

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.022

综 述

老年帕金森病患者非运动症状干预措施现状及其研究进展

杨蕊,梁燕综述 陈德智审校

基金项目:四川省成都市医学科研课题(2022187)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通信作者:陈德智, E-mail:hxchendezhi2006@126.com



【摘 要】 帕金森病(PD)是一种常见的中老年人神经系统退行性疾病,其临床特征不仅包括运动症状,如动作迟缓、震颤和肌强直,还包括多种非运动症状,涉及神经精神症状、自主神经功能障碍、睡眠障碍、感觉障碍等,由于这些症状缺乏特异性,且可能与其他老年慢性病的症状存在重叠,故其诊断及治疗存在一定挑战。文章系统综述了 PD 非运动症状的干预措施现状,包括药物治疗与非药物治疗等,并结合当前研究现状,讨论新兴技术如基因治疗、数字健康技术等 PD 非运动症状管理中的潜在应用,以期为临床医生提供更全面的治疗策略,改善老年 PD 患者生活质量。

【关键词】 帕金森病;非运动症状;干预措施;治疗现状

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A

Current status and research progress of intervention measures for non-motor symptoms in elderly patients with Parkinson's disease Yang Rui, Liang Yan, Chen Dezhi. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, Chengdu 610041, China

Funding program: Chengdu Medical Research Project (2022187)

Corresponding author: Chen Dezhi, E-mail: hxchendezhi2006@126.com

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder in middle-aged and elderly populations. Its clinical manifestations encompass not only motor symptoms—such as bradykinesia, tremor, and rigidity—but also a variety of non-motor symptoms involving neuropsychiatric disturbances, autonomic dysfunction, sleep disorders, and sensory abnormalities. Due to the non-specific nature of these symptoms and their potential overlap with other age-related chronic conditions, treatment remains challenging. This article systematically reviews the current status of interventions for non-motor symptoms in PD, including both pharmacological and non-pharmacological approaches. Furthermore, in light of recent research advances, potential applications of emerging technologies—such as gene therapy and digital health tools—in the management of non-motor symptoms of PD are discussed, aiming to provide clinicians with more comprehensive treatment strategies and improve the quality of life for elderly PD patients.

【Key words】 Parkinson's disease; Non-motor symptoms; Intervention measures; Treatment status

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,主要病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元的进行性丢失和 α -突触核蛋白的异常聚集,临床表现不仅包括典型运动症状如运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍,还包括一系列非运动症状,如神经精神症状、自主神经功能障碍、睡眠障碍及感觉障碍等,这些非运动症状可能在运动症状出现前数年甚至数十年就已存在,并影响患者生活质量^[1]。据流行病学调查显示,全球范围内 PD 的发病率和患病率呈上升趋势,尤其在老龄化社会更为显著,我国 65 岁以上人群的 PD 患病率约为 1.7%,从疾病的早期诊断到晚期的严重功能障碍,患者需长期医疗干预和生活照料,这对家庭经济和情感资源都是巨大的考验^[2]。然而,由于非运动症状的异质性高,且常与其他老年慢性病如

阿尔茨海默病、心血管疾病的症状有所重叠,其诊断和治疗面临较大挑战^[3]。目前,PD 的非运动症状管理主要包括药物治疗和非药物治疗。近年来,随着基因治疗、数字健康技术和多学科协作模式的发展,PD 的非运动症状干预策略也需不断优化。文章系统综述了 PD 非运动症状的干预现状,并探讨新兴技术的应用前景,以期为临床实践提供更全面的治疗思路。

1 非运动症状分类及病理机制

1.1 神经精神症状 抑郁和焦虑是 PD 患者中最为常见的神经精神症状。既往研究发现,存在抑郁的 PD 患者脑脊液中,5-HT 代谢产物 5-羟吲哚乙酸、多巴胺代谢产物高香草酸和去甲肾上腺素代谢产物 3-甲氧基 4-羟基苯乙二醇均减少^[4]。这表明在 PD 患者中,脑内多种神经递质的合成、释放或代谢过程出

