发挥作用。最近,PD相关的线粒体蛋白磷酸酶和PTEN诱导的PINK1和Parkin功能和诱导神经退行性变的机制已经被确定。此外,研究发现PD相关蛋白如 α -synuclein和LRRK2在PD遗传病例的线粒体功能障碍中可能与PD有很大的功能重叠^[52]。在黑质DA神经元中,线粒体DNA片段缺失也随着年龄增长而明显增加,PD

患者DA神经元线粒体DNA突变率高于正常人^[53]。

3.2.4 UPS功能障碍 PD的蛋白酶体理论是基于与不同形式PD相关的多个具有多态变异的基因所编码的蛋白质整合在蛋白酶体系统中的事实。研究表明,衰老可致UPS功能逐渐减弱,致使蛋白异常聚集,从而影响运动症状、纹状体损伤和DA含量增加,且随着年龄增加而加重^[53]。Parkin是一种独特的多功能泛素连接酶,与UPS密切相关,同时也是哺乳动物线粒体自噬的关键调节因子。UPS中编码与Parkin相互作用蛋白的基因突变也可能导致PD^[54]。F-box蛋白7(FBXO7)基因突变,通过F-box(SCF)-E3连接酶识别底物并介导底物泛素化,也与PD发生密切相关,此外,FBXO7可以招募PD相关蛋白进入受损线粒体,并促进其聚集,进而导致PD的发生^[55]。

3.2.5 神经炎症 神经炎症是PD病理的一个特异性特征,与PD家族性传播相关的17个基因中有一些参与了炎症反应^[56]。研究发现,在Prkn^{-/-}和Pink1^{-/-}小鼠中,由剧烈运动或mtDNA突变会引起炎症加重,在衰老的Prkn^{-/-}小鼠中观察到的黑质(SN)DA能神经元的丢失和运动改变也可以通过刺激的丢失而得到挽救,这表明炎症在这种类型的PD中非常重要^[57]。同时,先天和适应性免疫反应异常在PD患者中都得到了验证,包括促炎细胞因子的增加和免疫细胞群的改变(如单核细胞及其前体),并进一步证实了炎症细胞和神经炎症在PD模型中的作用^[58]。此外, α -synuclein聚集物可诱导PD模型和患者的先天和适应性免疫应答,而神经元炎症促进 α -synuclein的聚集^[59]。有研究发现,在一些有前驱症状的PD患者中,嗅觉系统和肠道的炎症反应诱导大量 α -synuclein的产生,最终形成 α -synuclein的大量聚集^[60]。

3.2.6 自噬 自噬是一种重要的分解代谢机制,它将错误折叠的蛋白质和受损的细胞器传递到溶酶体进行降解。自噬途径有巨噬细胞自噬、伴侣介导的自噬(CMA)和微自噬,每一种都涉及不同的底物传递到溶酶体的机制,这些通路的缺陷及由此产生的蛋白聚集物的积累是PD病理生物学特征的重要组成部分^[61]。 α -synuclein是巨噬和CMA的底物,突变的 α -synuclein可抑制CMA通路,过表达 α -synuclein也可抑制巨噬细胞^[62]。PD的许多病理机制都与自噬密切相关。研究发现,多种PD相关毒素,如6-羟基多巴胺(6-OHDA),1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺),鱼藤酮和百草枯在实验模型中均

对自噬有影响^[41]。一些PD相关基因编码的产物如ATP13A2(PARK9),葡萄糖脑苷脂酶(GBA)等与溶酶体功能相关,突变产物可导致溶酶体功能异常,影响自噬体,导致神经元死亡,多种PD相关蛋白参与突触前膜的囊泡运输和自噬调控^[63]。由此可见,自噬溶酶体系统的正常功能对预防PD相关神经元死亡和减轻病理损伤具有重要意义。

