

中国中西医结合学会 中华中医药学会 中华医学会
联 合 发 布

帕金森病运动并发症中西医结合诊疗指南

Guidelines on the Diagnosis and Treatment with Integrated Traditional Chinese and
Western Medicine for Motor Complications of Parkinson's Disease

2023-XX-XX 发布

2023-XX-XX 实施

目 次

前 言	3
引 言	5
正 文	7
1 范围	7
2 规范性引用文件	7
3 术语和定义	7
4 诊断	10
5 治疗	12
6 诊疗流程图	42
附录 A（资料性）编制方法	44
附录 B（资料性）证据综合报告	49
附录 C（资料性）引用的相关标准	95
附录 D（资料性）缩略词对照表	99
附录 E（资料性）其他	108
参考文献	110

前 言

1 起草规则

本指南按照 GB/T 1.1-2020 《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》、GB/T 7714-2015 《文后参考文献著录规则》规定起草。

2 制定小组

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

本指南负责人：刘振国（上海交通大学医学院附属新华医院）、葛龙（兰州大学公共卫生学院循证社会科学研究中心/GRADE 中国中心、兰州大学健康数据科学研究院）

本指南执笔人：刘振国（上海交通大学医学院附属新华医院）、赵杨（南京中医药大学附属南京中医院）、郑国庆（浙江省中医院）、庄礼兴（广州中医药大学第一附属医院）、葛龙（兰州大学公共卫生学院循证社会科学研究中心/GRADE 中国中心、兰州大学健康数据科学研究院）

本指南主审人（按姓氏笔划为序）：田金洲（北京中医药大学东直门医院）、许能贵（广州中医药大学）、杨克虎（兰州大学循证医学中心）、陈生弟（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、陈志刚（北京中医药大学附属东方医院）、陈海波（北京医院）

荆志伟（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）

本指南讨论专家（按姓氏笔划为序）：万新华（中国医学科学院北京协和医院）、马云枝（河南中医药大学第一附属医院）、丰广魁（连云港市第一人民医院）、王长德（上海市中西医结合医院）、王兵（上海市第六人民医院）、王青（南方医科大学珠江医院）、王奇（广州中医药大学）、王春喻（中南大学湘雅二院）、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）、王鹏琴（辽宁中医药大学附属医院）、支英豪（浙江中医药大学附属温州中医院）、艾宗耀（浙江省湖州市中医院）、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）、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）、吕国雄（江西省中医院）、朱旭莹（上海中医药大学附属曙光医院）、朱晓冬（天津医科大学总医院）、乔文军（辽宁中医药大学附属医院）、刘卫国（南京脑科医院）、刘军（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、刘红权（江苏省中西医结合医院）、刘春风（苏州大学附属第二医院）、刘柏炎（湖南省中医药研究院）、刘昱（中国中医药循证医学中心）、刘毅（上海中医药大学附属市中医医院）、阮经文（中山大学第

一附属医院)、孙景波(广东省中医院)、苏闻(北京医院)、李文涛(上海中医药大学附属市中医院)、李庆雯(天津体育学院)、李玲(四川大学华西医院)、李美康(广西中医药大学第一附属医院)、李博(北京中医药循证医学中心)、李德帅(空军军医大学西京医院)、杨文明(安徽中医药大学附属第一医院)、杨俊红(河南中医药大学第一附属医院)、杨新玲(新疆医科大学第二附属医院)、时晶(北京中医药大学附属东直门医院)、吴大嵘(广东省中医院)、吴明华(江苏省中医院)、汪瀚(安徽中医药大学第一附属医院)、沈岳飞(广西医科大学第一附属医院)、沈剑刚(香港大学中医药学院)、宋虎杰(西安中医脑病医院)、张云云(上海中医药大学附属岳阳医院)、张玉虎(广东省人民医院)、张伟(陕西西安市中医院)、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)、张建斌(南京中医药大学)、张振涛(武汉大学人民医院)、陆艳(南京市中医院)、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)、陈蕾(天津市环湖医院)、陈薇(北京中医药大学循证医学中心)、范德辉(广东省第二中医院)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院)、金莉蓉(复旦大学附属中山医院)、周霞(山东中医药大学第二附属医院)、郑培华(南京市中西医结合医院)、承欧梅(重庆医科大学附属第一医院)、赵仓焕(暨南大学附属第一医院)、赵吉平(北京中医药大学东直门医院)、赵曼丽(山东省潍坊市中医院)、赵德喜(长春中医药大学附属医院)、荣培晶(中国中医科学院针灸研究所)、胡小吾(上海长海医院)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、胡跃强(广西中医药大学第一附属医院)、姜昆(湖北省中西医结合医院)、姚斐(上海中医药大学)、袁灿兴(上海中医药大学附属龙华医院)、顾勇(海南省中医院)、钱菁华(北京体育大学)、徐评议(广州医科大学附属第一医院)、郭纪锋(中南大学附属湘雅医院)、唐北沙(中南大学附属湘雅医院)、陶恩祥(中山大学孙逸仙纪念医院)、黄卫(南昌大学第二附属医院)、黄泳(南方医科大学)、曹学兵(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、崔桂云(徐州医科大学附属医院)、章正祥(浙江中医药大学附属第一医院)、章薇(湖南中医药大学第一附属医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、梁战华(大连医科大学附属第一医院)、董宏利(苏州市中医院)、韩甲(上海健康医学院)、韩永升(安徽中医药大学神经病研究所)、韩祖成(陕西省中医院)、韩德雄(浙江中医药大学附属第三医院)、傅立新(天津中医药大

学第一附属医院)、焦玲(贵州医科大学附属医院)、谢安木(青岛大学附属医院)、靳令经(同济大学附属同济医院)、蔡晶(福建中医药大学附属第三人民医院)、廖星(中国中医科学院中医临床基础研究所)、黎明全(长春中医药大学附属第三医院)、滕晶(山东中医药大学附属第一医院)、潘卫东(上海中医药大学附属曙光医院)、薛峥(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、杨文明(安徽中医药大学附属第一医院)

引言

1 背景

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种中老年人常见的神经系统退行性疾病。主要临床症状包括运动迟缓、静止性震颤、肌强直等运动症状和嗅觉减退、便秘、抑郁等非运动症状。左旋多巴替代治疗是最主要的临床治疗方法,该类药物在PD中晚期极易诱发运动并发症,增加了致残性而影响患者的生活质量,成为PD治疗的重点与难点。PD运动并发症是指随着疾病进展和药物治疗而出现的临床异常表现,主要类型包括运动波动和异动症,同时还伴有非运动症状波动。我国PD患者运动并发症中“剂末”现象和异动症的发生率分别为46.5%和10.3%,其发生受多种因素影响,依据目前研究现状,可将其危险因素分为可控和不可控因素,前者包括药物使用的日剂量、药物种类和方式等,后者包括年龄、性别和临床亚型等。非运动症状波动(Non-Motor Symptoms Fluctuation, NMSF)在起病数年内即可出现,随着病程进展发生率逐渐升高,其中神经精神症状波动最为常见,发生率达100%;自主神经症状波动总体发生率为19%~94%;感觉症状和疼痛总体发生率为30%~94%。NMSF多见于女性、发病年龄早、病程长、药物日剂量较大的患者,不同类型NMSF的影响因素可能存在差异。

中医学认为PD属于“颤病”、“痉病”、“拘病”或“颤拘病”范畴,多由肝肾不足、气虚血瘀、虚风内动所致。祖国医学对该病的认识与治疗积累了丰富的经验,在辨证论治、专病和专方等方面取得较好疗效。在运动并发症防治的临床实践中,中西医结合治疗存在明显优势,一方面,利用中医“治病求本”的整体治疗理念,以恢复患者“阴平阳秘”的状态为目标,增强自身对于运动并发症的抵御能力,避免运动并发症发生。另一方面,充分发挥中药“增效减毒”作用,增强西药疗效,减少西药用量,防治运动并发症。

迄今,有关PD运动并发症的中医病机尚未统一认识,中西医结合治疗中的中医治

疗大多基于中医理论及临床经验，推荐策略以中医经典方剂为参照，缺乏高质量临床研究。上海中西医结合学会神经系统慢性疾病管理专业委员会组织国内中西医领域 PD 专家，完成了《帕金森病运动并发症中西医结合诊治专家共识（2020）》（简称《共识》）^[1]，提出“一保、双控”的治疗策略，引起中西医同道的关注，并临床应用。本指南在前期发表的《共识》基础上，围绕 PD 运动并发症的中西医结合治疗策略和具体方案，采用“PICO”原则和 GRADE 系统方法，提出并回答了 10 个临床问题，以期指导临床医生在运动并发症诊断和治疗的临床实践工作。

2 临床问题遴选与确定

指南工作组以既往 PD 治疗中西医诊治共识和指南为基础，围绕 PD 运动并发症和非运动症状波动的诊断和治疗，通过专家访谈、问卷调查和专家共识会的形式遴选指南拟解决的临床问题，第 1 轮专家访谈：通过面对面或在线视频会议的方式访谈来自 7 个城市的 14 位专家，经过整理、合并，最终拟定了 11 个临床问题。第 2 轮问卷调查：通过问卷调查方式，对 11 个临床问题重要性进行评价，针对每个问题，如有其他意见且超过 2/3 条目者，进一步组织讨论拟定新的临床问题。经过整理、去重、合并，最终形成了 14 个临床问题。第 3 轮专家共识：召开线上视频会议，组织专家对 14 个临床问题进行讨论，确定最终纳入指南的 10 个临床问题，按照“PICO”原则对 10 个临床问题进行解构并完成证据检索和评价，采用 GRADE 系统方法对证据体进行质量分级，征询专家意见，参考国内中西医结合的常用疗法，结合专家临床经验，充分考虑疗效、风险及经济等多方面因素，进而提出推荐意见。

最终纳入指南的 10 个临床问题：

- ① 在帕金森病运动并发症诊断方面，需关注哪些事项？
- ② 中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？
- ③ 针对“开”期延迟，中西医有哪些方法？
- ④ 针对“开-关”现象，中西医治疗有何方法？
- ⑤ 中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？
- ⑥ 中西医治疗异动症的方法有哪些？
- ⑦ 针对“关”期肌张力障碍，中西医有何治疗方法？
- ⑧ 中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？

⑨ 中西医治疗“关”期疼痛的方法有哪些？

⑩ 中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？

3 利益冲突声明

本指南工作组成员均填写了利益声明表，声明不存在与本指南直接相关的利益冲突。

帕金森病运动并发症中西医结合诊疗指南

1 范围

本指南规定了 PD 运动并发症的定义、诊断、西医临床分类、中医辨证分型和中西医结合治疗策略。

本指南适用于 PD 运动并发症中西医结合的诊断和治疗。供各级医疗机构的中医、西医及中西医结合专业等相关临床医生参考使用。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本指南必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中国帕金森病的诊断标准（2016 年）

中国帕金森病治疗指南（2020 年）

帕金森病非运动症状管理专家共识（2020 年）

帕金森病运动并发症中西医结合诊治专家共识（2020 年）

帕金森病运动处方专家共识（2021 年）

中国中晚期帕金森病运动症状治疗的循证医学指南（2021 年）

帕金森病（颤拘病）中医临床诊疗专家共识（2021 年）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1

帕金森病 Parkinson's Disease

是指中老年人常见的一种神经系统退行性疾病，主要临床症状包括运动迟缓、静止性震颤、肌强直等运动症状和嗅觉减退、便秘、抑郁等非运动症状。

3.2

颤拘病 Tremor and spasm disease

是指以静止性震颤为主者可拟诊为“颤病”，以肌肉紧张拘挛、运动迟缓为主者可拟诊为“拘病”，二者皆明显者可诊为“颤拘病”。

3.3

运动并发症 motor complications

是指随着疾病进展和药物治疗而出现的临床异常表现，主要类型包括运动波动、异动症，同时伴有非运动症状波动。

3.4

运动波动 motor fluctuation

是指随着疾病的进展以及药物的长期治疗，患者对药物产生波动性反应。

3.5

“剂末”现象 wearing-off phenomenon

是指 PD 治疗中最常见且最早出现的运动并发症，即患者对一剂多巴胺能药物的反应在服用下一剂药物之前会减弱[通常少于 4 h]，并出现相应的运动（如运动迟缓、震颤、僵硬以及起坐困难等）或非运动症状（如疼痛、感觉异常、抑郁、焦虑、静坐不能以及重复刻板动作等）。再次给药后上述症状明显缓解（有时仅持续 1~2 h）。“剂末”现象中症状的波动与给药周期相关，可以预测。

3.6

“开”期延迟或无“开”期 delayed “on” or no “on”

是指一些中晚期 PD 患者服用原剂量的多巴胺能药物时，出现症状改善启动时间延迟或无症状改善的现象。“开”期延迟或无“开”期症状的波动与给药周期无关，而与药物吸收情况有关，较难预测。

3.7

“开-关”现象 on-off phenomin

是指 PD 患者对药物产生不可预测的“开”或“关”反应，表现为在下一次服药之前，会毫无征兆的突发运动功能“关”的症状，患者在“关”时处于严重运动不能，而在“开”时常伴有异动表现。“开-关”现象中症状的波动与给药周期无关，不可预测。

3.8

“冻结”步态 freezing of gait

是指 PD 患者在起步、转弯以及接近目标/即将到达目的地时突然出现某些异常的下肢运动阻滞动作。

3.9

异动症 dyskinesia

是指 PD 患者出现舞蹈样、投掷样和肌张力障碍等刻板重复的不自主运动。多起始于症状严重侧下肢远端，并逐渐影响四肢和躯干。依据其临床表现以及与药物浓度（突触间隙多巴胺浓度）的关系，可分为剂峰异动、“关”期肌张力障碍和双相性异动 3 型。

3.10

剂峰异动 peak-dose dyskinesia

是指在药物浓度达到高峰时，PD 患者出现头颈部（头部来回摇摆）、躯干和四肢舞蹈样、投掷样以及肌张力障碍等不自主动作，偶可累及呼吸肌。其临床表现模式为帕金森症状 - 症状改善 - 异动 - 症状改善 - 帕金森症状（Parkinsonism-Improvement-Dyskinesia-Improvement-Parkinsonism, I-D-I），异动症状多于服药 30 min 后出现，持续约 1~3 h。

3.11

“关”期肌张力障碍 dystonia

是指在药物浓度降至低谷时，PD 患者出现受累严重一侧肢体足趾伸展或屈曲，跖屈曲内收变形，伴明显肌痉挛性疼痛，通常在夜间或清晨发生。

3.12

双相性异动 biphasic dyskinesia

是指在药物浓度尚未达到高峰以及药物浓度尚未降至低谷时，PD 患者出现以下肢（下半身）舞蹈样或徐动样为主的不自主运动，会出现刻板重复的奇异步态，继之发展为“关”期肌张力障碍伴足趾疼痛，其临床表现模式为帕金森症状-异动症状-改善-异动症状-帕金森症状（Parkinsonism-Dyskinesia-Improvement- Dyskinesia-Parkinsonism, D-I-D）的双相特征。异动症状多在服药 15 min 后出现，持续 15 min 左右。

3.13

非运动症状波动 non-motor symptom fluctuation

是指随病程进展，较多的非运动症状可以呈现类似 MF 的变化，表现为 1d 内某个或数个症状在一定时间内加重或再现。NMSF 较多见于伴发 MF 的 PD 患者，伴随着运

动状态的转换（“开”/“关”期），患者呈现某个或多个非运动症状严重程度有或无的变化。不同类别的非运动症状（Non-Motor Symptom, NMS）发生波动的临床特点不同。

3.14

神经精神症状波动 **psychiatric fluctuations**

是指较多神经精神症状在运动“关”期中频繁出现，如紧张、退缩、记忆困难、倦怠、濒死感、意志缺失、惊恐发作、攻击行为、羞耻感、木僵等，这些症状在服用抗PD药物后进入运动“开”期而逐渐消失；与之相反，兴奋和亢进在运动“开”期出现，运动“关”期逐渐消失。

3.15

自主神经症状波动 **autonomic fluctuation**

是指PD患者出现心血管系统、消化系统、泌尿生殖系统和热调节异常。大多数自主神经症状包括口干、呼吸困难、吞咽困难、排尿困难、便秘、喘鸣、面色苍白、排汗异常、腹痛、下肢水肿等，在下次服药前或处于运动“关”期时频繁出现，症状多在患者服药后进入运动“开”期而逐渐消失。饥饿感则出现在运动“开”期，运动“关”期时逐渐消失。胃部烧灼感、打嗝症状的再现和消失与运动状态无关。

3.16

感觉症状波动 **sensory fluctuations**

是指PD患者在运动“关”期频繁出现感觉和疼痛症状，如静坐不能、发紧感、刺痛感、弥漫性疼痛、神经痛、烧灼感等，上述症状在下次服药后、患者进入运动“开”期后完全消失。

4 诊断

4.1 西医临床诊断

4.1.1 运动波动

MF指随着疾病的进展以及药物的长期治疗，患者对药物产生波动性反应，依据其临床表现与给药周期的关系，可分为“剂末”现象、“开”期延迟或无“开”期、“开-关”现象和“冻结”步态4型。“冻结步态”根据发病与服药周期的关系，可分为“开”期冻结和“关”期冻结。根据对药物的反应，可分为多巴胺反应性冻结、多巴胺抵抗性冻结和多巴胺诱导性冻结。

4.1.2 异动症

依据其临床表现以及与药物浓度（突触间隙多巴胺浓度）的关系，异动症可分为

剂峰异动、“关”期肌张力障碍和双相性异动 3 型。

4.1.3 非运动症状波动

随病程进展，较多的非运动症状可以呈现类似 MF 的变化，表现为 1d 内某个或数个症状在一定时间内加重或再现。NMSF 较多见于伴发 MF 的 PD 患者，伴随着运动状态的转换（“开”/“关”期），患者呈现某个或多个非运动症状严重程度有或无的变化。不同类别的 NMS 发生波动的临床特点不同。NMSF 可与 MF 伴随存在或单独出现，在临床诊治中易被忽视。

NMSF 涉及临床症状繁多，根据受累系统大致归为三大类，即神经精神症状波动、自主神经症状波动和感觉症状波动。值得注意的是，PD 患者通常伴随多个 NMS 的波动，以神经精神症状波动合并自主神经症状波动，或神经精神症状波动合并感觉症状波动的形式最常见。

4.2 中医辨证分型

PD 运动并发症各证型均需符合西医临床分类标准，如剂峰异动、或“关”期肌张力障碍等，同时根据不同临床表现拟定以下四个证型。

4.2.1 肝肾阴虚

- a) 主症：头摇日久，肢体震颤，项背僵直，肢体拘痉，腰膝酸软。
- b) 次症：形体消瘦，耳鸣健忘，潮热盗汗，失眠多梦；舌体瘦小，舌红苔少，脉细弦或细数。
- c) 推荐治法：滋补肝肾，育阴熄风。

4.2.2 气血亏虚

- a) 主症：头摇肢颤，项背僵直，肢体拘痉，行走不稳，面色无华。
- b) 次症：神疲乏力，头晕眼花，心悸气短，日间思睡，失眠健忘；舌胖大，质淡，苔薄白，脉沉细。
- c) 推荐治法：益气养血，平肝熄风。

4.2.3 痰瘀动风

- a) 主症：肢麻震颤，肢体拘痉，头胸前倾，面色晦黯。
- b) 次症：胸脘痞闷，头晕昏沉，皮脂外溢，溲黄便结；舌质紫黯，舌苔薄白或厚腻，脉弦滑。
- c) 推荐治法：活血通络，化痰熄风。

4.2.4 阳虚风动

- a) 主症：头摇肢颤，筋脉拘挛，行动迟缓，启步转弯困难，腰背冷痛。
- b) 次症：面色苍白，畏寒肢冷，嗜睡多梦，夜尿频多；舌淡苔薄白，脉沉细无力。
- c) 推荐治法：温肾养肝，熄风止痉。

4.3 临床问题及推荐意见

临床问题 1：在帕金森病运动并发症诊断方面，需关注哪些事项？

推荐意见 1：建议临床医生应结合运动并发症西医临床分类中医证候特点，进行临床辨证分型诊断。（专家共识）

推荐意见 2：建议临床医生使用调查问卷和患者日记评估患者运动并发症，可使用的调查问卷包括帕金森病综合评价量表第四部分（**Unified Parkinson's Disease Rating Scale-IV, UPDRS-IV**）、剂末现象问卷-9（**9-item Wearing-Off Questionnaire, WOQ-9**）、综合异动症量表（**Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS**）。（专家共识）

推荐意见 3：建议临床医生使用调查问卷和患者日记评估患者 NMSF，可使用的调查问卷包括非运动症状量表（**Non-Motor Symptoms Scale, NMSS**）和非运动波动评估量表（**Non-Motor Fluctuation Assessment, NoMoFA**）。（专家共识）

5 治疗

5.1 治疗原则及指导意见

PD 运动并发症的西医治疗应遵循“预防为主，诊治并重”原则，治疗中应兼顾改善运动症状和延缓运动并发症的发生，推荐“一保、双控”治疗理念，以提高患者的生活质量。“一保”是指在 PD 全程治疗中始终以保证患者的生活质量为目标；“双控”是指在全程治疗中双重监控运动并发症的发生风险与用药方案。对运动并发症发生风险较高的患者，临床选择药物及剂量均应谨慎，药物选择倾向于多巴胺受体激动剂（**Dopamine Agonists, DAs**）、单胺氧化酶-B（**Monoamine Oxidase Type B, MAO-B**）抑制剂或小剂量左旋多巴；对运动并发症发生风险较低的患者，临床用药应足量，建议选择左旋多巴及其他多巴胺能药物，从而最大程度地改善患者的运动及非运动症状，以提高患者的生活质量。

中医方面，运动波动的治疗主要针对 PD“风、痰（瘀）、虚”的病机，调整 PD 患者脏腑功能及气血阴阳平衡。异动症的治疗应该标本兼治，即以 PD 治疗为基础加强滋肾平肝潜阳熄风治疗，同时给以解毒祛邪之品。其中，对于“剂峰”异动在辨证治疗基

础上加强熄风止颤；对于“关”期肌张力障碍，在辨证治疗基础上加强搜风剔络、熄风止痉。

5.2 临床问题及推荐意见和说明

临床问题 2：中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？

推荐意见 1：可尝试调整左旋多巴治疗方案改善“剂末”现象。（专家共识）

推荐说明：已接受左旋多巴治疗者，可选择缩短左旋多巴给药间隔，即在前一剂作用消失之前给与下一剂药物，药物每日总剂量可酌情增加；或改用左旋多巴控释片。左旋多巴控释剂在出现“剂末”现象早期使用作用明显，但其生物利用度低，需增加药物剂量 20~30%^[1]。（专家共识）

推荐意见 2：添加药物治疗时，可以使用非麦角类 DAs 减少“关”期时间和减少每日左旋多巴剂量。（弱推荐，极低质量）

推荐说明：添加药物治疗时，非麦角类 DAs[阿扑吗啡（C）（国内未上市）、普拉克索速释剂（Immediate Release, IR）/缓释剂（Extended Release, ER）（A）、罗匹尼罗 IR（B）及缓释剂（Prolonged Release, PR）（A）和罗替戈汀（B）]、儿茶酚-O-甲基转移酶（Catechol-O-Methyl Transferase, COMT）抑制剂[恩他卡朋（D）、托卡朋（C）和奥匹卡朋（国内未上市）（C）]、MAO-B 抑制剂[雷沙吉兰（C）]、腺苷 A_{2A} 拮抗剂（伊曲茶碱，20 mg/d）（国内未上市）（C）、双通道阻滞剂[唑尼沙胺（25~200 mg/d）（国内未上市）（A），沙芬酰胺[50 mg/d（C），100 mg/d（B）]（国内未上市）]均可有效改善“剂末”现象。

