丁苯酞软胶囊对帕金森病伴认知功能障碍患者认知功能和临床疗效的影响

樊 同[1]，宁 博[2*]，代晓杰[2]，侯芳芳[2]
（1. 兵器工业总医院神经内二科，陕西西安 710065；2. 西安高新医院神经内三科，陕西西安 710075）

摘要：目的 探讨丁苯酞软胶囊对帕金森病（Parkinson's disease，PD）伴认知功能障碍患者认知功能及临床疗效的影响。**方法** 选取兵器工业总医院 2021 年 1 月至 2022 年 1 月 124 例老年 PD 患者，随机分为对照组及观察组，每组 62 例。对照组采用盐酸普拉克索和卡左双多巴缓释片基础治疗，观察组采用基础治疗联合丁苯酞软胶囊口服。分析两组神经递质及相关因子、各认知评分量表及日常生活能力，检测血清微小 RNA（microRNA，miR）-7、miR-128、miR-221 水平及左侧海马微观结构指标。**结果** 治疗后，两组去甲肾上腺素、多巴胺和 5- 羟色胺及乙酰胆碱水平均较治疗前升高，且观察组高于对照组（$P < 0.05$）；两组 PD 蛋白 7 水平及血清 miR-221 水平较治疗前下降，且观察组低于对照组（$P < 0.05$），神经营养因子 -3、脑源性神经营养因子水平、简易智力状态检查量表、蒙特利尔认知评估、日常生活能力评定量表评分、血清 miR-7、miR-128 水平、神经突方向离散度值及神经突内体积分数较治疗前上升，且观察组高于对照组（$P < 0.05$）。两组患者不良反应发生率无显著差异（$P > 0.05$）。**结论** 丁苯酞软胶囊能有效改善 PD 伴认知功能障碍患者的认知功能，同时改善运动症状，且具有良好的安全性，值得临床推广应用。

关键词： 帕金森病；丁苯酞；神经递质；神经营养因子
中图分类号： R971；R742.5 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2025）04-0373-007
引用：樊同, 宁博, 代晓杰, 等. 丁苯酞软胶囊对帕金森病伴认知功能障碍患者认知功能和临床疗效的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46（4）: 373-379. DOI：10.13683/j.wph.2025.04.009

Effect of butylphthalide soft capsules on clinical efficacy in elderly Parkinson's disease patients

FAN Tong[1], NING Bo[2*], DAI Xiaojie[2], HOU Fangfang[2]
（*1. Department of Neurology, Norinco General Hospital, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China;*
2. Department of Neurology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, Shaanxi Province, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of butylphthalide soft capsules on the cognitive function and clinical efficacy of patients with Parkinson's disease（PD） and cognitive impairment. ***Methods*** A total of 124 elderly PD patients at Norinco General hospital from January 2021 to January 2022 were selected and randomly divided into control group and observation group, 62 cases in each group. The control group was treated with pramipexole hydrochloride and carbidopa and levodopa sustained-release tablets, while the observation group received the basic treatment combined with oral administration of butylphthalide soft capsules. Neurotransmitters, related factors, cognitive score scales, daily living ability, serum levels of microRNA（miR）-7, miR-128 and miR-221, and the microscopic structure of the left hippocampus of the two groups were analyzed. ***Results*** After treatment, the levels of norepinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine and

收稿日期： 2024-12-11
作者简介： 樊同，主治医师，研究方向：神经认知疾病。
通信作者： 宁博，主治医师，研究方向：神经认知疾病。

acetylcholine in both groups were increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). The levels of PD protein 7, and miR-221 in both groups were decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The levels of neurotrophin-3, brain-derived neurotrophic factor, mini-mental state examination, Montreal cognitive assessment, activity of daily living score, miR-7, miR-128, neurite orientation dispersion index and intracellular volume fraction were increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** The butylphthalide soft capsules can effectively improve the cognitive function of patients with PD and cognitive impairment, alleviate the motor symptoms, which is safe and worthy of promotion and clinical application.

