

中国帕金森病早期运动症状治疗循证医学指南

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

摘要:近年来,随着对帕金森病整体认识的提高,越来越多的针对疾病修饰治疗及早期起始治疗的循证研究不断涌现,虽然国际运动障碍学会依据此类研究在 2018 年进行了综述推荐,但国内尚缺乏单纯以循证证据级别为基础的客观系统回顾及临床相关指南。基于此,由中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和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组织国内相关领域专家就近 20 年相关循证研究文献进行回顾分析并深入讨论,形成此“指南”。此指南以国际指南中的常用标准及牛津循证医学中心证据分级和推荐强度系统为依据,系统评价了目前帕金森病早期疾病修饰治疗及运动症状干预方法的循证证据级别并给予相应临床推荐。

关键词: 帕金森病; 早期; 运动障碍; 循证医学; 指南

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** C **文章编号:** 1006-2963 (2021) 04-0267-13

国际运动障碍学会早在 2002 年之前就开始关注循证医学研究对于帕金森病(Parkinson disease, PD)治疗的指导意义,并分别于 2002、2011 和 2018 年就当时符合其锁定证据级别的临床研究进行了推荐,这些推荐同样为国内 PD 的治疗提供了可靠的依据^[1-3]。近年来,随着对 PD 发病机制、病理过程、早期诊断生物学标志等研究的不断深入,对其认识不断提高,尤其在针对疾病的运动症状治疗和全面管理方面,积累了越来越多的具有循证医学意义的研究。

对于 PD 的整体临床进程而言,虽然可将其分为临床前期、前驱期和临床期,但界定 PD 早期依然需要患者出现典型运动症状后、Hoehn-Yahr 分级 1.0~2.5 级之间,而此时其病理上已进入 Braak 分期的 3~4 期,一旦诊断 PD 应尽早治疗,抓住疾病修饰治疗的时机,减缓疾病进展^[4]。因此,药物是否具有疾病修饰作用及其对运动症状的疗效成为早期 PD 治疗循证医学研究的焦点。然而,我国目前尚无单纯以证据级别为基础的符合中国国情的相关治疗指南。中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和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以“国家重

点研发计划”项目为契机,以早期 PD 患者为研究对象,检索近年来随机双盲对照研究、Meta 分析、病例对照研究、真实世界随机研究等相关干预措施方面的国内外文献,参考国际指南中的常用标准及牛津循证医学中心证据分级和推荐强度系统,并根据治疗安全性监测及常见不良反应评估中使用的安全性分级^[5],组织国内相关专家进行深入讨论,形成了我国 PD 早期运动症状治疗的循证医学推荐。

1 疾病修饰治疗

疾病修饰治疗是通过对神经元保护、再生以及替代等作用机制,在改善临床症状的同时,达到减缓疾病临床进程、最终减少致残的目的^[6]。目前针对 PD 疾病修饰的研究设计,更多的是关注该治疗手段的临床疗效延续性,如较为经典的延迟开始治疗、洗脱期疗效观察及终点事件研究等,此类研究的药物多以已上市的抗 PD 药物为主^[7]。而终点事件研究和开放标签的临床 I~III 试验,则用于探索新作用靶点的药物,可能是未来疾病修饰治疗新的方向。本指南采用的治疗措施推荐证据、等级以及安全性分级见表 1。

1.1 症状性治疗药物的疾病修饰作用

1.1.1 复方左旋多巴制剂:关于复方左旋多巴制剂是否具有疾病修饰作用,Fahn 等^[8]较早探索了这一问题。Fahn 等^[8]开展了药物洗脱期的 ELL-DOPA 研究,共纳入 361 例早期未经治疗的 PD 患者,治疗 40 周,后进行 2 周的洗脱,评价左旋多巴治疗是否可延缓患者统一 PD 评定量表(UPDRS)评分恶化,结果显示,治疗期各给药组 UPDRS 评

doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2021.04.001

基金项目:国家重点研发计划资助项目(No. 2017YFC1310200)

通信作者:陈海波(100730 北京医院神经内科 国家老年医学中心),Email:chenhbneuro@263.net;王丽娟(广东省人民医院),Email:wlijgd68@163.com;陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科 帕金森病诊疗研究中心),Email:chensd@rjh.com.cn

表 1 治疗措施的证据等级、推荐强度、安全性标准

治疗措施的证据等级	
1 级:	多项同质的随机对照试验的系统评价; 单项随机对照试验(95%CI 较窄); 全或无病案研究
2 级:	多项同质的队列研究的系统评价, 或设计良好的非随机对照试验; 单项队列研究、质量欠佳的随机对照试验(如随访率小于 80%); 结局研究或生态学研究
3 级:	多项同质的病例对照研究的系统评价; 单项病例对照研究
4 级:	病例系列研究、质量欠佳的队列研究和病例对照研究
5 级:	未经明确讨论或基于生理学基础研究或“第一原则”的专家意见
治疗措施的推荐强度	
A 级:	基于一致的 1 级证据
B 级:	基于一致的 2 级或 3 级证据或者一定条件下有效的 1 级证据
C 级:	基于 4 级证据或者一定条件下有效的 2 级或 3 级证据
D 级:	基于 5 级证据或者任何级别的不一致或无结论性的证据
治疗措施的安全性分级	
安全:	无需专门监控下风险可接受
需特殊监测:	在专门监控下风险可接受
证据不足:	无足够证据对治疗安全性做出结论
不可接受:	风险不可接受

分减少优于未治疗组,但洗脱期这一优势虽仍保持却有减少趋势,提示早期给药治疗优势可能随时间延长而消失,药物是否具有疾病修饰作用还有待进一步的验证。2019 年 Verschuur 等^[9]开展了经典的延迟治疗的 LEAP 研究结果显示,早期治疗组与延迟治疗组研究终点 UPDRS 评分未见统计学差异,提示左旋多巴-卡比多巴不具有疾病修饰作用(1 级证据)。

1.1.2 多巴胺受体激动剂:多巴胺受体激动剂分为麦角类和非麦角类两类,由于麦角类可能造成严重心脏瓣膜纤维化,本文对此类药物不做推荐。非麦角类多巴胺受体激动剂普拉克索的相关研究较多,其中 CLAM-PD-CIT 研究以 CLAM-PD 研究入组患者为研究对象,探讨了普拉克索与左旋多巴治疗 4 年对于早期 PD 患者多巴胺能神经元的影响,结果显示普拉克索组患者纹状体对¹²³I-β-CIT 的摄取下降程度明显且持续优于左旋多巴组,提示普拉克索可能具有一定的神经保护作用,但此结论与两种药物的临床疗效结果不一致,因此有关普拉克索的确切作用,需进一步延长随访观察^[10-11]。PROUD 研究^[12]是经典的延迟开始设计,纳入未经治疗的早期 PD 患者 535 例,治疗随访 15 个月,结果显示早期起始治疗与延迟治疗两组之间 UPDRS 总分在治疗终点无统计学差异,两组中接受 SPECT 检查的患者纹状体¹²³I-FP-CIT 结合率亦无统计学差异,表明普拉克索无 PD 疾病修饰作用(1 级证据)。REAL-PET 研究^[13]类似于 CLAM-PD-CIT 研究,随访早期随机接受罗匹尼罗或左旋