现异常与抑郁和焦虑的发生密切相关,可进一步影响情绪调节相关的神经回路功能。此外,PD 患者在眶额区局部自发性神经活动增强,而在前额叶一边缘叶网络系统内功能整合减少,眶额区与情绪认知、评估和调节密切相关,其神经活动异常可能导致患者对情绪刺激的处理和反应出现偏差,引发抑郁和焦虑情绪^[5]。神经回路改变也是 PD 患者出现抑郁和焦虑的重要原因。

幻觉在老年 PD 患者中也较为常见,尤其是视幻觉,其发生率为 10%~40%,认知障碍在老年 PD 患者中的发生率也较高^[6]。路易小体是 PD 的重要病理标志,其主要成分是 α -突触核蛋白的异常聚集,路易小体在大脑中的广泛分布,尤其是在皮质和皮质下结构中的沉积,被认为是导致幻觉和认知障碍的重要原因^[7]。在出现幻觉的 PD 患者中,大脑广泛区域包括初级视觉皮质、视觉联结皮质区、脑干及小脑等部位的休息活动和功能连接与健康人存在明显差异,这些脑区的功能异常可能导致初级视觉感知及视觉感知整合出现问题,从而引发视幻觉^[8]。

1.2 自主神经功能障碍 自主神经功能障碍在 PD 中极为常见,主要包括便秘、体位性低血压和排尿障碍。便秘是 PD 最常见的胃肠道症状,PD 患者的肠道神经系统存在病理改变,包括肠神经元的丢失、神经纤维的变性以及 α -突触核蛋白在肠道神经丛中的异常聚集,这些病理变化导致肠道蠕动功能减弱,肠道传输时间延长,使得粪便在肠道内停留时间过长,水分被过度吸收,从而引发便秘^[9]。胃肠道功能紊乱除便秘外,还包括胃排空延迟、吞咽困难、恶心呕吐等症状,影响患者的营养摄入和消化吸收^[10]。另外,由于 PD 患者的交感神经节后神经元受损,导致去甲肾上腺素释放减少,血管收缩功能减弱,当患者从卧位或坐位突然转为站立位时,静脉血会积聚于下肢、内脏的静脉系统,回心血量减少,心脏腔室内充盈减少,短暂性心输出量减少及血压降低^[11]。此外,排尿障碍与泌尿系统问题也较为常见,而逼尿肌功能异常和尿道括约肌失调是导致排尿障碍的主要原因^[12]。

1.3 睡眠障碍 失眠在老年 PD 患者中十分常见,夜间运动症状是导致失眠的重要原因之一,此外,老年 PD 患者由于长期受疾病困扰,生活自理能力下降,会产生焦虑、抑郁等负面情绪,这些心理问题也会干扰睡眠—觉醒周期,导致失眠^[13]。快速眼动期睡眠行为异常(RBD)是 PD 患者特有的一种睡眠障碍,其特征为在 REM 睡眠期出现生动、激烈的梦境,并伴有与梦境相关的肢体动作或发声,在 REM 睡眠期 RBD 患者下颌和肢体肌电活动增加,失去正常 REM 睡眠期的肌肉弛缓现象,这是诊断 RBD 的关键指标^[14]。有研究表明,RBD 可能是 PD 的前驱症状之一,在 PD 运动症状出现前数年,患者可能已经出现 RBD,提示患者脑内存在 α -突触核蛋白的异常聚集和神经退行性病变,这些病理改变可能逐渐累及其他脑区,导致 PD 的发展^[15]。

1.4 感觉障碍 嗅觉减退是 PD 最早出现的非运动症状之一,80%~90%的患者存在不同程度的嗅觉障碍,这主要与嗅球和嗅上皮的病变有关,嗅球是嗅觉传导通路中的重要结构,PD 患