Key words: Parkinson's disease; butylphthalide; neurotransmitters; neurotrophic factor

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是一种慢性神经系统变性疾病，主要因中脑黑质神经元变性死亡引起纹状体多巴胺（dopamine，DA）水平性降低，继而损伤黑质纹状体及其 DA 神经通路所引发，好发于老年群体[1—3]。临床上 PD 多表现为运动迟缓、静止性震颤及肌肉强直等运动症状，部分患者还伴随不同程度的非运动性症状，包括精神症状、情感障碍、感觉障碍、自主神经功能障碍及认知功能障碍等，严重影响患者生活质量[4]。PD 目前以药物治疗为主，其中盐酸普拉克索为常用药物，可保护 DA 神经元，避免因缺血或者其他原因所导致的退化[5]。目前临床上，老年患者使用盐酸普拉克索会出现头痛、运动障碍及痉挛等不良反应，而丁苯酞是一种脑保护剂，具有抗氧化和消除自由基的作用，可用于改善脑部循环。有研究[6]表明，丁苯酞可改善 PD 痴呆（PD dementia，PDD）患者的精神状态和痴呆相关因子水平，改善认知功能障碍。目前，关于两种药物在 PD 患者联合应用的相关研究较少，因此本研究拟探讨盐酸普拉克索联合丁苯酞软胶囊对患者神经递质、PD 蛋白（PD protein，PARK）7、神经营养因子（neurotrophin，NT）-3 及脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）水平的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本量估计：基于研究目的使用 PASS 软件计算样本量，以简易智力状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）评分为计算依据，参考文献[1—4]，同时根据课题组前期预调查，设定对照组 MMSE 评分为（22.85±4.35）分，预计观察组至少较对照组高 5.19%，设定显著性水平 $\alpha=0.05$，检验功效 $\beta=0.2$。计算得所需总样本量为 90 例，考虑到 20% 的失访率，需纳入至少 108 例患者。

选取兵器工业总医院 2021 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 124 例老年 PD 患者作为研究对象。纳入标准：①符合《中国帕金森病治疗指南（第四版）》[7]的诊断标准并经脑脊液高香草酸浓度检测、影像学检查脑室结构分析。②年龄＞ 60 岁。③生命体征平稳，意识清醒，可进行沟通。④患者符合《中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南（2020 版）》[8]中轻度认知障碍的诊断标准。⑤不具有创伤性横纹肌溶解综合征。排除标准：①合并严重心、脑、肝、肾功能障碍者。②合并恶性肿瘤者。③存在手术治疗史。④合并精神分裂症或其他重型精神疾病者。⑤既往应用本研究药物者。⑥帕金森综合征。⑦合并脑出血者。本研究通过兵器工业总医院伦理审批（A2021037），所有患者及其家属均签署研究知情同意书。

1.2 研究药物

卡左双多巴缓释片（卡比多巴：左旋多巴＝ 50 mg ： 200 mg，杭州默沙东制药有限公司）；盐酸普拉克索片（0.25 mg，勃林格殷格翰）；丁苯酞

软胶囊（0.1 g，石药集团恩必普药业有限公司）。

1.3 分组及治疗方法

本研究采用分层区组随机化设计。首先根据患者的 Hoehn-Yahr 分级（Ⅰ～Ⅳ级）将患者分为 4 个层次，每层内再按 1 ∶ 1 随机分配到观察组或对照组。分组操作具体如下：使用 SAS9.4 软件中的 PROC PLAN 过程生成随机分配序列，设定种子数为 20230101。对每位患者按入组顺序编号，并根据其 Hoehn-Yahr 分级赋予相应层号。然后按照生成的随机序列，在每层内将患者依次分配到观察组或对照组。采用中央随机系统进行随机分配，由不参与临床治疗的独立研究人员负责操作。使用不透光的密封信封隐藏分组结果，信封上标注序号，内装分组信息。主治医生和评估人员均不知晓分组情况，以保证分配隐藏。对照组及观察组各 62 例。

两组患者均接受标准的抗 PD 治疗。基础治疗包括：卡左双多巴缓释片，起始剂量为一日 2 次、每次 1 片，每周根据患者症状进行剂量调整，剂量递增时需在门诊医师指导下进行，最大剂量不超过一日 3 次、每次 2 片。盐酸普拉克索片，初始剂量为一日 3 次、每次 0.125 mg，每周根据患者耐受情况增加 0.125 mg，直至达到稳定的维持剂量，最大剂量不超过 1.5 mg/d。观察组在上述基础治疗上加用丁苯酞软胶囊一日 3 次、每次 0.2 g。两组均持续治疗 12 周。

