

帕金森病初始药物治疗对患者症状和生活质量的影响

李玉旺 董萌 陈学皎 王敏 李欣 陈蕾

【摘要】 目的 探讨不同初始药物治疗方案对帕金森病患者运动症状、认知功能及生活质量的影响。**方法** 收集 2016 年 1 月至 2022 年 1 月天津市环湖医院收治的 134 例原发性帕金森病患者,按照初始治疗药物分为左旋多巴组(87 例)和非左旋多巴组(47 例)。根据患者用药情况及药物种类计算左旋多巴等效剂量(LED);采用统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)、简易智能状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)和 39 项帕金森病调查表(PDQ-39)评价运动症状、认知功能、生活质量;依据左旋多巴负荷试验前后 UPDRS III 评分计算最大改善率;多因素线性逐步回归分析运动症状、认知功能、生活质量、左旋多巴负荷试验最大改善率与初始药物治疗之间的线性数量关系。**结果** 与非左旋多巴组相比,左旋多巴组患者 MMSE 评分($Z = -3.200, P = 0.001$)、MoCA 评分($Z = -2.736, P = 0.006$)、左旋多巴负荷试验最大改善率($t = -2.411, P = 0.018$)更高,而 PDQ-39 评分更低($t = 2.631, P = 0.010$)。其中左旋多巴负荷试验最大改善率(标准化偏回归系数 = 0.222, $P = 0.008$)、MMSE 评分(标准化偏回归系数 = 0.278, $P = 0.001$)、MoCA 评分(标准化偏回归系数 = 0.241, $P = 0.005$)与左旋多巴初始治疗存在正向线性回归关系,PDQ-39 评分与左旋多巴初始治疗存在负向线性回归关系(标准化偏回归系数 = -0.235, $P = 0.006$),而 UPDRS III 评分与初始治疗无关($P = 0.697$)。**结论** 帕金森病初始治疗药物的选择对运动症状进展无影响,但认知功能和生活质量可从左旋多巴初始治疗中获益。

【关键词】 帕金森病; 左旋多巴; 多巴胺激动剂; 初始治疗(非 MeSH 词)

Impact of initial treatment on future symptoms and quality of life in Parkinson's disease

LI Yu-wang, DONG Meng, CHEN Xue-jiao, WANG Min, LI Xin, CHEN Lei

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin 300350, China

LI Yu-wang and DONG Meng contributed equally to the article

Corresponding author: CHEN Lei (Email: halo1881@163.com)

【Abstract】 Objective To explore the effects of different initial drug treatment on motor symptoms, cognitive function and quality of life in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** Data of 134 PD patients who hospitalized in Tianjin Huanhu Hospital from January 2016 to January 2022 were collected. The patients were divided into levodopa and non-levodopa initial treatment groups basing on their initial therapy. The levodopa equivalent dose (LED) was calculated according to the anti-parkinsonism medications they were taking. The motor symptoms, cognitive function and quality of life were evaluated with Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III), Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Additionally, the maximum improvement rate of the levodopa challenge test was calculated. The association between motor symptoms, cognitive function, quality of life, maximum improvement rate of the levodopa challenge test and initial drug treatment was analyzed by multiple linear stepwise regression. **Results** Compared with non-levodopa group, patients in levodopa group had higher MMSE score ($Z = -3.200, P =$

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.009

基金项目:天津市医学重点学科(专科)建设项目

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

李玉旺与董萌对本文有同等贡献

通讯作者:陈蕾,Email:halo1881@163.com

0.001), MoCA score ($Z = -2.736, P = 0.006$) and the maximum improvement rate of levodopa challenge test ($t = -2.411, P = 0.018$), and lower PDQ-39 score ($t = 2.631, P = 0.010$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that there was a positive linear regression relationship between the maximum improvement rate of the levodopa challenge test (standardized partial regression coefficient = 0.222, $P = 0.008$), MMSE score (standardized partial regression coefficient = 0.278, $P = 0.001$), MoCA score (standardized partial regression coefficient = 0.241, $P = 0.005$) and the initial treatment of levodopa, and there was a negative linear regression relationship between PDQ-39 score and the initial treatment of levodopa (standardized partial regression coefficient = -0.235, $P = 0.006$). There was no significant association between initial treatment and UPDRS III score ($P = 0.697$). **Conclusions** The initial treatment has no different influence on motor symptom progress in patients with PD, however, patients may have more benefits in cognitive function and quality of life from levodopa initial therapy.

