

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.026

左旋多巴治疗帕金森病时测定血同型半胱氨酸水平的临床意义

刘 艳¹ 李海涛¹ 冷 静² 朱国峰¹ 文 进^{3△}

(1 新疆医科大学第二附属医院神经内科 新疆 乌鲁木齐 830017; 2 新疆医科大学第二附属医院中医科 新疆 乌鲁木齐 830017;
3 新疆医科大学第二附属医院重症监护室 新疆 乌鲁木齐 830017)

摘要 目的:探讨左旋多巴治疗帕金森病(PD)时测定血同型半胱氨酸水平的临床意义。**方法:**收集我院内科 2012 年 3 月到 2014 年 3 月住院和门诊的 PD 患者 50 例(病例组),选取健康体检者 50 例作为对照组,比较两组同型半胱氨酸、叶酸以及维生素 B₁₂ 差异以及同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B₁₂ 和左旋多巴剂量和 PD 患者评分(UPDRS 评分)相关性。**结果:**病例组血浆同型半胱氨酸水平显著高于对照组、差异具有统计学意义($P<0.05$),叶酸以及维生素 B₁₂ 低于对照组,两组之间的差异具有统计学意义($P<0.05$);按照血浆同型半胱氨酸剂量将病例组分为两个亚组,高剂量组($\geq 14 \mu\text{mol/L}$)和低剂量组($<14 \mu\text{mol/L}$),两亚组叶酸、维生素 B₁₂、左旋多巴剂量和 UPDRS 评分之间差异均无统计学意义($P>0.05$);相关性分析发现,同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B₁₂ 以及 UPDRS 评分呈负相关($r=-0.545, -0.337, -0.233, P=0.001, 0.009, 0.013$),与左旋多巴剂量呈正相关($r=0.518, P=0.001$)。**结论:**左旋多巴治疗 PD 可使血同型半胱氨酸水平升高并降低叶酸、维生素 B₁₂ 的含量,临床上应加强叶酸、维生素 B₁₂ 等营养支持治疗。

关键词:左旋多巴;PD;血同型半胱氨酸;临床意义

中图分类号:R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2310-03

The Clinical Significance of Blood Homocysteine Levels Measurement in Levodopa Treatment of Parkinson's Disease

LIU Yan¹, LI Hai-tao¹, LENG Jing², ZHU Guo-feng¹, WEN Jin^{3△}

(1 Department of neurology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830017, China;

2 Department of traditional Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830017, China; 3 Department of ICU, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830017, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical significance of blood Homocysteine levels measured in process of Levodopa Treatment of Parkinson's disease (PD). **Methods:** 50 cases of PD patients from inpatient and outpatient in our hospital department of Internal Medicine from March 2012 to March 2014 (the case group) were studied, and 50 cases of healthy were selected as control; Homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ levels between the two groups were compared and correlation between homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, levodopa dose and PD patients score (UPDRS score) were analyzed. **Results:** The plasma homocysteine of the case group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$), folic acid and vitamin B₁₂ levels were lower than those of the control group, the difference between the two groups were statistically significant ($P<0.05$); The case group were divided into two subgroups according to plasma homocysteine levels, the high-level group ($\geq 14 \mu\text{mol/L}$) and low-level groups ($<14 \mu\text{mol/L}$), there was no difference in levodopa dose, folic acid and vitamin B₁₂ and UPDRS score between the two subgroups, ($P>0.05$). Correlation analysis showed a negative correlation between homocysteine and folic acid, vitamin B₁₂ and UPDRS score ($r=-0.545, -0.337, -0.233, P=0.001, 0.009, 0.013$), and a positive correlation with levodopa dose ($r=0.518, P=0.001$). **Conclusion:** Levodopa could elevate blood levels of homocysteine, and reduce the amount of folic acid, vitamin B₁₂ in treatment of PD, so it is necessary to enhance the folic acid, vitamin B₁₂ and other nutritional support clinically.

Key words: Levodopa; PD; Blood homocysteine; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)12-2310-03

前言

作者简介:刘艳(1980-),女,本科,主治医师,从事帕金森病方面的研究, E-mail:liuyan1980@sina.com

△通讯作者:文进(1970-),男,硕士,副主任医师,从事老年心脑血管疾病方面的研究

(收稿日期:2014-08-14 接受日期:2014-09-05)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)称为震颤麻痹,简称 Parkinson 病,主要病变在神经系统,是老年人最常见的锥体外系疾病^[1],患病率为 1000/10 万,男性稍高于女性^[2],主要临床特点:动作迟缓及减少、肌张力增高以及静止性震颤、姿势不稳等为主要特征^[3,4]。现在主要治疗药物为左旋多巴类药物,然而长时间的应用左旋多巴类药物会引起一些不良危害,主要表现为同型半胱氨酸含量增加,高同型半胱氨酸已经证实是多种疾病

