

帕金森病的初始药物治疗策略

赵美丽¹, 刘佳慧²

¹内蒙古医科大学临床学院, 内蒙古 包头

²包头市中心医院神经内科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月10日

摘要

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是最常见的神经变性运动障碍, 目前药物治疗仍是目前临床上控制和缓解其症状的主要方法。本文综述主要梳理帕金森病患者起始用药管理及相关不良反应和疗效, 以期临床医生提供合理的药物选择, 制定精准的治疗方案, 旨在更好地医治患者, 提高生存质量。

关键词

帕金森病, 药物治疗, 不良反应, 疗效

Initial Medical Treatment for Parkinson's Disease

Meili Zhao¹, Jiahui Liu²

¹Affiliated Clinical College of Inner Mongolia Medical University, Baotou Inner Mongolia

²Department of Neurology, The Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 10th, 2025

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative movement disorder, affecting millions of adults worldwide. This review mainly reviews the initial medication management and related adverse reactions and efficacy of patients with Parkinson's disease, in order to provide clinicians with reasonable drug choices and formulate precise treatment plans, with the aim of better treating patients and improving the quality of life.

Keywords

Parkinson's Disease, Pharmacological Treatment, Adverse Reaction, Efficacy



1. 引言

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)作为严重威胁老年人健康的第三大杀手,已经成为一种老年常见病。PD 与年龄因素相关,发病率也随着人的年龄增长而升高。目前治疗仍以药物治疗为主,依然是以多巴胺替代治疗为主线的症状治疗,但长期应用多巴胺药物也会出现药物作用波动、剂末现象等,本研究旨在对帕金森病患者起始用药管理进行系统的阐述,以期临床用药提供一定的帮助,减少不良事件的发生。

2. 治疗前考虑事项

2.1. 多巴胺能治疗

多巴胺能治疗是帕金森病的主要药物治疗方法。作为单药治疗在早期帕金森病中进行过研究的多巴胺能治疗包括以下药物或药物类别,按多巴胺能效价降序排列:左旋多巴,最常见的形式是卡左双多巴(息宁),其次为非麦角类多巴胺受体激动剂,第三为单胺氧化酶 B 型抑制剂,第四为金刚烷胺。上述药物都是对症疗法,均未明确有疾病修饰或神经保护作用[1] [2]。具体选择取决于患者特征(年龄、合并症)、疾病严重程度以及药物效果和副作用。除了多巴胺能治疗外,抗胆碱能药物也用于治疗某些早期 PD 患者的震颤。

2.2. 应何时开始药物治疗

是否对 PD 患者开始对症药物治疗取决于症状干扰功能或损害生存质量的程度。开始治疗的时机有很大的个体差异,受许多因素影响,包括[3]-[5]疾病对优势手的影响,疾病对患者工作、日常生活活动或社交休闲功能的干扰程度、存在明显运动迟缓或步态障碍、患者对用药的看法和意愿。

2.3. 运动并发症的自然病程

大量 PD 患者在开始左旋多巴治疗 5~10 年内出现左旋多巴相关运动并发症,包括运动症状波动和各种复杂的运动功能波动[6] [7]。据估计,至少 50% 的患者在治疗 5~10 年后会出现这些运动并发症[8]。研究发现,年轻的 PD 患者的运动症状对生活质量的直接影响与老年 PD 患者相比高 3 倍[9]。运动症状波动逐渐出现的原因很可能是黑质纹状体多巴胺能神经末梢的进行性变性,从而逐渐限制对多巴胺的正常生理摄取和释放,进而导致对血浆左旋多巴水平自然波动的缓冲能力减弱,而自然波动的原因在于左旋多巴的药物半衰期为 90 分钟。一些医生一直以来都有顾虑,即左旋多巴引起运动症状波动及异动症的机制是其促进氧化应激和加速神经变性的潜能,而不是随基础疾病自然进展而发生的左旋多巴药效学改变[10] [11]。一些试验的数据证实了这一观点,这些试验发现较高的左旋多巴剂量是运动并发症的危险因素[12] [13]。因此,通常建议到症状显著干扰患者功能时再启用左旋多巴,由患者和医生仔细讨论和共同决策决定。然而,越来越多的证据显示,无论是选择左旋多巴、多巴胺受体激动剂还是单胺氧化酶 B 型抑制剂,PD 初始治疗的选择和时机几乎不会影响 PD 患者在运动症状波动和异动症方面的长期结局[14]。推迟治疗会不必要地剥夺患者在疾病早期的治疗获益,此时持续改善的可能性最大。一项关于延迟开始左旋多巴的试验将一半患者随机分到左旋多巴治疗 80 周,另一半分到先安慰剂治疗 40 周然后左旋多巴治疗 40 周,安慰剂组中 39% 的患者在 40 周之前就需要用左旋多巴进行对症治疗[15]。此外,在 80 周时,