者的嗅球中存在明显的病理改变,包括多巴胺能神经元核团的异常、 α -突触核蛋白的聚集及神经纤维的变性,这些病理变化导致嗅球中多巴胺水平降低,影响嗅球对嗅觉信号的处理和传递^[16]。疼痛也是老年 PD 患者的常见主诉,其机制可能与中枢敏化、肌张力障碍或周围神经病变相关^[17]。

2 非运动症状干预措施现状

2.1 药物治疗

2.1.1 多巴胺能药物:多巴胺能药物是 PD 治疗的基础,主要用于改善运动症状,但部分药物对非运动症状也有一定疗效。多巴胺作为一种重要的神经递质,在情绪调节中发挥着关键作用,老年 PD 患者脑内多巴胺水平的降低,不仅会导致运动症状的出现,还可能影响情绪调节相关的神经回路,引发抑郁等情绪障碍,多巴胺能药物通过增加脑内多巴胺水平,可能有助于调节这些神经回路,改善患者的情绪状态^[18]。巩忠等^[19]分析普拉克索对 PD 患者非运动症状的治疗与预后情况,发现经盐酸普拉克索治疗后,PD 患者非运动症状改善显效率可达到 79.76%,证实其可应用于临床治疗 PD 患者非运动症状。但多巴胺能药物也存在一些不良反应,如恶心、呕吐、体位性低血压等,这些不良反应会降低患者对药物的耐受性和依从性,影响治疗效果^[20]。因此,在使用多巴胺能药物治疗 PD 非运动症状时,需要密切关注患者的症状变化和不良反应,根据患者的具体情况调整药物剂量和治疗方案。

2.1.2 非多巴胺能药物:在 PD 非运动症状的治疗中发挥重要作用。褪黑素及其受体激动剂可用于改善老年 PD 患者的睡眠障碍,褪黑素可调节睡眠—觉醒周期,对 RBD 患者可能有效^[21]。既往研究显示,褪黑素不仅具有抗氧化、抗炎和抗凋亡活性,还能减弱 Baml1 和 Per1 时钟基因遗传变异的影响,从而恢复昼夜节律,对 PD 具有多种治疗作用,但其具体机制需要进一步研究^[22]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)如沃替西汀、氟西汀等,对 PD 抑郁症状有效。Cvitanovic 团队报道,沃替西汀可有效治疗抑郁症状,且不会加重 PD,治疗后患者汉密尔顿抑郁量表评分较基线降低至少 50%^[23]。文拉法辛也被证实可改善 PD 患者的抑郁症状。林宝平等^[24]采用文拉法辛联合劳拉西泮治疗 PD 合并焦虑抑郁患者,发现治疗后 PD 伴焦虑抑郁症状显著改善。此外,氯氮平作为一种常用的非典型抗精神病药物,对 PD 患者的精神症状具有较好的疗效,其作用机制是通过阻断多巴胺 D2 受体和 5-羟色胺 2A 受体,调节神经递质系统,减轻幻觉和妄想等精神症状^[25]。在一项临床研究中,对出现幻觉的 PD 患者使用氯氮平治疗后,患者精神症状明显减轻^[26]。尽管有其他抗精神病药物治疗,如喹硫平或匹莫色林,但氯氮平仍然是 PD 引起的精神病的首选治疗方法。胆碱酯酶抑制剂如卡巴拉汀、多奈哌齐等被用于治疗 PD 患者的认知障碍和痴呆。弥婉军等^[27]研究左旋多巴联合卡巴拉汀治疗 PD 患者的疗效,对照组采用左旋多巴治疗,观察组采用左旋多巴联合卡巴拉汀治疗,发现联合治疗可显著改善患者认知障碍、运动功能和平衡功能,安全性也较高,值得临床推广应用。基于此,在临床实践中,应根据患者的具体症状和病情,个体化地选择和调整药物治疗方案,以达到最佳的治疗效果。