的危险因素,比如:心血管系统疾病,神经系统疾病等^[5]。高半胱氨酸升高的原因可能有遗传因素、营养状况的影响(摄入的维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸不足,造成体内维生素、叶酸的缺乏,也可引起同型半胱氨酸在体内堆积)、肾功能衰竭等^[6]。本文通过收集我院内科 2012 年 3 月到 2014 年 3 月住院和门诊的 PD 患者 50 例,选取健康体检者 50 例作为对照组,来探讨左旋多巴治疗 PD 时测定血同型半胱氨酸水平的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院内科 2012 年 3 月到 2014 年 3 月住院和门诊的 50 例 PD 患者,纳入标准:①按照《中国诊断标准》^[7]:运动迟缓(随意运动下降,进行性言语和动作幅度变小),肌强直,4~6Hz 静止震颤,姿势不稳;②所有患者没有其他影响研究的并发症以及合并症等,或者糖尿病等内分泌失调疾病;③所有患者均为单侧起病,具有静止性震颤等。④所有研究过程均符合伦理道德,并且签订知情同意书等。排除标准:①患有多种疾病,并且疾病间具有相同的影响因素,以及具有器官衰竭性疾病不能参加试验的患者。②正在服用出左旋多巴之外可能影响研究效果和结局的药物的,比如具有镇静药物治疗史,反复卒中史,帕金森样症状阶梯性加重;③凡对试验的调查研究不依从、不配合、容易产生失访的以及拒绝参加试验者以及反复头部外伤史或者明确脑炎病史;④在治疗过程中病情突然的加重不能在参加试验的或者改用其他药物治疗的患者,或者左旋多巴治疗无效者。其中男 27 例,女 23 例,年龄 55~75 岁,平均(65.25±6.79)岁,病程 1~10 年,平均(5.52±2.21)年,所有的患者均采用左旋多巴治疗。同时选取在我院体检正常的对象 50 例作为对照组,年龄 50~75 岁,平均(62.57±5.59)岁。两组年龄性别比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 研究方法

PD 患者均采用左旋多巴(四川锦绣华福宁制药股份有限

公司,国药准字 H51023248)治疗,120~800mg/d。病例组和对照组同时同部位抽取 2 mL 静脉血,离心后 -70℃ 保存待测。血浆同型半胱氨酸应用单人份同型半胱氨酸测定系统测定(试剂盒购自山东博万达生物科技有限公司),叶酸和维生素 B₁₂ 水平测定采用高效液相色谱法(HPLC)测定。PD 患者临床症状评价采用统一的 PD 量表(UPDRS 3.0),主要包括:精神,行为和情绪、日常生活活动(分“开”和“关”两期)、运动检查、治疗的并发症以及评价总分等^[7]。对比两组血浆同型半胱氨酸、叶酸以及维生素 B₁₂ 比较;同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B₁₂、左旋多巴剂量和 UPDRS 评分相关性分析。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计分析软件进行,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,检验符合正太分布的,行两组之间的 t 检验;同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B₁₂、左旋多巴剂量和 UPDRS 评分相关性分析采用 pearson 相关分析。取 P<0.05 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆同型半胱氨酸、叶酸以及维生素 B₁₂ 比较

病例组血浆同型半胱氨酸显著高于对照组,差异具有的统计学意义(P<0.05),叶酸以及维生素 B₁₂ 低于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B₁₂ 和左旋多巴剂量和 UPDRS 评分相关性分析

按照血浆同型半胱氨酸剂量将病例组分为两个亚组,高剂量组($\geq 14 \mu\text{mol/L}$)和低剂量组($<14 \mu\text{mol/L}$),两亚组叶酸、维生素 B₁₂ 和左旋多巴剂量和 UPDRS 评分差异均无统计学意义(P>0.05),见表 2。相关性分析发现,同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B₁₂ 以及 UPDRS 评分呈负相关($r=-0.545, -0.337, -0.233$, $P=0.001, 0.009, 0.013$),与左旋多巴剂量呈正相关($r=0.518$, $P=0.001$)。

表 1 两组血浆同型半胱氨酸、叶酸以及维生素 B₁₂ 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of plasma homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	叶酸(ng/ml)	维生素 B ₁₂ (pg/ml)
Groups	Cases	Plasma homocysteine($\mu\text{mol/L}$)	Folic acid(ng/ml)	Vitamin B ₁₂ (pg/ml)
病例组 Case group	50	17.23± 5.24	7.57± 3.21	231.06± 16.78
对照组 Control group	50	9.46± 3.37	8.99± 4.65	314.33± 18.52
t	-	7.985	-4.001	-6.766
P	-	0.000	0.001	0.000