3.2.7 微生物-肠-脑轴调控机制 大量证据表明,肠脑联系是PD发病机制中的重要影响因素,迷走神经充当聚集的 α -synuclein从胃肠道向下脑干传递的“高速公路”,一项研究将 α -synuclein从PD患者中分离出来,移植到转基因小鼠中,导致运动缺陷,抗生素治疗挽救了一些缺陷,而微生物再次定植加重了病理生理学改变,证明了肠-脑之间的相互作用与关联^[56]。研究发现,约有61.4%的PD患者存在便秘的非运动症状,并且病程持续时间越长,其自主神经功能症状越重^[64]。Cell一项研究发现,肠道微生物促进 α -synuclein介导的运动缺陷和脑病

理,且肠道细菌的减少可使小神经胶质的激活减少,PD患者的肠道微生物群可增强小鼠的运动功能障碍^[65]。最近Nature一项综述指出大肠杆菌在肠道中会产生一种叫做CurlI的蛋白质,会促使包括 α -synuclein在内的其他蛋白质发生错误折叠,这些错误折叠的蛋白质可能将错误信息通过迷走神经传递到大脑,导致PD相关症状的发生^[66]。

3.2.8 兴奋性神经毒性 多项研究表明,谷氨酸介导的兴奋性神经毒性参与了PD的发生发展。研究发现,PD患者血清中谷氨酸水平明显高于普通健康受试者,谷氨酸受体的过度激活,可导致氧化应激和兴奋性毒性的发生,从而影响细胞活力促使神经元死亡^[67]。此外, α -synuclein也被证实能够在一定程度上促进谷氨酸的释放,同时可上调代谢型谷氨酸受体5的表达,增加谷氨酸受体介导的自发微型突触电流的频率,进而加重细胞内Ca紊乱,增强兴奋毒性作用,谷氨酸介导的兴奋性神经毒性与其他致病机制共同导致PD的发生^[68]。见表1。

表1 PD现代医学病因及发病机制

Table 1 Modern medical etiology and pathogenesis of PD

病因及发病机制	作用机制	文献
α -synuclein的异常聚集	加重线粒体功能障碍、引起氧化应激、激活神经炎症、引起或加重UPS功能异常、诱导轴突损伤	[45-46]
氧化应激	影响核酸的稳定性、扰乱蛋白质稳态等	[49-51]
线粒体功能障碍	线粒体动力学破坏,生物能缺陷,复杂的I抑制,ETC和ROS	[52]
UPS功能障碍	诱导运动症状、纹状体损伤和DA含量增加	[54-56]
神经炎症	诱导 α -synuclein的产生、促炎细胞因子的增加和免疫细胞群的变化	[57-61]
自噬	参与降解错误折叠和聚集蛋白过程	[41,56,62-63]
微生物-肠-脑轴调控机制	促进 α -synuclein介导的运动缺陷和脑病理、使小神经胶质的激活减少、促使包括 α -synuclein在内的其他蛋白质发生错误折叠	[66-67]
兴奋性神经毒性	导致氧化应激和兴奋性毒性的发生、促使神经元死亡	[68]

4 西医疗

4.1 药物治疗 目前临床上治疗PD的常规药物主要有复方左旋多巴、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶B型抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药及金刚烷胺等^[69]。除PD常规药物外,新的研究发现一些用于治疗其他系统疾病的药物用于PD的治疗取得了意想不到的效果。研究发现, β -肾上腺素能受体激动剂可通过调节 α -synuclein转录介导降低其水平,从而降低PD风险^[70]。研究发现,BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂尼洛替尼,可通过抑制Parkin活性,进而增强自噬活性,减少 α -synuclein聚集物的积累,且研究证实该药可改善PD运动障碍症状及认知功能障碍,耐受性好且安全性高^[71-72]。

研究发现,服用 α -肾上腺素能拮抗剂特拉唑嗪的人患PD的风险相对降低^[73]。研究发现,熊去氧胆酸可以恢复来自携带Parkin和LRRK2突变的患者的细胞线粒体功能,从而减缓PD发展^[74-75]。研究发现,氨溴索可促进葡萄糖脑苷酶的重新折叠,增加其在人类细胞和转基因小鼠中的活性,降低 α -synuclein水平^[76]。