1.4 主要观察指标

治疗前后进行随访，调查所有指标，其中以 MMSE 评分为主要观察指标。采用 MMSE 评分评价患者认知功能，其包括定向力、记忆力、注意力及计算力等 6 项，得分越高表示认知功能越好[9]。MMSE 评分由经过培训的神经内科医生在安静、舒适的环境中进行，每次评估时间约 15 ～ 20 min。量表评估均由同 1 名医生评估完成。

1.5 次要观察指标

1.5.1 神经递质及相关因子水平检测

治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL，离心后取血浆待检。采用高效液相色谱法检测去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、DA 及 5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）水平；采用荧光比率法检测乙酰胆碱（acetylcholine，Ach）水平。采集空腹静脉血 5 mL，离心后取上清液采用酶联免疫吸附法检测 PARK7、NT-3 及 BDNF 水平；采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清 miR-7、miR-128 及 miR-221 水平。以上检测均由医院检验科同 1 名高级技师操作。

1.5.2 认知及自理能力评估

治疗前后，采用采用蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）评估患者认知功能，其包括定向力、抽象思维、视空间执行能力、注意力、短时记忆、语言及命名 7 个维度，得分越高说明认知功能越好[10]；采用日常生活能力评定（activity of daily living，ADL）量表评价患者自理能力，得分越高表示自理能力越强[11]。量表评估均由同一名医生评估完成。

1.5.3 海马微观结构检测

所有患者治疗前后均行 MR 图像检测，采用 32 通道高分辨率头颅线圈，由飞利浦 3.0T MRI 扫描获得。应用扩散加权 - 自旋回波 - 回波平面成像序列采集图像，施加 32 个各向同性扩散梯度方向，分析方向离散度指数（directional dispersion index，ODI）及细胞内体积分数（intracellular volume fraction，Vic）。MR 检查由经过培训的放射科技师操作，图像分析由 2 名具有 5 年以上神经影像诊断经验的放射科副主任医师独立完成，并取平均值。

1.5.4 安全性指标

治疗期间及治疗后随访 3 个月，由专人记录患者出现的不良反应，包括腹泻、恶心、失眠、口干及头晕等。

1.6 统计学方法

使用 SPSS22.0 软件进行数据分析。进行数据正态分布检验，符合正态分布的计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）

表示，组间比较采用独立样本 t 检验，计数资料采用 n(%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验，多组间比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、病程及病情严重程度等一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		观察组（n=62）	对照组（n=62）	t/χ^2值	P值
性别/n(%)	男	37(72.31)	44(52.08)	0.366	0.545
	女	25(27.69)	18(47.92)		
年龄/岁		65.57±7.31	64.68±8.05	0.644	0.521
病程/年		6.19±2.53	6.64±2.44	1.008	0.315
Hoehn-Yahr 分级/n(%)	Ⅰ级	25(40.32)	22(35.48)	0.312	0.509
	Ⅱ级	20(32.26)	23(37.10)		
	Ⅲ级	9(14.52)	12(19.35)		
	Ⅳ级	8(12.90)	5(8.06)		

2.2 神经递质水平

治疗前，两组 NE、DA、5-HT 及 Ach 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 NE、DA、5-HT 及 Ach 水平均较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 PARK7、NT-3 及 BDNF 水平

治疗前，两组 PAPK7、NT-3 和 BDNF 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 PARK7 水平较治疗前下降，且观察组低于对照组，NT-3 及 BDNF 水平较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.4 认知功能及自理能力

治疗前，两组 MMSE、MoCA 及 ADL 评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 MMSE、MoCA 及 ADL 评分较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 2 两组 NE、DA、5-HT 及 Ach 水平比较

（$\bar{x}\pm s$，单位：μmol/L）

Table 2 Comparison of the levels of NE, DA, 5-HT and Ach between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: μmol/L)

项目		观察组（n=62）	对照组（n=62）	t值	P值
NE	治疗前	4.84±0.61	5.02±0.42	-1.736	0.085
	治疗后	8.56±0.48	6.74±0.55	17.324	<0.001
	t值	28.314	18.073	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-
DA	治疗前	10.68±1.54	11.16±1.20	1.943	0.054
	治疗后	16.47±0.70	14.27±0.88	14.032	<0.001
	t值	22.342	14.031	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-
5-HT	治疗前	8.34±0.57	8.34±0.38	0.000	1.000
	治疗后	14.10±0.63	10.58±0.92	23.543	<0.001
	t值	47.253	15.632	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-
Ach	治疗前	3.34±0.52	3.18±0.51	1.739	0.084
	治疗后	6.13±0.31	4.92±0.56	14.034	<0.001
	t值	34.124	12.762	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-