表 2 两亚组叶酸、维生素 B₁₂ 和左旋多巴剂量和 UPDRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of levodopa dose, folic acid, vitamin B₁₂ and UPDRS score between two subgroup($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	叶酸(ng/ml)	维生素 B ₁₂ (pg/ml)	UPDRS 评分	左旋多巴用量(mg/d)
Groups	Cases	Folic acid(ng/ml)	Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	UPDRS score	Levodopa dose(mg/d)
高剂量组 High-level group	28	6.97± 2.27	228.56± 13.78	30.40± 9.78	345.46± 167.56
低剂量组 Low-level group	22	7.69± 2.31	259.45± 15.34	30.95± 8.90	321.61± 159.77
t	-	1.041	1.340	1.289	0.105
P	-	0.306	0.190	0.217	0.917

3 讨论

现在已经研究证实 PD 患者应用左旋多巴治疗使血液中同型半胱氨酸升高,它是一种含有巯基氨基酸,蛋氨酸代谢过程中的一种重要的产物^[9],结构式为 $\text{HSCH}_2(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$,主要有氧化型和还原型两种存在形式,氧化型含有二硫基而还原型含巯基,分别包括同型胱氨酸、胱氨酸^[9];人体正常情况下含有少量同型半胱氨酸或者半胱氨酸,仅仅 2% 为还原型^[10,11],体内转化途径分别为:通过叶酸循环途径和转硫过程。叶酸循环的甲基供体为甲基四氢叶酸,辅因子维生素 B_{12} ,再在蛋氨酸合成酶作用下形成 L-蛋氨酸^[12,13];转硫过程由胱硫醚 β 合成酶(VitB₆ 依赖)催化完成,产物进入三羧酸循环或排出^[14,15]。最近几年研究发现同型半胱氨酸与血管疾病、先兆子痫、胎儿生长缓慢、神经管畸形、慢性肾功能衰竭等疾病发生有关^[16-18]。但是现在都在探索阶段都还不是很确定^[19]。

本文收集我院内科 2012 年 3 月到 2014 年 3 月住院和门诊的 PD 患者 50 例以及在我院健康体检者 50 例作为对照组,通过对比两组同型半胱氨酸、叶酸以及维生素 B_{12} 差异以及 Pearson 分析同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B_{12} 和左旋多巴剂量和 UPDRS 评分相关性来探讨左旋多巴治疗 PD 时测定血同型半胱氨酸水平的临床意义,结果显示病例组血浆同型半胱氨酸高于对照组,差异具有显著的统计学意义,叶酸以及维生素 B_{12} 低于对照组,两组之间的差异具有统计学意义;提示左旋多巴治疗 PD 时会使血同型半胱氨酸水平上升,叶酸、维生素 B_{12} 的含量降低。按照病例组血浆同型半胱氨酸剂量将病例组分为两个亚组,高剂量组($\geq 14 \mu\text{mol/L}$)和低剂量组($<14 \mu\text{mol/L}$),两亚组叶酸、维生素 B_{12} 和左旋多巴剂量和 PD 患者评分之间差异均无统计学意义($P>0.05$),一般情况下认为同型半胱氨酸大于 $14 \mu\text{mol/L}$ 为危险剂量。同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B_{12} 以及 UPDRS 评分呈负相关,与左旋多巴剂量呈正相关,提示左旋多巴治疗 PD 时随着左旋多巴剂量增加会是体内叶酸、维生素 B_{12} 含量降低。这些数据有助于临床上治疗疾病以及控制治疗过程中产生不良反应,与相关文献报道一致^[17,18,20]。

综上所述,左旋多巴治疗 PD 时血同型半胱氨酸水平上升,叶酸、维生素 B_{12} 的含量降低,可能增加心血管疾病、神经系统疾病发病危险性,因此,临床上在左旋多巴治疗 PD 时要加强叶酸、维生素 B_{12} 等营养支持治疗。

参考文献(References)