两组的运动并发症发生率相近, 这表明早期开始治疗组并没有受到左旋多巴用药时间更长的负面影响[16]。

鉴于上述资料, 医生必须根据患者需求设法找到充分控制症状所需的最低多巴胺能药物剂量(单药或联合用药)。此外, 应安慰患者, 运动症状波动的发生时间不一, 很可能取决于不可预测的基础疾病进展速度, 而不是初始治疗的选择。

3. 左旋多巴单药治疗

对于大多数希望控制运动症状的早期 PD 患者, 建议左旋多巴用作初始治疗[2]。

3.1. 疗效和依据

左旋多巴已明确是特发性帕金森病对症治疗最有效的药物。与其他种类药物相比, 该药对运动功能、日常活动和生存质量的效果更优[17]-[20]。一项针对早期 PD 的开放性随机试验表明, 在 7 年随访中, 左旋多巴相比于多巴胺受体激动剂和单胺氧化酶 B 型抑制剂, 患者自评生存质量略微更好, 且左旋多巴组在 2 年时需要附加治疗的可能性最小(20% vs 40%和 64%) [21]。

3.2. 不良反应

恶心、嗜睡、头晕和头痛是左旋多巴治疗时较为常见的早期副作用。当初始给予低剂量且缓慢调整剂量时, 这些副作用不太可能发生, 且往往随时间推移或通过调整剂量和支持措施而缓解。更严重的不良反应(主要见于较年长患者)可能包括意识模糊、幻觉、妄想、激越、精神病性症状和直立性低血压。左旋多巴还可能引起血清同型半胱氨酸水平轻至中度升高, 继而可能导致年长患者髌部骨折的风险升高。此外, 越来越多的证据提示, 特发性 PD 患者使用左旋多巴与血清维生素 B12 水平低、甲基丙二酸水平升高以及感觉运动性周围神经病发病率高于预期相关。有报道称, 使用 DA(通常联用左旋多巴)的患者出现了强迫性使用多巴胺能药物的现象。然而, 尚不清楚左旋多巴单药治疗时这些行为问题的发生率。

3.3. 初始给药和剂量调整

左旋多巴是控制 PD 运动症状最有效的药物, 但给药也最频繁, 左旋多巴在最初 5 年内引起异动症的可能性高于其他疗法, 因此, 应使用最低有效剂量且告知患者此风险。服药时应监测患者是否出现异动症, 若出现可减少剂量。左旋多巴应以常释剂开始使用。我们使用 25 mg/100 mg 的卡左双多巴常释片进行初始调整, 先一次半片, 一日 2~3 次, 随餐服用。确定此剂量治疗数日至 1 周的耐受情况, 然后再进一步调整。医生必须采用能产生有效临床反应的最低左旋多巴剂量。一些患者只需一次半片、一日 2~3 次即可感到症状充分缓解; 另一些患者可能需要高达一次 2 片、一日 3 次给药(从早晨开始给药, 每 4~6 小时 1 次; 在疾病早期通常不需要睡前给药)。虽然患者常在开始服用治疗剂量数日内即感到显著缓解, 但对早期 PD 初治患者的前瞻性研究显示[22]左旋多巴(300 mg/d)带来的最大程度症状缓解出现在用药至少 1 个月后, 也可能在达到 300 mg/d 的剂量 5 个月后[23]。