【Key words】 Parkinson disease; Levodopa; Dopamine agonists; Initial treatment (not in *MeSH*)
This study was supported by Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project.

Conflicts of interest: none declared

帕金森病是临床常见的运动障碍性疾病,在老年人群中是仅次于阿尔茨海默病的高发性神经系统变性疾病。目前针对帕金森病的研究主要关注于左旋多巴、单胺氧化酶 B(MAO-B)抑制药、多巴胺受体激动药等临床常用药物的疗效和不良反应,但关于初始治疗药物的选择对疾病进展的影响鲜有报道,且尚无明确结论。基于此,本研究拟就不同初始药物治疗方案对帕金森病患者运动症状、认知功能及生活质量产生的影响进行初步分析,以为帕金森病的初始治疗提供思路。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)帕金森病的诊断符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[1]中临床确定的(definite)和很可能的(probable)标准。(2)均年龄 ≥ 18 岁。(3)正在接受抗帕金森病药物治疗。(4)临床资料完整。

2. 排除标准 (1)头部 CT 和(或)MRI 证实存在急性脑血管病、占位性病变或感染性病变等。(2)其他原因引起的帕金森综合征^[2],如多系统萎缩(MSA)^[3]、进行性核上性麻痹(PSP)^[4]等。

3. 一般资料 收集 2016 年 1 月至 2022 年 1 月于天津市环湖医院住院或门诊治疗的原发性帕金森病患者共 134 例,其中,男性 65 例,女性 69 例;年龄 39~84 岁,中位年龄为 67(61, 72)岁;发病年龄 33~79 岁,平均(58.25 ± 9.03)岁;病程 0.25~30.00 年,中位值 7(5, 10)年;以震颤发病者 87 例,非震颤发病 47 例;发病至启动药物治疗时间为 0.25~10.00 年,中位值 2.50(2.00, 4.00)年。根据患者初始治疗药物

类型分为左旋多巴治疗组(左旋多巴组, 87 例)和非左旋多巴治疗组(非左旋多巴组, 47 例),两组一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1),均衡可比。

二、研究方法

1. 左旋多巴等效剂量的计算 根据患者接受评估时所用药物种类计算左旋多巴等效剂量(LED), 计算公式为: $LED(\text{mg/d}) = \text{复方左旋多巴标准片}(\text{mg/d}) \times 1 + \text{左旋多巴控释片}(\text{mg/d}) \times 0.75 + \text{甲磺酸溴隐亭片}(\text{mg/d}) \times 10 + [\text{左旋多巴标准片}(\text{mg/d}) \times 1 + \text{左旋多巴控释片}(\text{mg/d}) \times 0.75] \times 0.33$ (若同时服用恩他卡朋) + 吡贝地尔缓释片(mg/d) $\times 1 + \text{盐酸普拉克索片}(\text{mg/d}) \times 100 + \text{盐酸司来吉兰片}(\text{mg/d}) \times 10 + \text{雷沙吉兰}(\text{mg/d}) \times 100 + \text{金刚烷胺}(\text{mg/d}) \times 1 + \text{罗匹尼罗}(\text{mg/d}) \times 20 + \text{苯海索}(\text{mg/d}) \times 0$ 。

2. 症状与生活质量评估 (1)运动症状:采用统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)评估运动症状,包括语言、面部表情、肌强直、静止性震颤、姿势平衡状态等共 33 项,每项评分以严重程度或频率(0~4 分)表示,总评分为 132,评分越高,运动症状越严重。(2)智力及认知功能:采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)^[5]评估认知功能,MMSE 量表包括定向力(10 分)、即刻记忆(3 分)、注意力及计算力(5 分)、延迟回忆(3 分)、语言能力(9 分)5 个方面共 30 项内容,每项评分以正确(1 分)或错误(0 分)表示,总评分 30,评分越低,认知功能越差。MoCA 量表包括视空间与执行功能(5 分)、命名(3 分)、注意力(6 分)、语言能力(3 分)、抽象能力(2 分)、延迟回忆(5 分)和定向力(6 分),每项评分以正确(1 分)或错误(0 分)

表 1 左旋多巴组与非左旋多巴组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general information between levodopa group and non-levodopa group

