

文章编号:1003-2754(2019)11-0964-05



# 进展期帕金森病的识别与治疗策略

池洁珊, 张玉虎

**摘要:** 帕金森病是一种常见的神经退行性疾病,呈慢性进展性病程。随着疾病进展及口服治疗时间的延长,帕金森病并发症的出现使临床诊治变得棘手。为了对帕金森病患者进行有效的长期治疗和管理,国际专家们对帕金森病进行新的分期,提出进展期帕金森病的概念,并针对进展期帕金森病的特点,研发出新剂型的药物治疗方式和装置辅助治疗手段。本文就进展期帕金森病的有效识别和治疗策略做一评述。

**关键词:** 进展期帕金森病; 新剂型药物治疗; 装置辅助治疗

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

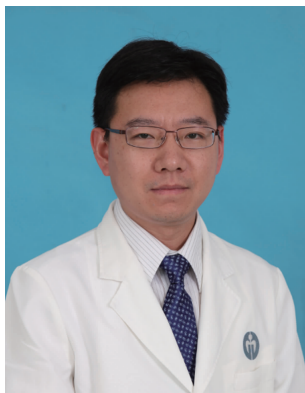
开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Identification and Treatment Strategies of Advanced Parkinson's Disease** CHI Jieshan, ZHANG Yuhu. (Department of Neurology, Guangdong Neuroscience Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease with a chronic progressive disease. As the disease progresses and the time of oral treatment prolongs, the emergence of complications of PD makes diagnosis and treatment become trickier. In order to effectively treat and manage PD patients, international experts have carried out a new staging of PD, proposed the concept of advanced PD, and developed the drug therapy with new dosage forms and device-aided therapies according to the characteristics of advanced PD. In this article, we review the effective identification and treatment strategies for advanced PD.

**Key words:** Advanced Parkinson's disease; Drug therapy with new dosage form; Device-aided therapy



**专家简介:** 张玉虎,主任医师,广东省人民医院(广东省医学科学院)副主任、副所长。擅长专业:帕金森病及运动障碍。2010年获国际运动障碍学会(MDS)资助,参加了第十四届国际帕金森病及运动障碍疾病大会;在 Hum Mol Genet, Mov Disord, Neurobiol Aging, Parkinsonism Relat Disord, Alzheimers Res Ther 等 SCI 收录杂志和中文核心期刊杂志发表论文 100 余篇,参编著作 5 部;入选广东省首批杰出青年医学人才;获广东省科技进步二等奖 1 项;2017 年获中国杰出神经内科医师—青年医师奖;获“羊城好医生”称号,入选广东医院最强科室之实力中青年医生榜。

主要学术任职:中国医师协会神经内科医师分会青年委员会副主委;中华医学会神经病学分会神经遗传学组委员;中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组秘书;广东省医师协会神经内科医师分会常委;广东省医学学会神经病学分会委员兼生化与遗传学组副组长等。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病。在运动表型出现之前,患者可先出现嗅觉减退或丧失、快动眼睡眠行为障碍、便秘、焦虑抑郁等非运动症状,此阶段被称为前驱期,可维持数年甚至长达 10 y 之久。患者一旦出现运动迟缓、肌强直、静止性震颤等运动症状,即进入临床期。对于临床早期的 PD 患者可通过多巴胺能药物有效控制运动症状,以维持疾病处于相对稳定状态,亦称为“蜜月期”。随着疾病的进展,患者逐渐出现并发症,包括剂末现象、“开-关”现象、异动症等运动并发症,以及步态及平衡障碍、轴性肌张力障碍、吞咽困难等;同时伴发认知障碍、精神症状、睡眠-觉醒调节障碍等非运动并发症。临床上,PD 患者一般在运动表型出现的 4~5 y 后出现运动并发症;病理研究亦发现,患者在发病 4~5 y 后,黑质多

收稿日期:2019-09-11;修订日期:2019-10-20

基金项目:广东省自然科学基金重点项目(No. 2017B030311015);广州市民生科技攻关计划项目(No. 201803010085);高水平医院建设项目(No. DFJH201907)