3.4. 长期疗效和安全性

随着疾病进展, 服用左旋多巴约 2 年后, 会出现“关”期延长[24], 对原剂量的左旋多巴没有反应或反应降低。左旋多巴使用 4~6 年后, 40%的 PD 患者会出现运动障碍, 尤其在大剂量的情况下。

4. 非麦角类多巴胺受体激动剂

多巴胺受体激动剂已被广泛地用于帕金森病的早期单药治疗和中晚期与左旋多巴联合治疗。研究表明非麦角类多巴胺受体激动剂仍作为 PD 的一线治疗药物使用[25]。

4.1. 用法用量和调整

普拉克索是一种高选择性非麦角类多巴胺受体激动剂, 可单独用于帕金森病早期或晚期与多巴胺合用的各种帕金森病异动症的治疗[26]。普拉克索常释剂起始剂量通常为一次 0.125 mg, 一日 3 次。应逐渐增加剂量, 每 5~7 日增加 0.125 mg/剂。普拉克索缓释剂起始剂量通常为每日睡前给予 0.375 mg, 每 5~7 日增加 0.375 mg。大多数患者每日总剂量为 1.5~4.5 mg。肾功能不全的患者需要调整剂量, 不推荐肌酐清除率 < 30 mL/min 的患者使用缓释剂。罗匹尼罗 - 罗匹尼罗为作用于中枢及外周多巴胺 D₂/D₃ 受体的新型非麦角碱类多巴胺受体激动剂, 其既可单独用于早期帕金森病患者, 延缓运动障碍症状的发生, 也可与左旋多巴复方制剂联合应用于晚期帕金森病患者, 使左旋多巴用量减少[26], 从而减轻晚期患者的残障程度[27]。罗匹尼罗常释剂起始剂量通常为一次 0.25 mg, 一日 3 次。应逐渐增加剂量, 每周增加 0.25 mg/剂, 持续 4 周, 直至每日总剂量 3 mg。4 周后, 罗匹尼罗的剂量可每周增加 1.5 mg/d, 直至最大每日总剂量 24 mg。罗替戈汀, 它是一种新型的非麦角类选择性多巴胺受体激动剂, 药理研究表明罗替戈汀具有明显的抗帕金森作用和神经保护作用, 起始剂量通常为 2 mg/24 h, 一日给药 1 次, 随后每周增加 2 mg/24 h, 直至达到 6 mg/24 h。

4.2. 不良反应

非麦角类多巴胺受体激动剂也存在日间嗜睡、直立性低血压、外周性水肿和神经精神疾病等不良反应。与左旋多巴比较, DAs 最显著的不良反应是高风险的冲动控制障碍(Impulse Control Disorders, ICDs)。

4.3. 长期疗效和安全性

根据 2020 年中国 PD 治疗指南(第 4 版)及国际异动症协会指南推荐, 添加多巴胺受体激动剂可能会推迟运动并发症, 特别是异动症的发生。但之前的几项研究评估了早期使用多巴胺受体激动剂作为单一疗法来预防运动并发症, 虽然在最初几年内可以有效降低异动症的风险, 但长期随访表明, 受试者仍会出现类似于持续服用左旋多巴的患者的运动并发症。说明添加非麦角类多巴胺受体激动剂同样有增加运动并发症, 特别是异动症的风险。在安全性方面, 所有非麦角类多巴胺受体激动剂在早期 PD 中显示出类似的不良反应, 恶心和嗜睡是最常见的不良反应。罗匹尼罗速释剂/缓释剂比其他非麦角类多巴胺受体激动剂的不良反应风险更高。此外, 罗匹尼罗速释剂显示恶心、嗜睡和头晕的发生风险明显更高。以前的一项研究显示了与本研究类似的结果。尽管有研究表明, 吡贝地尔与较高的不良反应发生有关, 但在本研究中, 吡贝地尔在早期 PD 患者中表现出较低的不良反应发生风险。有研究将早期和晚期 PD 患者放在一起分析, 观察到明显的异质性。罗替高汀透皮贴剂更容易引起头痛和失眠, 以及应用贴剂的皮肤部位发生不良反应, 如红斑和瘙痒。普拉克索速释剂/缓释剂更有可能导致失眠。