- [1] 黄剑,盘晓荣,许立民,等.老年帕金森病高压氧治疗的护理[J].广西医学,2013,(11): 1547-1549
Huang Jian-ping, Pan Xiao-rong, Xu Li-min, et al. Nursing care of senile Parkinson's disease hyperbaric oxygen therapy [J]. Guangxi Medical Journal, 2013, (11): 1547-1549
- [2] 彭经华,万和斌,欧阳君,等.血浆同型半胱氨酸水平与帕金森病相关研究[J].内科,2011,6(6): 546-548
Peng Jing-hua, Wan He-bin, Ou Yang-jun, et al. Correlational studies of serum homocysteine level and Parkinson's disease [J]. Chinese Medical Digest Internal Medicine, 2011, 6(6): 546-548
- [3] 徐福平,高捷.美多巴对帕金森病患者血浆 Hey 的影响[J].山东医药,2009,49(21): 92-94

- Xu Fu-ping, Gao Jie. Effect of Madopar on plasma Hey in patients with Parkinson's disease[J]. Shandong medicine, 2009, 49(21): 92-94
- [4] 王俊华,张忠波,田丽,等.联合维生素治疗血管性帕金森综合征合并高同型半胱氨酸血症的相关分析[J].河南医药,2011,33(16):2495-2497
Wang Jun-hua, Zhang Zhong-bo, Tian Li, et al. The correlation analysis of combined with vitamin for vascular Parkinsons syndrome patients with hyperhomocysteinemia[J]. Henan Medical Journal, 2011, 33(16): 2495-2497
- [5] 韩英,刘楠,黄慧玲,等.高同型半胱氨酸血症在帕金森病中的临床意义[J].福建医科大学学报,2011,45(4): 264-266
Han Ying, Liu Nan, Huang Hui-ling, et al. The Clinical Significance of Hyperhomocysteinemia in Parkinson's Disease[J]. Journal of Fujian Medical University, 2011, 45(4): 264-266
- [6] 赵鹏,杨俊峰,刘巍,等.恩他卡朋对左旋多巴治疗的帕金森病患者血浆同型半胱氨酸的影响[J].中华医学杂志,2013,93(7): 512-515
Zhao Peng, Yang Jun-feng, Liu Wei, et al. Effects of entacapone on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients on levodopa[J]. National Medical Journal of China, 2013, 93(7): 512-515
- [7] 张延伟.左旋多巴/苄丝肼治疗帕金森病 39 例临床疗效观察[J].临床合理用药,2010,3(5): 59-60
Zhang Yan-wei. Clinical curative effect observation of Levodopa / Benserazide in treatment of Parkinson's disease of 39 cases [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2010, 3(5): 59-60
- [8] 朱好春.帕金森药物治疗与高血浆同型半胱氨酸血症的相关性研究[D].大连,大连医科大学神经科,2012
Zhu Hao-chun. Study on relationship between Parkinson drug treatment and plasma homocysteine level[D]. Dalian, Dalian Medical University neurologist, 2012
- [9] 邓耀芳,邱观养,黄丹丹,等.78 例血浆同型半胱氨酸水平在帕金森病患者中的影响分析[J].医药前沿,2012,23: 50-51
Deng Yao-fang, Qiu Guan-yang, Huang Dan-dan, et al. The effect of plasma homocysteine levels in 78 cases of patients with Parkinson's disease[J]. Forefront of Medicine, 2012, 23: 50-51
- [10] 张鹏,张士亮,牛莉莉,等.帕金森病血浆同型半胱氨酸水平观察[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(15): 79-81
Zhang Peng, Zhang Shi-liang, Niu Li-li, et al. Observation on Parkinson disease plasma homocysteine levels[J]. Chinese Journal Of Practical Nervous Diseases, 2011, 14(15): 79-81
- [11] Gorgone G, Currb M, Ferlazzo N, et al. CoenzymeQ10, hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in levodopa-treated Parkinson's disease patients[J]. Neuromolecular Med, 2012, 14: 84-90
- [12] Biатека M, Kurzawski M, Roszmaan A, et al. Association of COMT, MTHFR, and SLC19A1 (RFC-1) polymorphisms with homocysteine blood levels and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. Pharmacogenet Genomics, 2012, 22: 716-724
- [13] Zhang L, Yan J, Xu Y, et al. The combination of homocysteine and C-reactive protein predicts the outcomes of Chinese patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism [J]. PLoS One, 2011, 6: e19333