在减少“关”期时间，国内已上市药物中，添加 DAs 的疗效优于添加 COMT 抑制剂（D）和添加 MAO-B 抑制剂（C）。添加治疗效果较好的情况下，可根据情况适量减少左旋多巴日总剂量。在减少左旋多巴日剂量方面，添加 DAs 优于添加 COMT 抑制剂（D）和添加 MAO-B 抑制剂（C）。缺乏添加 2 类及以上药物之间的疗效差异比较的循证证据。

证据概要

a) 非麦角类 DAs

1 项纳入 20 个随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）研究的网络荟萃分析（n=6560）^[2]，在左旋多巴治疗基础上，添加非麦角类 DAs 可有效增加“开”期

时间{普拉克索 IR[平均差 (Mean Deviation, MD)=1.69 h, 95%置信区间 (Confidence Interval, CI) (0.81, 2.5)] (n=233); 罗匹尼罗 IR[MD=1.13 h, 95%CI (0.70, 1.80)] (n=582); 罗匹尼罗 PR[MD=1.80 h, 95%CI (0.82, 2.78)] (n=175); 罗替戈汀[MD=1.37 h, 95%CI (0.74, 2.09)] (n=367)。疗效强弱依次为罗匹尼罗 PR[累积概率排序图 (Surface Under the Cumulative Ranking, SUCRA) =75.30%]、普拉克索 IR (SUCRA=71.00%)、罗替戈汀 (SUCRA=57.13%)、罗匹尼罗 IR (SUCRA=37.32%)}, 有效减少“关”期时间{阿扑吗啡[MD=-1.88 h, 95%CI (-3.26, -0.48)] (n=53); 普拉克索 ER [MD=-0.94 h, 95%CI (-1.56, -0.34)] (n=459); 普拉克索 IR[MD=-1.45 h, 95%CI (-1.98, -0.95)] (n=665); 罗匹尼罗 IR[MD=-0.73 h, 95%CI (-1.26, -0.29)] (n=576); 罗匹尼罗 PR[MD=-1.51 h, 95%CI (-2.02, -0.94)] (n=374); 罗替戈汀[MD=-1.3 h, 95%CI (-1.72, -0.86)] (n=500)。疗效强弱依次为阿扑吗啡 (SUCRA=77.20%)、罗匹尼罗 PR (SUCRA=69.89%)、普拉克索 IR (SUCRA=67.83%)、罗替戈汀 (SUCRA=57.13%)、普拉克索 ER (SUCRA=34.90%)、罗匹尼罗 IR (SUCRA=25.20%)。在安全性方面, 添加 DAs 增加胃肠道症状风险{普拉克索 IR[比值比 (Odds Ratio, OR)=2.63 (1.12, 6.61)]; 罗匹尼罗 IR[OR=3.24 (1.05, 8.91)]; 罗替戈汀[OR=7.58 (2.95, 22.91)]}和幻觉风险{普拉克索 IR[OR=20.41 (1.54, 549.54)]}。

在增加“开”期时间方面, 由于罗匹尼罗 IR 和罗替戈汀相关证据存在偏倚风险, 证据质量评为中等级; 普拉克索 IR 和罗匹尼罗 PR 证据评为高等级。在减少“关”期时间方面, 考虑阿扑吗啡偏倚风险和不精确性, 证据质量评为低等级; 罗匹尼罗 IR 和罗替戈汀证据质量存在偏倚风险, 证据质量评为中等级; 普拉克索 IR/ER 和罗匹尼罗 PR 证据质量评为高等级。安全性方面, 在增加胃肠道症状发生风险方面, 普拉克索 IR 的证据质量评为高等级; 罗匹尼罗 IR 和罗替戈汀相关证据存在偏倚风险, 证据质量评为中等级。在幻觉发生风险方面, 普拉克索 IR 证据质量评为高等级。吡贝地尔缺乏荟萃分析和高质量 RCT 研究。

b) MAO-B 抑制剂

2020 年发表的纳入 14 个 RCT 的荟萃分析 (n=2531), 添加雷沙吉兰 (Rasagiline) 有效减少“关”期时间[标准化均数差 (Standardized Mean Difference, SMD) =-1.15 h, 95%CI (-2.13, -0.17), $I^2=99.00\%$] (n=1948), 但不增加“开”期时间[SMD=1.39 h, 95%CI (-0.69, 3.48), $I^2=99.00\%$] (n=1003)。安全性方面, 雷沙吉兰不增加不良事

件的发生风险[OR=1.33, 95%CI (0.97, 1.82), $I^2=60.00\%$] (n=1671)。雷沙吉兰减少“关”期时间的相关证据存在偏倚风险和不确定性, 证据质量评为低等级。雷沙吉兰不增加“开”期时间和不良事件的相关证据存在偏倚风险、不确定性和不精确性, 证据质量评为极低等级。雷沙吉兰可能出现的不良反应包括恶心、口干、呕吐、幻觉、体位性低血压、肌肉骨骼疼痛和皮疹等。禁止与 MAO 抑制剂联用, 避免与氟西汀或氟伏沙明联用。

c) COMT 抑制剂

COMT 抑制剂包括恩他卡朋、托卡朋和奥匹卡朋(国内未上市)。1 项纳入 17 个 RCT 研究的网络荟萃分析 (n=4124), 添加 COMT 抑制剂有效增加“开”期时间{恩他卡朋[MD=0.64 h, 95%CI (0.29, 1.00), $I^2=98.90\%$] (n=1391); 奥匹卡朋[MD=0.92 h, 95%CI (0.35, 1.50), $I^2=0\%$] (n=407); 托卡朋[MD=3.20 h, 95%CI (2.1, 4.2), $I^2=49.70\%$] (n=276)}, 疗效强弱依次为托卡朋 (SUCRA=100.00%)、奥匹卡朋 (SUCRA=59.42%)、恩他卡朋 (SUCRA=40.38%)。在增加“开”期时间方面, 恩他卡朋的证据存在偏倚风险和不确定性, 证据质量评为极低等级; 托卡朋和奥匹卡朋的证据存在偏倚风险和发表偏倚, 证据质量评为低等级。荟萃分析未评价 COMT 抑制剂增加不良事件的风险。COMT 抑制剂可能出现的不良反应包括恶心、腹泻和腹痛、头痛、多汗、口干、转氨酶升高、睡眠障碍和幻觉等。

d) 腺苷 A_{2A} 拮抗剂

伊曲茶碱 (Istradefylline) 是腺苷 A_{2A} 拮抗剂。1 项纳入 8 个 RCT 和 1 个开放性研究的荟萃分析 (n=2727), 在左旋多巴治疗基础上, 添加伊曲茶碱(国内未上市)(20mg/d) 有效减少“关”期时间[加权均数差 (Weighted Mean Difference, WMD) =-0.41 h, 95%CI (-0.70, -0.12), $I^2=20.40\%$] (n=1616), 而伊曲茶碱 (40 mg/d) 未能减少“关”期时间[WMD=-0.45 h, 95%CI (-1.08, 0.19), $I^2=74.30\%$] (n=1175)。在安全性方面, 伊曲茶碱未增加总体不良事件的发生风险。常见的不良反应包括异动 (18.05%)、恶心 (7.41%)、便秘 (6.02%)、失眠 (4.19%) 等。伊曲茶碱 (20 mg/d) 相关证据存在偏倚风险和不确定性, 证据质量评为低等级; 伊曲茶碱 (40 mg/d) 相关证据存在偏倚风险、不确定性和不精确性, 证据质量评为极低等级。

e) 双通道阻滞剂

唑尼沙胺 (Zonisamide) 具有阻断钠离子通道、T 型钙离子通道、抑制谷氨酸释放、

增强γ-氨基丁酸介导的神经抑制作用，抑制 MAO-B 活性和促进多巴胺合成和释放等多种作用。1 项纳入 4 个 RCT 研究的荟萃分析（n=1068），在左旋多巴治疗基础上，添加唑尼沙胺（25~200 mg/d）有效减少“关”期时间[SMD=-0.24 h, 95%CI（-0.39, -0.09），I²=0%]（n=852）。安全性方面，唑尼沙胺可能增加昏睡的发生风险[相对危险度（Relative Risk, RR）=1.81, 95%CI（0.99, 3.29），I²=0%]（n=1044）。不良事件还包括右束支传导阻滞、关节脱臼、精神和行为异常和荨麻疹等。唑尼沙胺减少“关”期时间的证据质量评为高等级；唑尼沙胺增加昏睡发生风险的证据存在不精确性，质量评为中等级。

沙芬酰胺（Safinamide）（国内未上市）具有选择性可逆性抑制 MAO-B、调节钠通道和钙通道活性和减少谷氨酸释放多重作用。1 项纳入 6 个 RCT 研究的荟萃分析（n=2556），在左旋多巴治疗基础上，添加沙芬酰胺（50 mg/d、100 mg/d）有效增加“开”期时间{50 mg/d[MD=0.90 h, 95%CI（0.04, 1.76），I²=76.00%]；100 mg/d[MD=0.95 h, 95%CI（0.41, 1.49），I²=70.00%]}，减少“关”期时间{50 mg/d[MD=-0.86 h, 95%CI（-1.49, -0.24），I²=65.00%]；100 mg/d[MD=-1.06 h, 95%CI（-1.60, -0.51），I²=76.00%]}。在安全性方面，沙芬酰胺（50 mg/d、100 mg/d）未增加严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）发生风险。沙芬酰胺（100 mg/d）在增加“开”期时间和减少“关”期时间的研究证据存在不一致性，质量评价为中等级；沙芬酰胺（50 mg/d）增加“开”期时间证据质量存在不一致性，质量评价为中等级；沙芬酰胺（50 mg/d）减少“关”期时间的研究证据存在不一致性和不精确性，质量评价为低等级；沙芬酰胺（50 mg/d、100 mg/d）未增加 SAE 发生风险的证据质量存在不一致性，质量评价为中等级。

f) 添加治疗时，不同类药物间疗效比较

1 项纳入 8 个 RCT 和 1 个开放性研究的荟萃分析（n=9000）^[3]，在左旋多巴基础上，添加 DAs（溴隐亭、卡麦角林、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀）减少“关”期时间的获益最大[MD=-1.57 h, 95%CI（-1.83, -1.31），I²=29.40%]（n=3210），优于 COMT 抑制剂（恩他卡朋、托卡朋）[MD=-0.83 h, 95%CI（-1.04, -0.62），I²=53.50%]（n=2060）和 MAO-B 抑制剂（雷沙吉兰、司来吉兰口崩片）[MD=-0.93 h, 95%CI（-1.25, -0.62），I²=27.90%]（n=880）。在减少左旋多巴剂量方面，DAs[MD=-110.70mg, 95%CI（-128.40, -93.10），I²=71.30%]（n=1927）获益最大，优于 COMT 抑制剂[MD=-52.10mg, 95%CI（-61.10, -43.10），I²=81.60%]（n=2252）和 MAO-B 抑制剂[MD=-29.10mg,

95%CI (-43.20, -15.00), $I^2=61.90\%$ (n=786)。在安全性方面, DAs[OR=1.50, CI (1.20, 1.80)] (n=1806) 和 COMT 抑制剂[OR=2.00, 95%CI (1.60, 2.50)] (n=1486) 不良事件的风险略高于 MAO-B 抑制剂[OR=1.30, 95%CI (0.95, 1.80)] (n=450)。DAs 与 COMT 抑制剂在减少“关”期时间疗效的比较, 证据存在偏倚风险、不一致性和发表偏倚, 证据质量评为极低等级; DAs 与 MAO-B 抑制剂在减少“关”期时间疗效的比较, 证据存在偏倚风险和发表偏倚, 证据质量评为低等级。在减少左旋多巴用量方面, DAs 优于 COMT 抑制剂的相关证据存在偏倚风险、不一致性和发表偏倚, 证据质量评为极低等级; DAs 优于 MAO-B 抑制剂的证据存在偏倚风险和不一致性, 质量评价为低等级。在安全性方面, DAs、COMT 抑制剂和 MAO-B 抑制剂增加不良事件风险的证据存在偏倚风险和发表偏倚, 证据质量评价为低等级。

推荐意见 3: 添加药物治疗时, 应该监测 DAs 和 COMT 抑制剂引起的异动症。(强烈推荐, 中等质量)

推荐说明: 在左旋多巴制剂基础上添加药物治疗时, 需要考虑是否增加异动症的发生风险。添加 DAs[阿扑吗啡 (B)、普拉克索 ER/IR (A)、罗匹尼罗 IR/PR (B)、罗替戈汀 (B)、COMT 抑制剂[托卡朋 (C), 奥匹卡朋 (B) 和恩他卡朋 (B)]均可增加异动症的发生风险。添加 MAO-B 抑制剂 (D) 不增加异动症的发生风险。在添加 DAs 和 COMT 抑制剂时, 需特别关注异动症发生。

证据概要

a) 非麦角类 DAs

1 项纳入 20 个 RCT 研究的网络荟萃分析 (n=6560) [2], 添加非麦角类 DAs 增加异动症的发生风险{阿扑吗啡[RR=1.69 $\times 10^{26}$ (5.01 $\times 10^8$, 1.55 $\times 10^{66}$); 普拉克索缓释剂 (Extended Release, ER)[RR=8.32 (1.23, 54.95)]; 普拉克索速释剂 (Immediate Release, IR) [RR=12.59 (4.79, 38.01)]; 罗匹尼罗 IR[RR=17.39 (5.01, 83.18)]; 罗匹尼罗缓释剂 (Prolonged Release, PR) [RR=89.12 (16.98, 645.65)]; 罗替戈汀[RR=14.12 (4.47, 56.23)]}。阿扑吗啡的证据存在不精确性, 证据质量评为中等级; 普拉克索 IR/ER 证据质量评价为高等级; 罗匹尼罗 IR/PR 和罗替戈汀的证据存在偏倚风险, 证据质量评为中等级。

b) MAO-B 抑制剂

1 项纳入 7 个 RCT 研究 (雷沙吉兰 3 个、司来吉兰普通片 2 个、司来吉兰口崩片

2 个)的荟萃分析 (n=1401), 添加 MAO-B 抑制剂不增加异动症的发生风险[OR=0.90, 95%CI (0.50, 1.80)]。证据存在偏倚风险、不一致性和不精确性, 证据质量评为极低等级。然而, 2014 年 1 项纳入 3 个 RCT 的荟萃分析 (n=712) 和 2020 年 1 项纳入 14 个 RCT 的荟萃分析 (n=2531), 有关雷沙吉兰是否增加异动症发生风险均未说明。

c) COMT 抑制剂

1 项纳入 17 个 RCT 研究的网络荟萃分析 (n=4124)^[4], 添加 COMT 抑制剂增加异动症发生风险{托卡朋[MD=1.32 例, 95%CI (0.74, 1.91), I²=63.10%] (n=276); 奥匹卡朋[MD=1.30 例, 95%CI (0.68, 1.97), I²=0%] (n=407); 恩他卡朋[MD=0.78 例, 95%CI (0.39, 1.19), I²=0%] (n=1391)}。发生异动症风险强弱依次为托卡朋 (SUCRA=18.08%)、奥匹卡朋 (SUCRA=19.47%)、恩他卡朋 (SUCRA=62.48%)。托卡朋增加异动症风险的证据存在不一致性和发表偏倚, 证据质量评为低等级; 奥匹卡朋和恩他卡朋的证据存在发表偏倚, 证据质量评为中等级。

d) 腺苷 A_{2A} 拮抗剂

1 项纳入 5 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=1462), 添加伊曲茶碱 (40 mg) 增加异动症发生风险 (RR=1.63, 95%CI (1.16, 2.29), I²=0%) (n=742), 而伊曲茶碱 (20 mg) 不增加异动症发生风险[RR=1.52, 95%CI (0.74, 3.11), I²=68.00%] (n=767)。伊曲茶碱 (40mg) 增加异动症发生风险的证据质量评为高等级; 伊曲茶碱 (20 mg) 不增加异动风险的证据存在不一致性和不精确性, 证据质量评为低等级。

e) 双通道阻滞剂

1 项纳入 4 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=1068), 唑尼沙胺不增加异动症发生风险 (RR=0.86, 95%CI (0.46, 1.52), I²=0%) (n=1044)。证据存在不精确性, 证据质量评为中等级。

1 项纳入 6 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=2556), 沙芬酰胺 (50 mg/d、100 mg/d) 未增加伴有严重异动的“开”期时间{50 mg/d[MD=0.00 h, 95%CI (-0.17, 0.18), I²=0%,] (n=712); 100 mg/d[MD=0.14 h, 95%CI (-0.03, 0.30), I²=0%] (n=710)}。证据质量评为高等级。

推荐意见 4: 在减少“关”期方面, 添加 DAs, 可依次使用罗匹尼罗 PR、普拉克索 IR、普拉克索 ER。(弱推荐, 高质量)

推荐说明: 非麦角类 DAs 在减少“关”期时间方面, 阿扑吗啡 (C) (国内未上市)、

普拉克索 IR/ER (A)、罗匹尼罗 IR (C) 及 PR (A) 和罗替戈汀 (B) 均可减少“关”期。减少“关”期时间的效力强弱依次为阿扑吗啡 (SUCRA=77.20%)、罗匹尼罗 PR (SUCRA=69.89%)、普拉克索 IR (SUCRA=67.83%)、罗替戈汀 (SUCRA=57.13%)、普拉克索 ER (SUCRA=34.90%)、罗匹尼罗 IR (SUCRA=25.20%)。综合临床疗效和证据质量等级, 建议添加 DAs 时依次选择: 罗匹尼罗 PR、普拉克索 IR 和 PR、罗替戈汀、罗匹尼罗 IR。吡贝地尔因缺乏荟萃分析和高质量 RCT 研究, 故本指南未作推荐。在药物选择时, 临床医生须充分考虑安全性, 还需考虑患者喜好、经济负担和获取药物方便等因素。

证据概要

非麦角类 DAs

1 项纳入 20 个 RCT 研究的网络荟萃分析 (n=6560) [2], 在左旋多巴治疗基础上, 添加非麦角类 DAs 可有效增加“开”期时间 {普拉克索 IR [MD=1.69 h, 95%CI (0.81, 2.50)] (n=233); 罗匹尼罗 IR [MD=1.13 h, 95%CI (0.70, 1.80)] (n=582); 罗匹尼罗 PR [MD=1.80 h, 95%CI (0.82, 2.78)] (n=175); 罗替戈汀 [MD=1.37 h, 95%CI (0.74, 2.09)] (n=367)}。疗效强弱依次为罗匹尼罗 PR (SUCRA=75.30%)、普拉克索 IR (SUCRA=71.00%)、罗替戈汀 (SUCRA=57.13%)、罗匹尼罗 IR (SUCRA=37.32%)。有效减少“关”期时间 {阿扑吗啡 [MD=-1.88h, 95%CI (-3.26, -0.48)] (n=53); 普拉克索 ER [MD=-0.94 h, 95%CI (-1.56, -0.34)] (n=459); 普拉克索 IR [MD=-1.45 h, 95%CI (-1.98, -0.95)] (n=665); 罗匹尼罗 IR [MD=-0.73 h, 95%CI (-1.26, -0.29)] (n=576); 罗匹尼罗 PR [MD=-1.51 h, 95%CI (-2.02, -0.94)] (n=374); 罗替戈汀 [MD=-1.30 h, 95%CI (-1.72, -0.86)] (n=500)}。疗效强弱依次为阿扑吗啡 (SUCRA=77.20%)、罗匹尼罗 PR (SUCRA=69.89%)、普拉克索 IR (SUCRA=67.83%)、罗替戈汀 (SUCRA=57.13%)、普拉克索 ER (SUCRA=34.90%)、罗匹尼罗 IR (SUCRA=25.20%)。在安全性方面, 添加 DAs 增加胃肠道症状风险 {普拉克索 IR [RR=2.63 (1.12, 6.61)]; 罗匹尼罗 IR [RR=3.24 (1.05, 8.91)]; 罗替戈汀 [RR=7.58 (2.95, 22.91)]} 和幻觉风险 {普拉克索 IR [RR=20.41 (1.54, 549.54)]}。

在增加“开”期时间方面, 由于罗匹尼罗 IR 和罗替戈汀相关证据存在偏倚风险, 证据质量评为中等级; 普拉克索 IR 和罗匹尼罗 PR 证据评为高等级。在减少“关”期时间方面, 考虑阿扑吗啡偏倚风险和不精确性, 证据质量评为低等级; 罗匹尼罗 IR 和罗替

戈汀证据质量存在偏倚风险，证据质量评为中等级；普拉克索 IR/ER 和罗匹尼罗 PR 证据质量评为高等级。安全性方面，在增加胃肠道症状发生风险方面，普拉克索 IR 的证据质量评为高等级；罗匹尼罗 IR 和罗替戈汀相关证据存在偏倚风险，证据质量评为中等级。在幻觉发生风险方面，普拉克索 IR 证据质量评为高等级。吡贝地尔缺乏荟萃分析和高质量 RCT 研究。

推荐意见 5：中医治疗“剂末”现象，可添加平肝熄风类中药（天麻钩藤饮）、滋补肝肾类中药（健脾益肾方、熟地平颤汤）。（弱推荐，中等质量）

推荐说明：添加平肝熄风类中药：天麻钩藤饮（B），滋补肝肾类中药：健脾益肾方（B）降低“剂末”现象的发生风险。其中天麻钩藤饮（《杂病诊治新义》）具有平肝熄风，滋阴潜阳，清肝通络之功，用于“剂末”现象属阴虚阳亢，肝风内动者，常用中药包括：天麻 10 g、钩藤（后下）10 g、石决明 10 g、山栀 10 g、黄芩 10 g、杜仲 10 g、益母草 10 g、桑寄生 10 g、夜交藤 10 g、茯神 10 g、地龙 10 g、牛膝 15 g、全蝎 3 g。健脾益肾方有益气健脾，育阴潜阳之功，用于“剂末”现象偏于肾亏脾虚者，常用中药包括：黄芪 20 g、白术 20 g、山药 15 g、茯苓 15 g、山茱萸 15 g、枸杞子 12 g、女贞子 15 g、杜仲 15 g、巴戟天 12 g、覆盆子 12 g、白芍 20 g、制首乌 20 g、桑寄生 10 g、五味子 12 g、天麻 10 g。添加滋补肝肾类中药：熟地平颤汤（B）减少“关”期时间。熟地平颤汤：熟地黄 15 g、枸杞子 15 g、桑寄生 20 g、白芍 15 g、天麻 15 g、僵蚕 10 g、菖术 15 g、天南星 15 g、全蝎粉 3 g，有滋补肝肾，通络解毒的功效，用于“剂末”现象肝肾阴虚，瘀毒阻络者。

证据概要

a) 平肝熄风类中药

1 项纳入 2 个 RCT 研究的荟萃分析（n=185）^[5]，在抗 PD 药物（如多巴丝肼、金刚烷胺等）基础上，添加平肝熄风类中药（天麻钩藤饮）、滋补肝肾类中药（健脾益肾方）可降低“剂末”现象的发生风险[RR=0.23, 95%CI (0.06, 0.90), I²=0%] (n=185)。天麻钩藤饮联合左旋多巴治疗，常见的不良反应包括消化道症状（8.06%）、低血压（1.61%）、精神症状（1.61%）；健脾益肾方联合左旋多巴治疗，常见的不良反应包括头晕（3.13%）、失眠（3.13%）、开关（3.13%）、恶心呕吐（3.13%）等。滋补肝肾类中药治疗“剂末”现象的相关证据存在偏倚风险，证据质量评为中等级。

b) 滋补肝肾类中药

1 项纳入 2 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=107) [6, 7], 滋补肝肾类中药 (熟地平颤汤) 联合左旋多巴治疗 12 周, 增加“开”期时间[MD=1.27 h, 95%CI (0.76, 1.79), I²=0%] (n=107), 减少“关”期时间[MD=-1.13 h, 95%CI (-1.56, -0.69), I²=0%] (n=107)。常见不良反应包括胃胀气、恶心呕吐、腹痛腹泻、便秘等。相关证据存在偏倚风险, 证据质量评为中等级。

