

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.042

帕金森病的临床治疗概况*

李炜大 汤占斌 韩有泽 霍鑫 毕胜[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD),在医学上称为“原发性震颤麻痹”,又称“震颤麻痹”,是一种中枢神经系统变性疾病,主要是因位于中脑部位“黑质”中的多巴胺(DA)能神经元病理性改变后,多巴胺的合成减少,对其功能相互拮抗的乙酰胆碱的抑制功能降低,则乙酰胆碱的兴奋作用相对增强。两者失衡的结果便出现了“震颤麻痹”。本综述先从PD发病机制方向总结归纳目前临床常用的西医药物(包括左旋多巴、DA降解酶抑制剂、DA受体激动剂、抗胆碱能药物)、基因治疗靶点、手术治疗(脑深部电刺激术)及物理疗法,又从中医角度整体介绍了目前中医中药治疗以及针灸治疗等。因PD对患者的日常生活及身心健康造成了严重影响,我们希望通过本综述为PD综合治疗提供更广阔的临床思路及更好的方案。

关键词: 帕金森病;多巴胺;左旋多巴;基因治疗;脑深部电刺激术

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)10-1993-04

Parkinson's Disease Clinical Treatment Profile*

LI Wei-da, TANG Zhan-bin, HAN You-ze, HUO Xin, BI Sheng[△]

(First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD), known medically as "primary paralysis paralysis," also known as "Parkinson's disease," is a central nervous system degenerative disorder mainly caused by the presence of "substantia nigra". In dopamine (DA) neurons pathological changes after the reduction of dopamine synthesis, and its function antagonism of acetylcholine inhibition decreased, the excitement of acetylcholine relatively enhanced. The result of the imbalance between the two appeared "paralysis of paralysis". This review firstly summarizes the current clinical medicine for western medicine in the direction of the pathogenesis of PD (including levodopa, DA degrading enzyme inhibitors, DA receptor agonists, anticholinergic drugs), gene therapy targets, surgery (DBS) and physical therapy, and also introduces the treatment of traditional Chinese medicine and acupuncture and moxibustion treatment from the point of view of traditional Chinese medicine. PD has a serious impact on patients' daily life and physical and mental health, we hope that through this review, we will provide broader clinical ideas and better solutions for PD comprehensive treatment.

Key words: PD; DA; Levodopa; Gene therapy; DBS

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

Article ID: 1673-6273(2019)10-1993-04

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD),是一种进行性运动障碍,经常依靠震颤、运动徐缓、肌肉强直和姿势不稳定诊断^[1]。它的标志性病理学为SNpc中的多巴胺能神经元丢失和纹状体中多巴胺(DA)水平的消耗^[2](见图1)。在纹状体中多巴胺与乙酰胆碱(Ach)两大递质系统的功能是相互拮抗的,两者之间的相对平衡对运动功能起着重要的作用。PD中纹状体DA水平显著降低,会造成Ach功能相对亢进。这种递质失衡与皮质-基底节-丘脑-皮质环路活动紊乱和肌张力增高、动作减少等运动症状的产生密切相关。这些症状严重地降低病人的生活质量,增加医疗人员的工作难度^[3]。所以PD的治疗显得尤为重要。目前针对PD的治疗主要有西医药物、物理及手术治疗,中医中药、针灸治疗近年来逐渐被接受以及普及,而基因组药物、

再生治疗等新进展则成为热门,本文针对现有常见治疗手段进行综述,旨在为PD患者提供的更好的治疗方案,更好地改善PD患者临床症状。

1 西医的临床治疗

1.1 药物概况

1.1.1 左旋多巴 左旋多巴(levodopa)是治疗PD的基础药物,为PD的治疗“金标准”。PD的发病机制为中枢黑质纹状体通路中的多巴胺(DA)能神经系统发生病变或坏死,致使黑质纹状体中的DA减少或缺失。而纹状体中多巴胺与乙酰胆碱(Ach)两大递质系统的功能相互拮抗,两者之间的平衡对基底节运动功能起着重要的作用。PD中纹状体DA水平显著降低,造成Ach功能相对亢进。这种递质失衡与皮质-基底节-丘脑-皮质环路活动紊乱和肌张力增高、动作减少等运动症状的产