2.2 非药物治疗

2.2.1 认知行为疗法:认知行为疗法(CBT)是一种结构化、短程的心理治疗方法,通过改变患者的认知模式和行为习惯来缓解症状,老年 PD 患者由于长期受到疾病的困扰,会产生一些负面认知模式,如对自身病情的过度担忧、对未来的绝望等,这些负面认知会导致患者出现抑郁和焦虑等情绪障碍,CBT 通过帮助患者识别和挑战这些负面认知,改变不合理的思维方式,从而缓解抑郁和焦虑情绪^[28]。相关研究显示,对 PD 患者采取 CBT 8 周,患者的焦虑、抑郁及睡眠质量情况显著改善^[29]。此外,Alnajjar 等^[30]研究结果显示,CBT 在减轻 PD 患者抑郁和焦虑方面具有疗效,鼓励医疗保健提供者将 CBT 纳入其治疗方案,这些结果表明,CBT 可显著改善 PD,应作为常规的临床干预措施。但在临床实践中,CBT 可以与其他治疗方法相结合,为 PD 患者提供更全面、个性化的治疗方案。

2.2.2 运动训练:PD 的典型病理特征是多巴胺能神经元的丢失,而运动训练可调节大脑中的多巴胺水平及其可用性,通过增强突触强度,促进新突触的形成,从而优化大脑功能环路,这种神经可塑性改变可改善 PD 患者的认知功能和情绪状态,通过增强神经连接和神经递质传递实现^[31]。目前,国内外针对 PD 患者的运动方式主要包括太极拳、八段锦、瑜伽、渐进抗阻力训练等。太极拳动作缓慢、柔和,强调身体的整体性和协调性,通过对身体各个部位的锻炼,改善患者平衡能力。Li 等^[32]将接受过太极训练的老年 PD 患者和未进行运动的老年 PD 患者对比,随访 3.5 年后发现太极拳训练对 PD 具有长期有益作用,可改善运动和非运动症状,减少并发症发生。此外,王翔宇等^[33]研究八段锦联合平衡训练改善 PD 运动和非运动症状的效果,发现八段锦训练对轻中度 PD 患者的非运动症状、运动症状均有改善作用,患者非运动症状量表评分显著下降。

相关研究指出,瑜伽的拉伸运动及身体姿势的延长可拉伸肌肉群,同时激活肌肉、韧带及关节部位的拉伸受体,提升身体力量与灵活性^[34]。Swink 等^[35]结合瑜伽和 OT 治疗 PD,发现在干预期间,患者跌倒次数减少,跌倒管理和预防得到改善,平衡能力得到改善,表明瑜伽在改善患者运动功能、平衡能力方面效果显著。渐进式抗阻训练是一种系统化的训练方法,通过逐步增加训练负荷来提高肌肉力量、耐力和体积,其核心理念是根据个体的适应能力和训练反应,持续调整训练强度,从而实现肌肉的持续生长和功能提升^[36]。既往有研究报道,渐进式抗阻训练对老年 PD 患者康复期间的步态冻结、肌肉力量和提高生活质量有积极影响^[37]。综上所述,运动锻炼可有效改善 PD 患者非运动症状,临床可根据患者具体情况进行个性化选择。

2.2.3 物理治疗:深部脑刺激(DBS)是通过立体定向手术将电极植入脑内特定核团,通过电刺激来调节神经活动的物理治疗方法。有研究表明,DBS 可以通过调节基底节—丘脑—皮质环路的神活动,改善运动症状,进而缓解部分非运动症状^[38]。DBS 可以根据患者的症状进行调整,并针对介导疾病各种症状的基底神经节—丘脑回路的各个节点;丘脑中的 DBS 对震颤最有效,而苍白球中的 DBS 对强直和运动障碍最有效^[39]。经颅