表 3 两组 PARK7、NT-3 及 BDNF 水平比较

（$\bar{x}\pm s$，单位：μg/L）

Table 3 Comparison of the levels of PARK7, NT-3 and BDNF between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: μg/L)

项目		观察组（n=62）	对照组（n=62）	t值	P值
PARK7	治疗前	33.47±2.23	33.76±1.81	0.412	0.683
	治疗后	16.68±2.11	20.69±1.96	10.963	<0.001
	t值	29.214	15.321	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-
NT-3	治疗前	20.48±0.68	20.12±1.05	0.732	0.466
	治疗后	31.13±0.63	26.85±1.32	23.042	<0.001
	t值	33.332	18,892	-	-
	P值	<0.001	0.001	-	-
BDNF	治疗前	13.12±0.38	13.05±0.52	0.271	0.787
	治疗后	19.52±0.51	15.82±1.24	21.725	<0.001
	t值	41.674	14.346	-	-
	P值	<.001	<0.001	-	-

表 4 两组 MMSE、MoCA 及 ADL 评分比较
（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 4 Comparison of MMSE, MoCA and ADL scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

项目		观察组（n=62）	对照组（n=62）	t值	P值
MMSE评分	治疗前	17.18±3.61	17.27±3.43	0.142	0.887
	治疗后	25.29±4.44	22.71±4.21	3.320	0.001
	t值	12.960	9.184	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
MoCA评分	治疗前	21.55±3.33	21.72±3.28	0.286	0.775
	治疗后	28.44±4.25	26.12±4.10	3.093	0.002
	t值	6.182	5.392	–	–
	P值	0.002	0.023	–	–
ADL评分	治疗前	55.17±6.45	55.64±6.23	0.413	0.680
	治疗后	74.28±8.30	69.97±7.95	2.953	0.004
	t值	11.204	9.683	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 5 两组血清 miR-7、miR-128 及 miR-221 水平比较
（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of serum levels of miR-7, miR-128, and miR-221 between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目		观察组（n=62）	对照组（n=62）	t值	P值
miR-7	治疗前	6.62±0.34	6.45±0.59	0.832	0.407
	治疗后	7.83±0.81	6.83±0.50	12.344	0.001
	t值	19.024	8.567	–	–
	P值	0.001	0.001	–	–
miR-128	治疗前	4.27±0.64	4.19±0.59	0.416	0.683
	治疗后	7.30±0.84	4.92±0.66	22.152	0.001
	t值	34.215	12.731	–	–
	P值	0.001	0.001	–	–
miR-221	治疗前	33.69±2.23	33.76±1.81	0.124	0.905
	治疗后	25.00±2.11	30.69±1.96	10.874	0.001
	t值	29.321	18.294	–	–
	P值	0.001	0.001	–	–

2.5 血清 miR-7、miR-128 及 miR-221 水平

治疗前，两组血清 miR-7、miR-128 及 miR-221 水平比较，差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。治疗后，两组血清 miR-7、miR-128 水平较治疗前升高，且观察组高于对照组，血清 miR-221 水平较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 5。

2.6 海马微观结构

治疗前，两组 ODI 及 Vic 比较，差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。治疗后，两组 ODI 及 Vic 均较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 6。

2.7 不良反应

研究期间，观察组发生恶心 6 例、失眠 3 例、口干 5 例及头晕 2 例，不良反应总发生率为 25.81%；对照组发生恶心 5 例、腹泻 1 例、失眠 2 例、口干 5 例及头晕 2 例，不良反应总发生率为 24.19%。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（χ^2 = 0.001，P = 0.999）。

3 讨论

PD 的主要病理学病变是由于中脑黑质细胞病变而导致 DA 合成减少，其抑制 Ach 的功能降低使 Ach 的兴奋性增加。上行胆碱能通路的损伤会改变大脑皮质神经元的胆碱能，故而，PD 一经确诊就