* 基金项目:国家卫生计生委重点临床专科建设项目(Y29090752-0001)

作者简介:李炜大(1991-),硕士研究生,主要研究方向:帕金森病,电话:18603606541, E-mail: liweida0730@163.com

[△] 通讯作者:毕胜, E-mail: 13224510036@163.com

(收稿日期:2018-05-23 接受日期:2018-06-18)

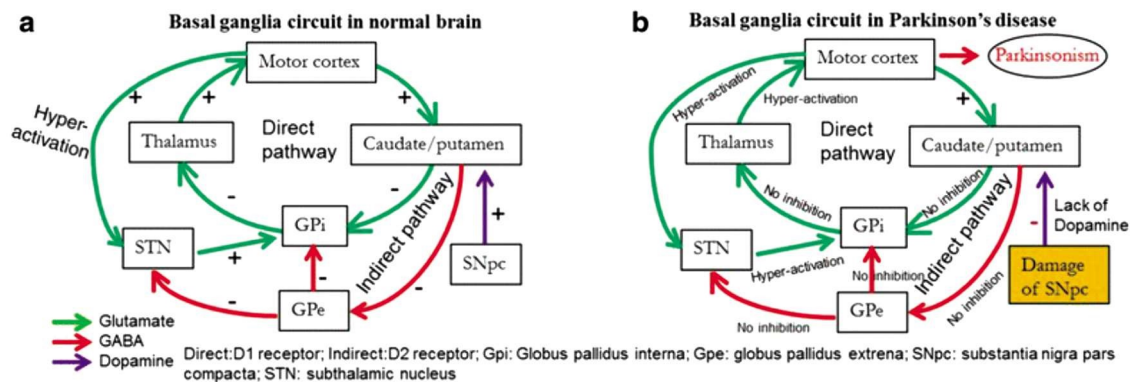


图1 正常个体和帕金森病患者大脑中的神经回路和神经传递机制

Fig.1 Neuronal circuits and neurotransmission mechanisms of control in the brains of normal individuals and those with Parkinson's disease

注: a: 正常大脑基底神经节的神经回路。 b: 黑质致密部变性(SNpc)

Note: a: Neuronal circuit in basal ganglia in normal brain. b: Degeneration of substantia nigra pars compacta (SNpc)

生密切相关。Levodopa 为 DA 的前体, Levodopa 可透过血脑屏障进入脑内, 可脱羧形成 DA, 补充减少的 DA 从而发挥作用。在前期使用 levodopa, 能极大程度使患者的病变壳核神经元的功能得到改善, 进而改善 PD 患者的震颤、强直与运动迟缓。它对执行功能的影响, 会根据患者临床阶段而不同, 并且早期取决于服用药物的等效剂量^[4]。起始治疗前三至五年效果较好, 可能在长时间用药后发生“左旋多巴恐惧”、“开关现象”以及药效的减退^[5]。目前临床应用主要是左旋多巴的复方制剂, 目的是为提高其治疗效果, 减少用量并减少不良反应^[6]。