推荐意见 6: 中医辨证“剂末”现象多以肝肾阴虚为主, 可尝试治法: 滋补肝肾, 育阴熄风法, 临床常用的经方包括: 六味地黄丸、大定风珠、镇肝熄风汤等。(专家共识)

推荐说明: 中医认为“剂末”现象与肝肾阴虚密切相关, 阴虚既可发展为虚风内动, 也可致肝阳上亢, 依据临床辨证而在具体的遣方用药时有所区别。六味地黄丸 (《小儿药证之诀》): 熟地 24 g、山萸肉 12 g、淮山药 12 g、泽泻 9 g、茯苓 9 g、丹皮 9 g, 有滋阴补肾的功效, 用于“剂末”现象肝肾阴虚之偏于肾阴亏损者。大定风珠 (《温病条辨》): 生白芍 18 g、干地黄 18 g、麦冬 (连心) 18g、麻仁 6 g、五味子 6 g、生龟板 12 g、生牡蛎 12 g、炙甘草 12 g、生鳖甲 12 g、阿胶 (烔化) 9 g, 有滋阴熄风的功效, 用于“剂末”现象肝肾阴虚之偏于虚风内动者。镇肝熄风汤 (《医学衷中参西录》): 怀牛膝 30 g、生赭石 30 g、生龙骨 15 g、生牡蛎 15 g、生龟板 15 g、生白芍 15 g、玄参 15 g、天冬 15 g、川楝子 6 g、生麦芽 6 g、茵陈 6 g、甘草 4.5 g, 有镇肝熄风, 滋阴潜阳的功效, 用于“剂末”现象肝肾阴虚之偏于阳亢风动者。(专家共识)

推荐意见 7: 建议临床医生应充分告知不同治疗方法可能出现的不良反应, 需定期随访。添加药物时, 应遵循先调剂量、后调种类的原则, 滴定至可耐受的有效剂量。(专家共识)

推荐说明: 在西医治疗方面, 增加日左旋多巴总剂量可增加异动症发生风险, 出现恶心、呕吐、食欲减退、体位性低血压等不良反应; 添加 DAs 可增加胃肠道症状发生风险, 可能出现冲动控制障碍、日间过多思睡、发作性睡病和体位性低血压相关症状等不良反应; 添加 MAO-B 抑制剂可能出现恶心、口干、呕吐、幻觉、体位性低血压、肌肉骨骼疼痛和皮疹、肝酶升高、意识模糊、运动异常、心动过缓等不良反应; 添加 COMT 抑制剂时, 可能出现恶心、腹泻和腹痛、头痛、多汗、口干、转氨酶升高、睡眠障碍和幻觉等; 在中药治疗方面, 添加平肝熄风类中药 (天麻钩藤饮)、滋补肝肾类中药 (健脾益肾方/熟地平颤汤) 可能出现胃肠道症状 (胃胀气、恶心、呕吐、腹痛和腹泻) 等。故在调整方案时, 应充分告知患者或家属可能出现的不良反应, 需定期随访。添

加药物治疗时，应遵循先调剂量、后调种类的原则，滴定至可耐受的有效剂量。（专家共识）

推荐意见 8：经药物调整，治疗效果仍不满意者，可行外科手术治疗。（弱推荐，中等质量）

推荐说明：在治疗“剂末”现象时，左旋多巴/卡比多巴肠凝胶（Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel, LCIG）（B）（国内未上市）、阿扑吗啡皮下泵（B）（国内未上市）、脑深部电刺激（Deep Brain Stimulation, DBS）（B）在增加“开”期时间、减少“关”期时间和患者获益比例方面均优于最佳药物治疗方案。考虑到 DBS 手术发生 SAE 的风险更高，经药物调整，治疗效果仍不满意者，可建议行 DBS。丘脑底核（Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation, STN-DBS）（C）有效减少术后“关”期患者比例。

证据概要

a) LCIG

1 项纳入 26 个研究的荟萃分析（ $n=1556$ ），LCIG 有效减少“关”期时间{[治疗 3 个月， $MD=-3.48$ h, $95\%CI(-4.15, -2.82)$, $I^2=74.00\%$]($n=510$); [治疗 24 个月， $MD=-4.21$ h, $95\%CI(-5.16, -3.26)$, $I^2=41.00\%$]($n=67$) }。LCIG 治疗 3 个月减少“关”期时间的证据存在偏倚风险和不一致性，质量评为低等级；LCIG 治疗 24 个月减少“关”期时间的证据存在偏倚风险，质量评为中等级。

b) DBS

STN-DBS 和苍白球内侧部（Globus Pallidus internus Deep Brain Stimulation, GPi-DBS）是临床常用的 DBS 手术方式。1 项纳入 44 个 RCT 研究的荟萃分析（ $n=2093$ ），STN-DBS（6 个 RCT, $n=185$ ）有效减少术后出现“关”期的 PD 患者比例[$MD=0.69$, $95\%CI(0.47, 0.97)$]，其相关证据存在偏倚风险和发表偏倚，证据质量评为低等级。GPi-DBS 在减少“关”期患者比例方面缺乏证据。

c) 有创治疗（LCIG、DBS 和阿扑吗啡皮下泵）与最佳药物治疗方案的疗效比较

1 项纳入 189 个 RCT 和队列研究的荟萃分析，与最佳药物治疗方案比较，DBS（随访时间 6-24 个月）有效增加“开”期时间[$MD=3.80$ h, $95\%(2.00, 5.60)$]($n=584$)，提高获益患者比例（ $\Delta 32\%$ ）；LCIG（国内未上市）（随访时间 6~48 月）增加“开”期时间[$MD=1.90$ h, $95\%CI(0.60, 3.20)$]($n=66$)，提高获益患者比例（ $\Delta 14\%$ ）；阿扑吗啡皮下泵（Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion, CSAI）（国内未上市）

(随访时间 12 周-24 个月)增加“开”期时间[MD=2.00h, 95%CI (0.70, 3.20)] (n=106), 提高获益患者比例(Δ 24%)。DBS 有效减少“关”期时间[MD=-2.8h, 95%CI (-4.2, -1.4)] (n=583), 提高获益患者比例(Δ 24%); LCIG 减少“关”期时间[MD=-1.90 h, 95%CI (-3.10, -0.80)] (n=66), 提高获益患者比例(Δ 17%); CSAI 减少“关”期时间[MD=-1.90 h, 95%CI (-3.20, -0.60)] (n=106), 提高获益患者比例(Δ 21%)。在安全性方面, DBS 增加 SAE 风险[RR=2.31, 95% (1.25, 4.28)] (n=907), 发生 SAE 患者比例增加(Δ 20%); LCIG 未增加 SAE 的发生风险[RR=0.66, 95%CI (0.23, 1.87)] (n=66), 减少发生 SAE 患者比例(Δ -7%); CSAI 增加 SAE 的发生风险[RR=2.45, 95%CI (0.50, 12.10)] (n=106), 增加发生 SAE 患者比例(Δ 5%)。DBS、LCIG 和 CSAI 增加“开”期时间和减少“关”期时间的证据存在不一致性, 证据质量评为中等级; DBS 增加 SAE 的证据存在不一致性, 证据质量评为中等级; CSAI 增加 SAE 的证据质量存在不精确性, 证据质量评为中等级; LCIG 增加 SAE 的证据质量存在不一致性和不精确性, 证据质量评为低等级。

临床问题 3: 针对“开”期延迟, 中西医有哪些方法?

推荐意见: 盐酸美左旋多巴(国内未上市)、CVT-301 (Inbrija) (国内未上市) 有效改善“开”期延迟。国内尚缺乏治疗“开”期延迟的有效中西医方法, 可尝试以下措施^[1]:

①判断是否存在药物间的相互作用。口服铁剂, 含铝/镁的抗酸剂, 维生素 B6 和降脂药物均会降低左旋多巴的生物利用度, 进而降低疗效。②停用抗胆碱能药物, 如苯海索。③缓解便秘, 如采用高纤维饮食及服用乳果糖等泻药。④减少饮食中高蛋白、高脂肪的摄入, 可尝试饭前 1 h 或饭后 2 h 服用左旋多巴制剂。⑤促进胃肠道蠕动, 多潘立酮可促进胃排空, 但应注意多潘立酮的不良反应。⑥加快左旋多巴吸收, 可将左旋多巴制剂溶于维生素 C 溶液或碳酸饮料中服用, 也可嚼碎后吞服。(专家共识)

证据概要

a) 西医治疗:

1) 盐酸美左旋多巴 (Melevodopa hydrochloride) (国内未上市)

盐酸美左旋多巴属于左旋多巴甲酯类药物, 经肠道吸收, 具有快速溶解和吸收的特点, 较传统口服左旋多巴起效更快。1 项纳入 1 个药代动力学研究和 5 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=743), 与服用左旋多巴/卡比多巴相比, 在清晨和中午, 盐酸美左旋多巴吸收效果更快, 有效缩短服药后“开”期潜伏期(-33.00 min vs -19.00 min, -19.30 \pm 31.20

min vs -10.50 ± 29.50 min)。在安全性方面，盐酸美左旋多巴未增加不良事件发生率和异动症严重程度。

2) CVT-301 (国内未上市)

CVT-301 是一种吸入型左旋多巴，经呼吸道吸收，具有快速起效的特点。1 项 RCT 研究报道 ($n=36$)，与单用左旋多巴相比，清晨联合 CVT301 可有效增加服药后 30 分钟内“开”期患者比例 (66.7% vs 44.5%)。不良反应以咳嗽发生频率最高，无 SAE 或因不良事件停药。

临床问题 4：针对“开-关”现象，中西医治疗有何方法？

推荐意见：目前尚缺乏治疗“开-关”现象的有效中西医方法。可尝试以下措施^[1]：①缓慢滴定，添加 COMT 抑制剂。②添加或更换不同类型的 DAs，如普拉克索、罗替戈汀、罗匹尼罗。③调整蛋白质摄入，建议晚餐时摄入大部分的日常所需蛋白质。④上述疗效不佳时，可建议外科手术。（专家共识）

临床问题 5：中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？

推荐意见 1：治疗“关”期冻结，可尝试增加左旋多巴或其他多巴胺能药物剂量；治疗“开”期冻结，可尝试减少左旋多巴剂量，并加用 DAs、MAO-B 抑制剂。（专家共识）

推荐说明：尚缺乏荟萃分析或高质量 RCT 证据支持中西药物治疗“冻结”步态的临床疗效。在“冻结”步态中，“关”期冻结最为常见，大多对多巴胺类药物反应较好，可尝试增加左旋多巴或其他多巴胺能药物剂量的治疗方案^[1]。随病程进展，极少部分表现为“开”期冻结，也有部分“关”期冻结发展至“开”期冻结，可尝试减少左旋多巴剂量^[1]，并加用 DAs、MAO-B 抑制剂（雷沙吉兰）。（专家共识）

证据概要

雷沙吉兰

2016 年 1 项纳入 42 名 PD 伴冻结步态患者的 RCT 研究报道，添加雷沙吉兰 (1 mg) 有效降低冻结步态问卷 (Freezing Of Gait Questionnaire, FOG-Q) 评分 [1 月 (-1.60 ± 3.70)；2 月 (-2.30 ± 3.40)；3 月 (-2.70 ± 3.30)]。

推荐意见 2：中医辨证“冻结”步态的病机为“本虚标实”，肝肾气血亏虚是发病之本，毒聚络阻为发病之标。临床常见证型包括：肝肾阴虚、气血亏虚、痰瘀阻络，在西药治疗基础上，可尝试的治法及经方分别为：补益肝肾，熄风通络，方选大定风珠合地黄饮子；益气扶正，养血熄风，方选归脾汤合天麻钩藤饮；理气化痰，活血通络，方选

温胆汤合血府逐瘀汤。（专家共识）

推荐说明：目前尚无“冻结”步态的中药临床研究，建议在西药治疗基础上，尝试中医辨证治疗。其中，肝肾阴虚者治以补益肝肾，熄风通络，推荐方药：大定风珠（《温病条辨》）合地黄饮子（《黄帝素问宣明论方》）加减：生白芍 18 g、干地黄 18 g、麦冬（连心）18 g、麻仁 6 g、五味子 6 g、生龟板 12 g、生牡蛎 12 g、炙甘草 12 g、生鳖甲 12 g、阿胶（烔化）9 g、巴戟天 9 g、山茱萸 9 g、肉苁蓉 9 g、炮附子 6 g、五味子 6 g、官桂 6 g 等。气血亏虚者治以益气扶正，养血熄风，推荐方药：归脾汤（《济生方》）合天麻钩藤饮（《杂病诊治新义》）加减：人参 9 g、黄芪 18 g、白术 18 g、茯神 18 g、酸枣仁 18 g、木香 9 g、炙甘草 6 g、当归 3 g、蜜炙远志 3 g、天麻 10 g、钩藤（后下）10 g、石决明 10 g、山梔 10 g、杜仲 10 g、桑寄生 10 g、地龙 10 g、牛膝 15 g、全蝎 3 g 等。痰瘀阻络者治以理气化痰，活血通络，推荐方药：温胆汤（《三因极一病证方论》）合血府逐瘀汤（《医林改错》）加减：半夏 6 g、竹茹 6 g、麸炒枳实 6 g、陈皮 9 g、茯苓 4.5 g、桃仁 12 g、红花 9 g、当归 9 g、生地黄 9 g、川芎 5 g、赤芍 6 g、牛膝 9 g、炙甘草 6 g 等。（专家共识）

推荐意见 3：在药物治疗的基础上，应该联合重复经颅磁刺激（repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS）治疗“冻结”步态。（强推荐，低质量）

推荐说明：重复经颅磁刺激（rTMS 刺激）刺激下肢初级运动皮层（Motor Area 1-Lower Limb, M1-LL）和运动辅助区（Supplementary Motor Area, SMA）区有效减轻“冻结”步态的严重程度（C）。治疗前需评估 rTMS 的禁忌症。

证据概要

1 项纳入 7 个 RCT 研究的荟萃分析（n=1048）^[8]，rTMS 刺激 PD 患者 M1-LL 和 SMA 有效减少“起立-行走”计时测试评分（Timed Up and Go test, TUG test）[SMD=0.90, 95%CI（0.34, 1.45）]（n=427）、行走时间[SMD=0.95, 95%CI（0.61, 1.28）]（n=397）和 FOG-Q 评分[SMD=0.39, 95%CI（0.04, 0.73）]（n=294）。证据存在偏倚风险和发表偏倚，证据质量评为低等级。不良反应包括短暂性头痛等

推荐意见 4：在药物治疗的基础上，可联合配合居家锻炼治疗“冻结”步态。（弱推荐，低质量）

推荐说明：居家锻炼（C）、跑步机锻炼（D）可能有效降低“冻结”步态严重程度。临床医生应充分告知运动注意事项，具体参考《帕金森病运动处方专家共识》。

证据概要

2020 年发表的 1 项纳入 19 个 RCT 研究的荟萃分析^[9]，接受运动疗法（6~72 次，2~7 次/周）有效改善 FOG-Q 评分[MD=-0.29, 95%CI (-0.45, -0.12), $I^2=0\%$] (n=573)。其中，家庭类锻炼[MD=-0.30, 95%CI (-0.53, -0.07), $I^2=0\%$] (n=300) 和跑步机锻炼[MD=-0.58, 95%CI (-1.08, -0.07), $I^2=0\%$] (n=64) 有效减少 FOG-Q 评分。运动疗法改善冻结步态的证据存在严重偏倚风险，证据质量评为低等级；家庭锻炼证据存在严重偏倚风险，证据质量评为低等级；跑步机锻炼证据存在严重偏倚风险和不精确性，证据质量评为极低等级。

然而，2022 年发表的 1 项纳入 17 个 RCT 研究的网状荟萃分析^[10]，运动（听觉提示、平衡训练+听觉提示、平衡聚焦训练、力量和平衡训练、视觉训练、家庭锻炼等）、物理治疗或手术单独和联合干预方法均未能有效改善 PD 冻结步态的严重程度[SMD=1.19, 95%CI (-0.03, 2.42)]。相关证据存在严重的偏倚风险，质量评为极低等级。

推荐意见 5：治疗效果不满意者，可建议桥脚间核 DBS（Pedunculopontine NuCleus Deep Brain Stimulation, PPN-DBS）治疗。（弱推荐，低质量）

推荐说明：PPN-DBS 手术可能改善术后“冻结”步态的严重程度（C）。经药物调整，治疗效果仍不满意者，可建议行 PPN-DBS。

证据概要

1 项纳入 14 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=82)^[11]，PPN-DBS 有效降低术后 12 个月 UPDRS-27~30 评分[MD=-7.03, 95%CI (-5.85, -8.22), $I^2=0\%$] (n=22)、停药时 UPDRS-14 评分（5 个研究，研究对象主要伴有“关”期冻结，部分伴有“开”期冻结）[MD=-1.34, 95%CI (-1.84, -0.84), $I^2=33.00\%$] (n=48) 和跌倒问卷（Gait and Falls Questionnaire, GFQ）评分（3 个研究，研究对象主要伴有“关”期冻结步态，部分伴有“开”期冻结步态）[MD=-15.44, 95%CI (-22.45, -8.44), $I^2=35.00\%$] (n=36) 和 UPDRS-13 评分[MD=-1.57, 95%CI (-2.30, -0.84), $I^2=0\%$] (n=26)。证据存在偏倚风险和发表偏倚，证据质量评为低等级。

临床问题 6：中西医治疗异动症的方法有哪些？

推荐意见 1：可添加金刚烷胺、氯氮平缓解异动症。（专家共识）

推荐说明：金刚烷胺缓释剂（ADS-5102）可减轻异动症严重程度（B），增加伴有轻微异动的“开”期时间（B），但该药物在我国未上市。各有 1 项 RCT 研究支持金刚烷胺和氯氮平有效减轻异动症严重程度。在治疗异动症时，临床医生可添加金刚烷胺或氯氮平^[1]。（专家共识）

证据概要

a) 金刚烷胺

金刚烷胺是 NMDA 受体拮抗剂，包括即释型（IR）和缓释型（ADS-5102）。1 项纳入 2 个 RCT 研究的荟萃分析（n=196）^[12]，添加 ADS-5102 有效降低 UDysRS [MD=-9.56, 95%CI (-10.05, -9.07)] (n=196)，增加伴轻微异动的“开”期时间 [MD=2.50h, 95%CI (2.38, 2.63)] (n=196)。安全性方面，ADS-5102 增加视幻觉 [RR=5.90, 95%CI (1.76, 19.76)] (n=196)、便秘 [RR=3.73, 95%CI (1.20, 11.61)] (n=196)、口干 [RR=10.87, 95%CI (2.06, 57.25)] (n=196) 的发生风险。在改善异动症评分和增加伴轻微异动的“开”期时间方面，证据存在不一致性，证据质量评为中等级；在安全性方面，证据存在不精确性和不一致性，证据质量评为低等级。

一个 RCT 研究报道（n=32），金刚烷胺（即释型），添加金刚烷胺（307.70±86.00 mg/d）治疗 3 周末增加 PD 患者异动症严重程度 [UPDRS-32~33 项评分：Δ0.40, 95%CI (-0.60, 1.30)]；而安慰剂组异动症严重程度明显加重 [UPDRS-32~33 评分：Δ1.3 (0.2, 2.4)]。金刚烷胺常见的不良反应包括便秘、心血管功能障碍（QT 间期延长、体位性低血压和水肿）、神经精神症状（如幻觉、意识模糊和谵妄、恶心和网状青斑）等。金刚烷胺引发严重不良反应角膜变性，但很少见。

b) 氯氮平

氯氮平是 5-羟色胺受体亚基 2A 拮抗剂，属非典型抗精神病药。1 个观察 10 周的 RCT 研究报道（n=50），氯氮平（SEM=9.4±4.5 mg/d）有效缩短“开”期异动的的时间（3.98±0.57 vs 5.68±0.66 h），降低 UPDRS-33 评分（-2.22±0.52）。常见的不良反应包括嗜酸性粒细胞增多、嗜睡、头晕、乏力、流涎、恶心、呕吐、口干、便秘、体位性低血压、食欲增加等。严重不良反应包括粒细胞缺乏和继发性感染等。

推荐意见 2：可尝试调整原有药物治疗方案改善剂峰异动^[1]，包括：①减少多巴胺能药物剂量。为避免运动波动发生，可依次减少抗胆碱能药物、MAO-B 抑制剂、DAs 以及左旋多巴剂量。②调整左旋多巴缓释剂为左旋多巴的普通剂型，尤其是异动症状出

现在下午或傍晚者。③调整左旋多巴服药次数。若左旋多巴剂量较大，可在总剂量不变的基础上，改用小剂量左旋多巴多次给药，避免出现运动波动。可尝试增加左旋多巴剂量，缩短给药时间间隔；或添加、更换不同类型的多巴胺受体激动剂改善双相性异动^[1]。需警惕前者仅在短期内有效，同时可能诱发剂峰异动。（专家共识）

推荐意见 3：中医治疗异动症时，可在辨证的基础上合理添加中药（加味大定风珠、天芪平颤方、补肾活血通络胶囊）以改善异动症。（弱推荐，中等质量）

推荐说明：添加中药治疗[加味大定风珠（B），天芪平颤方（B）或补肾活血通络胶囊（B）]可有效降低异动症严重程度。其中，加味大定风珠：干地黄 15 g、阿胶（烊化）10 g、麦冬 15 g、生白芍 15 g、山萸肉 15 g、生龟板 15 g、生牡蛎 15 g、生鳖甲 15 g、全蝎 3 g、地龙 10 g、麻仁 10 g、五味子 15 g、炙甘草 6 g，有补益肝肾、熄风止颤的功效，用于治疗异动症属阴虚风动者。天芪平颤方：天麻 15 g、黄芪 15 g、熟地黄 12 g、白芍 12 g、当归 15 g、钩藤（后下）12 g、僵蚕 10 g，有益气养血，滋阴熄风的功效，用于治疗异动症属气血不足或肝肾亏虚者。补肾活血通络胶囊：枸杞子 20 g、山萸肉 20 g、续断 12 g、制首乌 15 g、当归 10 g、川芎 12 g、丹参 15 g、银杏叶 12 g、蝎 6 g、地龙 15 g，有补肾填精，活血通络的功效，用于治疗异动症属肾虚血瘀络阻者。

证据概要

1 项纳入 3 个 RCT 研究的荟萃分析（n=277）^[13]，在西药（左旋多巴）治疗基础上，添加中药治疗（加味大定风珠、天芪平颤方、补肾活血通络胶囊），有效降低 UPDRS-IV 评分 [MD=-0.62, 95%CI (-0.95, -0.30), I²=43.00%]（n=277）。添加加味大定风珠的常见不良反应包括恶心、呕吐、厌食、腹胀等胃肠道症状；其它中药不良反应未有报道。添加中药治疗改善异动症的证据存在偏倚风险，证据质量评为中等级。

推荐意见 4：中医治疗异动症需标本兼治，可在治疗 PD 的基础上，酌加平肝熄风，解毒祛邪之品。中医辨证以肝肾阴虚、气血亏虚及阳虚风动为主，可尝试的治法及方药分别为：滋补肝肾，育阴熄风，方选大定风珠合镇肝熄风汤；益气养血，平肝熄风，方选人参养荣汤合止颤汤；温肾养肝，熄风止痉，方选右归丸合温肾养肝方。（专家共识）

推荐说明：异动症属肝肾阴虚者，治疗以滋补肝肾，育阴熄风为主，推荐方药：大定风珠（《温病条辨》）合镇肝熄风汤（《医学衷中参西录》）：干地黄 15 g、阿胶（烊化）10 g、麦冬 15 g、天冬 15 g、生白芍 15 g、山萸肉 15 g、怀牛膝 30 g、玄参 15 g、