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	发病年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	发病形式[例(%)]		启动治疗时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]
		男性	女性				震颤	非震颤	
非左旋多巴组	47	25(53.19)	22(46.81)	68.00(64.00, 72.00)	58.60 ± 9.11	8.00(5.00, 10.00)	34(72.34)	13(27.66)	2.50(2.00, 4.00)
左旋多巴组	87	40(45.98)	47(54.02)	66.00(60.00, 71.00)	58.06 ± 9.03	6.00(5.00, 10.00)	53(60.92)	34(39.08)	2.25(1.50, 4.00)
统计量值		0.636		-1.340	0.332	-1.472	1.748		-1.014
P 值		0.425		0.180	0.741	0.141	0.186		0.310

χ^2 test for comparison of sex and onset form, two-independent-sample t test for comparison of onset age, and Mann-Whitney U test for comparison of others, 性别、发病形式的比较采用 χ^2 检验, 发病年龄的比较采用两独立样本的 t 检验, 其余项目的比较采用 Mann-Whitney U 检验

表示, 总评分为 30, 评分越低, 认知功能越差。(3) 生活质量: 采用 39 项帕金森病调查表 (PDQ-39) [6-8] 评估生活质量, 包括身体活动、日常行为、精神健康、疾病屈辱感、社会支持、认知、交流、身体不适共 8 个方面 39 项内容, 每项评分以项目发生频率 (0~4 分) 表示, 总评分为 156, 评分越高, 生活质量越差。上述所有量表评分均为左旋多巴负荷试验给药之前的基线期评分。

3. 左旋多巴负荷试验及其最大改善率 于左旋多巴负荷试验开始前 72 h 停用多巴胺受体激动药, 试验开始前 12 h 停用复方左旋多巴制剂及其他抗帕金森病药物。试验用药为复方左旋多巴标准片剂, 服用剂量为日常剂量的 1.50 倍, 服药前于空腹状态下先行 UPDRS III 量表评估, 作为基线期评分, 然后予多潘立酮 10 mg 口服, 30 min 后服用复方左旋多巴标准片, 随后每 30 分钟进行 1 次 UPDRS III 量表评估, 直至服药后 4 h。依据患者基线期 UPDRS III 评分及左旋多巴负荷试验后 UPDRS III 评分计算最大改善率 [最大改善率 (%) = (基线评分 - 服药后最低评分) / 基线评分 × 100%]。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理与分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验验证数据是否符合正态分布, 呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行两独立样本的 t 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。帕金森病患者运动症状、认知功能、生活质量、左旋多巴负荷试验最大改善率与初始药物治疗之间的线性数量关系的验证采用多因素线性逐步回归分析, 根据既往文献报道, 将患者年龄、病程、启动治疗时间、左旋多巴等效剂量、发病形式带入线性回

归方程 [9] ($\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本研究 134 例患者 LED 为 50~1900 mg/d, 中位值 525.00 (350.00, 763.63) mg/d, 左旋多巴组中位值为 550 (350, 770) mg/d, 非左旋多巴组为 450 (350, 750) mg/d, 两组差异无统计学意义 ($Z = -0.744, P = 0.457$)。

与非左旋多巴组相比, 左旋多巴组 MMSE 评分 ($P = 0.001$) 和 MoCA 评分 ($P = 0.006$) 较高、PDQ-39 评分较低 ($P = 0.010$), 而 UPDRS III 评分两组差异无统计学意义 ($P = 0.354$), 提示初始治疗药物为左旋多巴的帕金森病患者认知功能和生活质量改善优于非左旋多巴组, 但是对运动功能的影响二者无明显差异。左旋多巴组患者左旋多巴负荷试验最大改善率优于非左旋多巴组 ($P = 0.018$), 提示采用左旋多巴作为初始治疗药物的患者症状改善更明显 (表 2)。

多因素线性逐步回归分析显示, 左旋多巴负荷试验最大改善率 (标准化偏回归系数 = 0.222, $P = 0.009$)、MMSE 评分 (标准化偏回归系数 = 0.278, $P = 0.001$)、MoCA 评分 (标准化偏回归系数 = 0.241, $P = 0.005$) 与左旋多巴初始治疗存在正向线性回归关系, PDQ-39 评分与左旋多巴初始治疗呈负向线性回归关系 (标准化偏回归系数 = -0.235, $P = 0.006$); 而 UPDRS III 评分与左旋多巴初始治疗不存在线性回归关系 ($P = 0.697$, 表 3)。

讨 论

不同初始药物治疗方案可能对帕金森病患者

表 2 左旋多巴组与非左旋多巴组患者各项评价指标的比较

Table 2. Comparison of clinical parameters between levodopa group and non-levodopa group