1.1.2 DA 降解酶抑制剂 (1) B 型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂: MAO-B 是分布于线粒体膜上的一种蛋白质, 具有使 DA 脱羧降解的作用, 故 MAO-B 抑制剂可阻止 DA 降解实现增加突触多巴胺水平及其半衰期, 从而增加左旋多巴作用时间及保护神经元。MAO-B 抑制剂使神经病学家能够在早期阶段推迟左旋多巴治疗, 并在更晚期阶段优化左旋多巴相关运动并发症(波动和运动障碍)的治疗^[7]。MAO-B 抑制剂主要包含: ① 司来吉兰, 可保护黑质神经元, 如新型的固体口服剂司来吉兰 Zydys 在溶解性、稳定性、患者依从性更佳, 更能有效改善症状^[8]。② 雷沙吉兰: 为新研发的强效 MAO-B 抑制剂, 可单用或与 L-DOPA 合用来治疗 PD。和司来吉兰对比, 其在治疗效果、副作用方面更具优势。因其能阻止多巴胺降解, 延长其起效时间, 改善患者症状^[9]。(2) 儿茶酚 "O"- 甲基转移酶(COMT)抑制剂: 可阻断 DA 降解, 即增加左旋多巴的吸收。因此 COMT 抑制剂, 属于能延长半衰期的新型药物。在慢性给药时间内, 能够加大傍晚血浆药物的水平, 并同时减少运动迟缓、降低所需左旋多巴的剂量^[10]。新型的 COMT 抑制剂托卡朋, 是安全有效的辅助用药, 可提高患者的治疗率, 改善运动能力。

1.1.3 DA 受体激动剂 DA 受体激动剂的治疗效果, 很难被黑质纹状体神经元进行性丢失影响, 是因为它可作用纹状体 DA 受体上, 并减少 L-DOPA 的不良反应且具有神经保护作用。新型药物包括罗替戈汀, 罗匹尼罗和普拉克索, 与 L-DOPA 相比, 尤其在年轻患者中, 所有这些药物都显示出高效减少出现运动症状的倾向^[11]。卡麦角林可改善 L-DOPA 引起的运动障碍, 如吡贝地尔, 可兴奋 D2、D3 受体, 已单用或与 L-DOPA 共同使用, 用于治疗震颤^[12]。使用大剂量罗匹尼罗, 能够推迟患者

运动障碍出现时间, 并使患者致残度减轻, 因此年龄偏小或者身体条件尚可的患者, 服用罗匹尼罗, 更有意义和价值^[13]。

1.1.4 中枢性抗胆碱药 此类药物重点针对伴有震颤初期患者。通过改善多巴胺与乙酰胆碱失衡发挥作用。基本用药包括苯海索、苯扎托品、丙环定及吡哌立登等。此类药物一般可引起口干及顽固性便秘等副作用。并可使记忆及认知功能减退, 因此认知功能损害者应避免使用^[12]。

1.2 基因治疗

对于 PD 的基因治疗, 以下几种已经被作为治疗研究。候选基因包括: (1) 与多巴胺有关的辅酶: 芳香族氨基酸脱羧酶(AADC), 酪氨酸羟化酶(TH), GTP- 环化水解酶 1(GCH1), 三磷酸鸟苷环化水解酶^[14]。(2) 类似于 DBS 抑制丘脑下核兴奋的机制的酶(GAD: 谷氨酸脱羧酶)^[15]。(3) 抑制神经元细胞死亡的分子(Neuturin, 细胞死亡抑制基因 Apaf-1-DN, α - 突触核蛋白抑制剂等)^[16]。据查阅的文献可知: TH 在黑质纹状体将 L- 酪氨酸转变成左旋多巴, 随之经 AADC 转变 DA; GCH1 是合成 TH 辅助因子——四氢生物蝶呤的限速酶。表达 AADC 的细胞在进展期 PD 患者服用左旋多巴的治疗中起重要作用, 能显著提高外源左旋多巴的脱羧效率, 使其更高效地转换为多巴胺, 从而降低左旋多巴需求量及其不良反应。除了 AADC, 帕金森病患者纹状体内 TH 与 GCH1 的表达也低于正常, 通过提高纹状体局部 GCH1 的表达, 可稳定 TH 的表达并增强其活力。与 AADC 相比, 联合 GCH1 和 TH 是一种组合酶基因治疗策略。研究显示, 在大鼠 PD 模型单侧纹状体输注 AAV-TH-GCH1 共表达基因, 治疗 4 周后大鼠运动功能改善, 且改善程度与纹状体内多巴胺恢复水平相关。通过构建慢病毒载体(Lentiviral)同时转导 AADC、GCH1、TH 这三种多巴胺合成的关键酶基因来增加多巴胺的合成, 这一方案能够明显改善 PD 大鼠的运动功能。PD 黑质神经元的退变导致纹状体多巴胺的显著耗竭, 主要抑制性传出神经核团——黑质网状部及苍白球内侧部在过度激活的丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)核团的驱动下传出过多的抑制性冲动, 从而引起 PD 的运动症状。STN 局部高频刺激是进展期 PD 治疗的有效手段, 其通过阻断 STN 神经元的活性而降低 STN 神经元传出的抑制性神经冲动, 同时提高黑质网状部局部神经递质 γ - 氨基丁酸(GABA) 的浓度。因此, 应