生龟板 15 g、生牡蛎 15 g、生赭石 30 g、生龙骨 15 g、生鳖甲 15 g、全蝎 3 g、地龙 10 g、麻仁 10 g、五味子 15 g、炙甘草 6 g 等。异动症属气血亏虚者，治疗以益气养血，平肝熄风为主，推荐方药：人参养荣汤（《太平惠民和剂局方》）合止颤汤：人参 6g、黄芪 12 g、白术 9 g、茯苓 4 g、当归 9 g、陈皮 6 g、远志 6 g、五味子 4 g、桂心 3 g、白芍 18 g、丹参 12 g、钩藤（后下）10 g、知母 10 g、制大黄 6 g、炙甘草 3 g 等。异动症属阳虚风动者，治疗以温肾养肝，熄风止痉为主，推荐方药：右归丸（《景岳全书》）合温肾养肝方：熟地 15 g、制附子 6 g、肉桂 3 g、山药 10 g、山茱萸 10 g、菟丝子 10 g、杜仲 10 g、鹿角胶（烊化）10 g、枸杞子 10 g、肉苁蓉 30 g、乌药 20 g、益智仁 30 g、淮山药 20 g、制首乌 10 g、钩藤（后下）20 g 等。此外，在辨证治疗的基础上，酌情选用平肝熄风，解毒祛邪之品，如天麻、钩藤等以平肝熄风，全蝎、蜈蚣等以搜风通络，黄芩、野菊花、丹皮等气血双清之品以化毒解毒，鸡血藤、伸筋草等以解毒通络。（专家共识）

推荐意见 5：在辨证和辨症的指导原则下，可尝试行针刺督脉穴位配合远道循经取穴治疗。（专家共识）

推荐说明：国内尚无针刺治疗异动症的临床证据，可尝试联合针刺治疗异动症，穴位包括：四神针、神庭、印堂、素髌、阳陵泉、颤三针（风池、合谷、太冲）^[1]。参照中医“颤病”论治，以调神止颤为原则。主穴：四神针（百会前后左右各旁开 1.5 寸）、神庭、印堂、手三里、神门、阳陵泉、三阴交。参考帕金森病综合评价量表第四部分中的出现异动时间与清醒时间占比，选择不同取穴方案序贯治疗。异动时间占清醒时间 25% 以下，选用主穴进行治疗。异动时间占清醒时间 25~50%，在主穴基础上加风池、合谷、太冲。异动时间占清醒时间大于 50%，在上述方案基础上加素髌、涌泉。操作方法：患者取仰卧位，针刺穴位皮肤选用 75% 酒精常规消毒，选用 0.30 mm×25 mm 或 0.30 mm×40 mm 不锈钢毫针。头部穴位针刺方法：将针快速刺入皮下，感觉针尖到达帽状腱膜下后，再以 15° 左右角度沿皮刺入 20~30 mm。其中，四神针四针针尖方向朝向百会穴。其余肢体穴位采用快速进针法直刺 20~35 mm。头部穴位接上低频电子脉冲治疗仪加电，采用疏密波，电流强度 2~4 mA，刺激量以病人耐受为度。如患者在针刺过程中出现异动，可在合谷采用导气手法，素髌采用雀啄刺法。合谷导气法：毫针直刺 20 mm 得气后，以拇指、食指持针行缓慢提插，幅度约为 3~5 mm，频率约为 6 次/min。

素髻雀啄刺法：毫针直刺 15-20 mm 得气后，以拇指、食指、中指持针行快速提插，幅度约为 1~2 mm，频率约为 200 次/min。（专家共识）

推荐意见 6：治疗效果不满意者，可建议行外科手术治疗。（弱推荐，中等质量）

推荐说明：GPI-DBS（B）、LCIG（国内未上市）（D）有效改善异动症的严重程度。经药物调整，治疗效果仍不满意者，可建议行 DBS 治疗。

证据概要

a) LCIG

1 项纳入 22 个 RCT 研究的荟萃分析（n=1085），LCIG 治疗 4~6 个月有效降低 UPDRS-32 评分[MD=-1.18, 95%CI（-1.81, -0.56）]；10~12 个月有效降低 UPDRS-32 评分[MD=-1.31, 95%CI（-2.20, -0.42）]。证据存在偏倚风险、不一致性和不精确性，证据质量评为极低等级。

b) DBS

1 项纳入 44 个 RCT 研究的荟萃分析（n=2035），STN-DBS 治疗（RCT=14）有效减少异动症严重程度[UPDRS-32-35 评分、异常不自主运动（Abnormal Involuntary Movements, AIM）评分][MD=64.00%, 95%CI（56.40%, 71.50%）]（n=950）；GPI-DBS 治疗（RCT=2）改善 39.70%PD 患者 UPDRS-32~35 评分（n=100）。STN-DBS 减轻异动症严重程度的证据存在偏倚风险和发表偏倚，证据质量评为低等级；GPI-DBS 减轻异动症严重程度的证据存在偏倚风险，证据质量评为中等级。

1 项纳入 10 个 RCT 研究的荟萃分析（n=857）^[14]，GPI-DBS 改善 UPDRS 异动症评分优于 STN-DBS[SMD=0.16, 95%CI（0.01, 0.32）]（n=654）；STN-DBS 减少左旋多巴等效剂量（Levodopa Equivalent Dosage, LED）优于 GPI-DBS[SMD=-0.57mg, 95%CI（-0.74, -0.40）]（n=652）。安全性方面，两种手术无明显差异。在改善异动症严重程度方面，GPI-DBS 优于 STN-DBS 的证据质量评为高等级；在减少左旋多巴等效剂量方面，STN-DBS 优于 GPI-DBS 的证据质量评为高等级。

临床问题 7：针对“关”期肌张力障碍，中西医有何治疗方法？

推荐意见：可尝试以下措施^[1]：①睡前服用左旋多巴控释剂，长效多巴胺受体激动剂。②晨起时服用或嚼碎左旋多巴药物，嚼碎服用后一般 10~20 分钟起效。③添加巴氯芬。（专家共识）

临床问题 8：中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？

推荐意见 1: 可尝试参考运动波动的西医治疗方法,改善抑郁、焦虑波动。首选缓解运动波动的药物,其次可添加抗 PD 抑郁(普拉克索、文拉法辛)和抗焦虑药物(劳拉西泮或地西泮)。(专家共识)

推荐说明: 有 RCT 研究支持沙芬酰胺(国内未上市)和 LCIG(国内未上市)有效改善“关”期抑郁和焦虑情绪。考虑到抑郁和焦虑情绪多发生在运动“关”期,服用抗 PD 药物后进入“开”期而逐渐消失。故针对抑郁和焦虑波动,首先,应以缓解运动波动为主;其次,伴有抑郁者,可尝试抗 PD 抑郁药物,如普拉克索、文拉法辛;伴有中等程度焦虑者,可使用苯二氮类药物,如劳拉西泮或地西泮,具体参考《帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)》。(专家共识)

证据概要

a) 沙芬酰胺

1 个 RCT 研究报道(n=446),添加沙芬酰胺(100 mg/d)治疗有效缓解抑郁严重程度,治疗 6 个月,降低 GRID-汉密尔顿抑郁量表评分(GRID-Hamilton Rating Scale for Depression, GRID-HAMD) [MD=-0.57, 95%CI (-1.13, -0.02)],减少抑郁患者比例(1.8%vs5.4%);治疗 24 个月后,GRID-HAMD 评分持续降低[MD=-0.87, 95%CI(-1.44, 0.30)],抑郁患者比例无变化,但安慰剂组比例明显上升(1.7%vs8.0%)。不增加不良事件的发生率。

b) LCIG

1 个 RCT 研究报道(n=72),LCIG 治疗有效减少运动“关”期出现的神经精神症状波动(66.00%vs38.00%)。

1 个 RCT 研究报道(n=13),与左旋多巴/卡比多巴普通片(LC-IR)比较,LCIG 治疗 3 小时,有效减轻焦虑视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)评分(1.60vs2.80),增加情绪 VAS 评分(71.60 ± 17.00 vs 56.60 ± 15.00)。

推荐意见 2: 可尝试中医治疗 PD 抑郁、焦虑的方法,改善抑郁、焦虑波动,如添加舒(疏)肝解郁胶囊、乌灵胶囊、柴胡疏肝散联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, SNRIs)药物等。(专家共识)

推荐说明: 尚无针对抑郁、焦虑波动的中药临床研究证据。可尝试中医治疗 PD 抑郁、焦虑的方法,包括:①中成药或中药联合抗抑郁药物,如舒(疏)肝解郁胶囊(C)、

乌灵胶囊（C）或柴胡疏肝散（C）联合抗抑郁药物（SSRIs、SNRIs）。②添加中药，如止颤汤联合柴胡加龙骨牡蛎汤（C）、逍遥散（B）。其中，舒（疏）肝解郁胶囊、逍遥散用于抑郁、焦虑属肝郁脾虚者，乌灵胶囊用于抑郁、焦虑属心肾不交者，柴胡疏肝散用于抑郁、焦虑属肝气郁滞者。止颤汤联合柴胡加龙骨牡蛎汤（《伤寒论》）：丹参 12 g、钩藤（后下）15 g、白芍 12 g、知母 9 g、制大黄 9 g、柴胡 9 g、煅龙骨 30 g、生牡蛎 30 g、黄芩 9 g 等，两方合用，有平肝熄风，疏肝解郁，清肝化火之功效，用于抑郁、焦虑属肝郁化火者。（专家共识）

证据概要

a) 舒（疏）肝解郁胶囊

1 项纳入 3 个 RCT 研究的荟萃分析（ $n=233$ ）^[15, 16, 17]，舒（疏）肝解郁胶囊联合左旋多巴或 SSRIs、SNRIs（帕罗西汀，度洛西汀）可更好的降低 PD 抑郁患者 HAMD 评分[MD=-5.31, 95%CI (-9.31, -1.50)， $I^2=98.00\%$]。安全性方面，添加疏肝解郁胶囊可能增加总不良事件风险[RR=0.42, 95%CI (0.28, 0.63)]（头昏、口干、厌食、恶心、便秘、心动过速、出汗、倦怠乏力、睡眠障碍等）。改善抑郁的证据存在偏倚风险和不一致性，质量评为低等级；增加不良反应的证据存在偏倚风险，证据质量评为中等级。

b) 乌灵胶囊

1 项纳入 4 个 RCT 研究的荟萃分析（ $n=176$ ）^[18, 19, 20, 21]，在常规西药治疗基础上（左旋多巴，左旋多巴联合舍曲林、左旋多巴联合盐酸文法拉辛缓释片），乌灵胶囊可更好的降低 HAMD 评分[MD=-5.06, 95%CI (-7.06, -3.06)， $I^2=89.00\%$]($n=176$)。安全性方面，3 个 RCT 研究报道了胃肠道症状（恶心、胃肠道不适、食欲缺乏）、口干、失眠、乏力、失眠不良反应。改善抑郁的证据存在偏倚风险和不一致性，证据质量评为低等级。

c) 柴胡疏肝散

1 项纳入 11 个 RCT 研究的荟萃分析（ $n=861$ ）^[22]，与 SSRIs 比较，SSRIs 联合中药配方（如柴胡疏肝散）可更好的降低 HAMD 评分[WMD=-5.39, 95%CI (-7.66, -3.11)， $I^2=72.20\%$]。中药治疗常见不良反应包括腹泻、头晕、头痛、消化不良、睡眠障碍、恶心、便秘、肠胃胀气、口干、疲劳、厌食、失眠等。证据存在偏倚风险和不一致性，证据质量评为低等级。

d) 止颤汤联合柴胡加龙骨牡蛎汤

1 项纳入 2 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=133) [23, 24], 在抗 PD 药物 (如多巴丝肼, 普拉克索等) 联合止颤汤治疗的基础上, 添加柴胡加龙骨牡蛎汤可更好的改善 PD 抑郁患者的 HAMD 评分 [MD=-5.34, 95%CI (-8.50, -2.19), I²=97.00%](n=133)。添加柴胡加龙骨牡蛎汤可能出现不良反应, 如恶心呕吐、口干、腹泻、便秘、皮疹等。证据存在偏倚风险和不一致性, 证据质量评为低等级。

e) 逍遥散

1 项纳入 3 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=176) [25, 26, 27], 在西药和物理治疗 (多巴丝肼联合氟西汀、苯海索、rTMS) 基础上, 添加逍遥散可更好的降低 PD 抑郁患者 HAMD 评分 [MD=-6.38, 95%CI (-7.33, -5.42), I²=37.00%] (n=176)。安全性方面, 2 个 RCT 研究报道不良反应, 包括行走无力、视蒙、恶心、便秘等。改善抑郁的证据存在偏倚风险, 证据质量评为中等级。

推荐意见 3: 在辨证的基础上, 酌情配伍疏肝理气、宁心安神方药治疗 PD 抑郁、焦虑波动。可尝试的经方包括: 越鞠丸、丹栀逍遥丸、安神定志丸等。(专家共识)

推荐说明: PD 抑郁、焦虑波动可参照中医“郁证”论治, 以疏肝理气为总则。越鞠丸、丹栀逍遥丸、安神定志丸均为临床常用的中成药。其中, 越鞠丸 (《丹溪心法》) 具有理气解郁, 宽中除满的功效, 临床多用于抑郁、焦虑属肝气郁滞, 肝胃不和者。丹栀逍遥丸 (《内科摘要》) 具有疏肝健脾, 清热除烦, 调畅气机的功效, 用于抑郁、焦虑属肝郁化火者。安神定志丸 (《医学心悟》) 具有安神定志, 益气镇惊的功效, 用于抑郁、焦虑属心胆气虚者。(专家共识)

推荐意见 4: 在辨证和辨症相结合的指导原则下, 可尝试针刺督脉穴位配合循经取穴治疗 PD 抑郁、焦虑的方法, 缓解抑郁、焦虑波动。(专家共识)

推荐说明: 目前尚无针刺治疗抑郁、焦虑波动的方法。PD 抑郁、焦虑波动可参照中医“郁证”论治, 以调神疏肝、理气解郁为原则。可尝试治疗 PD 抑郁、焦虑的针刺方法 (C)。主穴: 四神针 (百会穴前、后、左、右各旁开 1.5 寸)、印堂、神庭、神门、三阴交。配穴: 肝气郁结可配取合谷、太冲; 气郁化火可配取行间、侠溪; 痰气郁结可配丰隆、中脘; 心脾两虚可配取心俞、脾俞。若患者伴有睡眠障碍, 可配取申脉、照海; 伴有心悸、心慌可配内关、膻中。操作方法: 患者根据取穴部位选取仰卧位或者俯卧位, 针刺穴位皮肤选用 75% 酒精常规消毒, 选用 0.30 mm×25 mm 或 0.30 mm×40 mm 不锈

钢毫针。头部穴位针刺方法：将针快速刺入皮下，感觉针尖到达帽状腱膜下后，再以15°左右角度沿皮刺入20~30 mm。其中四神针四针针尖方向朝向百会穴。其余肢体穴位采用快速进针法直刺20~35 mm。可采用动留针法或加电法。加电法：接上低频电子脉冲治疗仪，采用连续疏密波，电流强度2~4 mA，刺激量以病人耐受为度，电针治疗30 min。（专家共识）

证据概要

1项纳入11个干预性研究的荟萃分析（n=114），在抗PD药物基础上，联合针刺有效 GRID-HAMD 评分[SMD=-4.42，95%CI（-6.44，-2.39）， $I^2=63.00\%$](n=1114)。

1个RCT研究报道（n=70），在抗PD药物基础上，联合针刺治疗4周有效降低汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale，HAMA）评分（-7.56vs-4.16），减少UPDRS-1~4项评分（-3.09vs-0.56）^[28]。

针刺督脉及头针为主，主要取百会、四神针、印堂、神庭，配合循经取穴三阴交、神门、合谷、太冲等穴位。针刺治疗常见不良反应包括针刺部位出血、血肿、晕针等。相关证据存在偏倚风险和不一致性，证据质量评为低等级。

推荐意见 5：可尝试运动疗法，如体育锻炼缓解抑郁、焦虑波动。（专家共识）

推荐说明：尚无针对抑郁、焦虑波动的运动疗法。可尝试针对PD抑郁、焦虑的运动疗法，如联合体育锻炼（如抗阻运动）（B）。具体参考《帕金森病运动处方专家共识》。（专家共识）

证据概要

1项纳入14个RCT研究的荟萃分析（n=461），体育锻炼（抗阻运动、有氧运动、伸展、瑜伽、跑步机训练、舞蹈、气功、固定自行车和步行）有效改善PD抑郁程度[SMD=-0.60，95%CI（-0.79，-0.41）， $I^2=30.00\%$](n=461)。其中亚组分析，抗阻运动[SMD=-1.27，95%CI（-2.03，-0.52）](n=33)、体育锻炼>12周[SMD=-0.68，95%CI（-1.07，-0.28）， $I^2=0\%$](n=108)、体育锻炼频率>4次/周[SMD=-0.67，95%CI（-0.94，-0.36）， $I^2=32.00\%$](n=216)、每次60-90 min[SMD=-0.65，95%CI（-0.93，-0.37）， $I^2=46.00\%$](n=218)改善抑郁最为明显。证据存在偏倚风险，证据质量评为中等级。

临床问题 9：中西医治疗“关”期疼痛的方法有哪些？

推荐意见 1: 可尝试参考运动波动的西医治疗方法, 可尝试针对 PD 疼痛的中药治疗方法, 改善“关”期疼痛。中药方剂包括地黄饮子、补肾养肝熄风汤、加味桂枝加葛根汤。

(专家共识)

推荐说明: 有 RCT 研究报道沙芬酰胺(国内未上市)和 LCIG(国内未上市)改善“关”期疼痛。可参考运动波动的西医治疗方法改善“关”期疼痛; 尚无“关”期疼痛的中药临床研究, 可参考 PD 疼痛的中药治疗方法, 遵循“不荣则通”原则, 添加中药, 包括地黄饮子、补肾养肝熄风汤、加味桂枝加葛根汤。其中, 地黄饮子(功效及组成见临床问题 5 之推荐意见 2)用于“关”期疼痛属肝肾不足者。补肾养肝熄风汤: 制首乌 5 g、枸杞子 15 g、钩藤(后下) 15 g、天麻 15 g、鳖甲 15 g、龟板 15 g、天冬 15 g、熟地黄 15 g、生龙骨 15 g、生牡蛎 15 g、肉苁蓉 10 g、白芍 25 g、五味子 10 g、丹参 10 g, 有滋补肝肾, 育阴熄风的功效, 用于“关”期疼痛属阴虚风动者。加味桂枝加葛根汤: 桂枝 10 g、制川乌(先煎) 15 g、葛根 30 g、赤芍 10 g、木香 10 g、郁金 10 g、生姜 10 g、大枣 10 g、炙甘草 10 g, 有祛风散寒, 除湿止痛, 舒筋活血, 行气通痹之功效, 用于“关”期疼痛属风寒湿闭阻脉络者。(专家共识)

证据概要

a) 西医治疗

1) 沙芬酰胺

1 个 RCT 研究事后(post-hoc)分析(n=995), 添加沙芬酰胺(100mg/d)治疗 24 周有效降低运动“关”期的疼痛比例[Δ -23.60%, 95%CI (-41.10%, 1.00%)], 减少帕金森病患者生活质量问卷-39(39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) 37~39 项评分(-5.28vs-1.59), 缓解肌肉骨骼疼痛和神经性疼痛。

2) LCIG

1 个 RCT 研究报道(n=72), LCIG 治疗有效降低运动“关”期疼痛比例(36%vs49%)。SAE 包括, 如肠穿孔。其他常见不良反应包括嗜睡、症状性直立性低血压、厌食等。

a) 中药治疗

1) 地黄饮子

1 个 RCT 研究报道(n=68)^[29], 在抗 PD 药物联合 SNRIs(司来吉兰、左旋多巴联合度洛西汀)基础上, 添加地黄饮子有效降低 VAS 评分(0.37 ± 0.03 vs 0.99 ± 0.01)。研究未提及不良反应。在临床应用中, 添加地黄饮子常见不良反应包括食欲不振、恶

心呕吐、腹泻等胃肠道症状和皮疹。

2) 补肾养肝熄风汤

1 个 RCT 研究报道 (n=82) [30], 在左旋多巴治疗基础上, 添加补肾养肝熄风汤有效降低疼痛比例 (31.71%vs56.10%)。研究未提及不良反应。补肾养肝熄风汤属于自拟方, 暂无不良反应说明, 目前无临床经验支持。

3) 加味桂枝加葛根汤

1 个 RCT 研究报道 (n=80) [31], 与左旋多巴联合尼美舒利分散片比较, 左旋多巴联合加味桂枝加葛根汤可更好的降低疼痛分级指数 (Pain Rating Index, PRI) (5.80 ± 1.06 vs 5.11 ± 1.45)、VAS 评分 (1.23 ± 0.42 vs 1.70 ± 0.50)、疼痛强度评分 (Present Pain Intensity, PPI) (1.11 ± 0.24 vs 0.72 ± 0.48) 和麦吉尔疼痛量表评分 (the McGill Pain Questionnaire, MPQ) (13.09 ± 1.01 vs 11.63 ± 1.23)。研究未提及不良反应。在临床应用中, 添加加味桂枝加葛根汤不良反应包括皮疹、腹痛腹泻、胃部不适、口干、恶心呕吐等。

推荐意见 2: 在辨证和辨症相结合的指导原则下, 可尝试针刺督脉穴位和推拿疗法改善 PD 疼痛。(专家共识)

推荐说明: 目前尚无“关”期疼痛的针刺、推拿治疗方法, PD 伴疼痛的针刺、推拿方法可参考中医“痹症”论治, 以通经活络, 行气止痛为总则。主穴: 百会、神庭、印堂、素髎、合谷、太冲。配穴: 取患者痛处的阿是穴为主, 下肢小腿、颈肩、腰背 骨骼肌肉疼痛可在局部阿是穴处配合火针治疗; 疼痛范围较大者可在局部配合梅花针轻扣。操作方法: 根据患者取穴部位选取仰卧位或者俯卧位。针刺穴位皮肤选用 75% 酒精常规消毒, 选用 0.30 mm×25 mm 或 0.30 mm×40 mm 不锈钢毫针。头部穴位针刺方法: 将针快速刺入皮下, 感觉针尖到达帽状腱膜下后, 再以 15°左右角度沿皮刺入 20~30 mm。其中四神针四针针尖方向朝向百会穴。其余肢体穴位采用快速进针法直刺 20~35 mm。加电法: 接上低频电子脉冲治疗仪, 采用连续密波或疏密波, 电流强度 2~4 mA, 刺激量以病人耐受为度, 电针治疗 30 min。推拿手法选用在局部疼痛处进行揉法、点按法、推擦法。(专家共识)

证据概要

a) 针刺

1 个 RCT 研究报道 (n=16) [32], 与接受非甾体抗炎药比较, 针刺治疗有效改善国王帕金森病疼痛量表 (the King's Parkinson's disease Pain Scale, KPPS) 评分 (-10.10 ± 8.00

vs1.60±9.60)。针刺穴位包括百会、神庭、印堂、素髎、合谷、太冲。针刺治疗常见不良反应包括针刺部位出血、血肿、晕针等。

b) 推拿

1 个 RCT 研究报告 (n=60) [33], 与对照组相比, 接受推拿治疗有效降低 PD 患者 VAS 评分 (2.70±1.12 vs 5.43±1.70)。临床常用推拿手法选用揉法、点按法、推擦法。推拿部位选取头、颈、背、肩、髋等。常见不良反应包括皮下瘀血、皮肤损伤等。

临床问题 10: 中西医治疗认知障碍波动有哪些方法?