多巴治疗的 PD 患者两年,应用¹⁸F-多巴 PET 扫描观察患者黑质和壳核吸光度的变化,结果显示左旋多巴组减退更加明显,提示罗匹尼罗可能具有神经保护作用(2 级证据)。

1.1.3 单胺氧化酶 B(MAO-B)抑制剂:目前国内临床应用的 MAO-B 抑制剂主要有司来吉兰和雷沙吉兰。早在 30 年前以终点事件设计探讨司来吉兰是否具有神经保护的 DATATOP 研究的结果,至今依然影响着该药物对于疾病修饰作用的推荐级别,该研究共纳入 800 例未治疗的早期 PD 患者,随机分为司来吉兰组、维生素 E 组、司来吉兰+维生素 E 组和安慰剂组,以需要添加左旋多巴治疗的时间为终点事件,并进行 1 个月的洗脱。结果显示给予司来吉兰治疗的患者需要添加左旋多巴的时间明显推迟,提示司来吉兰可能具有疾病修饰作用,然而在开放标签后的 42 个月随访研究中,这一优势并未持续显现^[14]。Pálhagen 等^[15]一项类似 DATATOP 设计的随访 7 年的研究结果则提示司来吉兰的神经保护作用可能长期维持,该研究最初入组 157 例患者,而终点事件评价时仅剩 47 例,因脱落率较高其结果的准确性受到质疑。另一纳入 17 项针对 MAO-BI 治疗早期 PD 的 Meta 分析结果显示,早期应用 MAO-B 抑制剂治疗所需左旋多巴剂量明显低于安慰剂组^[16]。基于上述循证证据,司来吉兰的疾病修饰作用有待进一步研究(1 级证据)。

雷沙吉兰是第二代高选择性、不可逆的 MAO-B 抑制剂,针对其在 PD 中的疾病修饰治疗

研究主要包括两项延迟开始型临床研究。TEMPO 研究^[17]涉及雷沙吉兰 1 mg 和 2 mg 两个剂量的延迟治疗,结果显示起始雷沙吉兰治疗的两组患者 UPDRS 评分改善从第 26 天至延长期结束,始终优于延迟治疗组,提示雷沙吉兰在控制运动症状的同时,可能还具有疾病修饰作用。Olanow 等^[18]考虑到 TEMPO 研究中对于未达终点观察时间的患者应用了末次观察推进法(last observation carried forward, LOCF),可能产生实际偏差,于是在此基础上略加改良,进行了 ADAGIO 研究。ADAGIO 研究中 996 例完成随访 72 周,结果显示雷沙吉兰 1 mg 起始治疗组临床恶化明显小于安慰剂组,而 2 mg 组与安慰剂组无统计学差异,提示雷沙吉兰无论对患者运动症状的改善还是潜在的疾病修饰作用均无剂量依赖性。Rascol 等^[19]继续观察 ADAGIO 研究中雷沙吉兰起始治疗组(352 例)与延迟治疗组(331 例)均给予雷沙吉兰 1 mg(1 次/d)治疗 3 年后的疗效,结果显示无论 UPDRS 总分及各分项得分均无统计学差异。由此表明,雷沙吉兰的疾病修饰作用仍不能确定,有待进一步探讨(1 级证据)。

1.2 非抗 PD 药物的疾病修饰作用

1.2.1 辅酶 Q10: 辅酶 Q10(coenzyme Q10)是生物体内广泛存在的脂溶性醌类化合物,早在 2002 年,Shults 等^[20]将 80 例未经治疗的早期 PD 患者随机分为 4 组,分别给予安慰剂以及辅酶 Q10 300、600、1200 mg/d 干预,随访 16 个月,结果显示服用辅酶 Q10 的患者 UPDRS 评分虽较安慰剂组有降低趋势,但总体差异未达统计学意义,而亚组分析结果显示 1200 mg/d 组其 UPDRS 评分较安慰剂组降低,提示大剂量辅酶 Q10 可能具有疾病修饰作用,但此研究样本量较少,仅为终点事件研究,证据级别较低。Storch 等^[21]纳入了 131 例无运动波动 PD 患者的随机双盲安慰剂对照研究,分别给予安慰剂或辅酶 Q10 100 mg(3 次/d),随访 3 个月后两组之间 UPDRS II + III 评分变化无明显差异,提示辅酶 Q10 可能不存在疾病修饰作用。2014 年 Beal 等^[22]研究证实了 Storch 等的结论。Beal 等将早期 PD 患者随机分为安慰剂组以及辅酶 Q10 1200、2400 mg/d 组,所有患者同时辅以维生素 E(VitE)1200 IU/d 治疗,随访 16 个月,结果显示 3 组患者 UPDRS 评分的变化无统计学差异,证实辅酶 Q10 不具有疾病修饰作用(1 级证据)。

1.2.2 维生素: 研究发现某些维生素在 PD 治疗

中可能具有疾病修饰作用,主要包括 VitE、VitD、VitC、胡萝卜素及 VitB12 等。Etminan 等^[23]就 1966—2005 年 3 月间发表的有关补充 VitE、VitC 和胡萝卜素与 PD 风险的相关文献做了系统分析,纳入了包括 DATATOP 研究在内的 6 项病例对照研究、1 项队列研究和 1 项横断面研究,结果显示补充较大剂量的 VitE 可降低 PD 风险,可能具有神经保护作用,而 VitC 和胡萝卜素则无效。Yang 等^[24]纳入 1329 例 PD 患者、平均随访 14.9 年的人群队列研究结果显示,补充 VitE 和胡萝卜素可能降低 PD 的风险(2 级证据),其作用机制可能通过补偿 PINK1 单倍剂量不足和改善线粒体损伤^[25]。维生素 D3 是近年研究关注的另一热点,Suzuki 等^[26]发表的随机双盲对照研究纳入了病程 2 个月到 5 年 H-Y 分级中位数为 2 级的 PD 患者,随机给予 VitD3 1200 IU/d 和安慰剂治疗,随访 12 个月后,结果显示 VitD3 组 H-Y 分级较安慰剂组恶化明显减慢,但该研究纳入人群具有异质性,招募的受试者病程和疾病严重程度有较大差异,因此补充 VitD3 的生物学意义尚不明确(2 级证据)。2018 年发布的 DATATOP 后续研究结果涉及早期 PD 患者补充 VitB12 的问题,纳入的早期未经治疗的 680 例患者和 456 例随访患者的血清 VitB12 水平低更为常见,提示基线时的低 VitB12 水平预示患者更严重的运动能力恶化^[27]。因此,预测纠正此营养状况可能会减缓疾病的致残(3 级证据)。