用基因治疗提高 STN 及其终末区局部 GABA 神经递质的浓度可改善 PD 的临床症状。GABA 为脑内主要的抑制性神经递质,可由谷氨酸脱羧酶的两种异构体 GAD65 和 GAD67 产生,将 GAD65 基因转入大鼠 STN,可显著改善 PD 大鼠模型的症状。神经营养因子可以改善退化神经元的功能并防止进一步的神经变性,而基因转移可能是将这些因素有效传递给大脑的一种手段。已有实验证实将编码神经营养因子的基因与载体一起递送以靶向黑质纹状体系统是可行的并且具有良好的耐受性。且有实验证实,通过使用载体系统递送 Apaf-1-DN 可以预防 MPTP 小鼠中的黑质纹状体退化,其可能是 PD 抗线粒体凋亡基因,可能是帕金森病患者的有希望的治疗策略。

1.3 物理疗法

物理治疗及运动训练可改善 PD 患者运动症状和身体机能。平衡训练是所有这些干预措施中持续时间最长的,其次是步行和太极拳训练。平衡训练可以改善平衡、步态和活动能力,并在治疗完成后减少的跌倒长达 12 个月的时间。训练完成后,步态表现及步行能力均有显著的提高。太极拳可以减少跌倒长达 6 个月的时间。大多数进行性阻力训练和有氧训练方案产生持续 12 周的积极效果。需要超过 12 周的培训时间才能在 UPDRSIII 评分中获得有临床意义的改善。物理治疗和运动干预有可能提高药物治疗的疗效,延缓 PD 患者的疾病进展^[17]。

1.4 手术治疗

1.4.1 脑深部电刺激术 (DBS) 近年来丘脑腹内侧核电刺激术(VIM DBS)、丘脑底核(STN DBS)、苍白球腹后内侧部电刺激术(GPi DBS)分别被提出^[18,19],其是在脑内上述的神经核团植入电极,释放高频电刺激,抑制了这些因多巴胺能神经元减少而过度兴奋的神经元的电冲动,减低了其过度兴奋的状态,从而减轻帕金森病症状。VIM DBS 可治疗中枢神经起源的震颤,STN-DBS 能够改善患者的姿势调节和步态异常,GPi DBS 可改善患者行动缓慢、肌强直,且术后对 levodopa 用量要求较稳定。许多病例报告证实了 STN DBS、GPi DBS 靶向治疗 PD 症状的长期疗效,且越来越多的 PD 患者接受了 DBS 植入^[20]。2006 年由美国神经病学学会(AAN)出版的 DBS 在帕金森病中的实践参数指南提示使用 STN-DBS 治疗 PD,将其评为 C 级证据,用于改善运动功能,减少症状波动,运动障碍和抗帕金森药物共同使用^[21]。目前是治疗难治性 PD 最有希望的手术治疗之一^[22]。定期随访的可行性、医疗保险覆盖的范围、高度专业化服务可及性等原因,会影响 DBS 的可行性。当 DBS 由于各种原因不可行时,苍白球切除术仍然在使残疾运动并发症特别是 LID 患者中起作用^[23]。苍白球切除术可使病人的运动障碍及其他症状明显改善,对于改善 PD 运动症状的效果与单侧苍白球腹后内侧部电刺激术(GPi DBS)非常相似^[24],针对那些伴有全身麻醉风险高的医疗并发症或植入手术风险大的患者,如免疫功能低下的个体,苍白球切除术更安全^[25]。