推荐意见 1: 可尝试针对 PD 认知障碍的西医 (卡巴拉汀、多奈哌齐)、中药 (天麻素、五子衍宗汤) 治疗方法, 改善认知障碍波动。(专家共识)

推荐说明: 尚无认知障碍波动的西医治疗方法, 可参考 PD 认知障碍的治疗方法, 如添加乙酰胆碱酯酶抑制剂 (卡巴拉汀、多奈哌齐) (B)。目前尚无针对认知障碍波动的中药治疗方法, 可尝试添加天麻素或填精益髓类中药, 如五子衍宗汤联合多奈哌齐)。其中, 天麻素是中药天麻的有效单体, 具有镇静、抗惊厥、镇痛和增加脑血流量的作用, 研究发现, 天麻素有改善学习记忆功能, 可尝试用于 PD 认知障碍波动。五子衍宗汤 (《丹溪心法》): 菟丝子 30 g、覆盆子 20 g、枸杞子 60 g、车前子 (包) 30 g、五味子 15 g, 有补肾益精, 滋阴温阳的功效, 可尝试用于 PD 认知障碍波动属肾虚髓减者。(专家共识)

证据概要

a) 西医治疗

1 项纳入 4 个 RCT 的荟萃分析 (n=941), 添加胆碱酯酶抑制剂 (多奈哌齐、卡巴拉汀) 有效延缓简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分下降程度 [MD=-1.12, 95%CI (-1.64, 0.61), I²=44.60%] (n=941), 降低阿尔兹海默病认知量表 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive section, ADAS-cog) 评分 [SMD=-0.27, 95%CI (-0.40, -0.13), I²=0%] (n=937)。安全性方面, 胆碱酯酶抑制剂不增加跌倒风险 [OR=1.13, 95%CI (0.62, 2.07), I²=0%] (n=873)、致残风险 [SMD=-0.13, 95%CI (-0.27, -0.002), I²=38.50%] (n=896), 但增加震颤发生风险 [OR=2.80, 95%CI (1.51, 5.58), I²=0%] (n=834) 和药物不良反应发生风险 [OR=1.86, 95%CI (1.33, 2.60), I²=0%] (n=936)。证据存在偏倚风险, 证据质量评为中等级。

b) 中药治疗

1) 五子衍宗汤

1 项 RCT 研究报告 (n=91) [34], 与单用多奈哌齐相比, 五子衍宗汤联合多奈哌齐治疗轻度认知障碍、肾虚髓减型 PD 患者 12 周, 有效提高 MMSE 评分 (29.97 ± 1.01 vs 26.06 ± 3.73)、蒙特利尔认知评估量表评分 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (26.75 ± 3.55 vs 24.36 ± 2.43)。常见不良反应包括恶心, 呕吐等胃肠道症状。

2) 天麻素

1 项 RCT 研究报告 (n=70) [35], 在左旋多巴治疗基础上, 添加天麻素治疗 PD 患者 12 周有效提高 MoCA 评分 (22.41 ± 4.93 vs 15.98 ± 4.26)。安全性方面, 天麻素未增加总不良事件风险。单个不良事件包括口鼻干燥 (2.86%)、皮肤发红 (2.86%) 等。

推荐意见 2: 目前尚无针对认知障碍波动的中药治疗方法, PD 认知障碍以髓海不足、痰瘀阻络为主, 推荐治法: 填精益髓、祛痰化瘀, 可尝试的经方包括: 填精益髓可试用七福饮、左归丸; 祛痰化瘀可试用洗心汤、通窍活血汤。(专家共识)

推荐说明: 目前尚无针对认知障碍波动的中药临床研究证据, PD 认知障碍以髓海不足, 痰瘀阻络为主, 推荐治法: 填精益髓, 祛痰化瘀, 可尝试的经方包括: 填精益髓可试用七福饮、左归丸; 祛痰化瘀可试用洗心汤、通窍活血汤。七福饮 (《景岳全书》): 人参 6 g、熟地 9 g、当归 9 g、炒白术 5 g、酸枣仁 6 g、远志 5 g、炙甘草 3 g。左归丸 (《景岳全书》): 熟地 24 g、山药 12 g、枸杞子 12 g、山萸肉 12 g、川牛膝 9 g、菟丝子 12 g、鹿角胶 12 g、龟胶 12 g。前者侧重益气补血, 而后者偏于滋阴补肾。痰瘀阻络者治以祛痰化瘀, 推荐方药: 洗心汤 (《辨证录》): 人参 30 g、茯神 30 g、半夏 15 g、陈皮 9 g、神曲 9 g、制附子 3 g、菖蒲 3 g、生枣仁 30 g、炙甘草 3 g。通窍活血汤 (《医林改错》): 赤芍 3 g、川芎 3 g、桃仁 6 g、红花 9 g、大枣 7 枚、老葱 6 g、生姜 9 g、去原方之麝香, 加菖蒲 10 g、远志 10 g、丹参 10 g。前者重在化痰开窍, 后者偏于活血通窍。(专家共识)

推荐意见 3: 可尝试针刺头部穴位改善认知障碍波动。(专家共识)

推荐说明: 尚无针刺治疗 PD 认知障碍波动的报道, 可尝试治疗 PD 认知障碍的针刺方法, 穴位选择四神针, 脑户, 风府, 悬钟, 足三里 (C)。参照中医“呆病”论治, 以调神通窍为原则。主穴: 选择四神针 (百会前后左右各旁开 1.5 寸)、神庭、本神、脑户、风府。配穴: 肝肾阴虚者要滋补肝肾, 加三阴交、悬钟; 气血亏虚者要补益气血, 加气海、足三里等; 痰瘀阻窍者要化痰散瘀, 加丰隆、太冲; 肾阳亏虚者要温补肾阳,

加气海、关元。操作方法：患者取仰卧位，针刺穴位皮肤选用 75% 酒精常规消毒，选用 0.30 mm×25 mm 或 0.30 mm×40 mm 不锈钢毫针。头部穴位针刺方法：将针快速刺入皮下，感觉针尖到达帽状腱膜下后，再以 15°左右角度沿皮刺入 20~30 mm。其中，四神针四针针尖方向朝向百会穴。其余肢体穴位采用快速进针法直刺 20~35 mm。头部穴位接上低频电子脉冲治疗仪加电，采用连续疏密波，电流强度 2~4 mA，刺激量以病人耐受为度，电针治疗 30 min。（专家共识）

证据概要

1 项纳入 28 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=2144) [36]，联合针刺治疗有效提高 PD 患者 MMSE 评分[MD=2.97, 95%CI (2.13, 3.80), I²=92.00%] (n=2144)、MoCA 评分[MD=2.66, 95%CI (2.18, 3.13), I²=63.00%] (n=2144)。针刺取穴为四神针，脑户，风府，悬钟，足三里。证据存在偏倚风险和发表偏倚，证据质量评为低等级。

推荐意见 4: 可尝试针对 PD 认知障碍的运动(太极拳、气功)和物理治疗方法(rTMS)。(专家共识)

推荐说明:尚无认知障碍波动的运动和物理治疗方法，可尝试改善 PD 认知障碍的运动疗法(太极拳、气功)(D)。具体参考《帕金森病运动处方专家共识》。尚无物理治疗认知障碍波动的报道，可尝试 rTMS 治疗 PD 认知障碍(执行功能)的方法(C)，选择高频刺激(>1Hz)(C)，刺激靶点为前额叶或背外侧前额叶(B)。(专家共识)

证据概要

a) 太极拳或气功

1 项纳入 40 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=2754) [37]，太极拳或气功训练配合药物治疗，可有效提高 MMSE 评分[MD=0.2, 95%CI (-0.02, 0.42), I²=50.00%] (n=805)、MoCA 评分[MD=0.82, 95%CI (0.51, 1.14), I²=82.00%] (n=1003)。证据存在偏倚风险和发表偏倚，证据质量评为极低等级。

b) rTMS

1 项纳入 6 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=241) [38]，rTMS 短期(1 天)治疗不能改善整体认知水平[SMD=-0.15, 95%CI (-0.59, 0.29), I²=36.70%] (n=145)、执行功能[SMD=0.03, 95%CI (-0.21, 0.26), I²=0.0%] (n=241)和注意力与工作记忆[SMD=0.05, 95%CI (-0.25, 0.35), I²=0.0%] (n=101)。长期(30 天)治疗也未能改善整体认知

功能[SMD=-0.10, 95%CI (-0.44, 0.24), $I^2=0\%$] (n=158)。rTMS 治疗对认知功能的影响, 其证据存在偏倚风险和不精确性, 证据质量评为低等级。

1 项纳入 14 个 RCT 研究的荟萃分析 (n=173) [39], 尽管 rTMS 不能改善整体认知功能[SMD=0.23, 95%CI (-0.06, 0.51), $I^2=12.00\%$] (n=96, 7 个研究), 但可增强执行功能[SMD=0.25, 95%CI (0.04, 0.47), $I^2=0\%$] (n=166 例, 11 个研究)。在亚组分析中, 高频 rTMS (>1.0Hz) [SMD=0.23, 95%CI (0.01, 0.46), $I^2=0\%$] (n=160) 较低频刺激 ($\leq 1.0\text{Hz}$) 有效; 刺激前额叶[SMD=0.40, 95%CI (0.11, 0.68), $I^2=0\%$] (n=100) 较其他脑区有效; 刺激背外侧前额叶皮层[SMD=0.36, 95%CI (0.04, 0.68), $I^2=0\%$] (n=77) 较其他脑区有效。rTMS 治疗对整体认知功能影响的证据存在不精确性, 质量评为中等级。改善执行功能的证据存在偏倚风险和发表偏倚, 质量评为低等级; 高频刺激改善执行功能的证据存在偏倚风险和发表偏倚, 证据质量评为低等级; 刺激前额叶和背外侧前额叶皮层的证据存在发表风险, 质量评为中等级。

5.3 中西医结合治疗时机

应尽早启动中西医结合治疗, 通过“辨识兼顾, 防治并举”的优势互补有效防治运动并发症, 改善疾病预后, 提高生活质量。

5.4 中西医结合协作管理

PD 治疗的中西医结合协作管理需要由包括西医和中医在内的专科团队共同完成, 以“一保、双控”为指导, 辨病与辨证相结合, 制定中西医结合治疗的具体方案, 定期评估, 以期提高中西医协作管理能力。

PD 运动并发症的临床诊治应立足国情, 在西医治疗的基础上, 彰显中西医结合的优势, 重视患者个体化、精准化诊疗方案。在“辨识兼顾, 防治并举”的中西医结合理念指导下, 发挥中西医结合治疗优势, 把握中西医结合治疗时机, 掌握中西医结合的治疗策略, 不断提高 PD 运动并发症的临床诊治水平, 建立具有中国特色的中西医结合诊治 PD 运动并发症的临床规范。

本指南还存在以下三个方面的局限性: ①由于中医并无与 PD 运动并发症对应的病名, 因而在诊断及治疗上缺乏统一认识, 以致迄今尚无高质量的证据回答本指南的临床问题。②鉴于 PD 运动并发症的复杂性和异质性, 现有的高质量临床研究少, 甚至缺乏, 故将检索范围由“PD 运动并发症”扩大至“PD”, 此局限性在非运动症状波动的临床问题中尤为突出, 降低了推荐等级, 也导致无法进一步细化推荐意见。③基于目前 PD

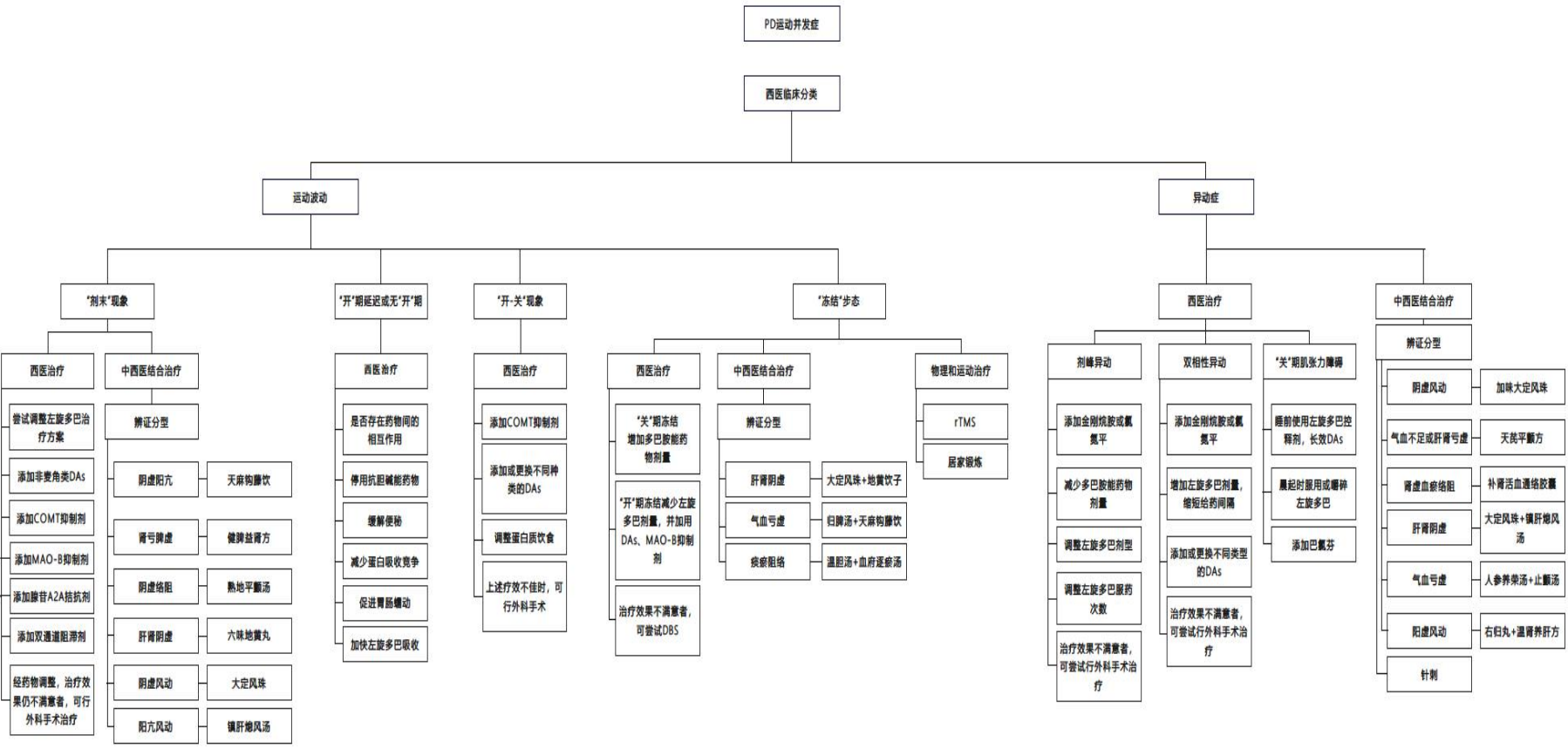
运动并发症的中医研究现状，工作组经查阅文献、拜访名家，并结合专家咨询及前期发表的《共识》，初步拟定了4个辨证分型，属专家共识。

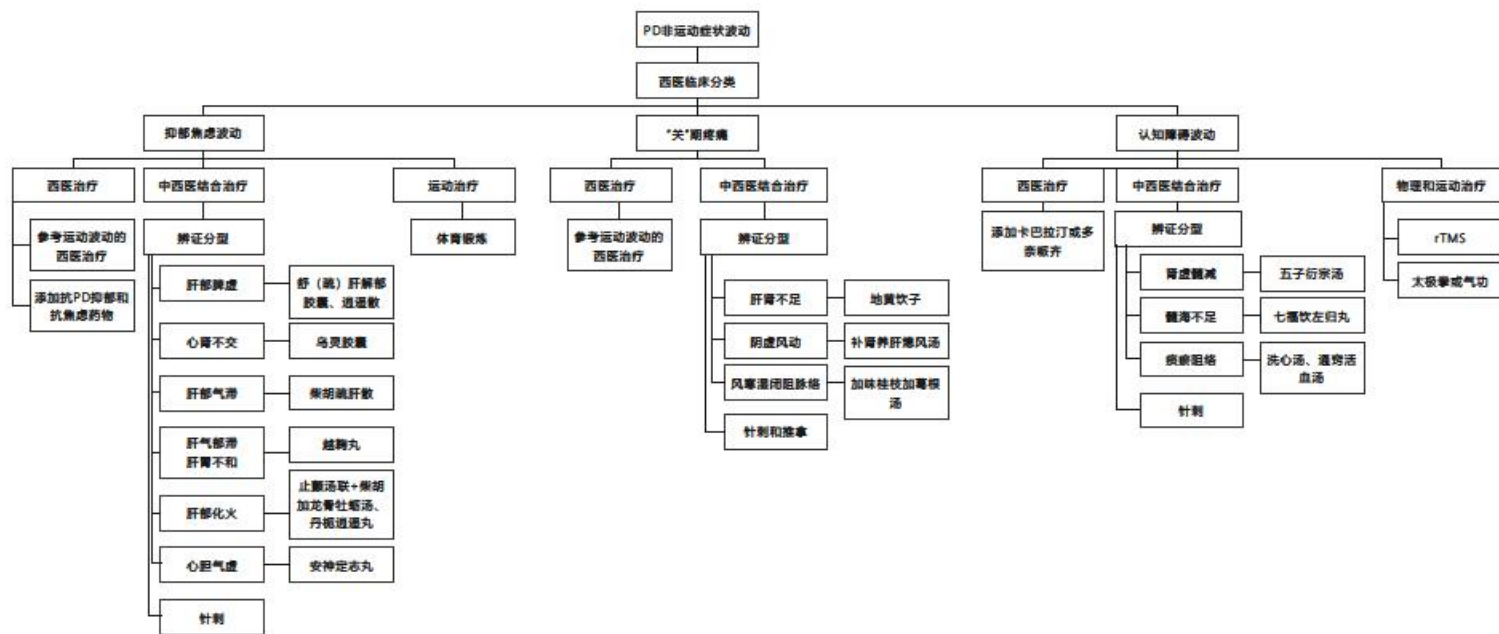
鉴于此，工作组提出如下建议：①积极开展有关PD及运动并发症的中医理论及临床应用研究，推动中医病因病机及辨证施治等方面研究。②应对相关的经方及中成药临床再评价。③针对临床具体问题开展研究，例如：“开-关”现象和“关”期肌张力障碍的中医药治疗；非运动症状波动的中医药治疗等。

5.5 声明

本指南由中国中西医结合学会发起，上海交通大学医学院附属新华医院负责制订，由兰州大学公共卫生学院循证社会科学研究中心/GRADE 中国中心、兰州大学健康数据科学研究院提供方法学支持，基于循证指南制订方法和最新的研究证据，纳入多学科专家的共识意见。但指南中所涉及的推荐意见不能代表中国中西医结合学会所有成员的观点，也不代表参与专家所在单位的意见。同时，本指南仍存在不足和缺陷，我们将在下一版继续完善。我们也郑重声明，本指南所涉及的观点不得用作商业推广和宣传。

6 诊疗流程图





附录 A（资料性）编制方法

1 主要技术内容

1.1 编制依据和原则

1.1.1 本指南依照中国中西医结合学会关于中西医结合诊疗方案制定进行编制。

1.1.2 方案编制遵循原则：主要以 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》为总指导原则，具体制定过程中对不同研究类型证据质量评价、证据质量分级及相应的推荐意见形成、专家共识形成方法等遵循相应原则或标准。随机对照试验的方法学质量采用 Cochrane 系统评价手册中的 ROB 工具进行评价；证据体质量质量评价和分级采用 GRADE；推荐意见形成推荐强度采用德尔菲（Delphi）法。技术内容

1.2 技术内容

本指南的编制严格按照规范步骤进行，首先成立项目组，通过 2 次专家访谈和 1 次问卷调查方法遴选出重要的临床问题，对临床问题进行 PICO 结构化；根据凝炼出的问题开展证据的检索、评价和综合，基于所形成的正具体，分别开展帕金森病运动并发症的 GRADE 证据质量评价和分级；基于分级结果，通过 Delphi 法召开专家共识会，形成推荐意见和确定推荐强度。

2 编制过程

2.1 工作流程图



2.2 专家访谈和问卷调查

2.2.1 专家访谈

- a) 开展专家访谈：由指南写作组及其推荐的专家组成，访谈对象均为长期从事帕金森病临床工作、诊治经验丰富的副主任医师或主任医师，共 14 名
- b) 关注的临床问题共 6 个：①帕金森病运动并发症西医分类；②帕金森病运动并发症中医分型；③帕金森病非运动症状波动是否纳入本指南；④帕金森病非运动症状波动的临床表现；⑤帕金森病运动并发症的中西医结合干预类型；⑥帕金森病非运动症状波动的中西医结合干预类型
- c) 初步形成 11 个临床问题：整理专家访谈结果，指南协作组讨论最终形成问题 11 个临床问题：1: 在帕金森病运动并发症诊断方面，需关注哪些事项？问题 2: 针对“剂末”现象，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 3: 针对“开”期延迟，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 4: 针对“开-关”现象，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 5: 针对“冻结”步态，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 6: 针对剂峰异动，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 7: 针对双相性异动，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 8: 针对关期肌张力障碍，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 9: 针对 PD 抑郁、焦虑波动，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 10: 针对 PD“关”期疼痛，有哪些有效的中西医治疗方案？问题 11: 针对 PD 认知障碍波动，有哪些有效的中西医治疗方案？

2.2.2 开展问卷调查

通过微信、邮件方式发放问卷调查 100 份，涉及各个省份及不同级别职称的临床一线医生，对上述 11 个临床问题的重要性开展问卷调查。问卷调查表见下图

帕金森病运动并发症中西医结合临床诊治循证指南问卷调查

请您对以下每个临床问题的重要性进行勾选，如您认为不重要，请在该问题的“不重要”一栏打：“√”，如您认为重要，请在该问题的“重要”一栏打：“√”；如您认为针对该问题，还应增加一些内容，请您在“还需要关注的内容是（自由填写）”一栏填写您需要关注的问题。

序号	问题	不重要	重要	还需要关注的内容是（自由填写）
1	在帕金森病运动并发症诊断方面，需关注哪些事项？			
2	针对“剂末”现象，有哪些有效的中西医治疗方案？			
3	针对“开”期延迟，有哪些有效的中西医治疗方案？			
4	针对“开-关”现象，有哪些有效的中西医治疗方案？			
5	针对“冻结”步态，有哪些有效的中西医治疗方案？			
6	针对剂峰异动，有哪些有效的中西医治疗方案？			
7	针对双相性异动，有哪些有效的中西医治疗方案？			
8	针对关期肌张力障碍，有哪些有效的中西医治疗方案？			
9	针对 PD 抑郁、焦虑波动，有哪些有效的中西医治疗方案？			
10	针对 PD 疼痛波动，有哪些有效的中西医治疗方案？			
11	针对 PD 认知障碍波动，有哪些有效的中西医治疗方案？			

2.2.3 再次开展专家访谈

由秘书组整理问卷调查结果，拟定形成14个临床问题，再次召开专家访谈，与访谈针对每个问题逐一讨论，最终形成指南的10个临床问题。最终纳入指南的临床问题见下表

最终形成的临床问题清单

序号	问题
1	在帕金森病运动并发症诊断方面，需关注哪些事项？
2	中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？
3	针对“开”期延迟，中西医有哪些方法？
4	针对“开-关”现象，中西医治疗有何方法？
5	中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？
6	中西医治疗异动症的方法有哪些？
7	针对“关”期肌张力障碍，中西医有何治疗方法？
8	中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？
9	中西医治疗“关”期疼痛的方法有哪些？
10	中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？