组别	例数	UPDRS III ($\bar{x} \pm s$, 评分)	最大改善率 ($\bar{x} \pm s$, %)	MMSE [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	MoCA [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	PDQ-39 ($\bar{x} \pm s$, 评分)
非左旋多巴组	47	46.77 ± 16.75	37.81 ± 18.66	24.00(21.00, 27.00)	21.00(17.00, 26.00)	47.02 ± 27.24
左旋多巴组	87	44.06 ± 15.69	42.25 ± 13.55	28.00(24.00, 29.00)	25.00(20.00, 28.00)	34.77 ± 22.65
<i>t</i> 或 <i>Z</i> 值		0.931	-2.411	-3.200	-2.736	2.631
<i>P</i> 值		0.354	0.018	0.001	0.006	0.010

Mann-Whitney *U* test for comparison of MMSE and MoCA, and two-independent-sample *t* test for comparison of others, MMSE 和 MoCA 评分的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 其余指标的比较行两独立样本的 *t* 检验。UPDRS III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, 统一帕金森病评价量表第三部分; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; PDQ-39, 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire, 39 项帕金森病调查表

表 3 药物初始治疗与临床评估的多因素逐步线性回归分析

Table 3. Multiple stepwise linear regression analysis of initial treatment and clinical assessment outcomes

变量	回归系数	SE	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	标准化偏回归系数
UPDRS III	-0.033	0.084	-0.391	0.697	-0.034
最大改善率	7.358	2.739	2.686	0.008	0.222
MMSE	2.412	0.725	3.325	0.001	0.278
MoCA	2.791	0.978	2.853	0.005	0.241
PDQ-39	-12.251	4.407	-2.780	0.006	-0.235

UPDRS III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, 统一帕金森病评价量表第三部分; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; PDQ-39, 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire, 39 项帕金森病调查表

的运动症状、非运动症状和生活质量造成不同影响。本研究共纳入 134 例帕金森病患者, 其中 64.93% (87/134) 以左旋多巴作为初始治疗药物, 原因是该药较少受到患者发病年龄和认知功能的制约^[10], 并可在短期内迅速改善早期帕金森病运动症状, 故临床广泛应用于帕金森病的初始治疗。

随机对照临床试验结果显示, 左旋多巴组患者总体 UPDRS 评分即生活质量改善程度明显优于普拉克索组 (9.2 分对 4.5 分, $P < 0.001$)^[11], 而且因不良事件停药的比例亦较低, 二者相比, 非左旋多巴组约为左旋多巴组的 3 倍 (43.7% 对 15.8%, $P < 0.0001$)^[12]; 但是左旋多巴组患者随访期间运动并发症风险明显增加且组间差异具有统计学意义 (28% 对 51%, $P < 0.001$)^[11]。本研究初始治疗药物为左旋多巴的患者在认知功能和生活质量方面的获益更大、对左旋多巴的反应更佳, 与既往研究结果一致。

本研究未发现不同初始治疗药物对帕金森病

患者运动症状产生的影响存在差异, 与既往研究结果相一致^[13]。究其原因可能为: 无论抗帕金森病药物机制和作用靶点如何, 大多数药物都是通过多巴胺能系统发挥作用, 这种长期刺激对多巴胺能系统的修饰作用基本相似; 且随着病情进展, 以非左旋多巴作为初始治疗药物的患者后期可能也需添加左旋多巴, 因此无论选择哪一类药物作为初始治疗药物对患者运动功能均无明显影响。但 PD MED (The Present Parkinson Disease Medication) 研究发现, 初始治疗药物为左旋多巴的患者 3 年后运动症状改善较非左旋多巴组增加 1.8 分 (95%CI: 0.500 ~ 3.000, $P = 0.005$), 但在后续的随访中 (7 年) 则无更多获益^[14]。

本研究显示, 与非左旋多巴组相比, 以左旋多巴作为初始治疗药物的帕金森病患者在认知功能方面有更大获益。因本研究非左旋多巴组中大多数患者初始治疗药物为多巴胺受体激动药, 与左旋多巴组相比, 多巴胺受体激动药可使认知功能障碍的发生风险增加^[15]。PD MED 研究中, 左旋多巴组与非左旋多巴组 7 年随访痴呆发生率虽未达到统计学差异 ($P = 0.140$), 但左旋多巴组痴呆发生风险比 (*HR*) 仅为 0.81 (95%CI: 0.610 ~ 1.080)^[14], 提示接受左旋多巴作为初始治疗药物的帕金森病患者并未因此而使痴呆发生风险增加。