1.4.2 聚焦超声手术 (FUS) 近期美国食品药品监督管理局(FDA)允许将 FUS 作为一种手段,来治疗特发性震颤(ET),FUS 即高强度聚焦超声手术,经改进技术来提供控制水平的超声波能量,可以通过磁共振成像指导,无创地通过头骨集中到大脑的特定目标,可在脑中产生凝固损伤,FUS 可显著减少因入侵治疗带来的额外损伤。以 FUS 来治疗各种神经症状的临

床前和临床研究正在如火如荼地进行中。其可作为帕金森病的潜在恢复性治疗^[26]。

2 中医临床治疗

PD 在中医学内归“颤证”,叫“颤振”、“震掉”,元代张子、明代楼英称之为“颤振”^[27]。而现代中医在 PD 病因病机上有更加深入的认识,提出病位在脑、性为本虚标实;肝肾亏虚,气血不足为本;在这之上又形成不同的病理改变:内风、痰、火、瘀等^[28]。由于病因病机大多复杂,且辨证分型资料和各家观点又各不相同,可大致归类:气滞血瘀、痰热风动、气血不足、肝肾阴虚,此外还包括少见的:气虚血瘀、脾肾阳虚、风痰阻络、髓海不足、营卫失调等^[29]。现今常用的西医疗法,不能彻底减缓病程进展,而且随着用药期加长、疾病的加重,疗效逐步下降,不良反应日趋严重,此时对患者用加以中医辅助治疗,例如中药、针灸、中药熨疗等对改善此病症状和降低治疗药物造成的不良反应有一定功效。

2.1 中药概况

中医治疗帕金森病以平肝息风为基本治则。平肝息风药多选全蝎、天麻、钩藤和僵蚕^[30]。其中,全蝎息风镇痉通络,对于风阳内动型以及痰热风动型颤证都有很好的平肝息风的作用,可缓解帕金森病的高肌张力以及四肢不自主颤动。天麻平抑肝阳、祛风通络、息风止痉,治疗帕金森病导致的双手挛急、双下肢行走迟缓均有明显的疗效。钩藤息风止痉对治疗痰热风动型有较好效果^[31]。

2.2 中药熨疗

是直接接触在皮肤的温熨疗法之一。所用的十一方药酒由三七、红花、桃仁等经酒泡制,能够消肿止痛、活血祛瘀、续筋接骨、止血生肌。这种疗法能让患者血液循环得到改善,既能减轻病患的疼痛又可降低肢体痉挛的发生率,一定程度上缓解了 PD 患者的运动障碍^[27]。

2.3 针灸概况

临床上较为常用的方法有以下几种:(1)头针疗法主要用电针强刺激头针所取的舞蹈震颤控制区、运动区、感觉区治疗可见明显疗效^[32]。(2)体针疗法多选太冲、风府穴,因督脉统摄一身之阳,开窍通络止颤,又可补下元亏虚,疏泄肝风,取督脉穴主治脑病^[33]。(3)梅花针叩刺疗法选穴上肢叩击选取伸肌群和屈肌群,下肢取足阳明经和足太阳经,他是通过孙脉-络脉-经脉作用于脏腑来实现治疗疗效^[34]。(4)张京峰等^[35]选用制乳香、没药、两头尖等,用灸法及药物敷脐治疗 PD。是因其通过调节机体整体情况,改善患者体质状况而延缓帕金森病的进展。