1.2.3 肌酸与肌苷: 无效临床研究(futility trials)设计是初步探讨药物疾病修饰治疗作用的研究方法之一,用于检验新治疗方法在小样本人群中的短期疗效,评估其是否值得进一步进行大型和长期临床研究。美国国立神经病与中风研究所设立的 PD 探索性长期试验项目中,关于肌酸的 NET-PD 研究^[28]是 PD 早期疾病修饰治疗中无效临床研究的代表,该研究为随机双盲安慰剂对照的 II 期临床研究,纳入未经治疗早期 PD 患者 200 例,随机给予肌酸安慰剂+米诺环素安慰剂($n=67$)、肌酸(10 g/d)+米诺环素安慰剂($n=66$)或米诺环素(200 mg/d)+肌酸安慰剂($n=67$),以发生致残及观察 12 个月 UPDRS 评分变化为主要终点事件,并依据 DATATOP 的结果设定了相应的 UPDRS 变化的无效阈值,结果显示肌酸和米诺环素均为非无效药物,可以进行进一步 III 期临床研究。其后, Bender 等^[29]做了小样本 III 期临床研究,将 60 例除

MAOB-I 以外接受其他抗 PD 药物治疗的早期 PD 患者,随机分为肌酸组(10 g/d)及安慰剂组随访 2 年,结果显示两组 UPDRS 评分及 SPECT 检查显示的纹状体¹²³I-FP-CIT 摄取率均无统计学差异,提示肌酸无明确疾病修饰作用。2015 年 Kieburz 等^[30]更大样本的高质量长期多中心随机对照双盲随访研究再次验证了上述结果,此研究以病史 5 年内已接受左旋多巴或多巴受体激动剂治疗的 1741 例 PD 患者为对象,随机给予肌酸 10 g/d 或安慰剂治疗,最终 955 例完成了随访,随访中位时间为 4 年,结果显示两组间患者生活质量(PDQ-39)无统计学差异,支持肌酸无疾病修饰作用(1 级证据, A 级推荐)。肌苷用作辅酶类药物,参与机体的物质代谢和能量代谢。一项探索肌苷对 PD 疾病修饰作用的小样本随机双盲安慰剂对照研究(SURE-PD 试验)纳入尿酸水平低于 6 mg/dL 的早期 PD 患者 75 例,随机分为安慰剂(女 13 例,男 12 例)、肌苷滴定达到血清尿酸轻度升高 6.1~7.0 mg/dL(女 14 例,男 10 例)及中度升高 7.1~8.0 mg/dL(女 14 例,男 12 例)3 组,随访 2 年后发现女性患者中 UPDRS 评分变化的速度与血清尿酸升高有关,提示肌苷对 PD 女性患者可能具有疾病修饰作用^[31](4 级证据)。

1.3 其他药物治疗靶点的疾病修饰作用探索

1.3.1 神经生长因子:神经生长因子的神经保护作用在动物实验中反复得到证实,因此早期有较多的临床试验探讨其对 PD 患者的疾病修饰作用,但限于大分子物质血-脑屏障通透性的问题,多数设计为脑室内或壳核注射^[32],可操作性较难且样本量较小,其中 Marks 等^[33]的随机双盲安慰剂对照研究质量较高,纳入病程>5 年的 PD 患者 58 例,按 2:1 随机分为注射药物组及假手术组,观察 12 个月,结果显示两组 UPDRS III 评分无统计学差异,且两组均有严重不良事件发生,不建议作为早期疾病修饰治疗应用(2 级证据,安全性不可接受)。

1.3.2 葡萄糖代谢相关药物:近年来有关血糖增高对 PD 的影响受到关注^[34]。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体拮抗剂是人胰高血糖素基因编码的由肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素。Athauda 等^[35]针对 GLP-1 受体拮抗剂艾塞那肽设计了单中心、随机、双盲、安慰剂对照洗脱期型试验,纳入 H-Y<2.5 级的 PD 患者 62 例,随机皮下注射艾塞那肽 2 mg 或安慰剂,每周 1 次,治疗 48 周,随后

洗脱 12 周,结果显示艾塞那肽组国际运动障碍学会(MDS)-UPDRS-III 评分恶化较安慰剂组低,支持其可能具有疾病修饰作用。Mulvaney 等^[36]就 2020 年 6 月前发表的有关 GLP-1 受体拮抗剂治疗 PD 有效性和安全性的 RCT 研究进行了系统性回顾,最终纳入一项观察 60 周的随机双盲对照研究和一项随访 2 年的单盲对照研究,结果提示 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽可能改善 PD 患者症状同时具有疾病修饰作用(2 级证据)。吡格列酮是噻唑烷二酮类抗糖尿病药物,属胰岛素增敏剂,NET-PD 系列研究中针对吡格列酮的无效性研究探索其对 PD 疾病进展的影响,研究纳入 210 例稳定服用 MAO-B 抑制剂的早期 PD 患者,随机给予吡格列酮 15、45 mg/d 及安慰剂治疗 48 周,结果显示 3 组患者间 UPDRS 评分变化无统计学差异,提示吡格列酮是否具有疾病修饰作用尚可进一步探索^[37](4 级证据)。

1.3.3 老药新用:(1)依拉地平:为二氢吡啶类钙拮抗降压药物。STEADY-PD 研究^[38]纳入病程 3 年内的 PD 患者 336 例,随机给予依拉地平(5 mg, 2 次/d)或安慰剂治疗 36 个月,观察主要终点开期 UPDRS 总分较基线变化值,及次要终点开/关期 UPDRS 各部分评分较基线变化、开始药物治疗时间、运动并发症出现的时间和左旋多巴等效剂量等,未能得出阳性结果,提示长期应用依拉地平未能延缓早期 PD 患者的进程(3 级证据)。

(2)氨溴索:作为葡糖脑苷脂酶(GBA)小分子伴侣及转录因子 EB 的激活剂,可增加 GBA 活性并降低 α -突触核蛋白水平。Mullin 等^[39]进行了单中心开放标签非对照研究,给予已知是否存在 GBA 基因突变的 18 例 PD 患者氨溴索滴定治疗 6 个月,结果显示患者 MDS-UPDRS-III 评分显著下降了 6.8 分,脑脊液中氨溴索浓度增高但与 α -突触核蛋白浓度无关,氨溴索治疗安全性和耐受性良好,是否对特定基因突变患者存在神经保护作用可进一步研究(4 级证据)。

(3)尼洛替尼:既是临床抗肿瘤药物又作为 c-Abl 抑制剂,可促进 α -突触核蛋白降解。JAMA Neurology^[40]在 2020 年发表了尼洛替尼对 PD 治疗安全性和有效性的临床 2 期研究,结果显示治疗组的严重不良反应发生高于对照组且无明显疗效,不建议进行后续研究(3 级证据)。