4.2 免疫疗法 研究证实,运用免疫技术抗 α -synuclein对PD动物模型中具有神经保护作用,并应用于临床试验^[77]。一种靶向聚合 α -synuclein C端的人源化单克隆抗体被证明可以减少血清中约97%的 α -synuclein,可用于PD的治疗^[78-79]。此外,BIIB054抗体针对 α -synuclein的N端部分,能减少

其病理增殖,并可改善PD模型中注射 α -synuclein所形成的小鼠运动表型,该抗体在人体中也被发现具有良好的耐受性^[80-81]。单胺氧化酶B抑制剂沙芬酰胺可通过调节谷氨酸的传递改善PD患者的帕金森病评价量表(UPDRS)评分及非运动症状^[82-83]。

4.3 神经营养因子 神经修复治疗以试图恢复疾病过程中影响的细胞功能为重点,涉及胶质源性神经营养因子(GDNF)及神经毡蛋白两种神经营养因子的体内基因转移。研究显示,通过鼓膜内灌注GDNF可显著改善PD患者的UPDRS评分,并且在病理和影像学上观察到能够促进黑质纹状体通路的恢复^[84-85]。Neurturin是一种GDNF类似物,研究发现其对于PD的治疗效果与GDNF相似,但该治疗方法仍处于初步探索阶段,开发适合患者的新型神经营养因子类似物需要更多临床研究的支持^[86]。

4.4 基因疗法 近年来,含有AADC基因的腺相关病毒(AAV)疗法逐渐被用于PD的治疗。ProSavin是一种以慢病毒载体为基础的基因疗法,研究发现,运用ProSavin治疗PD,能够在12月后有效改善PD患者的UPDRS评分,可降低左旋多巴剂量依赖,且治疗耐受性良好^[87]。近年来,干细胞移植被逐渐运用于PD的治疗,但目前处于临床探索阶段,一项诱导多能干细胞(iPSCs)的多巴胺能祖细胞的临床试验中,7名患者将接受双侧同种异体iPSC来源的细胞移植,预计在未来2~3年,将有大量使用ESC衍生的神经元和同种异体和自体iPS衍生的神经元的其他大型临床研究进行^[88]。

4.5 手术治疗 脑深部电刺激疗法(DBS)因其相对无创、安全性高和可调控性的优点而作为临床手术治疗PD的优先选择。DBS用于治疗多巴胺依赖性运动症状非常有益,DBS涉及外科植入电极刺激皮质下结构,包括丘脑下核和苍白球^[89]。与药物治疗相比,DBS对一些晚期PD患者的运动症状和波动方面有显著改善作用,但对除震颤外的多巴胺抵抗症状反应较差^[90]。新的研究发现,DBS对早期PD患者也有益,不仅能改善震颤评分并且可减少新生震颤的发生发展^[91]。然而,DBS也存在一些弊端,除了手术并发症,DBS可能会导致认知和神经精神方面的不良反应及语言功能障碍。一些新的DBS方法,包括针对不同区域的自适应DBS和改进的术中成像技术,有望提供更好的临床适用性和减少不良反应的影响,另外一些非侵入性DBS技术包括使用外部设备将电场传递到深层结构,可以避免外科手术及其相关风险^[92-93]。

4.6 其他治疗 康复与运动疗法是PD治疗不可或缺一部分,可帮助改善患者症状甚至延缓病程进展^[94-95]。研究发现,在疾病前期通过规律的多学科强化康复可能延缓运动功能衰退的进程、延迟增加药物治疗的需要,可能具有神经保护作用^[96]。一项前瞻性随机双盲研究通过对PD患者每月注射蜂毒或等量生理盐水,结果提示更高的给药频率、更高剂量的蜂毒可能是治疗PD的一种新方法^[97]。当然,除了要重视改善PD患者的运动症状,给予有效的心理疏导和抗焦虑、抑郁等药物治疗,能够在一定程度上提高整体疗效。此外,科学的护理也是提高患者的生活质量不可或缺的一部分,科学的护理往往能够对于有效控制病情、改善临床症状能够起到一定作用,而将人工智能及移动技术应用于PD的管理,如医患沟通、康复训练等方面具有较好的发展前景^[69]。