2.3 证据检索与综合

2.3.1 证据的检索

主要通过计算机进行检索。

a) 数据库的确定：中文数据库共4个，包括中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库（Wanfang Data）、维普（VIP）、中国生物医学文献数据库（CBM）；英文数据库共5个，包括：PubMed、Embase、Cochrane Library、EBSCO、Web of Science。检索时间设定为从建库至2022年6月。

b) 检索词：文献检索以临床问题为中心，根据相应的临床问题，确定下述检索词。

1) 中文检索词：临床症状：

A【帕金森病 或 颤病 或 颤证 或 颤症 或 痉病 或 痉症 或 痉证 或 内风症 或 内风证 或 内风】

B1【运动波动 或 运动症状波动 或 剂末现象】

B2【开关 或 关】

B3【异动症】

B4【冻结步态 或 冻结 或 步态障碍】

B5【肌张力障碍 或 关期肌张力障碍】

B6【抑郁】

B7【焦虑】

B8【疼痛】

B9【认知障碍 或 思维迟滞 或 反应迟钝】

干预

C1西医【治疗 或 普拉克索 或 罗匹尼罗 或 罗替戈汀 或 吡贝地尔 或 左旋多巴制剂 或 卞丝肼片 或 左旋多巴 或卡比多巴 或 恩他卡朋 或 奥匹卡朋 或 雷沙吉兰 或 司来吉兰 或 沙芬酰胺 或 唑尼沙胺 或 伊曲茶碱 或 金刚烷胺 或 氯氮平 或 左乙拉西坦 或 手术 或 毁损术 或 利伐斯或 加兰他敏 或 屈昔多巴 或 哌甲酯 或 毒素 或 经颅磁刺激 或 物理或 脊髓刺激 或超声】

C2【中医 或 中西医 或 中医疗法 或 中药 或 中成药 或 民族医药 或 针灸 或 针刺 或 电针 或 推拿 或 按摩 或 拔罐 或 穴位贴敷 或 艾灸 或 耳针 或 耳穴 或 火针 或 热针 或 线埋 或 气功 或 太极 或 五禽戏 或 运动 或 物理治疗 或 经颅磁刺激 或 气功 或 太极 或 五禽戏 或 中医护理 或 膳食疗法 或 运动 】

2) 英文检索词:

Clinical symptoms:

A【Parkinson* or Parkinsonism or Paralysis Agitans】

B1【motor fluctuation or wearing off or end of dose deterioration or on-off phenomenon or No on or Delayed on responses】

B2【dyskinesia* or abnormal movement* or involuntary movement* or hemiballism or asterixis or ballismus or chorea* or choreiform or Choreatic】

B3【dystonia】

B4【Freezing of gait or gait or freezing】

B5【non motor fluctuation】

B6 【Anxiety or Angst or Anxieties or Hypervigilance or Nervousness or Anxiousness or mood changes or depression or depressive】

B7 【Pain* or Burning or Suffering* or Ache*】

B8 【Cognitive or Neurocognitive or Mental Deterioration*
Cloudy mind or slowness of thinking or cognition】

intervention:

C1 【treatment or pramipexol or dexamipexole or Mirapex or Sifrol or Ropinirole or Requip or Neupro or rotigotine or Piribedil or Piribendyl or Levopa or Larodopa or Dopaflex or Meldopa or Dopegyt or Dopergit or Dopegit or Sembrina or Methyldopa or Dopamet or Aldomet or Hydopa or Nu-Medopa or Sinemet CR or carbidopa – levodopa or Grifoparkin IPX066 or Nacom or Nakom or Rytary or Sinemet or tidomed
Duodopa or Numient or Parcopa or Grifoparkin or IPX066 or Parcopa or Entacapone or propenamide or Comtan or Comtess or Opicapone or ongentys or BIA 9-1067 or Azilect or Rasagiline or Selegiline or Selegiline or Deprenil or safinamide or Xadago or Zonisamide or Istradefylline or KW 6002 or Amantadine or Adamantylamine or Amanta or Aman or Clozapine or Clozaril or Leponex or Levetiracetam or Etiracetam or Keppra or surgery or Stimulation or Pallidotomy or Pallidotomies or Rivastigmine or Exelon or Galantamin* or Lycoremine or Droxidopa or Methylphenidate or Botulinum or Toxins or Neurotoxins or Botulin or Magnetic Stimulation* or Cord Stimulation transcranial or ultrasound】

C2 【Chinese Traditional Medicine or Chinese Herbal or acupuncture or electroacupuncture or electro-acupuncture or cupping or tuina or massage or acupoint application or moxibustion or ear acupuncture or auricular or fire needle or heat needle or thread burial or physical therapy modalities or qigong or breathing technique or breathing exercise or taiji or taichi or the supreme ultimate or grand ultimate or five-animal boxing or wuqinxi or five-animal exercises or five-bird game or tcm nursing or Sports】

3) 基本检索方式

中文: 【A】+【B1~7】+【C1~2】检索; 如查询不到相关文献, 则检索【A】+【B1~7】

英文: 【A】+【B1~8】+【C1~2】检索; 如查询不到相关文献, 则检索【A】+【B1~8】

2.3.2 证据的筛选

证据评价组依照预先制定的入、排标准完成文献的筛选。在筛选文献时, 首先阅

读题目、摘要排除不相关的文献，查阅可能符合纳入标准的研究全文，确定纳入研究。对于存在争议的文献，提交至秘书组，召开线上会议，由写作组专家集体讨论明确。已确认入选的文献，根据预先制定好的资料提取表，提取相应资料，如有不同意见，则提交至秘书组，以线上会议形式集体讨论确定。

纳入标准：① 研究对象：符合PD诊断的患者。② 干预措施和对照措施：不限。③ 结局指标：a.“开”期或“关”期时间；b.异动事件；c.异动严重程度相关评分；d.肌张力障碍相关评分；e.冻结步态相关评分或事件；f.抑郁、焦虑严重程度评分或发生比例；g.认知功能相关评分或发生比例；h.疼痛严重程度相关评分。④ 研究类型：系统评价、Meta分析、网状Meta分析、系统评价再评价。

某一临床问题或无相关系统评价和/或Meta分析，则由证据评价组制作该临床问题的新系统评价/Meta分析，参考Cochrane系统评价手册。当某一临床问题缺乏证据或研究报告和设计异质性较强时，写作组征询专家意见，参考国内中西医结合的常用疗法，结合专家临床经验，充分考虑疗效、风险及经济等多方面因素，进而形成专家共识。

排除标准：① 重复发表文献。② 指南计划书。③ 帕金森综合征。④ 动物试验。⑤ 临床试验的研究评价指标不明确。

2.3.3 证据的综合

文献检索纳入的荟萃分析、系统评价、网络荟萃共23篇、单个RCT研究30篇，由2位项目成员分别对纳入的RCT通过Cochrane风险偏倚评估，进行质量评价，纳入的数据导入RevMan 5.3软件，二分类变量用比值比（Odds Ratio, OR）、风险比（Relative Risk, RR）的95%置信区间（Confidence Intervals, CI）表示，连续变量则应用均值差（Mean Difference, MD）的95%CI表示。

2.3.4 证据等级和推荐

本指南使用GRADE分级标准对证据质量和推荐强度进行分级，证据质量评价结果由学术秘书组制定证据总结表，交由写作组，充分考虑证据质量、经济型、疗效、不良反应、病人可接受性以及其他等因素后，形成初步的推荐意见并确定推荐强度。与76位讨论专家借助问卷星，通过德尔菲（Delphi）法对推荐意见及其强度达成共识。

附录 B（资料性）证据综合报告

表 1 （网络荟萃分析）

临床问题 2-推荐意见2、3和4	P(研究对象) 帕金森病患者(总人数6560)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)	研究类型及数量	效应值及可信区间	证据等级	是否升级或降级	升级或降级因素	结论
		左旋多巴 添加阿扑吗啡 8 mg		“关”期 时间	网状荟萃分析, 纳入研究数量: 20	MD=-1.88 h, 95%CI (-3.26, -0.48)	低	降级	偏倚风险和精确性	阿扑吗啡可以减少“关”期间
		左旋多巴 添加普拉克索 ER		“关”期 时间		MD=-0.94 h, 95%CI (-1.56, -0.34)	高	不降级	无	普拉克索 ER 可以减少“关”期时间
		左旋多巴 添加普拉克索 IR		“关”期 时间		MD=-1.45 h, 95%CI (-1.98, -0.95)	中等	降级	偏倚风险	普拉克索 IR 可以减少“关”期时间
		左旋多巴 添加罗匹尼罗 IR		“关”期 时间		MD=-0.73 h, 95%CI (-1.26, -0.29)	高	不降级	无	罗匹尼罗 IR 可以减少“关”期时间
		左旋多巴 添加罗匹尼罗 PR		“关”期 时间		MD=-1.51 h, 95%CI (-2.02, -0.94)	高	不降级	无	罗匹尼罗 PR 可以减少“关”期时间
		左旋多巴 添加罗替戈汀		不伴有 异动的 “开”期 时间		MD=1.3h, 95%CI (0.86, 1.72)	中等	降级	偏倚风险	罗替戈汀可以减少不伴有异动的“开”期间
		左旋多巴 添加普拉克索 IR		不伴有 异动的 “开”期 时间		MD=1.69h, 95%CI (0.81, 2.59)	高	不降级	无	普拉克索 IR 可以减少不伴有异动的“开”期时间

		左旋多巴 添加罗匹 尼罗 IR		不伴有 异动的 “开”期 时间		MD=1.13 h , 95%CI (0.70, 1.80)	中等	降级	偏倚风险	罗匹尼罗 IR 可以减少不伴有 异动的“开” 期时间
		左旋多巴 添加罗匹 尼罗 PR		不伴有 异动的 “开”期 时间		MD=1.80 h , 95%CI (0.82, 2.78)	高	不降 级	无	罗匹尼罗 PR 可以减少不伴有 异动的“开” 期时间
		左旋多巴 添加罗替 戈汀		不伴有 异动的 “开”期 时间		MD=1.37 h , 95%CI (0.74, 2.09)	中等	降级	偏倚风险	罗替戈汀可以 减少不伴有异 动的“开”期 时间
		左旋多巴 添加阿扑 吗啡		不良事 件		RR=2.36, 95%CI (0.6, 4.25)	中等	降级	偏倚风险 和不精确 性	增加异动发生 风险
		左旋多巴 添加普拉 克索 ER		异动事 件		RR=-0.92 , 95%CI (-1.74, -0.09)	高	不降 级	无	增加异动发生 风险
		左旋多巴 添加普拉 克索 ER		异动事 件		RR=-1.1 , 95%CI (-1.58, -0.68)	高	不降 级	无	增加异动发生 风险
		左旋多巴 添加罗匹 尼罗 IR		异动事 件		RR=-1.24 , 95%CI (-1.92, -0.7)	中等	降级	偏倚风险	增加异动发生 风险
		左旋多巴 添加罗匹 尼罗 PR		异动事 件		RR=-1.95 , 95%CI (-2.81, -1.23)	高	不降 级	无	增加异动发生 风险

		左旋多巴 添加罗替 戈汀		异 动 事 件		RR=-1.15 , 95%CI (-1.75, -0.65)	中等	降级	偏倚风险	增加异动发生 风险
		左旋多巴 添加普拉 克索 IR		胃 肠 道 症状		OR=2.63, 95%CI(1.12, 6.61)	高	不 降 级	无	普 拉 克 索 IR 增加胃肠道症 状风险
		左旋多巴 添加罗匹 尼罗 IR		胃 肠 道 症状		OR=3.24, 95%CI(1.05, 8.91)	中等	降级	偏倚风险	罗 匹 尼 罗 IR 增加胃肠道症 状风险
		左旋多巴 添加罗替 戈汀		胃 肠 道 症状		OR=7.58, 95%CI(2.95, 22.91)	中等	降级	偏倚风险	罗替戈汀增加 胃肠道症状风 险
		左旋多巴 添加普拉 克索 IR		幻觉		OR=20.41 , 95%CI(1.54, 549.54)	高	不 降 级	无	普拉克索增加 幻觉风险

表 2

临床问题2-推荐意见2	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医疗剂末现象有哪些有效方法? 疗效有何差异? 是否增加异动症发生风险?	帕金森病患者 1948 人	左旋多巴联合雷沙吉兰	左旋多巴联合安慰剂	“关”期时间
研究类型及数量	系统综述, 纳入研究个数: 7个			
效应值及可信区间	MD=-1.15 h, 95% CI (-2.13, -0.17)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不一致性			
结论	添加雷沙吉兰可有效减少“关”期时间			

表 3

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗剂末现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1003 人	左旋多巴联合雷沙吉兰	左旋多巴联合安慰剂	“开”期时间
研究类型及数量	系统综述，纳入研究个数：4个			
效应值及可信区间	MD=1.39 h, 95% CI (-0.69, 3.48)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和不精确性			
结论	添加雷沙吉兰不增加“开”期时间			

表 4

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 2293 人	左旋多巴联合雷沙吉兰	左旋多巴联合安慰剂	不良反应
研究类型及数量	系统综述，纳入研究个数：9个			
效应值及可信区间	OR=1.33, 95% CI (0.97, 1.82)			

证据等级	极低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和不精确性
结论	添加雷沙吉兰不增加不良事件的发生风险

表 5

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1506 人	左旋多巴联合恩他卡朋	左旋多巴联合安慰剂	“开”期时间
研究类型及数量	网状荟萃分析，纳入研究个数：8个			
效应值及可信区间	MD=0.64 h，95% CI(0.29，1.00)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和发表偏倚			
结论	添加恩他卡朋可有效增加“开”期时间			

表 6

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 276 人	左旋多巴联合托卡朋	左旋多巴联合安慰剂	“开”期时间

研究类型及数量	网状荟萃分析，纳入研究个数：2个			
效应值及可信区间	MD=3.2 h, 95% CI(2.1, 4.2)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	添加托卡朋可有效增加“开”期时间			

表 7

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 407 人	左旋多巴联合奥匹卡朋	左旋多巴联合安慰剂	“开”期时间
研究类型及数量	网状荟萃分析，纳入研究个数： 3个			
效应值及可信区间	MD=0.92 h, 95% CI(0.35-1.5)			
证据等级	低质量证据			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	添加奥匹卡朋可有效增加“开”期时间			

表 8

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1616 人	左旋多巴联合伊曲茶碱 20 mg/d	左旋多巴联合安慰剂	“关”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：6个			
效应值及可信区间	WMD=-0.41 h, 95%CI(-0.70, -0.12)			

证据等级	低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险和不一致性
结论	添加伊曲茶碱（20mg/d）可有效减少“关”期时间

表 9

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1616 人	左旋多巴联合伊曲茶碱 40 mg/d	左旋多巴联合安慰剂	“关”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：5个			
效应值及可信区间	WMD=-0.45 h, 95%CI(-1.08, 0.19)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和不精确性			
结论	添加伊曲茶碱（40 mg/d）未能减少“关”期时间			

表 10

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 852 人	左旋多巴联合唑尼沙胺	左旋多巴联合安慰剂	“关”期时间
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：4个			
效应值及可信区间	SMD=-0.24 h, 95%CI(-0.39, -0.09)			
证据等级	高质量			
是否升级或降级	不降级			
升级或降级因素	无			

结论	添加唑尼沙胺可有效减少“关”期时间
----	-------------------

表 11

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1044 人	左旋多巴联合唑尼沙胺	左旋多巴联合联合安慰剂	昏睡风险
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：4个			
效应值及可信区间	RR=1.81; 95% CI (0.99, 3.29)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不精确性			
结论	唑尼沙胺可能增加昏睡的发生风险			

表 12

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1259 人	沙芬酰胺 100 mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	“开”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	MD=0.95 h, 95% CI (0.41, 1.49)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	沙芬酰胺100 mg/d可有效增加“开”期时间			

表 13

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1259 人	沙芬酰胺 100 mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	“关”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	MD=-1.06 h, 95% CI(-1.60, -0.51)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	沙芬酰胺100 mg/d可有效减少“关”期时间			

表 14

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 712 人	沙芬酰胺 50mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	“开”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	MD=0.90 h, 95%CI(0.04, 1.76)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	沙芬酰胺50 mg/d可有效增加“开”期时间			

表 15

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 712 人	沙芬酰胺 50 mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	“关”期时间

症发生风险?				
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	MD =-1.06 h, 95% CI(-1.60, -0.51)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性和不精确性			
结论	沙芬酰胺50 mg/d可有效减少“关”期时间			

表 16

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 452 人	沙芬酰胺 50 mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	SAE
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：1个			
效应值及可信区间	OR=1.29, 95%CI(0.47, 3.51)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	沙芬酰胺50mg/d未能增加严重不良反应发生风险			

表 17

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1268 人	沙芬酰胺 100 mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	SAE
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	OR=1.02, 95%CI(0.61, 1.69)			

证据等级	中等质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	不一致性
结论	沙芬酰胺100 mg/d未能增加严重不良反应发生风险

表 18

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 3210 人	DAs(溴隐亭、卡麦角林、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	“关”期时间
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：18个			
效应值及可信区间	MD=-1.57 h, 95%CI(-1.83, -1.31)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	DAs可有效减少“关”期时间			

表 19

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 2060 人	COMT 抑制剂(恩他卡朋, 托卡朋)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	“关”期时间
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：12个			
效应值及可信区间	MD=-0.80h, 95%CI(-1.00, -0.60)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			

升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和发表偏倚
结论	COMT抑制剂可有效减少“关”期时间

表 20

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 888 人	MAO-B 抑制剂(雷沙吉兰，司来吉兰)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	“关”期时间
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	MD=-0.90 h，95%CI(-1.30, -0.60)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	MAO-B抑制剂可有效减少“关”期时间			

表 21

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1927 人	DAs(溴隐亭、卡麦角林、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	每日左旋多巴用量
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：10个			
效应值及可信区间	MD=-110.70 mg，95%CI(-128.40, -93.10)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和发表偏倚			
结论	DAs可有效减少每日左旋多巴用量			

表 22

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 2252 人	COMT 抑制剂(恩他卡朋, 托卡朋)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	每日左旋多巴用量
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 14个			
效应值及可信区间	MD=-52.1mg, 95%CI(-61.10, -43.1)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和发表偏倚			
结论	COMT抑制剂可有效减少每日左旋多巴用量			

表 23

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 786 人	MAO-B 抑制剂(雷沙吉兰, 司来吉兰)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	每日左旋多巴用量
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 3个			
效应值及可信区间	MD=-29.1 mg, 95%CI(-43.20, -15.00)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	MAO-B抑制剂可有效减少每日左旋多巴用量			

表 24

临床问题2-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？	帕金森病患者 1806 人	DAs（溴隐亭、卡麦角林、	安慰剂联合左旋多巴	不良事件

法? 疗效有何差异? 是否增加异动症发生风险?		培高利特、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀)联合左旋多巴		
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 14个			
效应值及可信区间	OR=1.5, 95%CI(1.20, 1.80)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	添加DAs增加不良事件的发生风险			

表 25

临床问题2-推荐意见7	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法? 疗效有何差异? 是否增加异动症发生风险?	帕金森病患者 1486 人	COMT 抑制剂(恩他卡朋, 托卡朋)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	不良事件
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 11个			
效应值及可信区间	OR=2.0, 95%CI(1.60, 2.50)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	添加COMT抑制剂增加不良事件的发生风险			

表 26

临床问题2-推荐意见2	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法? 疗效有何差异? 是否增加异动症发生风险?	帕金森病患者 450 人	MAO-B 抑制剂(雷沙吉兰, 司来吉兰)联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	不良事件
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 4个			

效应值及可信区间	OR=1.3, 95%CI(0.95, 1.80)
证据等级	极低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险、不精确性和发表偏倚
结论	添加MAO-B抑制剂增加不良事件的发生风险

表 27

临床问题2-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 594 人	添加雷沙吉兰联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	异动症的发生例数
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：3个			
效应值及可信区间	OR=0.90, 95%CI（0.50, 1.80）			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和不精确性			
结论	添加雷沙吉兰不增加异动症的发生风险			

表 28

临床问题2-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 276 人	左旋多巴添加托卡朋	左旋多巴添加安慰剂	异动症发生例数
研究类型及数量	网状荟萃分析，纳入研究个数：4个			
效应值及可信区间	1.32例, 95%CI（0.74, 1.91）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性和发表偏倚			
结论	添加托卡朋可增加异动症的发生风险			

表 29

临床问题2-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 1391 人	左旋多巴添加恩他卡朋	左旋多巴添加安慰剂	异动症发生例数
研究类型及数量	网状荟萃分析，纳入研究个数：7个			
效应值及可信区间	MD=0.78 例，95%CI（0.39，1.19）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	发表偏倚			
结论	添加恩他卡朋可增加异动症的发生风险			

表 30

临床问题2-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 407 人	左旋多巴添加奥匹卡朋	左旋多巴添加安慰剂	异动症发生例数
研究类型及数量	网状荟萃分析，纳入研究个数：3个			
效应值及可信区间	MD=1.30 例，95%CI（0.68，1.97）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	发表偏倚			
结论	添加奥匹卡朋可增加异动症的发生风险			

表 31

临床问题2-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动	帕金森病患者 742 人	左旋多巴添加伊曲茶碱 40 mg/d	左旋多巴添加安慰剂	异动事件发生例 数

症发生风险?				
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 3个			
效应值及可信区间	RR =1.63, 95%CI(1.16, 2.29)			
证据等级	高质量			
是否升级或降级	不降级			
升级或降级因素	无			
结论	添加伊曲茶碱40 mg/d增加异动症的发生风险			

表 32

临床问题2-推荐意见3	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法? 疗效有何差异? 是否增加异动症发生风险?	帕金森病患者 767 人	左旋多巴添加伊曲茶碱 20 mg/d	左旋多巴添加安慰剂	异动事件发生例数
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 3个			
效应值及可信区间	RR=1.52, 95%CI(0.74, 3.11)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性和不精确性			
结论	添加伊曲茶碱40 mg/d不增加异动症的发生风险			

表 33

临床问题2-推荐意见3	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法? 疗效有何差异? 是否增加异动症发生风险?	帕金森病患者 712 人	沙芬酰胺 50 mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	伴有严重异动的“开”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析, 纳入研究数量: 2个			
效应值及可信区间	MD=0.00, 95%CI(-0.17, 0.18)			
证据等级	高级			
是否升级或降级	不降级			

升级或降级因素	无
结论	添加沙芬酰胺50 mg/d未能增加伴有严重异动的“开”期时间

表 34

临床问题2-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 710 人	沙芬酰胺 100mg/d 联合左旋多巴	安慰剂联合左旋多巴	伴有严重异动的“开”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	MD=0.14，95%CI（-0.03，0.30）			
证据等级	高级			
是否升级或降级	不降级			
升级或降级因素	无			
结论	添加沙芬酰胺100 mg/d未能增加伴有严重异动的“开”期时间			

表 35

临床问题2-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗剂末现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 185 人	抗 PD 药物添加平肝熄风类中药（天麻钩藤饮）、滋补肝肾类中药（健脾益肾方）	抗 PD 药物	剂末现象发生例数
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：2个			
效应值及可信区间	RR=0.23，95%CI（0.06，0.90）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	添加平肝熄风类中药（天麻钩藤饮）、滋补肝肾类中药（健脾益肾方）可降低“剂末”现象的发生风险			

表 36

临床问题2-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗剂末现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 107 人	抗 PD 药物联合熟地平颤汤	抗 PD 药物	“关”期时间
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：2个			
效应值及可信区间	MD=-1.13 h, 95%CI (-1.56, -0.69)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	添加熟地平颤汤可减少“关”期时间			

表 37

临床问题2-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗剂末现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 107 人	抗 PD 药物联合熟地平颤汤	抗 PD 药物	“开”期时间
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：2个			
效应值及可信区间	MD=1.27 h, 95%CI (0.76, 1.79)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	添加熟地平颤汤可以增加“开”期时间			

表 38

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 510 人	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液治疗 3 个月后（LCIG）	治疗前	“关”期时间
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：6个			

效应值及可信区间	MD=-3.48 h, 95%CI (-4.15, -2.82)
证据等级	低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和发表偏倚
结论	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液 (LCIG) 治疗3个月可减少“关”期时间