磁刺激(TMS)是一种利用脉冲磁场作用于大脑皮质,产生感应电流,刺激神经细胞的物理治疗方法,可调节大脑皮质的兴奋性。Shaheen 等^[40]纳入 40 例 PD 患者,并接受位于双侧顶叶皮质的真实 TMS 治疗,发现顶叶皮质上的高频 TMS 通过调节受影响的大脑区域并改善伴随的运动和情绪表现,显示出对睡眠质量的显著影响。但不同的刺激参数和部位可能会导致不同的治疗效果,因此需要根据患者的具体情况进行个体化的治疗方案制订。

3 挑战与未来研究方向

3.1 现有挑战 PD 非运动症状在不同患者间表现出显著异质性,这给个性化干预带来了极大挑战。在神经精神症状的治疗中,虽然已知神经递质失衡是重要的发病机制之一,但具体的神经递质变化模式和与之相关的脑区功能异常在不同患者中尚有区别,难以针对个体制定精确的治疗靶点。常用的量表如汉密尔顿抑郁量表、蒙特利尔认知评估量表等,虽然在一定程度上能够评估症状,但对于一些细微的症状变化和个体差异的捕捉不够敏感。药物治疗是帕金森病管理的基础手段,但对于老年患者而言,药物疗效与安全性之间存在显著矛盾,左旋多巴作为金标准药物,在长期使用中面临疗效递减和不良反应增加的双重困境^[41],几乎所有抗帕金森药物都会引起恶心、反胃和呕吐等胃肠道反应,且药物可能导致睡眠障碍、幻觉或意识障碍,如司来吉兰易引发失眠。随着用药时间延长,患者对药物的敏感性逐渐降低,需要不断增加剂量或更换药物种类,形成恶性循环。多巴胺治疗需限制蛋白质摄入,以避免影响药效,这种饮食限制对老年患者的营养状况构成挑战,可能加剧肌少症等老年综合征。

3.2 新兴技术与前沿进展

3.2.1 数字健康技术:近年来,数字健康技术的迅猛发展为 PD 非运动症状的干预提供了新的思路与手段,其中可穿戴设备与人工智能辅助诊断技术在优化症状监测与康复训练方面展现出巨大潜力。可穿戴设备对老年 PD 患者的运动功能进行量化评估,通过分析加速度、角速度信号等,得到动作幅度、频率及疲劳程度等定量指标,为临床诊断和病情监测提供客观依据。AI 算法通过分析患者的步态、语音、手部微动作等数据,能够提前数年预警疾病风险。目前已开发的 AI 模型可通过智能手机摄像头捕捉手指敲击动作,准确识别早期运动障碍,利用语音分析技术,从音调变化中检测出与 PD 相关的细微异常,为早期诊断提供有力支持。在临床诊断中,AI 辅助运动功能评估技术利用计算机视觉和人工智能技术,分析结果可以直接与 UPDRS-III 等临床评分量表的描述对齐,极大提高疾病分析诊断的效率和一致性。未来,随着技术的不断进步与创新,数字健康技术有望为 PD 患者的非运动症状干预提供更加全面、精准、高效的支持,进一步改善患者的生活质量。

3.2.2 基因治疗与细胞替代疗法:基因治疗通过将治疗基因递送至患者脑内,有望从根本上干预 PD 的病理进程。有研究人员发现腺相关病毒可作为注射液载体,利用脑立体定向注射技术,将治疗基因递送至小鼠脑内,促进多巴胺合成分泌,以阻止疾病发生发展^[42]。此外,近期研究发现神经元膜受体