5 中西医结合治疗

兰思杨等^[30]研究发现,在常规西药治疗的基础上,予以金针王乐亭经验方“督脉十三针”“手足十二针”随症加减配合火针点刺督脉和阿是穴治疗具有良好的临床疗效。黄宗文等^[98]研究发现,在西医治疗的基础上,运用定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗PD肝肾阴虚证有较明显的临床疗效,能调节患者体内B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),Bcl-2相关X蛋白(Bax),细胞色素C(Cyt C)水平,抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-9(Caspase-9),Caspase-3,Caspase-6水平的表达,从而发挥治疗作用。刘辉等^[99]研究发现运用大定风珠加减联合西药治疗PD伴发疼痛的患者可明显改善患者的疼痛症状,修复功能缺损的神经,提高患者的生活质量,其机制可能与抑制PD患者过度的氧化应激状态密切相关。沈露等^[100]通过临床研究发现运用镇肝熄风汤联合多巴丝肼片能显著改善PD患者血清中BDNF(BDNF),胰岛素样生长因子-1(IGF-1),神经营养因子-3(NT-3)等指标表达水平,对于本病的治疗临床疗效确切。

6 结语及展望

PD是世界疑难疾病,其发病机制异常复杂,至今尚无统一标准。临床上目前以西药治疗为主,但尚无有效的治疗方法能够从根本上治愈或者阻止疾病的发展,且随着病程及服药时间延长,西药疗效衰减及相关并发症等问题逐渐暴露。近年来多项研究发现中医药与西药联合应用可提高临床疗效,减少并发症的发生率。中西医结合治疗PD具

有巨大的潜力,是未来该领域相关研究的重点及治疗本病的突破点,具有巨大的开发空间和重要的研究意义。

[参考文献]