作者单位:[广东省人民医院(广东省医学科学院)神经科,广东省神经科学研究所,广东 广州 510080]

通讯作者:张玉虎, E-mail: yhzhangsd@126.com

巴胺能神经元脱失严重,临床症状越发难以控制,与临床表型是相符合的。英国帕金森病专家 Schapira 指出,PD 患者自确诊后平均期望寿命长达 17 y,这一事实足以强调制定长期治疗策略的必要性,并且应在疾病早期进行制定<sup>[1]</sup>。

### 1 进展期 PD 的识别

目前临床上多采用 Hoehn and Yahr (H&Y) 分级量表对 PD 进行分期,其中 1~2.5 级为疾病早期,而 3~5 级则为疾病中晚期。但是传统的 H&Y 分级忽略了 PD 的运动并发症及非运动症状这两个关键因素。随着疾病进展和药物治疗时间的延长,患者所出现的运动过少或运动过多现象,即为 PD 的运动并发症,主要包括症状波动和异动症两大类。由于多巴胺能药物持续时间缩短所致的“剂末”现象,或药物起效延迟所致的“开”期延迟,甚至无反应所致的无“开”期,均称为症状波动;而各种发生在左旋多巴直接作用下的不自主运动,即为异动症,包括多动、摇头、怪脸、唇舌异动,特别是肢体、颈部及躯干的舞蹈样动作和肌张力障碍。症状波动和异动症所造成的残疾有时比 PD 本身的运动症状更为严重。运动并发症的出现,特别是不可预测的“关”期和剂末波动,显著降低了进展期 PD 患者的生活能力和生活质量<sup>[2]</sup>。Politis 等人通过 265 例 PD 患者(早期 92 例,进展期 173 例)对过去 6 m 中最困扰的 3 个症状进行排序,从而进一步了解疾病对患者生活质量的影响,结果发现病程 $\geq 6$  y 的 PD 患者认为药物疗效波动所致的症状波动和异动症是最困扰患者生活能力和生活质量的 PD 症状,而情绪问题和睡眠问题紧随运动并发症之后<sup>[3]</sup>。

由于目前 PD 的临床分期缺乏统一的定义,导致 PD 的长期治疗及有效管理面临困难,许多处于进展阶段的 PD 患者无法得到有效的管理和治疗。因此,进展期 PD 概念的提出以及其有效的识别和管理策略显得尤为重要。2018 年,Antonini 等组织 10 多位来自不同国家、具有丰富 PD 治疗经验的运动障碍专家组成专家小组,采用 Delphi-panel 法(即专家调查法)对进展期 PD 的关键指标进行评价<sup>[4]</sup>,经过多次反复的评估,最终确定 15 项最可疑的指标,主要包括 3 个方面:(1)运动症状:①中度的症状波动;②1 d 中至少有 2 h 出现令人困扰的“关”期症状;③1 d 中至少有 1 h 出现令人困扰的异动症;④中度严重程度的异动症;⑤出现吞咽困难;⑥每日口服左旋多巴次数超过 5 次。(2)非运动症状:①

轻度痴呆;②非一过性的幻觉;③中度精神症状;④非运动症状波动;⑤中度的夜间睡眠障碍。(3)功能障碍:①尽管已接受最佳治疗方案,仍出现反复跌倒(超过 1 次);②至少在某些时候需要借助他人日常生活方面的帮助;③大部分时间无法完成复杂的动作/任务;④中度程度的运动损伤。其中关于症状的严重程度定义为:临床可检测到但不干扰日常生活(对患者来说最简单的麻烦或根本没有麻烦)为轻度;临床可检测到并影响日常生活,对患者造成困扰为中度;临床可检测到并显著影响日常生活,对患者造成严重困扰为重度。若 PD 患者存在以上 15 项指标中的任何一项,则可被认为是进展期 PD,需要进一步至专科门诊或专业医疗机构进行疾病评估,以选择更优的药物治疗方案或通过装置辅助治疗,以尽早预防和减少运动并发症的出现。