表 39

临床问题2-推荐意见8	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 22 人	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液治疗 24 个月 (LCIG)	治疗前	“关”期时间
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：4个			
效应值及可信区间	MD=-4.21 h, 95%CI (-5.16, -3.26)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液 (LCIG) 治疗24个月可减少“关”期时间			

表 40

临床问题2-推荐意见8	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 185 例	丘脑底核-脑深部电刺激 (STN-DBS) 术后	丘脑底核-脑深部电刺激 (STN-DBS) 术前	“关”期患者例数
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：6个			
效应值及可信区间	MD=0.69, 95%CI (0.47, 0.97)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	STN-DBS有效减少术后“关”期患者比例			

表 41

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 584 人	脑深部电刺激（DBS）手术	最佳药物治疗	“开”期时间（6~24 个月）
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3 个			
效应值及可信区间	MD=3.80 h, 95%（2.00, 5.60）			
证据等级	中等			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	DBS 手术可增加“开”期时间			

表 42

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 66 人	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液治疗（LCIG）	最佳药物治疗方案	“开”期时间（6-48 个月）
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：1 个			
效应值及可信区间	MD=1.90 h, 95%（0.60, 3.20）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	LCIG 可增加“开”期时间			

表 43

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 106 人	阿扑吗啡皮下泵(CSAI)	最佳药物治疗方案	“开”期时间（12 周-24 周）

症发生风险?				
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：1个			
效应值及可信区间	MD=2.00 h, 95%CI (0.70, 3.20)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	CSAI可增加“开”期时间			

表 44

临床问题2-推荐意见8	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 585 人	脑深部电刺激 (DBS)	最佳药物治疗方案	“关”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	MD=-2.80 h, 95%CI (-4.20, -1.40)			
证据等级	中等			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	DBS手术可减少“关”期时间			

表 45

临床问题2-推荐意见8	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 66 人	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液治疗 (LCIG)	最佳药物治疗方案	“关”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：1个			
效应值及可信区间	MD=-1.90h, 95%CI (-3.10, -0.80)			
证据等级	中等质量			

是否升级或降级	降级
升级或降级因素	不一致性
结论	LCIG可减少“关”期时间

表 46

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 106 人	阿扑吗啡皮下泵(CSAI)	最佳药物治疗方案	“关”期时间
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：1个			
效应值及可信区间	RR=2.45，95%CI（0.50，12.））			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	CSAI可减少“关”期时间			

表 47

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 907 人	脑深部电刺激（DBS）	最佳药物治疗方案	SAE
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：4个			
效应值及可信区间	RR=2.31，95%CI（1.25，4.28）			
证据等级	中等			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	DBS增加SAE的发生风险			

表 48

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 66 人	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液治疗（LCIG）	最佳药物治疗方案	SAE
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：1个			
效应值及可信区间	RR=0.66，95%CI（0.23，1.87）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性和不精确性			
结论	LCIG未增加SAE的发生风险			

表 49

临床问题2-推荐意见8	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“剂末”现象有哪些有效方法？疗效有何差异？是否增加异动症发生风险？	帕金森病患者 106 人	阿扑吗啡皮下泵(CSAI)	最佳药物治疗方案	SAE
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：1个			
效应值及可信区间	RR=2.45，95%CI（0.50，12.1）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不精确性			
结论	CSAI增加SAE的发生风险			

表 50

临床问题5-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 427 人	rTMS（下肢初级运动皮层（M1-LL）和运动辅助区（SMA））	假刺激	“起立-行走”计时测试评分
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：7个			

效应值及可信区间	“起立-行走”计时测试评分SMD=0.90, 95%CI (0.34, 1.45)
证据等级	低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚
结论	重复经颅磁刺激刺激M1-LL区和SMA区有效减少“起立-行走”计时测试评分。

表 51

临床问题5-推荐意见3	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些?	帕金森病患者 427 人	重复经颅磁刺激[下肢初级运动皮层 (M1-LL) 和运动辅助区 (SMA)]	假刺激	“起立-行走”计时测试评分
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究个数: 7个			
效应值及可信区间	“起立-行走”计时测试评分SMD=0.90, 95%CI (0.34, 1.45)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	重复经颅磁刺激刺激M1-LL区和SMA区有效减少“起立-行走”计时测试评分。			

表 52

临床问题5-推荐意见3	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些?	帕金森病患者 427 人	重复经颅磁刺激(下肢初级运动皮层 (M1-LL) 和运动辅助区 (SMA))	假刺激	“起立-行走”计时测试评分
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究个数: 7个			
效应值及可信区间	“起立-行走”计时测试评分SMD=0.90, 95%CI (0.34, 1.45)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	重复经颅磁刺激刺激M1-LL区和SMA区有效减少“起立-行走”计时测试评分。			

表 53

临床问题5-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 573 人	运动疗法（6~72 次，2~7 次/周）	未接受运动治疗	冻结步态问卷（FOG-Q）
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：9个			
效应值及可信区间	MD=-0.29，95%CI（-0.45，-0.12）			
证据等级	低			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	运动疗法可能有效降低“冻结”步态严重程度。			

表 54

临床问题5-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 300 人	家庭类锻炼	未接受运动治疗	冻结步态问卷（FOG-Q）
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：3个			
效应值及可信区间	MD=-0.30，95%CI（-0.53，-0.07）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	家庭类锻炼可能有效降低“冻结”步态严重程度。			

表 55

临床问题5-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 64 人	跑步机锻炼	未接受运动治疗	冻结步态问卷（FOG-Q）
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：2个			
效应值及可信区间	MD=-0.58，95%CI（-1.08，-0.07）			

证据等级	极低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险和不精确性
结论	跑步机锻炼可能有效降低“冻结”步态严重程度。

表 56（网络荟萃分析）

临 床 问 题 5- 推 荐意见 4	P（研究 对象）	I（干预 措施）	C（对照 措施）	O（结局 指标）	研究类型 及数量	效应值及可信区间	证据等级	是 否 升 级 或 降 级	升级或降级 因素	结论
	帕 金 森 病患者， 患 者 例 数 未 提 及	运动、物 理 治 疗 或 手 术 单 独 和 联 合 干 预 后	运动、物 理 治 疗 或 手 术 单 独 和 联 合 干 预 前	冻 结 步 态 评 估 （ 冻 结 次 数、转 向 测 试、 数 字 八 测 试	网 状 荟 萃 分 析，纳 入 研 究 数 量：148 个	MD=1.19，95%CI （-0.03，2.42）	极低	降级	偏倚风险、 不精确性和 发表偏倚	运 动、 物 理 治 疗 或 手 术 单 独 和 联 合 干 预 不 能 改 善 冻 结 步 态

表 57

临床问题5-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 22 人	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术后	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术前	12 个月时 UPDRS-27~30 得 分
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	MD=-7.03，95%CI（-5.85，-8.22）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			

结论	PPN-DBS手术可改善术后“冻结”步态的严重程度
----	---------------------------

表 58

临床问题5-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 48 人	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术后	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术前	停药时 UPDRS-14 项得分
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：5个			
效应值及可信区间	MD=-1.34，95%CI（-1.84，-0.84）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	PPN-DBS手术可能改善术后“冻结”步态的严重程度			

表 59

临床问题5-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 36 人	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术后	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术前	GFQ 量表得分
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	MD=-15.44，95%CI（-22.45，-8.44）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	PPN-DBS手术可能改善术后“冻结”步态的严重程度			

表 60

临床问题5-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“冻结”步态的方法有哪些？	帕金森病患者 26 人	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术后	桥脚间核-脑深部电刺激 （PPN-DBS）术前	UPDRS-13 项得分

研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个
效应值及可信区间	MD=-1.57，95%CI（-2.30，-0.84）
证据等级	低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚
结论	PPN-DBS手术可能改善术后“冻结”步态的严重程度

表 61

临床问题6-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 196 人	金刚烷胺缓释胶囊	安慰剂	UDysRS 量表总分
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	MD=-9.56，95%CI（-10.05，-9.07）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	金刚烷胺缓释剂可减轻异动症严重程度			

表 62

临床问题6-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 196 人	金刚烷胺缓释胶囊	安慰剂	伴轻微异动的“开”期时间
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	MD=2.50h，95%CI（2.38，2.63）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性			
结论	金刚烷胺缓释剂可增加伴有轻微异动的“开”期时间			

表 63

临床问题6-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 196 人	金刚烷胺缓释胶囊	安慰剂	幻觉事件
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	RR=5.90，95%CI（1.76，19.76）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性和不精确性			
结论	金刚烷胺缓释胶囊增加幻觉发生风险			

表 64

临床问题6-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 196 人	金刚烷胺缓释胶囊	安慰剂	嗜睡事件
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	RR=3.73，95%CI（1.20，11.61）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性和不精确性			
结论	金刚烷胺缓释胶囊增加嗜睡发生风险			

表 65

临床问题6-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 196 人	金刚烷胺缓释胶囊	安慰剂	便秘事件
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	RR=10.87，95%CI（2.06，57.25）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	不一致性和不精确性			
结论	金刚烷胺缓释胶囊增加便秘发生风险			

表 66

临床问题6-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中医药治疗异动症的方法有哪些？	帕金森病患者，277 人	抗 PD 药物联合加味大定风珠或天芪平颤方或补肾活血通络胶囊	抗 PD 药物	UPDRS-IV
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：3个			
效应值及可信区间	MD=-0.62，95%CI（-0.95，-0.30）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	辨证基础上合理添加中药可有效降低异动症严重程度			

表 67

临床问题6-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些？	帕金森病异动症患者 222 人	针刺治疗+服用抗 PD 药物	服用抗 PD 药物	异动症持续时间
研究类型及数量	RCT研究，纳入研究个数：3个			
效应值及可信区间	对照组异动持续时间为10.41±5.19天，治疗组持续时间为5.35±6.18天， $P<0.05$			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不精确性			
结论	针刺可减少异动症持续时间			

表 68

临床问题6-推荐意见6	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 493 人	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液（LCIG）治疗后	卡比多巴/左旋多巴肠内悬浮液（LCIG）治疗前	UPDRS-32 得分（治疗 4~6 个月）
研究类型及数量	荟萃分析，纳入的研究数量：3个			

效应值及可信区间	MD=-1.18, 95%CI (-1.81, -0.56)
证据等级	极低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和不精确性
结论	LCIG可改善异动症的严重程度

表 69

临床问题6-推荐意见6	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 493 人	卡比多巴/左旋多巴肠内 悬浮液 (LCIG) 治疗后	卡比多巴/左旋多巴肠内 悬浮液 (LCIG) 治疗前	UPDRS-32 得分 (治疗 10~12 个月)
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入的研究数量: 3个			
效应值及可信区间	MD=-1.31, 95%CI (-2.20, -0.42)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性和不精确性			
结论	LCIG可改善异动症的严重程度			

表 70

临床问题6-推荐意见	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 950 人	丘脑底核-脑深部电刺激 (STN-DBS) 术后	丘脑底核-脑深部电刺激 (STN-DBS) 术前	UPDRS-32~35 总分、AIM 评分
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究数量: 14个			
效应值及可信区间	MD=64.00%, 95%CI (56.4%, 71.50%)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	STN-DBS可改善异动症的严重程度			

表 71

临床问题6-推荐意见6	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 100 人	苍白球内侧部-脑深部电刺激（Gpi-DBS）术后	苍白球内侧部-脑深部电刺激（Gpi-DBS）术前	UPDRS-32~35 总分下降的患者比例
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	-39.7%			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	GPi-DBS有效改善异动症的严重程度			

表 72

临床问题6-推荐意见6	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 654 人	丘脑底核-脑深部电刺激（STN-DBS）	苍白球内侧部-脑深部电刺激（Gpi-DBS）	UPDRS -IV异动评分
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：6个			
效应值及可信区间	SMD=0.16，95%CI（0.01，0.32）			
证据等级	高质量			
是否升级或降级	不降级			
升级或降级因素	无			
结论	GPi-DBS较 STN-DBS改善异动症的严重程度			

表 73

临床问题6-推荐意见6	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗异动症的方法有哪些	帕金森病患者 652 人	丘脑底核-脑深部电刺激（STN-DBS）	苍白球内侧部-脑深部电刺激（Gpi-DBS）	每日左旋多巴等效剂量
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究数量：6个			
效应值及可信区间	SMD=-0.57 mg，95%CI（-0.74，-0.40）			

证据等级	高质量
是否升级或降级	不降级
升级或降级因素	无
结论	STN-DBS优于GPi-DBS减少每日左旋多巴等效剂量

表 74

临床问题8-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病患者，233 人	抗 PD 药物/抗抑郁药物 (SSRIs、SNRIs) 联合药物舒（疏）肝解郁 胶囊	抗 PD 药物/抗抑郁药物 (SSRIs、SNRIs)	HAMD 评分
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：3个			
效应值及可信区间	MD=-5.31，95%CI（-9.31， -1.50）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不一致性			
结论	舒（疏）肝解郁胶囊降低HAMD评分			

表 75

临床问题8-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病患者，133 人	抗 PD 药物联合止颤汤+ 柴胡加龙骨牡蛎汤	抗 PD 药物+止颤汤	HAMD 评分
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：2个			
效应值及可信区间	MD=-5.34，95%CI（-8.50， -2.19）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不一致性			
结论	止颤汤联合柴胡加龙骨牡蛎汤降低HAMD评分			

表 76

临床问题9-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病患者，276 人	SSRIs+抗 PD 药物或抗 PD 药物联合乌灵胶囊	SSRIs+抗 PD 药物或抗 PD 药物	HAMD 评分
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：4个			
效应值及可信区间	MD=-5.06，95%CI（-7.06，-3.06）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不一致性			
结论	乌灵胶囊可降低HAMD评分			

表 77

临床问题8-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病患者，176 人	SSRIs+抗 PD 药物或经颅磁刺激或抗 PD 药物联合逍遥散	SSRIs+抗 PD 药物或经颅磁刺激或抗 PD 药物	HAMD 评分
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：3个			
效应值及可信区间	MD=-6.38，95%CI（-7.33，-5.42）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	逍遥散可降低HAMD评分			

表 78

临床问题8-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病患者，861 人	柴胡疏肝散联合 SSRIs	SSRIs	HAMD 评分
研究类型及数量	Meta分析，纳入研究个数：11个			
效应值及可信区间	MD=-5.39，95%CI（-7.66，-3.11）			

证据等级	低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险和不一致性
结论	柴胡疏肝散可降低HAMD评分

表 79

临床问题8-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病抑郁患者 48， 981 人	针刺治疗+服用抗帕金森 药物	服用抗帕金森药物	HAMD 评分
研究类型及数量	系统综述研究，纳入研究个数：1个			
效应值及可信区间	SMD=-4.42，95%CI(-6.44， -2.39)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不精确性			
结论	针刺可减少HAMD评分			

表 80

临床问题8-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病焦虑患者 70 人	针刺治疗+服用抗帕金森 药物	假针刺治疗+服用抗帕金森 森药物	HAMA 评分
研究类型及数量	随机临床对照试验，纳入研究个数：1个			
效应值及可信区间	针刺组HAMA评分为10.97±2.90，对照组HAMA评分为18.56 ±3.32，两组比较 $p<0.01$			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不精确性			
结论	针刺可减少HAMA评分			

表 81

临床问题8-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
-------------	---------	---------	---------	---------

中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法?	帕金森病患者 461 人	体育锻炼	未接受运动治疗	抑郁程度
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究个数: 14个			
效应值及可信区间	SMD=-0.60, 95%CI (-0.79, -0.41)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	可尝试针对PD 抑郁、焦虑的运动疗法, 如联合体育锻炼 (如抗阻运动)			

表 82

临床问题8-推荐意见5	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法?	帕金森病患者 33 人	抗阻运动	未接受运动治疗	抑郁程度
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究个数: 1个			
效应值及可信区间	SMD=-1.27, 95%CI (-2.03, -0.52)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	抗阻运动可以改善PD抑郁、焦虑			

表 83

临床问题8-推荐意见5	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法?	帕金森病患者 108 人	体育锻炼>12 周	未接受运动治疗	抑郁程度
研究类型及数量	荟萃分析, 纳入研究个数: 4个			
效应值及可信区间	SMD=-0.68, 95%CI (-1.07, -0.28)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			

结论	体育锻炼>12周可以改善PD抑郁、焦虑
----	---------------------

表 84

临床问题8-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病患者 216 人	体育锻炼频率>4 次/周	未接受运动治疗	抑郁程度
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：4个			
效应值及可信区间	SMD=-0.67，95%CI（-0.94，-0.36）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	体育锻炼频率>4次/周可以改善PD抑郁、焦虑			

表 85

临床问题8-推荐意见5	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗抑郁、焦虑波动有哪些方法？	帕金森病患者 218 人	体育锻炼（每次 60-90 min）	未接受运动治疗	抑郁程度
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：7个			
效应值及可信区间	SMD=-0.65，95%CI（-0.93，-0.37）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	体育锻炼每次60-90 min可以改善PD抑郁、焦虑			

表 86

临床问题9-推荐意见2	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗“关”期疼痛的方法有哪些？	帕金森病患者疼痛患者 103 人	推拿疗法+服用抗帕金森药物	服用抗帕金森药物	VAS 评分

研究类型及数量	系统评价研究，纳入研究个数：11个
效应值及可信区间	推拿组治疗后为 2.70 ± 1.12 ，对照组治疗后为 5.43 ± 1.70 ，（ $P < 0.01$ ）
证据等级	低质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险和不精确性
结论	针刺可减少VAS评分

表 87

临床问题10-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 941 人	乙酰胆碱酯酶抑制剂	安慰剂	MMSE 评分
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：4个			
效应值及可信区间	MD=-1.12，95%CI（-1.64，0.61）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	添加乙酰胆碱酯酶抑制剂可改善认知障碍			

表 88

临床问题10-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 937 人	乙酰胆碱酯酶抑制剂	安慰剂	ADAS-cog 评分
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	SMD=-0.27，95%CI（-0.40，-0.13）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	添加乙酰胆碱酯酶抑制剂可改善认知障碍			

表 89

临床问题10-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 873 人	乙酰胆碱酯酶抑制剂	安慰剂	跌倒事件
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	OR=1.13，95%CI（0.62，2.07）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	胆碱酯酶抑制剂不增加跌倒风险			

表 90

临床问题10-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 896 人	乙酰胆碱酯酶抑制剂	安慰剂	致残
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	SMD=-0.13，95%CI（-0.27，-0.0020）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	胆碱酯酶抑制剂不增加致残风险			

表 91

临床问题10-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 834 人	乙酰胆碱酯酶抑制剂	安慰剂	震颤事件
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：2个			
效应值及可信区间	OR=2.80，95%CI（1.51，5.58）			
证据等级	中等质量			

是否升级或降级	降级
升级或降级因素	偏倚风险
结论	胆碱酯酶抑制剂增加震颤风险

表 92

临床问题10-推荐意见1	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 936 人	乙酰胆碱酯酶抑制剂	安慰剂	药物不良事件
研究类型及数量	系统综述和荟萃分析，纳入研究数量：3个			
效应值及可信区间	OR=1.86，95%CI（1.33，2.60）			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	胆碱酯酶抑制剂增加药物不良事件发生风险			

表 93

临床问题10-推荐意见3	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病认知障碍患者 1378 人	针刺治疗+服用抗帕金森 药物	服用抗帕金森药物	MMSE
研究类型及数量	META分析研究，纳入研究个数：35个			
效应值及可信区间	OR =1.39，95% CI（1.24，1.56）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和不精确性			
结论	针刺可改善认知功能			

表 94

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
--------------	---------	---------	---------	---------

中西医治疗认知障碍波动有哪些方法?	帕金森病患者 805 人	太极拳或气功训练配合 药物治疗	单纯药物治疗	MMSE
研究类型及数量	系统评价、荟萃分析，纳入研究个数：5个			
效应值及可信区间	MD=0.20, 95%CI (-0.02, 0.42)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性、不精确性和发表偏倚			
结论	太极拳或气功训练配合药物治疗可以改善PD患者认知功能			

表 95

临床问题10-推荐意见4	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法?	帕金森病患者 1003 人	太极拳或气功训练配合 药物治疗	单纯药物治疗	MoCA
研究类型及数量	系统评价、荟萃分析，纳入研究个数：15个			
效应值及可信区间	MD=0.82, 95%CI (0.51, 1.14)			
证据等级	极低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不一致性、发表偏倚			
结论	太极拳或气功训练配合药物治疗可以改善PD患者认知功能			

表 96

临床问题10-推荐意见4	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法?	帕金森病患者 96 人	重复经颅磁刺激 (rTMS)	假刺激	认知功能
研究类型及数量	系统分析和荟萃分析，纳入研究个数：7个			
效应值及可信区间	SMD = 0.23, 95%CI (-0.06, 0.51)			
证据等级	中等			
是否升级或降级	降级			

升级或降级因素	不精确性
结论	rTMS不能改善整体认知功能

表 97

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 166 人	重复经颅磁刺激（rTMS）	假刺激	执行功能
研究类型及数量	系统分析和荟萃分析，纳入研究个数：11个			
效应值及可信区间	SMD = 0.25，95%CI（0.04，0.47）			
证据等级	低质量；			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	rTMS可增强PD患者执行功能。			

表 98

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 160 人	高频 rTMS（>1.0Hz）刺激后	高频 rTMS 刺激前	执行功能
研究类型及数量	系统分析和荟萃分析，纳入研究个数：13个			
效应值及可信区间	SMD = 0.23，95%CI（0.01，0.46）；			
证据等级	低质量；			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险和发表偏倚			
结论	选择高频刺激（>1hz）可以改善PD患者执行功能。			

表 99

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 100 人	rTMS 刺激前额叶后	rTMS 刺激前额叶前	执行功能

研究类型及数量	系统分析和荟萃分析，纳入研究个数：9个
效应值及可信区间	SMD = 0.40, 95%CI (0.11, 0.68)
证据等级	中等质量
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	发表偏倚
结论	刺激前额叶能改善PD患者执行功能有效。

表 100

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 77 人	刺激背外侧前额叶皮层	刺激其他脑区	执行功能
研究类型及数量	系统分析和荟萃分析，纳入研究个数：6个			
效应值及可信区间	SMD = 0.36, 95% CI (0.04, 0.68)			
证据等级	中等质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	发表偏倚			
结论	刺激靶点为背外侧前额叶较能有效改善PD患者执行功能。			

表 101

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 145 人	经颅磁刺激（rTMS）短期（1 天）治疗	假刺激	整体认知水平
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：6个			
效应值及可信区间	SMD=-0.15, 95%CI (-0.59, 0.29)			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不精确性			
结论	rTMS短期（1天）治疗不能改善PD患者整体认知水平。			

表 102

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 241 人	经颅磁刺激（rTMS）短期（1 天）治疗	假刺激	执行功能
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：13个			
效应值及可信区间	SMD=0.03，95% CI（-0.21，0.26）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不精确性			
结论	rTMS短期（1天）治疗不能改善PD患者执行功能。			

表 103

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 101 人	经颅磁刺激（rTMS）短期（1 天）治疗	假刺激	注意力与工作记忆
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：8个			
效应值及可信区间	SMD=0.05，95% CI（-0.25，0.35）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险、不精确性			
结论	rTMS短期（1天）治疗不能改善PD患者注意力与工作记忆。			

表 104

临床问题10-推荐意见4	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
中西医治疗认知障碍波动有哪些方法？	帕金森病患者 158 人	经颅磁刺激（rTMS）长期（30 天）	假刺激	整体认知功能
研究类型及数量	荟萃分析，纳入研究个数：6个			
效应值及可信区间	SMD=-0.10，95%CI（-0.44，0.24）			
证据等级	低质量			
是否升级或降级	降级			