3 小结与展望

PD 现已成为当今社会常见临床疾病,严重影响了患者的身心健康及生活质量,由于其发病机制并不完全清楚,目前对于此疾病治疗是针对临床症状的控制,无法从根本上解决问题。本文主要总结了西医各类药物治疗、手术治疗和物理疗法,中医中药以及针灸治疗。以上治疗的效果我们有目共睹,但在临床上因为西医手术治疗和药物治疗有着不可避免的副作用;中医治疗又见效慢、治疗周期长,所以我们迫切需求更加有效、直接且安全的治疗方法。近年来,PD 的再生医学,即包括补充

制造多巴胺的细胞本身的方法、移植形成在脑中制造多巴胺的细胞方法研究火热。自 1987 年在瑞典隆德大学进行的以胎儿中脑作为前候选细胞的移植治疗主要在欧洲和美国进行^[15,16]。少数报道中,证明了其对于运动症状的改善效果,并且在 DBS (脑深部电刺激术)开始流行之前,因其作为代替药物的显著治疗效果被重视^[36-38]。然而,供体细胞很难供应,因为需要多次人造流产,才能获得治疗一名患者的胎儿细胞。在胎儿细胞移植的双盲试验中,没有获得开始时预期的效果^[39]。但欧洲 TRANSNEURO 研究已经开始建立更多的选择性多巴胺细胞,选择适应性患者,建立免疫治疗等^[40]用以解决供体细胞过少的难点。且基因组药物、与载体转运的研究目前越发火热与成熟,相信我们会揭开 PD 治疗的新篇章,为 PD 患者带来福音。

参考文献(References)