(4) α -突触核蛋白相关免疫治疗:针对 α -突触核蛋白的相关免疫治疗是 PD 疾病修饰治疗近期

研究的热点,但目前多数研究仅有 1~2 期研究的结果,循证证据级别较低,在此仅作参考推荐。其中抗 α -突触核蛋白单抗研究较多,Brys 等^[41]对健康受试者和 PD 患者(H-Y \leq 2.5 级)给予不同剂量 BIIB054(Cinpanemab)或安慰剂治疗检验其安全性和耐受性,结果显示药代动力学支持可做后续研究。Jankovic 等^[42]验证了另一单抗 Prasinezumab (RO7046015/PRX002)的安全性和耐受性,共纳入 80 例 H-Y 1~3 级的患者,结果显示患者总体安全耐受,且 CSF 抗体浓度与剂量相关。Volc 等^[43]设计实施了首个 PD 相关随机主动免疫治疗研究,应用的 PD01A 是一种 α -突触核蛋白抗原决定簇拟似多肽,纳入稳定服药 3 个月以上的 H-Y 1~2 级 PD 患者 24 例,按 1:1 随机分配至 PD01A 15 μ g 组与 PD01A 75 μ g 组,结果显示干预措施安全耐受,且在特异性主动免疫下产生了明显的免疫反应,建议进行进一步有效性研究(4 级证据)。

1.4 非药物治疗的疾病修饰作用

1.4.1 康复锻炼:物理治疗在 PD 的全程管理过程中应用广泛,方法包括物理疗法、运动策略训练及模式化运动等多种。由于相关的 RCT 研究设计纳入的 PD 患者基线情况及应用治疗方法等存在差异,且又多为非双盲对照,故其相对循证证据级别一般较低。一项经典的延迟开始研究^[44]将病程 3 年内、H-Y 分级 1~2 级的 PD 患者随机分为早期起始锻炼组和延迟锻炼组,48 周后两组 UPDRS 总分无统计学差异,提示该干预方法对疾病进展无影响。另一项是 Frazzitta 等^[45]的探索性病例对照研究,将 H-Y 分级 1.0~1.5 级的新诊断并给予雷沙吉兰治疗的 PD 患者随机分组,观察两年,结果提示多学科康复治疗(multidisciplinary intensive rehabilitation, MIRT)可减缓疾病运动功能的衰减,延迟增加药物时间,可能具有神经保护作用。近期 SPARX^[46]研究与上述两项研究不同,该研究进行了运动量的分层,结果显示,高强度运动组患者 UPDRS 评分恶化情况较少,且无明显肌肉骨骼损伤严重事件,提示一定强度相对安全的运动可能使 PD 患者长期获益(2 级证据)。

1.4.2 脑深部电刺激(DBS)手术:可作为 PD 全程管理中重要的外科治疗手段,一般适用于中晚期患者,而对于部分早期患者是否可尽早选择以及长期程控是否可能具有疾病修饰作用仍存在较大争议。Porta 等^[47]对 6 例未使用左旋多巴的 H-Y 1.5~2.5 级的 PD 患者行 STN-DBS 手术,术后观

察 6 个月,结果提示 DBS 治疗可改善早期 PD 患者的症状与生活质量,支持扩大样本针对早期 DBS 的疾病修饰潜力研究。该研究为小样本观察性研究,证据级别低。

推荐意见:目前尚无可靠的循证医学证据证实药物和非药物治疗对早期 PD 具有疾病修饰作用。有 1 级循证证据证实左旋多巴/卡比多巴、普拉克索、辅酶 Q10、肌酸不具有疾病修饰作用,不推荐早期疾病修饰治疗应用(A 级推荐);而司来吉兰、雷沙吉兰、罗匹尼罗、康复锻炼是否具有疾病修饰作用有待进一步研究,可根据临床症状、发病年龄选择较早应用(B 级推荐)。VitE、VitD3、GLP-1 受体激动剂艾塞那肽等的相关研究证据级别较低,是否具有疾病修饰作用有待更多验证,临床不推荐用于疾病修饰治疗。有关药物或非药物手段对早期 PD 疾病修饰作用的疗效推荐见表 2。

2 早期单药治疗运动症状的循证推荐

在临床应用的 6 大类抗 PD 药物中,除儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂外,均有许多相关的早期单药治疗的临床试验,由于各研究的时间和质量参差不齐,循证证据级别差异较大,因此,本文仅就同一药物最高级别证据的相关研究进行汇总,而对于近年开发的新药物剂型及新作用靶点的药物和非药物治疗研究,亦纳入了包括“早期观察地位(early view status)”的文献,但所有研究必须至少入组 20 例患者,治疗时间至少 4 周以上。

2.1 复方左旋多巴 关于早期单药起始治疗的 ELLDOPA 研究^[48]中,除洗脱期部分探讨了左旋多巴疾病修饰作用外,更重要的是验证了不同剂量的左旋多巴在治疗期的有效性。而左旋多巴早期起始单药治疗 PD 的长期获益在 PD MED 协作组的研究^[49]中得到证实,该研究为大型开放标签的真实世界随机对照研究,共纳入 1620 例早期 PD 患者,根据患者临床需求早期起始治疗选择了复方左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂以及 MAO-B 抑制剂,随访最长 7 年时间,结果显示:与非左旋多巴治疗比较,左旋多巴治疗对患者的活动能力评分有很小但持久的改善。一项为期 4 年的巢式病例对照研究,对比了 91 例非洲加纳 PD 患者与 2282 例意大利 PD 患者起始左旋多巴治疗时间对疾病治疗进展及运动并发症发生的影响。结果显示,加纳 PD 患者起始左旋多巴治疗的时间明显更晚,但出现运动波动的时间和意大利 PD 患者无统计学差

表 2 早期 PD 疾病修饰治疗证据级别及完全性推荐

治疗药物及方法	修饰作用	证据级别	推荐级别	安全性
症状性治疗药物的疾病修饰作用				
复方左旋多巴制剂				
左旋多巴-卡比多巴	无效	1 级	A 级	安全
非麦角胺类多巴胺受体激动剂				
普拉克索	无效	1 级	A 级	安全
罗匹尼罗普通片	待研究	2 级	B 级	安全
罗匹尼罗缓释片	待研究	2 级	B 级	安全
MAO-B 抑制剂				
司来吉兰	待研究	1 级	B 级	安全
雷沙吉兰	待研究	1 级	B 级	安全
非抗 PD 药物的疾病修饰作用				
辅酶 Q10	无效	1 级	A 级	安全
VitE	待研究	2 级	C 级	安全
VitD3	待研究	2 级	C 级	安全
VitB12	待研究	3 级	C 级	安全
肌酸	无效	1 级	A 级	安全
肌苷	待研究	4 级	C 级	安全
其他药物治疗靶点的疾病修饰作用探索				
神经生长因子	无效	2 级	B 级	安全不可接受
葡萄糖代谢相关药物				
GLP-1 受体激动剂艾塞那肽	待研究	2 级	B 级	安全
吡格列酮	待研究	4 级	C 级	安全
其他老药新用				
依拉地平	无效	3 级	C 级	安全
氨溴索	待研究	4 级	D 级	安全
尼洛替尼	无效	3 级	C 级	安全性不可接受
α -突触核蛋白相关免疫治疗	待研究	—	—	安全
非药物治疗的疾病修饰作用				
康复锻炼	待研究	2 级	B 级	安全
DBS 手术	待研究	小样本	证据级别低	安全