目前, 针对初始药物是否能够提高帕金森病患者生活质量的研究尚无统一结论。一般认为, 无论以左旋多巴或非左旋多巴作为初始治疗药物, 对患者生活质量的改善作用均无明显差异^[10]; 但一项前瞻性研究显示, 相比于 MAO-B 抑制药或多巴胺受体激动药, 以左旋多巴作为初始治疗药物的帕金森病患者服药后 3 年生活质量更佳 (95%CI: 0.300 ~

1.700, $P = 0.008$)^[14],但随着观察时间的延长不同药物治疗组之间的生活质量并无明显差异($P = 0.800$),推测可能与左旋多巴疗效强于非左旋多巴类药物有关,前者可以更好地控制临床症状,从而改善生活质量,但大剂量左旋多巴长期应用可使运动并发症风险增加。本研究左旋多巴组患者的 LED 中位值高于非左旋多巴组,虽未达到统计学意义,但仍提示左旋多巴组较好的生活质量可能源自较高的药物等效剂量。

本研究尚存在以下局限性:(1)两组病例未进行严格配对,且样本量较小。(2)属于回顾性研究,缺乏患者临床症状和生活质量的基线数据,虽然从两组发病年龄和发病形式推断患者基线资料无统计学差异,但仍影响结果的可靠性。(3)入组病例均非初诊病例,尽管病程和年龄均衡可比,但不排除有些患者疾病进展快或启动药物治疗时已存在认知功能差异,故不能单纯归于初始药物的影响,存在研究设计偏倚。(4)仅关注初始治疗药物对患者认知功能的影响,而未对其他非运动症状进行分析。鉴于上述缺陷,本研究所得结论仅是一种探索性结论,关于初始药物治疗方案对于患者远期症状的影响有待进一步观察。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee, Neurology Branch, Chinese Medical Doctor Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2016, 49:268-271.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会.中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J].中华神经科杂志,2016,49:268-271.]
- [2] Jankovic J. Parkinsonism - plus syndromes [J]. Mov Disord, 1989, 4 Suppl 1:S95-119.
- [3] Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy[J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 149: 137-192.
- [4] Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy: advances in diagnosis and management[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 73:105-116.
- [5] Hendershott TR, Zhu D, Llanes S, Zabetian CP, Quinn J, Edwards KL, Leverenz JB, Montine T, Cholerton B, Poston KL. Comparative sensitivity of the MoCA and Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2019, 34: 285-291.
- [6] Neff C, Wang MC, Martel H. Using the PDQ-39 in routine care for Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 53:105-107.
- [7] Suratos CTR, Saranza GRM, Sumalapao DEP, Jamora RDG. Quality of life and Parkinson's disease: philippine translation and validation of the Parkinson's disease questionnaire [J]. J Clin Neurosci, 2018, 54:156-160.
- [8] Galeoto G, Colalelli F, Massai P, Berardi A, Tofani M, Pierantozzi M, Servadio A, Fabbri A, Fabbri G. Quality of life in Parkinson's disease: Italian validation of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39-IT)[J]. Neurol Sci, 2018, 39: 1903-1909.
- [9] Te Groen M, Bloem BR, Wu SS, Post B; Parkinson's Foundation Quality Improvement Initiative investigators. Better quality of life and less caregiver strain in young - onset Parkinson's disease: a multicentre retrospective cohort study [J]. J Neurol, 2021, 268:1102-1109.
- [10] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee, Neurology Branch, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (fourth edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2020, 53:973-986.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南(第四版)[J].中华神经科杂志,2020,53:973-986.]
- [11] Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2000, 284:1931-1938.
- [12] Xie CL, Zhang YY, Wang XD, Chen J, Chen YH, Pa JL, Lin SY, Lin HZ, Wang WW. Levodopa alone compared with levodopa - sparing therapy as initial treatment for Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2015, 36:1319-1329.
- [13] Rakshi JS, Pavese N, Uema T, Ito K, Morrish PK, Bailey DL, Brooks DJ. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: an ¹⁸F-dopa PET study [J]. J Neural Transm (Vienna), 2002, 109:1433-1443.
- [14] Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke CE; PD Med Collaborative Group. Long - term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open - label, pragmatic randomised trial [J]. Lancet, 2014, 384:1196-1205.
- [15] Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (2):CD006564.

(收稿日期:2022-04-21)

(本文编辑:袁云)