- [1] GBD 2016 NEUROLOGY COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 459-480.
- [2] TYSNES O B, STORSTEIN A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124(8): 901-905.
- [3] LI G, MA J F, CUI S S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work [J]. Transl Neurodegener, 2019, 8: 22.
- [4] 刘翠芳, 黄小波. 帕金森病病因病机及治则治法学术源流探析 [J]. 北京中医药, 2018, 37(8): 780-784.
- [5] 许玉珉, 马云枝, 沈晓明, 等. 马云枝从瘀血生风论治帕金森病 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 251-253.
- [6] 杨浩, 杨文明, 胡雅. 帕金森病之正虚血瘀病机理论探析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(2): 298-300.
- [7] 李智山, 王亚丽, 冯其美. 王亚丽运用风药论治帕金森病经验 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6): 855-858.
- [8] 徐成成, 陆艳, 唐莉莉, 等. 李果烈教授养血凉肝息风法治疗帕金森病 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(24): 6-8.
- [9] 孙林娟, 宁侠. 周绍华治疗帕金森病经验 [J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 193-194, 197.
- [10] 常学辉, 刘瑞娟. 李鲤老中医治疗帕金森病经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(9): 1829-1830.
- [11] 方向, 金珊, 鲍远程. 鲍远程教授分期论治帕金森病经验 [J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(5): 367-369.
- [12] 王佳彬, 沈晓明, 马云枝, 等. 熄风定颤丸干预大鼠多巴胺神经元PKC信号通路的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1827-1830.
- [13] 徐鹏恒, 夏菁, 王利. 何建成分阶段治疗帕金森病的思路与方法 [J]. 中医文献杂志, 2018, 36(5): 39-42.
- [14] 陈松盛, 李琛, 杨颖, 等. 补肾活血方对帕金森病大鼠多巴胺能神经元的保护作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21): 175-179.
- [15] 王琪, 朱思佳, 刘展. 王亚丽从肾虚毒损治疗帕金森病的临床经验探析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6): 1038-1041, 1045.
- [16] 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): 2142-2147.
- [17] 游佳华, 娄艳芳, 张桂睿, 等. 中药白芍在帕金森领域的应用及临床研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(16): 3331, 3334.
- [18] 郑梅竹, 范亚军, 时东方, 等. 白芍提取物对MPTP致帕金森病小鼠的保护作用及机制的研究 [J]. 湖北农业科学, 2015, 54(12): 2960-2963.
- [19] 张大燕, 文欢, 王伟, 等. 天麻对帕金森小鼠神经元保护作用机制的转录组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 73-81.
- [20] 周红平, 张三妮, 曹栋, 等. 天麻素对帕金森病小鼠多巴胺能神经元的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1069-1075.
- [21] 郭沛鑫, 雷娜, 吴海妹, 等. 天麻醇提取物灌胃对帕金森病大鼠认知功能障碍的改善作用及其机制 [J]. 山东医药, 2020, 60(27): 6-10.
- [22] 李鹏, 刘瑛丽, 骆彤, 等. 基于网络药理学熟地黄治疗帕金森病的作用机制研究 [J]. 广西医学, 2020, 42(23): 3072-3078.
- [23] 滕龙, 洪芳, 何建成. 熟地黄对帕金森病异动症模型大鼠纹状体内NMDA-R1、NMDA-R2和GABA-RB1表达的动态变化研究 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(11): 788-789.
- [24] 谢腾, 张捷, 熊玉波, 等. 当归注射液对帕金森病模型大鼠的作用及其机制的研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2008, 7(11): 1151-1154.
- [25] 郑梅竹, 范亚军, 张语迟, 等. 钩藤提取物对MPTP致帕金森病小鼠的保护作用及机制的研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1035-1037.
- [26] 王向明, 陆学胜. 钩藤碱对帕金森大鼠脑内SOD、DA、MDA表达的调节作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 730-731.
- [27] 卢芳, 井月娥, 任燕冬, 等. 钩藤提取物对MPTP诱导帕金森病模型小鼠神经元的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(4): 57-60.
- [28] 李优锋, 刘晓霞, 王密. 循经点穴手法联合运动疗法治疗严重运动功能障碍帕金森病临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(7): 253-257.
- [29] 贾玉洁, 刘云鹤, 孟丹, 等. 韩景献针刺治疗帕金森病经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 48-50.
- [30] 兰思杨, 王春琛, 刘慧琳, 等. 金针王乐亭经验方配合火针治疗原发帕金森病17例 [J]. 中国针灸, 2019, 39(5): 487-488, 494.
- [31] 何蕊, 强宝全. 强宝全教授针药并用治疗帕金森病经验 [J]. 中医外治杂志, 2017, 26(3): 58-59.
- [32] 刘勇, 白钰莹. 头针联合华佗夹脊穴治疗帕金森病的随机对照研究 [J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 54-58.