### 2 进展期 PD 的治疗策略

2.1 单纯药物治疗策略 在生理状态下,纹状体多巴胺受体接受持续性而非脉冲样刺激;而随着疾病进展,黑质多巴胺能神经元的丢失增多,多巴胺的合成、储存、释放减少,从而导致其生理缓冲能力丧失,使得黑质多巴胺浓度明显更加依赖于血浆左旋多巴水平。而常规口服左旋多巴半衰期短,对多巴胺受体产生脉冲式刺激,长期治疗导致突触后多巴胺受体改变,引起 GABA 能传出神经的谷氨酸受体上调,导致异动症和严重症状波动。另外,左旋多巴代谢过程中产生的自由基等可能对黑质纹状体神经元产生毒性作用,损伤黑质纹状体纤维束,进一步增加异动症的发生。研究发现,PD 患者早期左旋多巴剂量越大(大于 600 mg/d),接受左旋多巴治疗时间越长,越容易出现运动并发症<sup>[5,6]</sup>。此外,起病年龄越早,病程越长,症状越严重,发生运动并发症的风险越高<sup>[7,8]</sup>。因此,减少左旋多巴剂量、使用长半衰期的药物提供持续的多巴胺能刺激有助于及早预防和减少运动并发症的发生。

作用时间长的多巴胺能药物或者改进多巴胺能药物的给药模式,可从理论上提供持续的多巴胺能刺激(continuous dopaminergic stimulation, CDS),其核心概念即是优化多巴胺能的药物代谢动力学<sup>[9]</sup>。采用持续性给药方式(continuous drug delivery, CDD)可模拟健康脑内多巴胺释放的生理模式,从而实现持续的多巴胺能刺激。胃排空延迟等胃肠功能障碍是 PD 的非运动症状之一;并且在疾病进展期表现更加明显,使得其对口服抗帕金森病药物的吸

收变得不可预测,导致血浆药物浓度出现不规律的波动。尽管缓释剂型能使药物作用时间延长,相比于常规剂型具有一定的优势,但仍然无法克服胃肠功能障碍的影响,因此 PD 的持续给药模式更多的注重于非口服治疗策略,在传统抗 PD 药物的基础上改变吸收途径,从而维持血浆药物浓度的稳定。

罗替高汀是一种多巴胺受体激动剂,透皮罗替高汀贴剂已有 15 y 的临床应用经验,是目前使用最为广泛的一种透皮疗法。透皮吸收的罗替高汀可维持全天 24 h 稳定的血浆药物浓度<sup>[10]</sup>,对运动症状和非运动症状均有显著的改善作用。RECOVER 研究评估了罗替高汀对 PD 患者睡眠障碍的影响,结果显示,与安慰剂相比,罗替高汀对于睡眠障碍具有明显的改善作用<sup>[11]</sup>。RECOVER 研究还分析了 PD 患者的疼痛症状,发现罗替高汀对所有的 PD 疼痛类型均是有益的<sup>[12,13]</sup>。透皮罗替高汀贴剂可能通过持续性的作用,夜间和清晨亦可获得稳定的血浆浓度,使得“关”期时间大大缩短,从而改善夜间睡眠状况、缓解或减少疼痛的发生。

此外,左旋多巴作为 PD 最有效的药物,其速效剂型能快速起效,主要用于迅速缓解最困扰进展期 PD 患者的“关”期症状。新型的左旋多巴口服吸入制剂和舌下薄膜剂型已被证实能快速起效,缓解症状,用于“关”期的紧急治疗。舌下薄膜剂型 (APL-130277) 已完成临床二期试验,在 19 例 PD 患者中有 15 例 (78.9%) 在 30 min 内由“关”期转变为“开”期<sup>[14]</sup>。左旋多巴口服吸入制剂 (CVT-301) 的临床三期试验结果证实 CVT-301 在 30 min 内能显著改善 PD 患者的“关”期症状<sup>[15]</sup>。