5. 单胺氧化酶 B 抑制剂

适用于倾向一日给药 1 次且只需轻微获益的任何年龄段患者。有一项研究指明, 随机分至单胺氧化酶 B 型抑制剂的患者中有 60%在 2~3 年内需要其他多巴胺能治疗。

5.1. 用法用量和调整

司来吉兰 - PD 患者司来吉兰最常用的剂量是一次 5 mg, 一日 2 次, 为临床试验使用的剂量, 也是药品说明书批准的剂量。一些医生使用较低的剂量(如 5 mg/d), 理由是司来吉兰与 MAO B 不可逆地结合, 单次给药足以实现酶抑制超过 24 小时。雷沙吉兰初始剂量通常为一次 0.5 mg, 一日 1 次, 若耐受性良好, 然后增至一次 1 mg, 一日 1 次。沙芬酰胺通常用作左旋多巴的辅助治疗以帮助处理运动症状波动,

无论作为单药治疗还是辅助治疗, 起始剂量均为一次 50 mg, 一日 1 次, 根据耐受情况和效果, 14 日后可增至一次 100 mg, 一日 1 次[28]。

5.2. 不良反应

最常见的副作用是恶心和头痛。其他可能不良反应包括意识模糊和幻觉。也可能出现跌倒、失眠和异动症。

5.3. 长期疗效与安全性

研究表明, 对于早期的帕金森患者而言, 单用应用司来吉兰可减缓疾病运动功能症状的进展, 降低应用左旋多巴制剂相关的时间依赖性和剂量依赖性, 同时也可减轻自由基损害[28] [29]。有文献报道, 司来吉兰与左旋多巴长期联合治疗帕金森获益良多[30]。另据相关临床试验研究表明对于早期应用司来吉兰治疗的帕金森患者, 其运动障碍的发生率仅为 16%; 而安慰剂组比例达到 29% [29] [30], 故推荐尽早使用司来吉兰达到降低冻结步态发生率的目的。

6. 金刚烷胺

对于有异动症风险的较年轻患者, 金刚烷胺单药治疗可替代早期左旋多巴治疗, 尤其是震颤突出时。金刚烷胺对 PD 的作用机制尚不明确。已知可促进多巴胺释放, 抑制多巴胺再摄取, 刺激多巴胺受体, 并可能发挥中枢抗胆碱能作用[31]。

6.1. 用法用量和调整

对于早期 PD, 金刚烷胺常释剂的剂量为一次 100 mg, 一日 2~3 次, 没有证据表明更大剂量能增强疗效。

6.2. 不良反应

抗胆碱能药物不良反应较常见, 常会限制其应用。较年长患者和认知受损的患者特别容易出现记忆损害、意识模糊和幻觉, 故不应使用这些药物。使用抗胆碱能药物治疗多涎或尿频时, 应选择外周作用药物(如丙胺太林), 不过这些药物也常引起意识模糊和幻觉等不良反应。较年轻的患者通常能比较年长的患者更好地耐受这些药物, 但一些较年轻的患者会出现烦躁不安症状、镇静或记忆损害。