- [1] Arshad AR, Sulaiman SA, Saperi AA, et al. MicroRNAs and target genes as biomarkers for the diagnosis of Early onset of parkinson disease[J]. *Frontiers Molecular Neuroscience*, 2017, 10: 352
- [2] Maiti P, Manna J, Dunbar GL, et al. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments[J]. *Translational Neurodegeneration*, 2017, 6(1): 28
- [3] Zhang T, Yu S, Guo P, et al. Nonmotor symptoms in patients with Parkinson disease: Across-sectional observational study[J]. *Medicine*, 2016, 95(50): e5400
- [4] Murakami H, Nohara T, Shozawa H, et al. Effects of dopaminergic drug adjustment on executive function in different clinical stages of Parkinson's disease[J]. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, 2017, 13(1): 2719-2726
- [5] 李明, 李秀池, 肖召安. 帕金森病治疗的药物选择综述[J]. *中国药业*, 2016, 25(1): 94-96
- [6] 张雪, 张雯, 杜立达. 抗帕金森病药物及其作用靶点研究进展[J]. *国际药理学研究杂志*, 2016, 43(1): 87-96
- [7] Kasai S, Yoshihara T, Lopatina O, et al. Selegiline Ameliorates Depression-Like Behavior in Mice Lacking the CD157/BST1 Gene, a Risk Factor for Parkinson's Disease [J]. *Frontiers Behavioral Neuroscience*, 2017, 11: 75
- [8] 苏娜, 吴斌, 徐琨. 司来吉兰治疗帕金森病的有效性与安全性的系统评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(14): 1206-1212
- [9] 佟玉珊, 杨新玲. 雷沙吉兰治疗帕金森病的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(2): 205-210
- [10] 汤森路透. 疾病综述: 帕金森病 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2015, 42(3): 338-345
- [11] Wood M, Dubois V, Scheller D, et al. Rotigotine is a potent agonist at dopamine D1 receptors as well as at dopamine D2 and D3 receptors [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172(4): 1124-1135
- [12] 刘杰, 胡红彦, 储照虎. 帕金森病的药物治疗进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2011, 18(5): 320-322
- [13] 邹小冬, 王浩, 王百辰, 等. 多巴胺受体激动剂治疗帕金森病的基础研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 06(3): 167
- [14] Eberling J, Jagust W, Christine C, et al. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2008, 70: 1980-1983
- [15] Kaplitt M, Feigin A, Tang C, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinsons disease: an open label, phase I trial[J]. *The Lancet*, 2007, 369(9579): 2097-2105
- [16] Marks W, Ostrem J, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial[J]. *Lancet Neurology*, 2008, 7: 400-408
- [17] Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, et al. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease [J]. *Nature reviews Neurology*, 2017, 13(11): 689-703
- [18] Gerson S, Jessika S, Schiess M. Earlier Intervention with Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease [J]. *Parkinson's Disease*, 2017, 2017: 9358153
- [19] Wagle WS, Zeilman P, Fernandez H, et al. DBS Programming: An Evolving Approach for Patients with Parkinson's Disease [J]. *Parkinson's Disease*, 2017, 8492619
- [20] Youngerman BE, Chan AK, Mikell CB, et al. A decade of emerging indications: deep brain stimulation in the United States [J]. *Journal of Neurosurgery*, 2016, 125(2): 461-471
- [21] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease an expert consensus and review of key issues[J]. *Archives of Neurology*, 2011, 68(2): 165-171
- [22] Umemura A, Oyama G, Shimo Y, et al. Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease[J]. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*, 2016, 56(10): 613-625
- [23] Krishnan S, Pisharady KK. Surgical Treatment of Levodopa-induced Dyskinesia in Parkinson's Disease[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2017, 20(3): 199-206
- [24] Munhoz R, Cerasa A, Okun M. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease[J]. *Frontiers in Neurology*, 2014, 5: 65
- [25] Spindola B, Leite M, Orsini M, et al. Ablative surgery for Parkinson's disease: Is there still a role for pallidotomy in the deep brain stimulation era?[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2017, 158: 33-39
- [26] Fishman PS, Frenkel V. Treatment of Movement Disorders With Focused Ultrasound[J]. *Journal of Central Nervous System Disease*, 2017, 9: 1179573517705670
- [27] 吴林, 徐兴华, 陈炜, 等. 规范化中西医结合帕金森病综合治疗方案的临床疗效研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(2): 313-316
- [28] 王肯堂. 证治准绳[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 580
- [29] 邵利霞, 刘柯. 中医药治疗帕金森病综述[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(3): 724-725
- [30] 赵长振. 中药复方治疗帕金森病的用药规律研究 [J]. *中医中药*, 2013, 2(3): 107-150
- [31] 朱默里. 帕金森病现代中医用药规律探讨[D]. 山东: 山东中医药大学, 2014, 5, 20
- [32] 周海东. 头针加电针治疗帕金森病 36 例 [J]. *四川中医*, 2004, 22(4): 88
- [33] 李立红, 张海峰. 针灸治疗帕金森病的临床研究进展[J]. *甘肃中医*, 2009, 22(1): 79
- [34] 任晓明. 针灸治疗帕金森病的临床观察 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2008, 32(4): 510