2.2 装置辅助治疗策略 随着病程的延长,口服抗帕金森药物的疗效减退是不可以避免的,随之出现的症状波动及运动障碍给患者生活带来极大的困扰,严重影响生活质量。在这种情况下,可以采用装置辅助的方案进行治疗优化,其中基于药理作用且以提供 CDS 为核心的有持续性输注左旋多巴-卡比多巴肠道凝胶 (levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG) 和持续皮下输注阿扑吗啡 (continuous subcutaneous apomorphine Infusion, CSAI); 而基于手术治疗的有脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 和核磁共振引导聚焦超声 (MR-guided focused ultrasound, MRgFUS)。没有证据显示 DBS、LCIG、CSAI 或 MRgFUS 能延缓潜在的神经退行性病变过程,因此早期识别进展期 PD 患者,对于适应证范围

内的患者选择合适的治疗手段,能有效提升患者的生活质量。

2.2.1 持续性输注左旋多巴-卡比多巴肠道凝胶 (LCIG) 左旋多巴-卡比多巴肠道凝胶又称为卡比多巴-左旋多巴肠内悬浮液,内含有左旋多巴和卡比多巴比值为 4: 1 (20 mg/ml 的左旋多巴和 4.63 mg/ml 的卡比多巴),1 份凝胶相当于口服剂型的 100 片左旋多巴和 25 片卡比多巴。左旋多巴是抗帕金森病最有效的药物;而卡比多巴是较强的外周多巴脱羧酶抑制剂,不易透过血脑屏障,单用无效,与左旋多巴合用可抑制外周多巴脱羧酶的活性,减少多巴胺在外周组织的生成,减轻其外周不良反应,同时使进入中枢的左旋多巴增多,提高脑内多巴胺的浓度,增强左旋多巴的疗效。LCIG 通过经皮内镜下胃空肠造口术将 PEG-J 管置入近端小肠,外连接便携式微量泵将悬液直接输注至小肠进行吸收,从而避免与胃排空延迟或其他胃肠功能障碍相关的问题,同时还可以通过微量泵进行更精细的剂量调整,提供持续而稳定的多巴胺能刺激,从而减轻 PD 运动并发症的出现<sup>[16]</sup>。研究发现,LCIG 对于进展期 PD “关”期的缩短甚至可持续长达可 9 y<sup>[17]</sup>。LCIG 对于 PD 的非运动症状 (包括睡眠障碍、疲劳、认知功能、植物神经功能) 和日常生活能力亦有改善作用<sup>[18,19]</sup>。LCIG 的不良反应较为常见,与手术相关的主要包括伤口感染、腹痛、胃反流及误吸<sup>[20]</sup>;另一方面,置入仪器的问题主要包括设备故障、管道闭塞和设备错位,这些设备相关的问题随着时间的推移而减少,仅有 1 位需要置换 PEG-J 管<sup>[21]</sup>。其他可能出现的不良反应有体重下降、冲动控制障碍、抑郁等。

2.2.2 持续皮下注射阿扑吗啡 (CSAI) 阿扑吗啡是一种 D1/D2 受体激动剂,其口服制剂早在 1950 年就已开始用于 PD 治疗,直到 20 世纪 90 年代,皮下输注的剂型用于严重症状波动的治疗,特别是对“关”期的改善作用。CSAI 通过电池驱动的微型输液泵与细管及皮下针头相连,可供持续性药物输注。CSAI 每日输注量主要分为 3 个亚剂量:晨起剂量,维持剂量和额外推注剂量。通过个体化调整后,大多数患者的维持剂量最终为 4~7 mg/h<sup>[22]</sup>。一项多中心前瞻性双盲随机对照 TOLEDO 试验发现,CSAI 治疗 12 w 后,“关期”明显缩短近 2 h,显著优于安慰剂 (2.47 vs 0.58,  $P = 0.0025$ ),并且可以大大减少口服 PD 药物的剂量和服药次数 ( $P =$