- [33] 柳雪蕾, 芦娟, 田叶, 等. 艾灸激活 Nrf2/ARE 通路抗帕金森病模型大鼠氧化应激损伤的机制研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(8): 857-862.
- [34] HIRSCH L, JETTE N, FROLKIS A, et al. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 46(4): 292-300.
- [35] SAVICA R, GROSSARDT B R, BOWER J H, et al. Time trends in the incidence of parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 981.
- [36] VERSTRAETEN A, THEUNS J, VAN BROECKHOVEN C. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era [J]. *Trends Genet*, 2015, 31(3): 140-149.
- [37] DENG H, WANG P, JANKOVIC J. The genetics of Parkinson disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 42: 72-85.
- [38] HERNANDEZ D G, REED X, SINGLETON A B. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(Suppl 1): 59-74.
- [39] HILL-BURNS E M, ROSS O A, WISSEMANN W T, et al. Identification of genetic modifiers of age-at-onset for familial Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(17): 3849-3862.
- [40] CHEN Y, XU R. Phenome-based gene discovery provides information about Parkinson's disease drug targets [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(Suppl 5): 493.
- [41] LU J H, WU M Y, YUE Z Y. Autophagy and Parkinson's disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 21-51.
- [42] CHANG C C, LIN T M, CHANG Y S, et al. Autoimmune rheumatic diseases and the risk of Parkinson disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan [J]. *Ann Med*, 2018, 50(1): 83-90.
- [43] SHAHMORADIAN S H, LEWIS A J, GENOUD C, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(7): 1099-1109.
- [44] TILVE S, DIFATO F, CHIEREGATTI E. Cofilin 1 activation prevents the defects in axon elongation and guidance induced by extracellular alpha-synuclein [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16524.
- [45] INGELSSON M. Alpha-synuclein oligomers-neurotoxic molecules in Parkinson's disease and other lewy body disorders [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 408.
- [46] ZHANG J Z, DONGWEI ZHOU, ZHANG Z P, et al. miR-let-7a suppresses α -synuclein-induced microglia inflammation through targeting STAT3 in Parkinson's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 740-746.
- [47] GIGUÈRE N, BURKE NANNI S, TRUDEAU L E. On cell loss and selective vulnerability of neuronal populations in Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 455.
- [48] CEN L, XIAO Y S, WEI L, et al. Association of DYRK1A polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 632: 39-43.
- [49] CHEN L, MO M S, LI G N, et al. The biomarkers of immune dysregulation and inflammation response in Parkinson disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2016, 5(1): 16.
- [50] ZHAO J J, YU S Q, ZHENG Y, et al. Oxidative modification and its implications for the neurodegeneration of Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 1404-1418.
- [51] ROCHA E M, DE MIRANDA B, SANDERS L H. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt B): 249-257.
- [52] RYAN B J, HOEK S, FON E A, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(4): 200-210.
- [53] ZHU Z, YANG C B, IYASWAMY A, et al. Balancing mTOR signaling and autophagy in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 728.
- [54] LAZAROU M, SLITER D A, KANE L A, et al. The ubiquitin kinase PINK₁ recruits autophagy receptors to induce mitophagy [J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314.
- [55] ZHOU Z D, SATHIYAMOORTHY S, ANGELES D C, et al. Linking F-box protein 7 and parkin to neuronal degeneration in Parkinson's disease (PD) [J]. *Mol Brain*, 2016, 9: 41.
- [56] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8): 795-808.
- [57] SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, et al. Parkin and PINK₁ mitigate STING-induced inflammation [J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 258-262.
- [58] TAN E K, CHAO Y X, WEST A, et al. Parkinson

- disease and the immune system-associations, mechanisms and therapeutics [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(6):303-318.
- [59] REBECCA V W, AMARAVADI R K. Emerging strategies to effectively target autophagy in cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(1):1-11.
- [60] SHABALALA S, MULLER C J F, LOUW J, et al. Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Life Sci*, 2017, 180:160-170.
- [61] CERRI S, BLANDINI F. Role of autophagy in Parkinson's disease [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(20):3702-3718.
- [62] WU J Z, ARDAH M, HAIKAL C, et al. Dihydromyricetin and Salvianolic acid B inhibit alpha-synuclein aggregation and enhance chaperone-mediated autophagy [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8:18.
- [63] HENDERSON M X, TROJANOWSKI J Q, LEE VIRGINIAM Y. α -synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 709:134316.
- [64] YU Q J, YU S Y, ZUO L J, et al. Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):567.
- [65] SAMPSON T R, DEBELIUS J W, THRON T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2016, 167(6):1469-1480.
- [66] WILLYARD C. How gut microbes could drive brain disorders[J]. *Nature*, 2021, 590(7844):22-25.
- [67] MIRONOVA Y S, ZHUKOVA I A, ZHUKOVA N G, et al. Parkinson's disease and glutamate excitotoxicity [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118(6. Vyp. 2):50-54.
- [68] DOS-SANTOS-PEREIRA M, ACUÑA L, HAMADAT S, et al. Microglial glutamate release evoked by α -synuclein aggregates is prevented by dopamine [J]. *Glia*, 2018, 66(11):2353-2365.
- [69] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12):973-986.
- [70] MITTAL S, BJØRNEVIK K, IM D S, et al. β -Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease [J]. *Science*, 2017, 357(6354):891-898.
- [71] PAGAN F L, HEBRON M L, WILMARTH B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose Nilotinib in individuals with Parkinson's disease [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(2):e00470.
- [72] PAGAN F, HEBRON M, VALADEZ E H, et al. Nilotinib effects in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies [J]. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6(3):503-517.
- [73] CAI R, ZHANG Y, SIMMERING J E, et al. Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10):4539-4549.
- [74] MORTIBOYS H, FURMSTON R, BRONSTAD G, et al. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial dysfunction in LRRK2(G2019S) carriers and *in vivo* [J]. *Neurology*, 2015, 85(10):846-852.
- [75] ABDELKADER N F, SAFAR M M, SALEM H A. Ursodeoxycholic acid ameliorates apoptotic cascade in the rotenone model of Parkinson's disease; modulation of mitochondrial perturbations [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2):810-817.
- [76] MIGDALSKA-RICHARDS A, DALY L, BEZARD E, et al. Ambroxol effects in glucocerebrosidase and α -synuclein transgenic mice[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(5):766-775.
- [77] FIELDS C R, BENGEOA-VERGNIORY N, WADE-MARTINS R. Targeting alpha-synuclein as a therapy for Parkinson's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12:299.
- [78] SCHENK D B, KOLLER M, NESS D K, et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(2):211-218.
- [79] JANKOVIC J, GOODMAN I, SAFIRSTEIN B, et al. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in patients with parkinson disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(10):1206-1214.
- [80] WEIHOFEN A, LIU Y T, ARNDT J W, et al. Development of an aggregate-selective, human-derived α -synuclein antibody BIIB054 that ameliorates disease phenotypes in Parkinson's disease models [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124:276-288.
- [81] BRYNS M, FANNING L, HUNG S, et al. Randomized phase I clinical trial of anti- α -synuclein antibody BIIB054 [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(8):1154-1163.
- [82] ELKOUZI A, VEDAM-MAI V, EISINGER R S, et al. Emerging therapies in Parkinson disease-repurposed drugs and new approaches [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019,