FAM171A2 蛋白是致病蛋白传播的识别蛋白,抑制该蛋白可能有效控制帕金森样症状进展,这些研究为基因治疗提供了新的靶点和思路,有望通过调节基因表达或修复致病基因,改善 PD 患者的非运动症状,如认知障碍、抑郁等^[43]。细胞替代疗法通过移植健康的细胞来替代受损的多巴胺能神经元,为 PD 的治疗带来了新的希望。此外,随着诱导性多能干细胞技术的成熟,细胞移植或许可成为一种安全有效的疗法,非人类灵长类动物的移植在移植后可以存活并保持功能超过 2 年,没有肿瘤发生的迹象,表明该治疗的安全性和有效性,然而,由于缺乏不会引起免疫应答的“通用干细胞”,仍然需要免疫抑制剂^[44]。这些研究证实基因治疗、细胞替代疗法在 PD 治疗中的潜在疗效,未来有望进一步改善患者的非运动症状,提高生活质量。

4 小结与展望

PD 作为一种复杂的神经系统退行性疾病,其非运动症状的管理一直是临床实践中的难点。文章系统综述了 PD 非运动症状的分类、病理机制及当前的干预措施现状,并探讨了新兴技术的应用前景。在干预措施方面,药物治疗仍是主要方法,但存在一定的局限性,如不良反应和耐受性问题,这限制了其长期应用的效果,而非药物治疗为患者提供了新的治疗选择。尽管已有多种干预措施,但 PD 非运动症状的管理仍面临诸多挑战,非运动症状的异质性高,个性化干预难度大,且药物不良反应问题亟待解决。未来的研究方向应聚焦于疾病修饰疗法的突破以及数字健康技术的临床转化,为症状监测和康复训练提供新思路。此外,基因治疗和细胞替代疗法等新兴技术也为 PD 的治疗带来了新的希望,同时也应加强多学科协作与个性化治疗策略。未来研究应进一步探索疾病修饰疗法,推动数字健康技术的临床应用,以实现更全面、精准的症状管理,改善老年 PD 患者的生活质量。