- Biol Educ, 2011, 39(5): 367-374
- [5] Ouyang L, Ou L, Zhang Y. An integrated strategy for teaching biochemistry to biotechnology specialty students [J]. Biochem Mol Biol Educ, 2007, 35(4): 267-271
- [6] Sambrook Joseph, Sambrook Joseph, Green Michael R. Molecular cloning: a laboratory manual [M]. 4th ed. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012: 3
- [7] 李小洁, 唐璟, 童淑芬. 本科生分子生物学实验教改中存在的问题及对策[J]. 科技信息, 2011, (9): 188, 412
Li Xiao-jie, Tang Jing, Tong Shu-fen. Problems in undergraduates' Molecular biological experiment teaching innovation and their countermeasures [J]. Science & Technology Information, 2011, (9): 188, 412
- [8] Li S, Wu H, Zhao J, et al. A biochemistry and molecular biology experiment and evaluation system for biotechnology specialty students: An effective evaluation system to improve the biochemistry and molecular biology experiment teaching [J]. Biochem Mol Biol Educ, 2010, 38(4): 271-275
- [9] Scharfenberg F J, Bogner F X, Klautke S. Learning in a gene technology laboratory with educational focus: Results of a teaching unit with authentic experiments[J]. Biochem Mol Biol Educ, 2007, 35 (1): 28-39
- [10] 赵红路. 研究性教学模式对高校教学实践的启示 [J]. 长春工程学院学报:社会科学版, 2009, 10(2): 106-108
Zhao Hong-lu. Research model inspiring on college teaching practice [J]. Journal of Changchun Engineering school: Social science edition, 2009, 10(2): 106-108
- [11] Kowalski P. Changes in students' motivation to learn during the first year of college[J]. Psychol Rep, 2007, 101(1): 79-89
- [12] LePine J A, LePine M A, Jackson C L. Challenge and hindrance stress: relationships with exhaustion, motivation to learn, and learning performance[J]. J Appl Psychol, 2004, 89(5): 883-891
- [13] Fan A P, Kosik R O, Tsai T C, et al. A snapshot of the status of problem-based learning (PBL) in Chinese medical schools [J]. Med Teach, 2014, 36(7): 615-620
- [14] Persson A C, Fyrenius A, Bergdahl B. Perspectives on using multimedia scenarios in a PBL medical curriculum [J]. Med Teach, 2010, 32(9): 766-772
- [15] Tufts M A, Higgins-Opitz S B. What makes the learning of physiology in a PBL medical curriculum challenging? Student perceptions[J]. Adv Physiol Educ, 2009, 33(3): 187-195
- [16] 龚黎. 关于 "问题式教学" 的思考 [J]. 科教导刊 (上旬刊), 2011 (11): 135-136
Gong Li. Thinking of "problem based learning" [J]. The Guide of Science & Education, 2011(11): 135-136
- [17] 王维勤, 张明彩. 心理素质对医学生成长与发展的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(8): 211
Wang Wei-xun, Zhang Ming-cai. Effect of mental Diathesis to medical students ' growth and development [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(8): 211
- [18] 金爱娟, 李少龙, 陈健霖, 等. 关于学习能力培养的思考[J]. 新校园 (上旬刊), 2013, (9): 23
Jing Ai-juan, Li Shao-long, Cheng Jian-lin, et al. Thinking of learning skills[J]. New Campus, 2013, (9): 23
- [19] Bate E, Hommes J, Duvivier R., et al. Problem-based learning (PBL): getting the most out of your students - their roles and responsibilities: AMEE Guide No. 84[J]. Med Teach, 2014, 36(1): 1-12
- [20] Preeti B, Ashish A, Shriram G. Problem Based Learning (PBL) - An Effective Approach to Improve Learning Outcomes in Medical Teaching[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(12): 2896-2897

(上接第 2312 页)

- [14] Zoccollella S, dell'Aquila C, Specchio L M, et al. Elevated homocysteine levels in Parkinson's Disease :is there anything besides L-dopat reatment? [J]. Corr MedChem, 2010, 17: 213-221
- [15] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森氏病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409
Neurology, movement disorders and Parkinson's disease study group of the Chinese Medical Association. The diagnosis of Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Neurology, 2006, 39(6): 408-409
- [16] Brodsky MA1, Park BS, Nutt JG. Effects of a Dopamine Agonist on the Pharmacodynamics of Levodopa in Parkinson Disease [J]. Arch Neurol, 2010, 67(1): 27-32
- [17] Giovanni Abbruzzese, Paolo Barone, Ubaldo Bonuccelli, et al. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection [J]. Funct Neurol, 2012, 27(3): 147-154
- [18] Werner Poewe, Angelo Antonini, Jan CM Zijlmans, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong [J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 229-238
- [19] Kathy Steece-Collier, Katherine Soderstrom, Timothy Collier, et al. Impact of Levodopa Priming on Dopamine Neuron Transplant Efficacy and Induction of Abnormal Involuntary Movements in Parkinsonian Rats[J]. J Comp Neurol, 2009, 515(1): 15-30
- [20] Lissa S, Brod, Jason L, Aldred, et al. Are high doses of carbidopa a concern? A randomized clinical trial in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2012, 27(6): 750-753