注:PD:帕金森病,表 3~4 同;MAO-B:单胺氧化酶 B,表 3 同;GLP-1:胰高血糖素样肽-1;DBS:脑深部电刺激;—:无推荐意见

异,提示延迟使用左旋多巴并未推迟运动并发症的发生^[50]。有关早期左旋多巴其他剂型单药治疗的临床试验亦有涉及^[51-52]。Pahwa 等^[51]研究随机给予 381 例未经治疗 PD 患者不同剂量左旋多巴/卡左多巴缓释胶囊 IPX066 及安慰剂治疗,共 30 周,结果显示 145 mg IPX066(3 次/d)似乎在疗效和安全性之间使患者获得了最佳的总体平衡。总之,复方左旋多巴制剂早期单药治疗安全有效,不建议刻意推迟使用(1 级证据)。

2.2 多巴胺受体激动剂 目前国内临床应用的多巴胺受体激动剂包括普拉克索普通剂型和缓释剂、罗匹尼罗普通片和缓释片、吡贝地尔缓释片和罗替戈汀皮肤贴剂。阿扑吗啡皮下注射剂虽早已在国外上市,但仅有小样本单药治疗试验^[53]不符合推荐条件外,其他药物均有相应的临床早期单药治疗证据。

2.2.1 吡贝地尔: Rascol 等^[54]较早观察了吡贝地

尔与安慰剂对照单药治疗早期 PD 患者 7 个月对运动症状的影响,结果显示总体有效率及 UPDRS-III 评分均明显优于安慰剂(1 级证据)。

2.2.2 普拉克索: Kieburtz 等^[55]收集 311 例早期 PD 患者,分别给予普拉克索普通片 0.5 mg(2 次/d)、0.75 mg(2 次/d)、0.5 mg(3 次/d)或安慰剂治疗 12 周,结果显示治疗组 UPDRS I-III 评分变化均优于安慰剂组,表明普拉克索单药治疗有效(1 级证据)。同年 Poewe 等^[56]进行了普拉克索缓释片与普通片及安慰剂的单药治疗早期 PD 患者随机对照研究,结果显示两治疗组疗效均优于安慰剂组。Hauser 等^[57]在单药治疗 33 周基础上进行了开放 80 周的延长观察,进一步总结普拉克索缓释片的有效性和安全性,结果与前者基本一致(1 级证据)。

2.2.3 罗匹尼罗: Singer 等^[58]观察罗匹尼罗治疗早期 PD 患者 40 周的疗效发现,罗匹尼罗治疗组

UPDRS II-III 降低较安慰剂组显著,表明罗匹尼罗早期单药治疗可改善患者运动症状。Giladi 等^[59]将早期 PD 患者按 2:2:1 随机给予罗替戈汀 8 mg/d、罗匹尼罗 24 mg/d 和安慰剂治疗,主要终点指标评估罗替戈汀单药治疗与罗匹尼罗比较非劣效性,结果显示两组疗效相当,并均优于安慰剂。由此推荐罗匹尼罗单药治疗早期 PD 运动症状,安全有效(1 级证据)。EASE-PD 研究^[60]为一项比较罗匹尼罗缓释片与普通片早期单药治疗的双盲病例交叉临床疗效研究,结果显示两组患者 UPDRS 评分改善一致,由于该研究受复杂交叉设计的限制,强制剂量滴定导致滴定速度不同,平均剂量差异较大,仅提示罗匹尼罗缓释片对早期单药治疗可能有效(2 级证据)。

2.2.4 罗替戈汀皮肤贴剂:除上述与罗匹尼罗比较的早期单药治疗的 RCT 研究外,近年来还有几项相关的 RCT 研究及真实世界研究值得关注。Mizuno 等^[61]对照观察了罗替戈汀皮肤贴剂与安慰剂治疗 12 周后患者 UPDRS II+III 总分的变化,结果证实罗替戈汀皮肤贴剂可有效改善早期 PD 患者运动症状;另一项研究虽然同样证实了罗替戈汀皮肤贴剂对早期运动症状有效,但纳入患者限定同时伴有淡漠,存在一定局限性^[62]。我国多中心随机双盲对照研究纳入的 PD 患者均为早期,结果显示罗替戈汀皮肤贴剂组患者 UPDRS II+III 总分改善优于安慰剂组,支持上述研究结果^[63],循证证据级别更高(1 级证据)。同时一项真实世界的罗替戈汀皮肤贴剂单药治疗安全性的前瞻性多中心非介入研究同样证实了其有效性和安全性^[64]。

2.3 MAO-B 抑制剂

2.3.1 司来吉兰:Mizuno 等^[65]将 292 例运动症状 ≤ 5 年 H-Y 1~3 级的 PD 患者随机分为司来吉兰滴定治疗组及安慰剂组,观察 12 周。结果显示司来吉兰组改善 UPDRS I+II+III 总分优于安慰剂且耐受性良好,支持司来吉兰早期单药治疗的有效性和安全性(1 级证据)。

2.3.2 雷沙吉兰:经典的 ADAGIO 研究的事后分析(post-hoc analyses)结果显示,雷沙吉兰 1 mg 对早期 PD 患者的震颤、少动、强直和姿势平衡及步态均有显著效果^[66]。近来的有关雷沙吉兰单药治疗 RCT 研究分别来自中国和日本。我国 Zhang 等^[67]研究分析了 15 个中心的 127 例早期 PD 患者分别接受雷沙吉兰 1 mg 或安慰剂治疗 26 周,结果证实雷沙吉兰是安全、有效、耐受性良好的早期

单药治疗药物;日本两项研究^[68-69]的评估方法均应用 MDS-UPDRS II+III 量表,其中一项同时增加了 26 周延长期的观察,均得到与中国一致的结果(1 级证据)。

2.4 选择性腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂 伊曲茶碱(gistradefylline)是选择性腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂。Fernandez 等^[70]针对其单药治疗的安全性及有效性开展了为期 12 周的 6002-US-051 研究,纳入 176 例 H-Y ≤ 2.5 级的 PD 患者,随机分为伊曲茶碱组和安慰剂组,结果显示两组的安全性和耐受性一致,UPDRS III 评分变化亦无统计学差异,提示伊曲茶碱早期单药治疗无效(1 级证据)。

2.5 安坦和金刚烷胺 国内外相关指南中对安坦及金刚烷胺在 PD 早期治疗中的作用均有不同程度提及,但近年早期单药治疗的循证证据极少或级别较低。有病例对照研究探讨了安坦对于早期 PD 震颤的疗效,但样本数较少且未设安慰剂对照;另有研究提示安坦影响患者的认知功能,其安全性需长期随访,由此推荐安坦早期单药治疗可应用于年轻无认知功能障碍的震颤型 PD 患者^[71](3 级证据)。Crosby 等^[72]就金刚烷胺在 PD 治疗中相关的临床试验进行了系统性回顾,结果发现大量关于金刚烷胺有效性的证据来自非对照试验,且部分纳入的人群仅具有帕金森综合征而非原发性 PD,而对纳入的 6 个 RCT 研究进行严格分析显示,金刚烷胺治疗原发性 PD 的有效性和安全性证据不足,有待进一步研究(3 级证据)。