参考文献

- [1] 陈秋霞,李蒙燕,王婷.帕金森病治疗现状及新进展[J].中华行为医学与脑科学杂志,2024,33(9):807-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20240512-00220.
- [2] 孙志芳,罗美玲,孙维震,等.帕金森病轻度认知障碍患者脑代谢与脑网络改变研究进展[J].中国康复医学杂志,2024,39(4):599-603. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.04.025.
- [3] 程筱雨,毛成洁,刘春风.帕金森病非运动症状的临床处理[J].中国实用内科杂志,2023,43(10):802-806. DOI: 10.19538/j.cnk2023100103.
- [4] 孙陈希,张子豪,王慧青,等.帕金森病合并抑郁、焦虑的诊治及发病机制研究进展[J].中华神经医学杂志,2024,23(6):631-637. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240507-00278.
- [5] Atefeh A, Mojtaba AM, Hossein AV, et al. The origin of abnormal beta oscillations in the Parkinsonian corticobasal ganglia circuits[J]. Parkinson's Disease, 2022, 7(5): 24066. DOI: 10.1155/2022/7524066.
- [6] Kiesmann M, Sauleau E, Perisse J, et al. Parkinsonian gait in elderly people: Significance of the threshold value of two and more falls per year[J]. Revue Neurologique, 2020, 72(4): 297-304. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.06.012.
- [7] Jing XZ, Yuan XZ, Luo X, et al. An update on nondopaminergic treatments for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Current Neuropharmacology, 2023, 21(8): 1806-1826. DOI: 10.2174/1570159X20666220222150811.
- [8] 曹以婷,刘卫国,郭志颖,等.初诊帕金森病患者小幻觉患病率和相关危险因素分析[J].临床神经病学杂志,2024,37(2):86-90. DOI:10.3969/j.issn.1004-1648.2024.02.004.
- [9] 张哲,马伊笛,秦霏瑶,等.基于生物信息学,网络拓扑分析探讨针刺治疗帕金森便秘的机制[J].针灸临床杂志,2024,40(11):69-74. DOI:10.19917/j.cnki.1005-0779.024217.
- [10] 黄圣,陈志刚,陈路.从脾肾分期论治帕金森便秘[J].现代中医临床,2024,31(4):48-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2024.04.008.
- [11] 牛鸿婷,孙世娟,王坤.个体化干预在老年帕金森体位性低血压患者中的应用效果[J].河北医药,2024,46(1):147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.01.034.
- [12] Askari A, Zhu B, Lam J, et al. Impact of subthalamic nucleus stimulation on urinary dysfunction and constipation in Parkinson's disease[J]. Journal of Neurosurgery, 2023, 14(2): 1-8. DOI: 10.3171/2023.7.JNS23837.
- [13] Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. The genetic landscape of sleep disorders in Parkinson's Disease[J]. Diagnostics, 2024, 14(1): 106. DOI: 10.3390/diagnostics14010106.
- [14] 姬亚杰,刘海林,张许平,等.伴快速眼动期睡眠行为障碍帕金森病患者的睡眠结构及其与认知功能、抑郁状态、运动功能的相关性[J].实用临床医药杂志,2024,28(19):27-32. DOI: 10.7619/jcmp.20241289.
- [15] 辛子悦,周祺宸,祁亚鹏,等.伴和不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者自发脑活动的静息态功能磁共振成像研究[J].磁共振成像,2024,15(4):1-8. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2024.04.001.
- [16] Serrano Rubio HL, Young MV, Velarde GA, et al. Olfaction and cognitive performance in early-stage Parkinson's disease[J]. Alzheimer's & Dementia, 2023, 19(S18): 15146. DOI: 10.1002/alz.075161.
- [17] Caroline F, Arnold L. Methodically manage pain in older patients with Parkinson's disease[J]. Drugs & Therapy Perspectives, 2022, 39(2): 58-64. DOI: 10.1007/s40267-022-00972-0.
- [18] David M, Alejandro T, Blanco K, et al. Sensorimotor responses and emotional perception in empathy for pain: An study in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and healthy older adults[J]. Alzheimer's & Dementia, 2023, 19(4): 6262. DOI: 10.1002/alz.062620.
- [19] 巩忠,许莉,王海鹏,等.帕金森综合征患者非运动症状发生的影响因素及其对盐酸普拉克索治疗预后的预测价值分析[J].中华保健医学杂志,2023,25(5):522-525. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2023.05.009.
- [20] Zhang B, Shi D, Pu J, et al. Pharmacogenomics: a new frontier for individualized treatment of Parkinson's disease[J]. Current Neuropharmacology, 2023, 21(3): 536-546. DOI: 10.2174/1570159X21666221229154830.
- [21] Srivastava A, Subhasree CR, Surajit K. Melatonin/polydopamine nanostructures for collective neuroprotection-based Parkinson's disease therapy[J]. Biomaterials science, 2020, 8(5): 1345-1363. DOI: 10.1039/c9bm01602c.