升级或降级因素	偏倚风险、不精确性
结论	rTMS长期（30天）不能改善PD患者整体认知功能。

附录 C（资料性）引用的相关标准

1 PD 诊断标准

1.1 临床确诊 PD

- A. 具备核心症状。
- B. 不存在绝对排除标准。
- C. 至少存在 2 条支持标准。
- D. 没有警示征象。

1.2 临床很可能的 PD

- A. 具备核心症状。
- B. 不存在绝对排除标准。
- C. 如果出现警示征象则需要通过支持标准来抵消：如果有 1 条警示征象，必须需要至少 1 条支持标准抵消；如果出现 2 条警示征象，必须需要 2 条支持标准抵消；如果出现 2 条以上警示征象，则诊断不能成立。

1.3 核心症状

运动迟缓，并且至少存在静止性震颤或强直。

1.4 支持标准

- A. 患者对多巴胺能药物的治疗明确且显著有效。
- B. 药物剂量增加时症状显著改善，剂量减少时症状显著加重。以上改变通过客观评分（治疗后 UPDRS-III 评分改善超过 30%）或主观描述（由患者或看护者提供的可靠而显著的病情改变）来确定。
- C. 存在明确且显著的“开”/“关”期波动；并在某种程度上包括可预测的剂末现象。
- D. 出现左旋多巴诱导的异动症。
- E. 临床体检观察到单个肢体的静止性震颤（既往或本次检查）。
- F. 以下辅助检查阳性有助于鉴别 PD 与非典型帕金森综合征：存在嗅觉减退或丧失，或心脏间碘苄胍闪烁显像法显示存在心脏去交感神经支配，或头颅超声显示黑质异常高回声（ $>20\text{mm}^2$ ）。

1.5 排除标准

- A. 存在明确的小脑性共济失调或者小脑性眼动异常。
- B. 出现向下的垂直性核上性凝视麻痹，或者向下的垂直性扫视选择性减慢。
- C. 在发病后 5 年内，患者被诊断为高度可疑的行为变异型额颞叶痴呆或原发性进行性失语。
- D. 发病 3 年后仍局限在下肢的帕金森样症状。
- E. 多巴胺受体阻滞剂或多巴胺耗竭剂治疗诱导的帕金森综合征，其剂量和时程与药物性帕金森综合征一致。
- F. 尽管病情为中等严重程度（即根据 MDS-UPDRS，评定肌强直或运动迟缓的计分大于 2 分），但患者对高剂量（不少于 600mg/d）左旋多巴治疗缺乏显著的治疗应答。
- G. 存在明确的皮层复合感觉丧失（如在主要感觉器官完整的情况下出现皮肤书写觉和实体辨别觉损害）；以及存在明确的肢体观念运动性失用或者进行性失语。
- H. 分子神经影像学检查突触前多巴胺能系统功能正常。
- I. 存在明确可导致帕金森综合征或疑似与患者症状相关的其他疾病，或者基于全面诊断评估，由专业医师判断其可能为其他综合征，而非 PD。

1.6 警示征象

- A. 发病后 5 年内出现快速进展的步态障碍，以至于需要经常使用轮椅。
- B. 运动症状或体征在发病后 5 年内或 5 年以上完全不进展，除非这种病情的稳定与治疗相关。
- C. 发病后 5 年内出现球麻痹症状，表现为严重的发音困难、构音障碍或吞咽困难（需进食较软的食物，或通过鼻胃管、胃造瘘进食）。
- D. 发病后 5 年内出现吸气性呼吸功能障碍，即在白天或夜间出现吸气性喘鸣或者频繁的吸气性叹息。
- E. 发病后 5 年内出现严重的自主神经功能障碍：
 - a. 体位性低血压，即在站起后 3min 内，收缩压下降至少 30 mmHg 或舒张压下降至少 20mmHg，并排除脱水、药物或其他可能解释自主神经功能障碍的疾病。
 - b. 发病后 5 年内出现严重的尿潴留或尿失禁（不包括女性长期存在的低容量压力性尿失禁），且不是简单的功能性尿失禁（如不能及时如厕）。对于男性患者，尿潴留必须不是由前列腺疾病所致，且伴发勃起障碍。
- F. 发病后 3 年内由于平衡损害导致反复（>1 次/年）跌倒。

- G. 发病后 10 年内出现不成比例的颈部前倾或手足挛缩。
- H. 发病后 5 年内不出现任何一种常见的非运动症状，包括睡眠障碍（睡眠维持性失眠、日间过度嗜睡、快动眼睡眠行为障碍）、自主神经功能障碍（便秘、日间尿急、症状性体位性低血压）、嗅觉减退、精神障碍（抑郁、焦虑、幻觉）。
- I. 出现其他原因不能解释的锥体束征。
- J. 起病或病程中表现为双侧对称性的帕金森综合征症状，没有任何侧别优势，且客观体检亦未观察到明显的侧别性。

2 颤拘病

以静止性震颤为主者可拟诊为“颤病”，以肌肉紧张拘痉、运动迟缓为主者可拟诊为“拘病”，二者皆明显者可诊为“颤拘病”。

3 运动并发症

随着疾病进展和药物治疗而出现的临床异常表现，主要类型包括运动波动、异动症，同时伴有非运动症状波动。

4 运动波动

随着疾病的进展以及药物的长期治疗，患者对药物产生波动性反应。

5 “剂末”现象

PD 患者对一剂多巴胺能药物的反应在服用下一剂药物之前会减弱（通常少于 4h），并出现相应的运动（如运动迟缓、震颤、僵硬以及起坐困难等）或非运动症状（如疼痛、感觉异常、抑郁、焦虑、静坐不能以及重复刻板动作等）。再次给药后上述症状明显缓解（有时仅持续 1~2 h）。“剂末”现象中症状的波动与给药周期相关，可以预测。

6 “开”期延迟或无“开”期

中晚期 PD 患者服用原剂量的多巴胺能药物时，出现症状改善启动时间延迟或无症状改善的现象。“开”期延迟或无“开”期症状的波动与给药周期无关，而与药物吸收情况有关，较难预测。

7 “开-关”现象

PD 患者对药物产生不可预测的“开”或“关”反应，表现为在下一次服药之前，会毫无征兆的突发运动功能“关”的症状，患者在“关”时处于严重运动不能，而在“开”时常伴有异动表现。“开-关”现象中症状的波动与给药周期无关，不可预测。

8 “冻结”步态

PD 患者在起步、转弯以及接近目标/即将到达目的地时突然出现某些异常的下肢运动阻滞动作。

9 异动症

PD 患者出现舞蹈样、投掷样和肌张力障碍等刻板重复的不自主运动。多起始于症状严重侧下肢远端，并逐渐影响四肢和躯干。依据其临床表现以及与药物浓度（突触间隙多巴胺浓度）的关系，可分为剂峰异动、“关”期肌张力障碍和双相性异动 3 型。

10 剂峰异动

药物浓度达到高峰时，PD 患者出现头颈部（头部来回摇摆）、躯干和四肢舞蹈样、投掷样以及肌张力障碍等不自主动作，偶可累及呼吸肌。其临床表现模式为帕金森症状-症状改善-异动-症状改善-帕金森症状，异动症状多于服药 30 min 后出现，持续约 1~3 h。

11 “关”期肌张力障碍

药物浓度降至低谷时，PD 患者出现受累严重一侧肢体足趾伸展或屈曲，跖屈曲内收变形，伴明显肌痉挛性疼痛，通常在夜间或清晨发生。

12 双相性异动

药物浓度尚未达到高峰以及药物浓度尚未降至低谷时，PD 患者出现以下肢（下半身）舞蹈样或徐动样为主的不自主运动，会出现刻板重复的奇异步态，继之发展为“关”期肌张力障碍伴足趾疼痛，其临床表现模式为帕金森症状-异动症状-改善-异动症状-帕金森症状的双相特征。异动症状多在服药 15 min 后出现，持续 15 min 左右。

13 非运动症状波动

随病程进展，较多的 NMS 可以呈现类似 MF 的变化，表现为 1 天内某个或数个症状在一定时间内加重或再现。NMSF 较多见于伴发 MF 的 PD 患者，伴随着运动状态的转换（“开”/“关”期），患者呈现某个或多个非运动症状严重程度有或无的变化。

14 神经精神症状波动

较多神经精神症状在运动“关”期中频繁出现，如紧张、退缩、记忆困难、倦怠、濒死感、意志缺失、惊恐发作、攻击行为、羞耻感、木僵等，这些症状在服用抗 PD 药物后进入运动“开”期而逐渐消失；与之相反，兴奋和亢进在运动“开”期出现，运动“关”期逐渐消失。

15 自主神经症状波动

PD 患者出现心血管系统、消化系统、泌尿生殖系统和热调节异常，大多数自主神经症状包括口干、呼吸困难、吞咽困难、排尿困难、便秘、喘鸣、面色苍白、排汗异常、腹痛、下肢水肿等，在下次服药前或处于运动“关”期时频繁出现，症状多在患者服药后进入运动“开”期而逐渐消失。饥饿感则出现在运动“开”期，运动“关”期时逐渐消失。胃部烧灼感、打嗝症状的再现和消失与运动状态无关。

16 感觉症状波动

PD 患者在运动“关”期频繁出现感觉和疼痛症状，如静坐不能、发紧感、刺痛感、弥漫性疼痛、神经痛、烧灼感等，上述症状在下次服药后、患者进入运动“开”期后完全消失。

附录 D（资料性）缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
PD	Parkinson's Disease	帕金森病
MF	Motor Fluctuation	运动波动
FOG	Freezing Of Gait	冻结步态
I-D-I	Parkinsonism-Improvement-Dyskinesia-Pmprovement-Parkinsonism	帕金森症状-症状改善-异动-症状改善-帕金森症状

D-I-D	Parkinsonism-Dyskinesia-Improvement- Dyskinesia-Parkinsonism	帕 金 森 症 状 - 异 动 症 状 - 改 善 - 异 动 症 状 - 帕 金 森 症状
NMSF	Non-Motor Symptoms Fluctuation	非 运 动 症 状 波 动
NMS	Non-Motor Symptom	非 运 动 症 状
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	帕 金 森 病 综 合 评 价 量表
WOQ-9	9-Item Wearing-Off Questionnaire	剂 末 现 象 问 卷 -9
UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale	综 合 异 动 症 量

		表
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale	非 运 动 症 状 量 表
NoMoFA	Non-Motor Fluctuation Assessment	非 运 动 波 动 评 估 量 表
DAs	Dopamine Agonists	多 巴 胺 受 体 激 动剂
MAO-B	Monoamine Oxidase Type B	单 胺 氧 化 酶-B
RCT	Randomized controlled trial	随 机 对 照 试验
MD	Mean Deviation	平 均 差
CI	Confidence Interval	置 信 区间
SUCRA	Surface Under The Cumulative Ranking	累 积 概 率 排 序 图
OR	Odds Ratio	比 值

		比
RR	Relative Risk	相 对 危 险 度
SMD	Standardized Mean Difference	标 准 化 均 数差
WMD	Weighted Mean Difference	加 权 均 数 差
RR	Relative Risk	风 险 比
SAE	Serious Adverse Event	严 重 不 良 事件
ER	Extended Release	缓 释 剂
IR	Immediate Release	速 释 剂
PR	Prolonged Release	缓 释 剂
COMT	Catechol-O-Methyl Transferase	儿 茶 酚 -O- 甲 基 转 移 酶
LCIG	Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel	左 旋 多 巴 / 卡 比

		多 巴 肠 凝 胶
DBS	Deep Brain Stimulation	脑 深 部 电 刺激
STN-DBS	Subthalamic NuCleus Deep Brain Stimulation	丘 脑 底 核 脑 深 部 电 刺激
GPI-DBS	Globus Pallidus internus Deep Brain Stimulation	苍 白 球 内 侧 部 脑 深 部 电 刺激
CSAI	Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion	阿 扑 吗 啡 皮 下 持 续 输 注
FOG-Q	Freezing Of Gait Questionnaire	冻 结 步 态 问 卷
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation	重 复 经 颅 磁 刺 激
M1-LL	Motor Area1-Lower Limb	下 肢

		初 级 运 动 皮 层
SMA	Supplementary Motor Area	运 动 辅 助 区
TUG test	Timed Up and Go test	“起立 - 行 走”计 时 测 试
PPN-DBS	Pedunculopontine NuCleus Deep Brain Stimulation	桥 脚 间 核 脑 深 部 电 刺 激
GFQ	Gait and Falls Questionnaire	跌 倒 问 卷
AIMs	Abnormal Involunteary Movements	异 常 不 自 主 运 动
LED	Levodopa Equivalent Dosage	左 旋 多 巴 等 效 剂 量
GRID-HAM D	GRID-Hamilton Rating Scale for Depression	GRID - 汉 密 尔 顿

		抑 郁 量表
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression	汉 密 尔 顿 抑 郁 量表
HAMA	Hamilton Rating Scale for Anxiety	汉 密 尔 顿 焦 虑 量表
VAS	Visual Analogue Scale	疼 痛 视 觉 模 拟 量表
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	5- 羟 色 胺 再 摄 取 抑 制剂
SNRIs	Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors	5- 羟 色 胺 和 去 甲 肾 上 腺 素 再 摄 取 抑 制 剂
PDQ-39	39-Item Parkinson's Disease Questionnaire	帕 金

		森 病 患 者 生 活 质 量 问 卷 -39
PRI	Pain Rating Index	疼 痛 分 级 指数
PPI	Present Pain Intensity	疼 痛 强 度 评分
MPQ	Mcgill Pain Questionnaire	麦 吉 尔 疼 痛 量 表 问 卷
KPPS	King's Parkinson's Disease Pain Scale	国 王 帕 金 森 病 疼 痛 量表
MMSE	Mini-Mental State Examination	简 易 精 神 状 态 检 查 量表
ADAS-cog	Alzheimer'S Disease Assessment Scale-Cognitive Section	阿 尔 兹 海

		默 病 认 知 量 表
MoCA	Montreal Cognitive Assessment	蒙 特 利 尔 认 知 评 估 量 表

附录 E（资料性）其他

1 补充人员名单

1.1 学术秘书组

万赢（上海交通大学医学院附属新华医院）、吴娜（上海交通大学医学院附属新华医院）、唐莉莉（南京中医药大学附属南京中医院）、罗雪（浙江省中医院）、范靖琪（广州中医药大学第一附属医院）、赖鸿皓（兰州大学公共卫生学院循证社会科学研究中心）

1.2 证据评价组（按姓氏笔划排序）

干静（上海交通大学医学院附属新华医院）、万赢（上海交通大学医学院附属新华医院）、王利娟（南京中医药大学附属南京中医院）、王杰（上海交通大学医学院附属新华医院）、王舒薇（上海交通大学医学院附属新华医院）、卢玮婧（广州中医药大学）、田晨（兰州大学公共卫生学院循证社会科学研究中心）、代德金（南京中医药大学附属南京中医院）、朱晓波（上海交通大学医学院附属新华医院）、刘鑫（广州中医药大学）、陆云飞（南京中医药大学附属南京中医院）、肖仁清（上海交通大学医学院附属新华医院）、严明月（广州中医药大学）、吴娜（上海交通大学医学院附属新华医院）、陈敏丽（广州中医药大学）、罗雪（浙江省中医院）、范靖琪（广州中医药大学）、柳智华（上海交通大学医学院附属新华医院）、赵嘉豪（上海交通大学医学院附属新华医院）、荣璐（上海交通大学医学院附属新华医院）、袁帅（南京中医药大学附属南京中医院）、秦志杰（南京中医药大学附属南京中医院）、钱施艳（浙江中医药大学）、戚辰（上海交通大学医学院附属新华医院）、赖鸿皓（兰州大学公共卫生学院循证社会科学研究中心）

2 GRADE 证据级别与推荐强度评价方法

表 1 GRADE 证据质量分级和证据推荐强度分级

证据等级	说明
A 高质量	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度
B 中等质量	进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度，且可能改变该评估结果
C 低质量	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度，且该评估结果很可能改变

D 极低质量	任何疗效评估结果都很不确定
推荐强度	
1 强推荐	当明确显示干预措施利大于弊或弊大于利时
2 弱推荐	当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时

表 2 影响 GRADE 证据质量降级和升级因素

降级/升级因素	表示方法
可能降低证据质量等级的因素	
1. 研究的局限性	
严重	-1
极其严重	-2
2. 研究结果的不一致	
严重	-1
极其严重	-2
3. 不能确定是否为直接证据	
严重	-1
极其严重	-2
4. 精确度不够或可信区间较宽	
严重	-1
极其严重	-2
5. 存在发表偏倚	
可能	-1
很可能	-2
可能增加证据质量等级的因素	
1. 效应值	
大：2 个或 2 个以上研究的证据一致显示 $RR>2$ 或 $RR<0.5$ ，且几乎无混杂因素	+1
很大：直接证据显示 $RR>5$ 或 $RR<0.2$ ，且不影响其真实性	+2
2. 可能的混杂因素会降低疗效	+1

参考文献

- [1] 帕金森病运动并发症中西医结合诊治专家共识写作组. 帕金森病运动并发症中西医结合诊治专家共识(2020)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2020,27(4):247-252.
- [2] Ruan X, Lin F, Wu D, et al. Comparative Efficacy and Safety of Dopamine Agonists in Advanced Parkinson's Disease With Motor Fluctuations: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. [J]. Front Neurosci, 2021,15:728083(1-14).
- [3] Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease.[J]. Mov Disord, 2011,26(4):587-598.
- [4] Song Z, Zhang J, Xue T, et al. Different Catechol-O-Methyl Transferase Inhibitors in Parkinson's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis.[J]. Front Neurol, 2021,12:707723(1-11).
- [5] 霍青,于亚萍. 中药治疗帕金森病临床疗效的系统评价[J]. 环球中医药,2014,7(1):29-34..
- [6] 周洁,叶青,袁灿兴. 熟地平颤汤治疗帕金森氏病的随机对照研究[J]. 中华中医药学刊,2014,32(6):1395-1397.
- [7] 刘玉涛,许予明,高远,等. 熟地平颤汤联合复方左旋多巴治疗震颤麻痹综合征临床研究[J]. 中医学报,2018,33(4):653-658.
- [8] Li R, He Y, Qin W, et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis.[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2022,36(7):395-404.
- [9] Cosentino C, Baccini M, Putzolu M, Ristori D, Avanzino L, Pelosin E. Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses.[J]. Mov Disord, 2020,35(4):523-536.
- [10] Hvingelby VS, Glud AN, Sørensen JCH, et al. Interventions to improve gait in Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials and network meta-analysis.[J]. J Neurol, 2022,269(8):4068-4079

-
- [11] Lin F, Wu D, Lin C, et al. Pedunculopontine NuCleus Deep Brain Stimulation Improves Gait Disorder in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.[J]. Neurochem Res, 2020,45(4):709-719.
- [12] Pajo AT, Espiritu AI, Jamora RDG. Efficacy and safety of extended-release amantadine in levodopa-induced dyskinesias: a meta-analysis.[J]. Neurodegener Dis Manag, 2019,9(4):205-215.
- [13] 刘佩佩,高月,李晓波,等. 中医药对帕金森病异动症治疗作用的系统评价[J]. 现代医药卫生,2018,34(17):2648-2651.
- [14] Zhang J, Li J, Chen F, et al. STN versus GPi deep brain stimulation for dyskinesia improvement in advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials.[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021,201:106450(1-8).
- [15] 白金娟,田龙,张红利. 疏肝解郁胶囊联合左旋多巴治疗帕金森并发抑郁症患者的临床效果分析[J]. 四川解剖学杂志,2019,27(4):56-57.
- [16] 刘尧斌,纪家镛,叶剑鹏,等. 疏肝解郁胶囊联合帕罗西汀治疗帕金森病伴抑郁的疗效对比研究[J]. 国际精神病学杂志,2017,44(5):819-821,825.
- [17] 姚旭东,刘芳. 疏肝解郁胶囊联合度洛西汀治疗帕金森患者抑郁的临床效果[J]. 中国当代医药,2018,25(2):157-159,171.
- [18] 祖倩,赵明亮,陈文武. 乌灵胶囊对帕金森病伴抑郁状态的临床疗效探析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(26):185-186.
- [19] 叶小斌. 乌灵胶囊联合舍曲林治疗帕金森病合并抑郁状态的疗效观察[J]. 浙江实用医学,2015(3):199-200,216.
- [20] 谢燕,高智玉,王雪花,李小钧. 乌灵胶囊治疗帕金森病伴抑郁的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(11):980-982.
- [21] 刘俊超,孙顺成,张娜. 盐酸文拉法辛缓释片联合乌灵胶囊治疗帕金森病抑郁的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015(19):110-111.
- [22] Feng ST, Wang XL, Wang YT, et al. Efficacy of Traditional Chinese Medicine Combined with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Treatment for Parkinson's Disease with Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis.[J]. Am J Chin Med, 2021,49(3):627-643.

-
- [23] 张凌凌,崔笑玉,张家宁,等. 止颤汤合柴胡加龙骨牡蛎汤治疗帕金森病抑郁的临床观察[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(2):23-26.
- [24] 钱卓磊,李文涛. 止颤汤合柴胡加龙骨牡蛎汤化裁治疗帕金森病合并抑郁的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2016,36(22):5683-5684,5685.
- [25] 谭文澜,张永全,陆晖. 逍遥散治疗帕金森病伴抑郁症临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(8):184-185.
- [26] 刘霞. 逍遥散治疗帕金森病伴抑郁的临床疗效观察[J]. 实用老年医学,2013,27(09):778-780.
- [27] 黄燕苹,梁晖,张益伟,等. 逍遥散合经颅磁刺激治疗帕金森病后抑郁 20 例疗效观察[J]. 福建中医药,2016,47(3):51-52.
- [28] Fan J, Lu W, Tan W, Liu X, et al. Effectiveness of Acupuncture for Anxiety Among Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(9):e2232133(1-12).
- [29] 张秀琳,惠振,王苏雷,等. 加减地黄饮子治疗帕金森病疼痛临床研究[J]. 陕西中医,2021,42(5):620-624.
- [30] 侯宇,马效麟,张婷,于敏. 补肾养肝息风汤对肝肾阴虚型帕金森病患者综合功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2021,23(03):66-68.
- [31] [31] 郑春叶,吕少华,黄强,等. 加味桂枝加葛根汤治疗 帕金森病疼痛 40 例临床观察[J]. 中国民间疗法,2018,26(11):37-38.
- [32] Yu SW, Lin SH, Tsai CC, et al. Acupuncture Effect and Mechanism for Treating Pain in Patients With Parkinson's Disease.[J]. Front Neurol, 2019,10:1114(1-8).
- [33] Miyahara Y, Jitkrisadikul O, Sringean J, Aungkab N, Khongprasert S, Bhidayasiri R. Can therapeutic Thai massage improve upper limb muscle strength in Parkinson's disease? An objective randomized-controlled trial.[J]. J Tradit Complement Med, 2018,8(2):261-266.
- [34] 张慧和,李玮,胡万华,赵娜. 五子衍宗汤治疗肾虚髓减型帕金森病轻度认知功能障碍临床研究[J]. 新中医,2021,53(13):48-52.
- [35] 徐德洲,冯为菊,李玉梅,等. 天麻素对帕金森病合并轻度认知功能损害患者的认知和运动功能影响[J]. 环球中医药,2013(z1):63-64.
- [36] Kuang X, Fan W, Hu J, et al. Acupuncture for post-stroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis.[J]. Acupunct Med, 2021,39(6):577-588.

[37] Wang Y, Zhang Q, Li F, Li Q, Jin Y. Effects of tai chi and Qigong on cognition in neurological disorders: A systematic review and meta-analysis.[J]. *Geriatr Nurs*, 2022,46:166-177.

[38] He PK, Wang LM, Chen JN, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) fails to improve cognition in patients with parkinson's disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials.[J]. *Int J Neurosci*, 2022,132(3):269-282.

[39] Jiang Y, Guo Z, McClure MA, He L, Mu Q. Effect of rTMS on Parkinson's cognitive function: a systematic review and meta-analysis.[J]. *BMC Neurol*, 2020,20(1):377(1-14)