2.6 中药治疗 Shan 等^[73]系统性分析了不同中药方剂治疗 PD 的临床试验,共纳入 14 项研究,结果提示不同中药方剂可作为辅助治疗,早期单药治疗的临床疗效尚不确定(3 级证据)。

推荐意见:目前临床常用的复方左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂(包括普拉克索的普通剂型和缓释剂、罗匹尼罗普通片、吡贝地尔缓释片和罗替戈汀皮肤贴剂)以及 MAO-B 抑制剂(司来吉兰和雷沙吉兰)均有 1 级证据证实早期单药治疗 PD 运动症状安全有效(A 级推荐),罗匹尼罗缓释片有 2 级证据支持(B 级推荐),可根据患者的发病年龄、主要临床症状、经济条件及个人需求等个体化选择。安坦和金刚烷胺可能有效,但需要观察其安全性(C 级推荐)。选择性腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂伊曲茶碱单药治疗无效(A 级推荐)。中药方剂的单药治疗运动症状还有待进一步验证,不推荐作为单药治疗(C 级推荐)。具体见表 3。

表 3 早期单药治疗 PD 运动症状的循证推荐

治疗药物	运动症状疗效	证据级别	推荐级别	安全性
复方左旋多巴制剂				
左旋多巴-卡比多巴	有效	1 级	A 级	安全
非麦角胺类多巴胺受体激动剂				
吡贝地尔	有效	1 级	A 级	安全
普拉克索普通片缓释片	有效	1 级	A 级	安全
普拉克索缓释片	有效	1 级	A 级	安全
罗匹尼罗普通片	有效	1 级	A 级	安全
罗匹尼罗缓释片	有效	2 级	B 级	安全
罗替戈汀皮肤贴剂	有效	1 级	A 级	安全
MAO-B 抑制剂				
司来吉兰	有效	1 级	A 级	安全
雷沙吉兰	有效	1 级	A 级	安全
选择性腺苷 A2A 受体拮抗剂				
伊曲茶碱	无效	1 级	A 级	安全
安坦和金刚烷胺				
安坦	可能有效	2 级	C 级	观察
金刚烷胺	可能有效	3 级	C 级	缺乏安全证据
中药方剂	待研究	3 级	C 级	安全

3 预防/延缓运动并发症

在 PD 全程管理的过程中,中晚期运动并发症的出现,一直是早期起始治疗关注的问题,哪些药物可以阻止或延缓运动并发症的发生,也成为药物首选的关键条件之一。运动并发症主要包括症状波动和异动症^[74],其中剂末现象是最常见的症状波动,相关的循证证据较多。

3.1 非麦角类多巴胺受体激动剂 CALM-PD 研究观察普拉克索早期治疗 PD 4 年后的疗效,结果显示治疗组异动症(24.5%比 54.0%)和剂末现象(47.0%比 62.7%)的发生率明显低于安慰剂组,6 年后开放标签研究的结果同样显示普拉克索组的总体运动并发症发生率明显降低(50.0%比 68.4%),证实早期应用普拉克索具有预防/延缓症状波动和异动症的作用^[75-76](1 级证据)。有关罗匹尼罗的研究主要有两项:一项针对普通片的研究是在 Rascol 等^[77]5 年双盲对照研究基础上进行的开放标签随访 10 年研究,提示罗匹尼罗普通片可预防/延缓异动症的发生(2 级证据);而针对缓释片的一项多中心随机双模拟剂量调整的对照研究则由 Watts 等^[78]开展,因较长时间内未能入组研究设计所需的患者量而提前终止,但针对已入组患者的分析结果显示罗匹尼罗缓释片组异动症的发生率明显低于左旋多巴治疗组,提示其可能具有预防/延缓异动症发生的作用(2 级证据)。

3.2 MAO-B 抑制剂 Caraceni 等^[79]一项随机开

放标签临床试验分别给予未经治疗的 PD 患者左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂或司来吉兰治疗 3 年,观察各组患者运动波动和异动症的发生情况。结果显示,多巴胺受体激动剂和司来吉兰组异动症的发生率低于左旋多巴组,而经多因素分析显示司来吉兰对运动波动的影响与左旋多巴组无统计学差异。随后 Shoulson 等^[80]报道了 DATATOP 研究随访 5 年亚组分析结果,发现持续应用司来吉兰组患者异动症的发生率较高而冻结步态的发生率较低,结果不支持司来吉兰推迟异动症的发生。根据上述研究结果,司来吉兰是否能预防/延缓异动症发生有待进一步研究(3 级证据)。

3.3 COMT 抑制剂 Hauser 等^[81]的随机双盲对照研究纳入 423 例早期 PD 患者,分别给予左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋(100 mg/25 mg/200 mg)或左旋多巴/卡比多巴(100 mg/25 mg)治疗,3 次/d,共 39 周,结果显示两组 UPDRS III 评分变化及运动波动和异动症的发生率均无统计学差异,支持增加恩他卡朋治疗并未减少运动并发症的发生。其后经典的 STRIDE-PD 研究扩大了样本量,同时增加给药次数,延长了观察时间,设置主要终点事件为发生异动症的时间,结果显示左旋多巴/卡比多巴/恩他卡朋组发生异动症的时间更短,频率更高,提示加用恩他卡朋的治疗方案并未达到持续多巴胺能刺激的预期,而两组左旋多巴总体剂量的差异可能影响运动并发症的发生。以上研究支持恩他卡朋预防/延缓运动并发症无效^[82](1 级证据)。

表 4 预防/延缓早期 PD 患者症状波动和异动症的疗效推荐

治疗手段	有效性	证据级别	推荐级别	安全性
非麦角胺类多巴胺受体激动剂				
普拉克索普通片	症状波动和异动症有效	1 级	A 级	安全
罗匹尼罗普通片	异动症有效;症状波动待验证	2 级	B 级	安全
罗匹尼罗缓释片	异动症有效;症状波动待验证	2 级	B 级	安全
COMT 抑制剂				
恩他卡朋	症状波动和异动症无效	1 级	A 级	安全
MAO-B 抑制剂				
司来吉兰	症状波动待验证;异动症无效	3 级	C 级	安全

注:COMT:儿茶酚-O-甲基转移酶

推荐意见:普拉克索有 1 级证据支持可以推迟和延缓症状波动和异动症的发生,早期患者推荐应用(A 级推荐)。罗匹尼罗对于推迟异动症有效,而延缓运动波动的效果仍有待进一步研究(B 级推荐)。从早期患者推迟运动并发症的治疗方面考虑,不推荐应用 COMT 抑制剂(A 级推荐),而 MAO-B 抑制剂司来吉兰不能推迟异动症的发生,对于推迟运动波动效果尚需进一步验证(C 级推荐)。结果见表 4。