0.0014)<sup>[23]</sup>。TOLEDO 研究所得出的积极结果为通过电池驱动的微型泵进行 CSAI 的临床应用提供了有力证据。CSAI 常见的不良反应为注射部位出现皮下结节或皮肤红疹,轮换注射部位或保持良好的皮肤卫生等方法可减少皮肤并发症。其他潜在的不良反应包括恶心、嗜睡、视幻觉、体位性低血压以及冲动控制障碍等。

2.2.3 脑深部电刺激(DBS) DBS 已成为进展期 PD 最常见也是最有效的手术治疗方法,对于改善患者的运动功能及生活质量具有明显疗效。在 PD 中,丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)对苍白球内侧(globus pallidus internus, GPi)过度兴奋和 GPi 对丘脑的过度抑制,使丘脑皮质的活动减少,从而导致了 PD 的运动症状。因此,在 STN 或 GPi 植入电极发放高频电刺激来抑制神经元活动是 DBS 作用的生理基础。丘脑切开(毁损)术和苍白球切开(毁损)术亦可治疗 PD,但其不可逆转。而 DBS 既安全又完全可逆,且不损伤脑组织,已基本替代毁损术(丘脑切开术和苍白球切开术)。

与传统药物治疗相比, DBS 手术不仅可使患者的生活质量得到显著改善,并且对于控制 PD 核心运动症状(静止性震颤、运动迟缓、肌强直)的获益可持续 8~10 y。尽管如此, DBS 并不能预防疾病进展或轴性运动障碍的发展,例如步态及平衡障碍、言语问题或认知障碍等。丘脑底核(STN-)或苍白球内侧(GPi-)为靶点的 DBS 均可改善 PD 患者的运动功能和生活质量。一项平均随访期长达 6 y 的研究中,接受 DBS 手术治疗的患者为实验组,适合 DBS 手术但因身体因素而未进行 DBS 的患者为对照组(该组进行优化的口服药物治疗),两组相比,接受 DBS 的患者在症状波动、运动障碍和日常生活活动的改善程度均大于对照组<sup>[24]</sup>。比较 STN-DBS、LCIG 及口服药物治疗这 3 组 PD 患者的 5 y 疗效,结果显示 DBS 和 LCIG 优于口服治疗,可缩短“关”期时间,改善运动障碍,且在 DBS 和 LCIG 组中观察到日常生活活动的恶化程度低于口服药物治疗组<sup>[25]</sup>。依据目前有限的研究结果, STN-DBS 的优势可能在于更大程度的减少多巴胺能药物的治疗剂量,降低电池更换频率;而相比于 STN-DBS, GPi-DBS 术后较少患者表现出认知能力下降、言语障碍或步态及平衡障碍<sup>[26]</sup>。STN-DBS 术后可能出现言语流畅性下降,情绪问题,认知改变和疲劳感。由于 DBS 需要特殊的技术支持和长期的专业管理,应用

时可根据患者个体及医疗设备情况来选择 STN-DBS 或 GPi-DBS。

目前临床常用的 DBS 采用开环电刺激,即单向连续传递高频刺激,因此在某些时候过度刺激可能导致症状恶化或控制不足以及电池过度消耗等副作用。自适应 DBS (adaptive DBS, aDBS) 技术可改进 DBS 刺激模式,以特定的刺激参数(局部场电位或人体运动学参数)作为反馈信号并自动调整输出,可实现闭环电刺激<sup>[27]</sup>。aDBS 通过反馈信号与患者的临床状态相关联,适时提供更有效刺激,并在无症状期间停止刺激。虽然 aDBS 目前尚处于研究阶段,但已有的研究证据为其未来的发展提供了可观的前景。