- Microsurgical breast reconstruction after severe burns[J]. Archives of Plastic Surgery, 2018, 45(2): 180-184
- [13] Tang G, Zhang T, Wang X, et al. Sub-pathway analysis for severe burns injury patients: Identification of potential key lncRNAs by analyzing lncRNA-mRNA profile [J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2018, 15(6): 5281-5287
- [14] Xia Z G, Zhou X L, Kong W C, et al. Influence of three-level collaboration network of pediatric burns treatment in Anhui province on Treatment effects of burn children [J]. Chinese journal of burns, 2018, 34(3): 143-148
- [15] You B, Zhang Y L, Luo G X, et al. Early application of continuous high-volume haemofiltration can reduce sepsis and improve the prognosis of patients with severe burns[J]. Critical Care, 2018, 22(1): 173
- [16] Zhang Z, Zhang Y, Deng Y, et al. Polymerized human placenta haemoglobin attenuates myocardial injury and aortic endothelial dysfunction in a rat model of severe burns [J]. Artificial Cells Nanomedicine & Biotechnology, 2018, 46(6): 1141
- [17] Shenoi A N, Kalyanaraman M, Pillai A, et al. Burnout and Psychological Distress Among Pediatric Critical Care Physicians in the United States[J]. Critical Care Medicine, 2018, 46(1):1
- [18] Michalsen A, Hillert A, Schie L A, et al. Burnout in Intensive Care [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2018, 143(1): 21-26
- [19] Piri L E, Friedrich A W, Rossen J W A, et al. Extensive colonization with carbapenemase-producing microorganisms in Romanian burn patients: infectious consequences from the Colectiv fire disaster[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018, 37(1): 175-183
- [20] Wu J, Zhang Q, Liu J, et al. Influencing factors and clinical significance of severe hypocalcemia in patients with extremely severe burns in early stage[J]. Chinese journal of burns, 2018, 34(4): 203-207
- [21] Weitgasser L, Bahsoun A, Amr A, et al. A rare approach Microsurgical breast reconstruction after severe burns[J]. Archives of Plastic Surgery, 2018, 45(2): 180-184
- [22] Mcculloh C, Nordin A, Talbot L J, et al. Accuracy of Prehospital Care Providers in Determining Total Body Surface Area Burned in Severe Pediatric Thermal Injury[J]. Journal of Burn Care & Research Official Publication of the American Burn Association, 2018, 39(4): 491-496
- [23] Brown D J, Lu K J G, Chang K, et al. A rare case of severe third degree friction burns and large Morel-Lavallee lesion of the abdominal wall[J]. Burns & Trauma, 2018, 6(1): 6
- [24] Low J F A, Iii W J M, Willebrand M, et al. 65-Psychiatric Disorders Associated with Burn Injury[J]. Total Burn Care, 2018, 25(1): 700-708
- [25] Marck R E, Van I D B, Korsten H, et al. Activation, function and content of platelets in burn patients[J]. Platelets, 2018(7): 1-7
- [26] Granulation tissue-derived mesenchymal stromal cells: a potential application for burn wound healing in pediatric patients:[J]. Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine, 2018, 14(1): 53-58
- [27] Gupta N, Joshi J, Farooqui J H, et al. Results of Simple Limbal Epithelial Transplantation in unilateral ocular surface burn [J]. Indian Journal of Ophthalmology, 2018, 66(1): 45-52
- [28] Albrecht H, Yang H Y, Kiuru M, et al. The Beta 2 Adrenergic Receptor Antagonist Timolol Improves Healing of Combined Burn and Radiation Wounds[J]. Radiation Research, 2018, 189(4): 441-445
- [29] Zhao J C, Shi K, Hong L, et al. Retrospective Review of Free Anterolateral Thigh Flaps for Limb Salvage in Severely Injured High-Voltage Electrical Burn Patients [J]. Annals of Plastic Surgery, 2018, 80(3):1
- [30] Brinskelle P, Smolle C, Prandl E C, et al. The Krampus and the Old, Dark Christmas - Full-thickness contact alkali burn with soot, milking grease and baby oil[J]. BMC Surgery, 2018, 18(1): 41

(上接第 1996 页)

- [35] 张京峰, 孙国胜. 隔药灸神阙穴治疗帕金森病 54 例疗效观察[J]. 中国针灸, 2006, 25(9): 610
- [36] Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up[J]. Archives of Neurology, 1989, 46: 615-631
- [37] Lindvall O, Brundin P, Widner H, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease [J]. Science, 1990, 247: 574-577
- [38] Freed C, Breeze R, Rosenberg N, et al. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease [J]. The New England Journal of Medicine, 1992, 327: 1549-1555
- [39] Freed C, Greene P, Breeze R, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for treatment of severe Parkinson's disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2001, 344: 710-719
- [40] Moore S, Guzman N, Mason S, et al. Which patients with Parkinson's disease participate in clinical trials? One centre's experiences with a new cell based therapy trial (TRANSEURO) [J]. Journal of Parkinson's Disease, 2014, 4: 671-676