6.3. 长期疗效和安全性

金刚烷胺具有抗谷氨酰胺能和促进多巴胺释放的双重作用, 作为初始单药治疗, 以往的研究显示其“可能有效”和“可能有用”, 但不能作为初始治疗的第一选择。早期非对照临床试验表明, 接受金刚烷胺单药治疗早期 PD 的患者中, 2/3 患者的震颤、运动迟缓和肌强直得到改善[32]。随后的对照研究显示, 对于运动迟缓和肌强直, 金刚烷胺比抗胆碱能药物更有效[32]。而最近的一项金刚烷胺静脉重复给药的开放性临床试验中, 比较金刚烷胺对有和没有运动波动和运动障碍 PD 患者的长期效果, 结果显示连续静脉输注金刚烷胺可以快速改善运动症状, 逐步减少非自主运动[33]。

7. 抗胆碱能药物

对于年龄较小、有震颤问题、不伴明显运动迟缓及步态障碍的 PD 患者, 有时可采用抗胆碱能药物单药治疗。

7.1. 用法用量和调整

苯海索是最常用的抗胆碱能药物, 苯海索的起始剂量为一次 0.5~1 mg, 一日 2 次, 每 4 天增加 2 mg,

日剂量不超过 10 mg, 一日 3 次, 治疗时间根据患者症状改善情况调整, 一般连续治疗时间超过 7 天, 但不超过 15 天。传统上精神科医生更常用苯扎托品来治疗抗精神病药诱发的帕金森综合征, 常用剂量为一次 0.5~2 mg, 一日 2 次。

7.2. 不良反应

较年长患者和认知受损的患者特别容易出现记忆损害、意识模糊和幻觉, 故不应使用这些药物。另外常见的不良反应为口干、眼花、幻觉、妄想、排尿困难、心率减慢等。

7.3. 长期疗效和安全性

曹开谊[34]等人的研究结果验证了盐酸苯海索临床治疗的可靠性, 而且也充分证明盐酸苯海索既可用于治疗帕金森病, 也可用于治疗帕金森综合征。临床上也有研究证实盐酸苯海索对患者运动障碍的改善效果显著, 不仅减轻了患者的疼痛, 而且在一定程度上延迟了患者致残的时间。另外, 盐酸苯海索价格相对较便宜, 在一定程度上也提高了患者对药物的接受度, 所以盐酸苯海索的合理用药对帕金森病及帕金森综合征患者的临床治疗意义重大。

8. 总结与讨论

帕金森病是临床常见的中枢神经系统病变性疾病, 对患者语言组织能力和行动能力造成严重的影响; 目前临床治疗该病主要以药物治疗为主, 但该病具有病情变化快等特点, 因此随着患者疾病进一步变化, 致使常规药物根本无法控制患者疾病进展, 并且长时间接受药物治疗还会引发一系列的不良反应。在用药治疗中, 药物治疗的原则改善现有患者症状、提高患者的生活能力以及生活质量, 需要做到及时诊断及及时治疗, 这样不仅能够取得更好的治疗效果, 还会使患者的病情恶化时间延长。剂量滴定使用药物防止出现药物副作用, 使用最小的药物剂量达到最优异的治疗效果, 减少异动症以及其他运动并发症的发病概率, 治疗需要重复考虑个体化特点, 用药的选择, 根据患者的疾病特点以及疾病的严重程度进行选择, 包括患者是否存在认知障碍, 患者的发病年龄以及患者的就业情况等, 尽可能减少药物的副作用, 在使用帕金森药物治疗时, 尤其是左旋多巴, 不能突然停药, 防止在撤药后出现恶性综合征。综上所述, 本研究系统梳理了 PD 患者起始用药管理及相关不良反应和疗效, 以期临床用药提供一定的帮助。初始用药除需详细了解患者病史、完善用药前的检查, 还应注意药物剂量, 尽可能采用最小剂量达到较为满意的临床效果; 同时, 要充分认识药物间的相互作用, 优化治疗、制定精准治疗方案, 旨在更好地医治患者, 提高他们的生活质量。

基金项目

内蒙古自治区科技计划项目(2022YFSH0085)。

参考文献

- [1] Fox, S.H., Katzenschlager, R., Lim, S., Barton, B., de Bie, R.M.A., Seppi, K., *et al.* (2018) International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **33**, 1248-1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>
- [2] Pringsheim, T., Day, G.S., Smith, D.B., Rae-Grant, A., Licking, N., Armstrong, M.J., *et al.* (2021) Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary. *Neurology*, **97**, 942-957. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012868>
- [3] Connolly, B.S. and Lang, A.E. (2014) Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *Journal of the American Medical Association*, **311**, Article 1670. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- [4] Rogers, G., Davies, D., Pink, J. and Cooper, P. (2017) Parkinson's Disease: Summary of Updated NICE Guidance.