- [22] Hu XY, Li JW, Wang XY, et al. Neuroprotective effect of melatonin on sleep disorders associated with Parkinson's disease[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 396. DOI: 10.3390/antiox12020396.
- [23] Cvitanovic MZ, Vukorepa D, Mustapic M, et al. Efficiency of vortioxetine in depressive symptoms in Parkinson's disease[J]. *European Psychiatry*, 2024, 67(S1): S365-S366. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.751.
- [24] 林宝平, 桂心. 文拉法辛联合劳拉西泮治疗 PD 合并焦虑抑郁的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(11): 676-678. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220553.
- [25] Makani J, Kumar A, Hussain I, et al. Clozapine for Parkinson's disease psychosis in a septuagenarian: A nightmare turned into bliss[J]. *Neurological Sciences*, 2024, 46(3): 1-3. DOI: 10.1007/s10072-024-07852-7.
- [26] Sanz G, Setién P, Arroyo S, et al. Clozapine use in drug induced psychosis in Parkinson's disease: A case report and review of literature[J]. *European Psychiatry*, 2023, 66(1): 1041. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.786.
- [27] 弥婉军, 畅琳. 左旋多巴联合卡巴拉汀对帕金森患者认知障碍, 运动功能和平衡功能的影响[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(2): 278-281. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2021.02.035.
- [28] Wu X, Shi M, Lian Y, et al. Cognitive behavioral therapy approaches to the improvement of mental health in Parkinson's disease patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurology*, 2024, 24(1): 352. DOI: 10.1186/s12883-024-03859-x.
- [29] Luo F, Ye M, Lv T, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy on mood disorders, sleep, fatigue, and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12(2): 793804. DOI: 10.3389/fpsy.2021.793804.
- [30] Alnajjar ZA, Abouelmagd EM, Krayim A, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in Parkinson's disease patients: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Neurological Sciences*, 2024, 45(11): 5277-5290. DOI: 10.1007/s10072-024-07659-6.
- [31] 李倩, 薄倩澜, 郝永慈, 等. 运动锻炼对帕金森病影响的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(1): 71-76. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2024.0014.
- [32] Li G, Huang P, Cui S, et al. Effect of long-term Tai Chi training on Parkinson's disease: A 3.5-year follow-up cohort study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(3): 222-228. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330967.
- [33] 王翔宇, 董青, 董双双, 等. 八段锦联合平衡训练改善 PD 运动和非运动症状的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2021, 27(1): 6. DOI: 10.3969/j.issn.1006.
- [34] 于鑫, 席家宁, 方伯言. 帕金森病呼吸功能障碍及其康复治疗策略的研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2025, 47(3): 283-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn421666-20230210-00097.
- [35] Swink L, Fling B, Sharp J, et al. Merging yoga and OT for Parkinson's disease: Preliminary outcomes[J]. *American Journal of Occupational Therapy*, 2021, 75(2): 12156. DOI: 10.5014/ajot.2021.75S2-RP336.
- [36] 石峰, 关海艳, 高志涛, 等. 帕金森病伴睡眠障碍的临床特点及抗阻力运动干预的效果[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(4): 799-801. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2023.04.011.
- [37] Ariel FMDV, Nobre SC, Rodrigues WM, et al. Progressive resistance training improves bradykinesia, motor symptoms and functional performance in patients with Parkinson's disease[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2020, 15: 87-95. DOI: 10.2147/CIA.S231359.
- [38] 储建敏, 吴蕾, 陈金花, 等. 丘脑底核脑深部电刺激术对帕金森病非运动症状的长期疗效观察[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(19): 1544-1548. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240821-01930.
- [39] Viswas D, Ali R, Marjan J, et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation for Parkinsonian disorders: A case series[J]. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2020, 99(4): 1-8. DOI: 10.1159/000511978.
- [40] Shaheen H, Gomaa M, Maarouf M, et al. Exploring the effect of transcranial magnetic stimulation on quality of sleep in Parkinson's disease[J]. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2023, 59(1): 26459. DOI: 10.1186/s41983-023-00771-y.
- [41] 郑晓芬, 罗雪文. 左旋多巴对老年帕金森病患者疗效的影响因素分析[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(30): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.30.010.
- [42] 程越, 佟晴, 耿铄, 等. 迷走神经局部注射 AAV-A53T 诱导大鼠帕金森病样模型机制研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(1): 49-55. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2023.01.012.
- [43] Wu MK, Xu HQ, Liu QY, et al. Neuronal FAM171A2 mediates α -synuclein fibril uptake and drives Parkinson's disease[J]. *Science (New York, N. Y.)*, 2025, 38(6): 892-900. DOI: 10.1126/science.adp3645.
- [44] Fan Y, Winanto, Ng SY. Replacing what's lost: A new era of stem cell therapy for Parkinson's disease[J]. *Translational neurodegeneration*, 2020, 9(1): 2. DOI: 10.1186/s40035-019-0180-x.

(收稿日期: 2025-07-03)