早期 PD 的治疗除关注疾病修饰、运动症状的控制以及预防/延缓运动并发症外,还有一些问题逐渐受到关注,如:早期患者接受 DBS 手术是否有远期获益?哪些药物起始治疗更具有药物经济学价值?不同临床表型的 PD 患者早期治疗的药物如何选择?早期患者非运动症状的干预措施等等^[83-85]。由于目前针对上述问题的研究循证证据尚不充分,故本指南未给予讨论,期待有更多具有循证价值的临床研究可以推荐,以更好地支持临床实践。

执笔者:苏闻、陈海波

参与讨论专家(按姓氏笔画排序):万新华(中国医学科学院北京协和医院)、王丽娟(广东省人民医院)、王坚(复旦大学附属华山医院)、王含(中国医学科学院北京协和医院)、王青(南方医科大学珠江医院)、王春喻(中南大学湘雅二院)、王振福(解放军总医院第二医学中心)、王晓平(上海交通大学附属同仁医院)、王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王铭维(河北医科大学第一医院)、卢晓东(杭州师范大学附属医院)、叶民(南京医科大学附属明基医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、乐卫东(四川省人民医院)、冯涛(首都医科大学附属天坛医院)、刘卫国(南京脑科医院)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医

院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、卢宏(郑州大学第一附属医院)、卢晓东(杭州师范大学附属医院)、孙圣刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙相如(北京大学附属第一医院)、朱晓东(天津医科大学总医院)、杨任民(安徽中医药大学)、杨新玲(新疆医科大学第二附属医院)、肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、邹海强(中国人民解放军南部战区广州总医院)、吴云成(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、吴逸雯(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张玉虎(广东省人民医院)、张克忠(南京医科大学第一附属医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张振涛(武汉大学人民医院)、张振馨(中国医学科学院北京协和医院)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈先文(安徽医科大学附属第一医院)、陈伟(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、陈玲(中山大学附属第一医院)、陈彪(首都医科大学宣武医院)、陈海波(北京医院)、陈蕾(天津市环湖医院)、邵明(广州市惠爱医院)、沈岳飞(广西医科大学第一附属医院)、苏闻(北京医院)、罗晓光(深圳市人民医院)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院)、承欧梅(重庆医科大学附属第一医院)、金莉蓉(复旦大学附属中山医院)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、徐评议(广州医科大学附属第一医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、陶恩祥(中山大学孙逸仙纪念医院)、黄卫(南昌大学附属第二医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、梁秀龄(中山大学附属第一医院)、梁战华(大连医科大学附属第一医院)、崔桂云(徐州医科大学附属医院)、彭国光(重庆医科大学附属第一医院)、焦玲(贵州医科大学附属医院)、蒋雨平(复旦大学附属华山医院)、程焱(天津医科大学总医院)、谢安木(青岛大学附属医院)、靳令经(同济大学附属同济医院)、蔡晓杰(北京医院)、薛峥(华中科技大学同济医学院附属

同济医院)

参考文献:

- [1] Lang AE, Lees A. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review[J]. *Mov Disord*, 2002, 17 (Suppl 4): S1-166.
- [2] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(Suppl 3): S2-41.
- [3] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33 (8): 1248-1266.
- [4] Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, et al. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(3): 369-372.
- [5] OCEBM Levels of Evidence Working Group. Oxford centre for evidence-based medicine-levels of evidence (march 2009) [DB/OL]. Oxford University, 2019. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [6] Lang AE, Espay AJ. Disease modification in Parkinson's disease: Current approaches, challenges, and future considerations[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(5): 660-677.
- [7] Clarke CE. Medical management of Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(Suppl 1): i22-i27.
- [8] Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(24): 2498-2508.
- [9] Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 315-324.
- [10] Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2000, 284(15): 1931-1938.
- [11] Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression[J]. *JAMA*, 2002, 287(13): 1653-1661.
- [12] Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (8): 747-755.
- [13] 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(1): 93-101.
- [14] LeWitt PA. Neuroprotection by anti-oxidant strategies in Parkinson's disease[J]. *Eur Neurol*, 1993, 33 (Suppl 1): 24-30.
- [15] Pålhagen S, Heinonen EH, Hägglund J, et al. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2006, 66(8): 1200-1206.
- [16] Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients[J]. *BMJ*, 2004, 329 (7466): 593-596.
- [17] Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(4): 561-566.
- [18] 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(13): 1268-1278.
- [19] Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, et al. Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(10): 1489-1496.
- [20] Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(10): 1541-1550.
- [21] Storch A, Jost WH, Vieregge P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of coenzyme Q(10) in Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(7): 938-944.
- [22] Beal MF, Oakes D, Shoulson I, et al. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease; no evidence of benefit[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71 (5): 543-552.
- [23] Etminan M, Gill SS, Samii A. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(6): 362-365.
- [24] Fei Yang, Alicja Wolk, Niclas Håkansson, et al. Dietary antioxidants and risk of Parkinson's disease in two population-based cohorts[J]. *Mov Disord*, 2017, 32 (11): 1631-1636.
- [25] Schirinzì T, Martella G, Imbriani P, et al. Dietary vitamin E as a protective factor for Parkinson's disease: Clinical and experimental evidence[J/OL]. *Front Neurol*, 2019. [2019-02-26] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00148/full>
- [26] Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(5): 1004-1013.
- [27] Christine CW, Auinger P, Joslin A, et al. Vitamin B12 and homocysteine levels predict different outcomes in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(5): 762-770.
- [28] NINDS NET-PD Investigators. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2006, 66(5): 664-671.
- [29] Bender A, Koch W, Elstner M, et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial[J]. *Neurology*, 2006, 67(7): 1262-1264.
- [30] Kieburtz K, Tilley BC, Elm JJ, et al. Effect of creatine

- monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313(6):584-593.
- [31] Schwarzschild MA, Macklin EA, Bakshi R, et al. Sex differences by design and outcome in the Safety of Urate Elevation in PD (SURE-PD) trial [J]. *Neurology*, 2019, 93(14):e1328-e1338.
- [32] Torres N, Molet J, Moro C, et al. Neuroprotective surgical strategies in Parkinson's disease: Role of preclinical data [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10). [2017-10-01] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666871/>.
- [33] Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12):1164-1172.
- [34] Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(10):1464-1470.
- [35] Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10103):1664-1675.
- [36] Mulvaney C, Duarte GS, Handley J, et al. GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, (03). [2018-03-01] https://www.researchgate.net/publication/324156319_GLP-1_receptor_agonists_for_Parkinson's_disease.
- [37] NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) FS-ZONE Investigators. Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8):795-803.
- [38] Biglan KM, Oakes D, Lang AE, et al. A novel design of a Phase III trial of isradipine in early Parkinson disease (STEADY-PD III) [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(6):360-368.
- [39] Mullin S, Smith L, Lee K, et al. Ambroxol for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: A nonrandomized, noncontrolled trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(4):427-434.
- [40] Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, et al. Nilotinib effects on safety, tolerability, and potential biomarkers in Parkinson disease: A phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(3):309-317.
- [41] Brys 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.
- [42] 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.
- [43] Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, et al. Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(7):591-600.
- [44] Park A, Zid D, Russell J, et al. Effects of a formal exercise program on Parkinson's disease: a pilot study using a delayed start design [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(1):106-111.
- [45] Frazzitta G, Bertotti G, Riboldazzi G, et al. Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: a randomized controlled trial with 1-year follow-up [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(2):144-150.
- [46] Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, et al. Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with De Novo Parkinson disease: A phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2):219-226.
- [47] Porta M, Servello D, Zekaj E, et al. Pre-dopa deep brain stimulation: Is early deep brain stimulation able to modify the natural course of Parkinson's disease? [J/OL]. *Front Neurosci*, 2020. [2020-05-01] https://www.researchgate.net/publication/341072285_Pre-Dopa_DBS_is_early_deep_brain_stimulation_able_to_modify_the_natural_course_of_Parkinson's_disease.
- [48] Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351:2498-2508.
- [49] PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, 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):1196-205.
- [50] Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa [J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt 10):2731-2742.
- [51] Pahwa R, Lyons KE, Hauser RA, et al. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(2):142-148.
- [52] Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 45:13-20.
- [53] Papuč E, Trzciniecka O, Rejdak K. Continuous subcutaneous apomorphine monotherapy in Parkinson's disease [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2019, 26(1):133-137.
- [54] Rascol O, Dubois B, Caldas AC, et al. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(12):2110-2115.

- [55] Kiebertz K. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1):37-44.
- [56] Poewe W, Rascol O, Barone P, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2011, 77(8):759-766.
- [57] Hauser RA, Schapira AH, Barone P, et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5):736-743.
- [58] Singer C, Lamb J, Ellis A, et al. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(4):476-482.
- [59] Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(16):2398-2404.
- [60] Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(10):2883-2895.
- [61] Mizuno Y, Nomoto M, Kondo T, et al. Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10):1447-1450.
- [62] Hauser RA, Slawek J, Barone P, et al. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16:90.
- [63] Zhang ZX, Shang HF, Hu X, et al. Rotigotine transdermal patch in Chinese patients with early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pivotal study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 28:49-55.
- [64] Müller T, Tolosa E, Badaea L, et al. An observational study of rotigotine transdermal patch and other currently prescribed therapies in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2018, 125(6):953-963.
- [65] Mizuno Y, Hattori N, Kondo T, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase III trial of selegiline monotherapy for early Parkinson disease [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(5):201-207.
- [66] Jankovic J, Berkovich E, Eyal E, et al. Symptomatic efficacy of rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: post-hoc analyses from the ADAGIO trial [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(6):640-643.
- [67] Zhang ZX, Wang J, Chen SD, et al. Efficacy and safety of rasagiline in Chinese patients with early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled, fixed-dose study[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7:32. [2018-12-06] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534374/>.
- [68] Hattori N, Takeda A, Takeda S, et al. Long-term, open-label, phase 3 study of rasagiline in Japanese patients with early Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2019, 126(3):299-308.
- [69] Hattori N, Takeda A, Takeda S, et al. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 60:146-152.
- [70] Fernandez HH, Greeley DR, Zweig RM, et al. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: results of the 6002-US-051 trial[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(1):16-20.
- [71] Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor [J]. *Arch Neurol*, 1986, 43(2):126-127.
- [72] Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003. [2013-01-20] <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003468/abstract?cookiesEnabled>.
- [73] Shan CS, Zhang HF, Xu QQ, et al. Herbal medicine formulas for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled clinical trials[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2018. [2018-11-08] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467472/>.
- [74] Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: Medicine, surgery, or both? [J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(Suppl 2):S56-64.
- [75] Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61:1044-1053.
- [76] Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists[J]. *Mov Disord*, 2007, 22:1936-1942.
- [77] Rascol O. Dopamine agonists: what is the place of the newer compounds in the treatment of Parkinson's disease? [J]. *J Neural Transm Supp*, 1999, 55:33-45.
- [78] Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(7):858-866.
- [79] Caraceni T, Musicco M. Levodopa or dopamine agonists, or deprenyl as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized multicenter study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2001, 7(2):107-114.
- [80] Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(5):604-612.
- [81] Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(4):541-550.

- [82] Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease; the STRIDE-PD study[J]. *Ann Neurol*, 2010,68(1):18-27.
- [83] Neo S, Wong SYA, Ng HL, et al. Evolution of initial pharmacologic treatment of newly diagnosed Parkinson's disease patients over a decade in Singapore[J]. *Parkinsons Dis*, 2020. [2020-03-30] <https://doi.org/10.1155/2020/6293124>.
- [84] Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr JI, et al. Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020,76(12):1731-1743.
- [85] Afentou N, Jarl J, Gerdtham UG, et al. Economic evaluation of interventions in Parkinson's disease: A systematic literature review[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, 6(4): 282-290.
- (收稿日期:2021-05-25)
(本文编辑:时秋宽)

欢迎订阅《中国神经免疫学和神经病学杂志》

《中国神经免疫学和神经病学杂志》是全国唯一与神经免疫学相关的神经病学学术性期刊,由国家卫健委主管,北京医院、中国免疫学会神经免疫分会主办,国内外公开发行人。本刊以从事神经免疫学和神经病学临床和科研人员等为主要读者对象,报道神经疾病领域尤其是神经免疫学领域的科研成果。本刊属中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科技引文数据库来源期刊与中国学术期刊综合评价数据库来源期刊等。

本刊除辟有围绕与神经病学和神经免疫学相关疾病临床与基础研究方面的论著、述评、综述、进展、专论、讲座、临床病理讨论、疑难病例报告与讨论、论著摘要、研究简报、短篇报道等栏目外,还将设立神经免疫学发展史及神经科专家、研究生园地、问题解答等栏目。既报道与神经免疫学相关疾病的临床和基础研究,又报道一般神经病学方面的研究。不仅适合于高级神经科临床医生、神经免疫学工作者、高等医药院校师生,而且也有益于广大基层有关临床医生阅读。同时,本刊也欢迎广大读者、作者积极投稿,尤其征集国家攻关项目、重点科研和各项基金资助课题的相关稿件,以及大规模随机、双盲、对照的临床试验和前瞻性、大样本、多中心的临床试验研究稿件。

本刊为双月刊,逢单月 15 日出版。每册定价 25.00 元,全年 6 期共 150.00 元。国内外公开发行人,国内代号 82-718,国外发行代号 BM1302。欢迎广大读者到当地邮局订购。亦可联系编辑部订购。

投稿方式:请登录本刊官方网站:zsmh.cbpt.cnki.net 进行投稿。

编辑部地址:100010 北京东城区大佛寺东街 6 号北京医院《中国神经免疫学和神经病学杂志》编辑部。

联系电话:(010)65242081,(010)64012981-8110。

Email:zgsm@263.net,zgshenmian@163.com。