2.2.4 磁共振引导聚焦超声术(MRgFUS) MRgFUS 是一种把超声波聚焦在中心的焦点区域,并根据热能(热性)和气穴(非热性)的作用杀死靶细胞的治疗方法,可以看成是射波刀、伽马刀等放射线的超声波版本,亦称为磁波刀。MRgFUS 不仅是无创的,没有手术切口,没有出血、感染等风险,而且能够精准定位于大脑中的病变部位,对靶细胞进行消融。研究发现, MRgFUS 能有效改善 PD 患者的震颤<sup>[28]</sup>。由于聚焦超声的消融作用是不可逆的,而且一般只能进行单侧治疗,因此对于两侧症状均明显的 PD,可能获益较小。目前关于 MRgFUS 在 PD 的应用研究资料较少,需要进行双盲临床试验及长期随访以进一步确定聚焦超声对于 PD 的有效性和安全性。

### 3 总 结

PD 是一种致残性疾病,一旦进入进展期,其治疗方案和有效管理变得复杂,需要经验丰富的专家对患者系统全面的评估才能提供最佳的治疗选择。尽早识别进展期 PD,并及时转诊到帕金森病专科或运动障碍专科,由包括运动障碍专家、神经外科医生、神经电生理专家、心理学家、护理团队等多学科的专家团队进行适当的评估,特别是决定从传统的药物治疗转向装备辅助治疗的患者更应该进行全面系统的评估,包括患者自身条件以及外部的客观条件。目前进展期 PD 可用的治疗包括装置辅助下的药物疗法以及手术疗法,而干细胞疗法、基因治疗等新的手段正在研究中。

### [参考文献]

- [1] Schapira AH. Treatment options in the modern management of Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2007, 64(8): 1083-1088.
- [2] Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al. Impact of the motor compli-

- cations of Parkinson's disease on the quality of life[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(2):224-230.
- [3] Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(11):1646-1651.
- [4] Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(12):2063-2073.
- [5] Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(8):1064-1071.
- [6] Sharma JC, Ross IN, Rascol O, et al. Relationship between weight, levodopa and dyskinesia; the significance of levodopa dose per kilogram body weight[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(5):493-496.
- [7] Kum WF, Gao J, Durairajan SS, et al. Risk factors in development of motor complications in Chinese patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(8):1034-1037.
- [8] Melo LM, Chien HF, Barbosa ER. Identification of wearing-off manifestations (reduction of levodopa effect) in Parkinson's disease using specific questionnaire and comparison of the results with routine ambulatory evaluations[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(4):506-510.
- [9] Stocchi F. The therapeutic concept of continuous dopaminergic stimulation (CDS) in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(Suppl 3):S68-S71.
- [10] Elshoff JP, Braun M, Andreas JO, et al. Steady-state plasma concentration profile of transdermal rotigotine; an integrated analysis of three, open-label, randomized, phase I multiple dose studies[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(4):966-978.
- [11] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER)[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1):90-99.
- [12] Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14(1):42.
- [13] Ghys L, Surmann E, Whitesides J, et al. Effect of rotigotine on sleep and quality of life in Parkinson's disease patients: post hoc analysis of RECOVER patients who were symptomatic at baseline[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(13):1985-1998.
- [14] Hauser RA, Olanow CW, Dzyngel B, et al. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(9):1366-1372.
- [15] LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(2):145-154.
- [16] Epstein M, Johnson DA, Hawes R, et al. Long-Term PEG-J Tube Safety in Patients With Advanced Parkinson's Disease[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(3):e159.
- [17] De Fabregues O, Dot J, Abu-Suboh M, et al. Long-term safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(8):e00758.
- [18] Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2):141-149.
- [19] Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 45:13-20.
- [20] Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, et al. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(4):538-546.
- [21] Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(6):928-936.
- [22] Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Garcia Ruiz PJ, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease-Clinical practice recommendations[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(9):1023-1030.
- [23] Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's Disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9):749-759.
- [24] Merola A, Rizzi L, Zibetti M, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(5):552-559.
- [25] Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, et al. Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 29(8):104-108.
- [26] Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(5):578-586.
- [27] Hell F, Koglsperger T, Mehrkens J, et al. Improving the standard for deep brain stimulation therapy: target structures and feedback signals for adaptive stimulation. current perspectives and future directions[J]. *Cureus*, 2018, 10(4):e2468.
- [28] Bond AE, Shah BB, Huss DS, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(12):1412-1418.