- 15(4):204-223.
- [83] BORGHAIN R, SZASZ J, STANZIONE P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(2): 229-237.
- [84] BARKER R A, BJÖRKLUND A, GASH D M, et al. GDNF and Parkinson's disease: where next? A summary from a recent workshop [J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(3): 875-891.
- [85] KIRKEBY A, BARKER R A. Parkinson disease and growth factors-is GDNF good enough? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(6): 312-314.
- [86] WARREN OLANOW C, BARTUS R T, BAUMANN T L, et al. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: a double-blind, randomized, controlled trial [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 248-257.
- [87] PALFI S, GURRUCHAGA J M, RALPH G S, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9923): 1138-1146.
- [88] CYRANOSKI D. Trials of embryonic stem cells to launch in China [J]. *Nature*, 2017, 546(7656): 15-16.
- [89] STOKER T B, BARKER R A. Recent developments in the treatment of Parkinson's disease [J]. *F1000Res*, 2020, doi:10.12688/f1000research.25634.1.
- [90] GRABLI D, KARACHI C, FOLGOAS E, et al. Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculopontine nucleus lesions: a tale of two systems [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(29): 11986-11993.
- [91] HACKER M L, DELONG M R, TURCHAN M, et al. Effects of deep brain stimulation on rest tremor progression in early stage Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2018, 91(5): e463-e471.
- [92] HICKEY P, STACY M. Deep brain stimulation: a paradigm shifting approach to treat Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 173.
- [93] GROSSMAN N, BONO D, DEDIC N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1029-1041.
- [94] LI F Z, HARMER P, FITZGERALD K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 511-519.
- [95] ZIGMOND M J, SMEYNE R J. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(Suppl 1): S123-S127.
- [96] FRAZZITTA G, MAESTRI R, BERTOTTI G, et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(2): 123-131.
- [97] HARTMANN A, MUELLNER J, MEIER N, et al. Correction: bee venom for the treatment of parkinson disease-A randomized controlled clinical trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162937.
- [98] 黄宗文,袁勇,宫爱民,等. 定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗帕金森病的随机对照观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13): 190-195.
- [99] 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.
- [100] 沈露,张金武,朱建光. 镇肝熄风汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效观察及对血清BDNF、IGF-1、NT-3的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(1): 69-73.

[责任编辑 王鑫]