- British Medical Journal*, **358**, j1951. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1951>
- [5] Grimes, D., Fitzpatrick, M., Gordon, J., Miyasaki, J., Fon, E.A., Schlossmacher, M., *et al.* (2019) Canadian Guideline for Parkinson Disease. *Canadian Medical Association Journal*, **191**, E989-E1004. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181504>
 - [6] Calabresi, P., Filippo, M.D., Ghiglieri, V., Tambasco, N. and Picconi, B. (2010) Levodopa-Induced Dyskinesias in Patients with Parkinson's Disease: Filling the Bench-to-Bedside Gap. *The Lancet Neurology*, **9**, 1106-1117. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70218-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70218-0)
 - [7] Aquino, C.C. and Fox, S.H. (2014) Clinical Spectrum of Levodopa-Induced Complications. *Movement Disorders*, **30**, 80-89. <https://doi.org/10.1002/mds.26125>
 - [8] Olanow, C.W., Watts, R.L. and Koller, W.C. (2001) An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson's Disease. *Neurology*, **56**, S1-S88. https://doi.org/10.1212/wnl.56.suppl_5.s1
 - [9] Fereshtehnejad, S., Shafieesabet, M., Farhadi, F., Hadizadeh, H., Rahmani, A., Naderi, N., *et al.* (2015) Heterogeneous Determinants of Quality of Life in Different Phenotypes of Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, **10**, e0137081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137081>
 - [10] Fahn, S. and Bressman, S.B. (1984) Should Levodopa Therapy for Parkinsonism Be Started Early or Late? Evidence against Early Treatment. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **11**, 200-205. <https://doi.org/10.1017/s0317167100046412>
 - [11] Melamed, E. (1986) Initiation of Levodopa Therapy in Parkinsonian Patients Should Be Delayed until the Advanced Stages of the Disease. *Archives of Neurology*, **43**, 402-405. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520040080025>
 - [12] Warren Olanow, C., Kieburtz, K., Rascol, O., Poewe, W., Schapira, A.H., Emre, M., *et al.* (2013) Factors Predictive of the Development of Levodopa-Induced Dyskinesia and Wearing-Off in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **28**, 1064-1071. <https://doi.org/10.1002/mds.25364>
 - [13] Howie, E.K., McVeigh, J.A. and Straker, L.M. (2016) Comparison of Compliance and Intervention Outcomes between Hip- and Wrist-Worn Accelerometers during a Randomized Crossover Trial of an Active Video Games Intervention in Children. *Journal of Physical Activity and Health*, **13**, 964-969. <https://doi.org/10.1123/jpah.2015-0470>
 - [14] PD MED Collaborative Group (2014) 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 Randomized Trial. *The Lancet*, **384**, 1196-1205. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60683-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60683-8)
 - [15] Verschuur, C.V.M., Suwijn, S.R., Boel, J.A., Post, B., Bloem, B.R., van Hilten, J.J., *et al.* (2019) Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, **380**, 315-324. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809983>
 - [16] Bressman, S. and Saunders-Pullman, R. (2019) When to Start Levodopa Therapy for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, **380**, 389-390. <https://doi.org/10.1056/nejme1814611>
 - [17] Yokochi, F. (2000) Pharmacological Treatment of Parkinsonian Tremor. *Nihon Rinsho*, **58**, 2091-2095.
 - [18] Ferreira, J.J., Katzenschlager, R., Bloem, B.R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., *et al.* (2012) Summary of the Recommendations of the EFNS/MDS-ES Review on Therapeutic Management of Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*, **20**, 5-15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>
 - [19] Muzerengi, S. and Clarke, C.E. (2015) Initial Drug Treatment in Parkinson's Disease. *British Medical Journal*, **74**, h4669. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4669>
 - [20] Espay, A.J. and Lang, A.E. (2017) Common Myths in the Use of Levodopa in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, **74**, 633-634. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0348>
 - [21] Ondo, W.G., Shinawi, L. and Moore, S. (2010) Comparison of Orally Dissolving Carbidopa/Levodopa (Parcopa) to Conventional Oral Carbidopa/Levodopa: A Single-Dose, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Movement Disorders*, **25**, 2724-2727. <https://doi.org/10.1002/mds.23158>
 - [22] Dhall, R. and Kreitzman, D.L. (2016) Advances in Levodopa Therapy for Parkinson Disease. *Neurology*, **86**, S13-S24. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002510>
 - [23] Frequin, H.L., Schouten, J., Verschuur, C.V.M., Suwijn, S.R., Boel, J.A., Post, B., *et al.* (2023) Levodopa Response in Patients with Early Parkinson Disease. *Neurology*, **100**, e367-e376. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000201448>
 - [24] Chou, K.L., Stacy, M., Simuni, T., Miyasaki, J., Oertel, W.H., Sethi, K., *et al.* (2018) The Spectrum of "off" in Parkinson's Disease: What Have We Learned over 40 Years? *Parkinsonism & Related Disorders*, **51**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001>
 - [25] Kulisevsky, J., Oliveira, L. and Fox, S.H. (2018) Update in Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Current Opinion in Neurology*, **31**, 439-447. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000579>
 - [26] Frampton, J.E. (2014) Pramipexole Extended-Release: A Review of Its Use in Patients with Parkinson's Disease. *Drugs*, **74**, 2175-2190. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0322-5>

-
- [27] Onofrij, M., Bonanni, L., De Angelis, M.V., Anzellotti, F., Ciccocioppo, F. and Thomas, A. (2009) Long Half-Life and Prolonged-Release Dopamine Receptor Agonists: A Review of Ropinirole Prolonged-Release Studies. *Parkinsonism & Related Disorders*, **15**, S85-S92. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(09\)70842-9](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(09)70842-9)
- [28] Schapira, A.H.V., Fox, S.H., Hauser, R.A., Jankovic, J., Jost, W.H., Kenney, C., *et al.* (2017) Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients with Parkinson Disease and Motor Fluctuations. *JAMA Neurology*, **74**, Article 216. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4467>
- [29] Fabbrini, G., Abbruzzese, G., Marconi, S. and Zappia, M. (2012) Selegiline. *Clinical Neuropharmacology*, **35**, 134-140. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e318255838b>
- [30] Larsen, J.P., Boas, J. and Erdal, J.E. (1999) Does Selegiline Modify the Progression of Early Parkinson's Disease? Results from a Five-Year Study. *European Journal of Neurology*, **6**, 539-547. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.650539.x>
- [31] Blanchet, P.J., Metman, L.V. and Chase, T.N. (2003) Renaissance of Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *Advances in Neurology*, **91**, 251-257.
- [32] Wu, J., Lu, A.D., Zhang, L.P., Zuo, Y.X. and Jia, Y.P. (2019) Study of Clinical Outcome and Prognosis in Pediatric Core Binding Factor-Acute Myeloid Leukemia. *Chinese Journal of Hematology*, **40**, 52-57.
- [33] Khlebtovsky, A., Steiner, I., Treves, T. and Djaldetti, R. (2019) Effect of Repeated Intravenous Amantadine Infusions in Patients with Parkinson's Disease: An Open-Label Pilot Study. *Clinical and Translational Science*, **12**, 586-590. <https://doi.org/10.1111/cts.12684>
- [34] 曹开谊. 盐酸苯海索治疗帕金森病与帕金森综合征探究[J]. 中国处方药, 2015, 13(5): 84-85.