表 6 两组大脑左侧海马微观结构比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of hippocampal microstructure between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	ODI				Vic			
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组（n=62）	0.448±0.021	0.479±0.015	4.381	0.033	0.441±0.014	0.468±0.013	4.142	0.042
对照组（n=62）	0.443±0.020	0.461±0.018	4.839	0.040	0.446±0.019	0.457±0.021	5.024	0.028
t值	1.358	6.049	–	–	1.668	3.507	–	–
P值	0.177	0.000	–	–	0.098	0.001	–	–

有 20% ～ 25% 的患者存在认知功能障碍 [12]。此类患者既需要改善运动症状，也需要针对性地改善认知功能。Ach 可参与调控细胞内外蛋白水解，使机体免受异常蛋白酶水解的破坏，引发神经系统损伤 [13]。神经系统受损后，机体会大量释放 PARK7 以抵抗机体氧化应激反应和蛋白酶水解，PARK7 水平升高可减少活性氧介质损伤神经元。SUZUKI 等 [14] 认为，盐酸多哌齐和多巴丝肼常规药的治疗虽然对 PD 患者认知功能有一定改善作用，但长期用药的不良反应较为严重，患者获益有限。既往关于 PD 患者应用基础治疗联合丁苯酞的研究较少，因此，丁苯酞对 PD 的治疗效果值得重视。

本研究结果显示，接受丁苯酞软胶囊治疗的患者神经递质（NE、DA、5-HT 及 Ach）和相关因子（PARK7、NT-3 和 BDNF）水平以及 MMSE、MoCA 和 ADL 评分优于仅接受基础治疗者（$P < 0.05$）。说明丁苯酞软胶囊在改善老年 PD 患者神经递质及相关因子水平、提升认知功能和自理能力方面更具优势。NE 主要由交感节后神经元和脑内 NE 能神经元合成、分泌，通过海马中的 β 肾上腺素受体发出信号修复 PD 患者定向力 [15]。脑内 DA 主要由黑质细胞合成，是神经系统奖励机制传递的最重要兴奋性神经递质，不仅与人的情绪状态密切相关，而且与躯体运动机能也有重要关系。5-HT 是一种抑制性神经递质，是愉悦情绪产生的信使，对情绪、记忆力及精力具有调节作用。RAHNEMAYAN 等 [16] 研究证明，Ach 水平上升与 PD 症状改善相关。盐酸普拉克索作为非麦角类 DA 受体激动剂，能选择性兴奋 D_2 和 D_3 受体，改善 DA 能神经元功能，提高 DA 水平。丁苯酞可改善脑组织供血供氧，增强能量代谢，具有神经保护作用。上述分析结果证明，丁苯酞软胶囊可有效提升 NE、DA、5-HT 及 Ach 水平，改善 PD 患者定向力、情绪状态、躯体运动机能、记忆力及认知水平。

PD 患者在中晚期大多会出现不同程度的认知功能障碍，甚至有些患者在早期即可表现出认知功能受损症状，海马参与人体记忆和认知等功能，海马体积越小，在记忆、语言、空间工作、记忆和执行功能测试方面的表现就越差 [17—18]。本研究结果显示，两组治疗后 ODI 及 Vic 升高，且观察组高于对照组（$P < 0.05$），推测因为丁苯酞软胶囊能增加海马区的血液灌注，为神经元提供充足的营养及氧气，有助于维持海马神经元的正常功能和结构完整性，其还具有神经保护作用，可抑制神经细胞凋亡，减少因 PD 导致的海马神经元损伤和丢失，改善 PD 患者的认知等相关功能障碍，对大脑左侧海马微观结构起到一定的修复和保护作用 [19]。

4 结论

综上所述，丁苯酞软胶囊或能有效优化老年 PD 患者神经递质、PARK7 及神经营养因子水平，改善临床症状及认知功能障碍，提升认知功能及自理能力，减轻大脑海马损伤，值得临床予以推广应用。但本研究纳入病例较少，随访时间短，且为单中心研究，因此结论尚需进一步大样本、长期、多中心研究加以验证。

参考文献：

[1] 刘煜帆. 盐酸美金刚对帕金森病痴呆患者血清PARK7与NT-3水平的影响分析[J]. 中国医学创新, 2021, 18(32): 35-39.

[2] 田凤, 刘春红, 姚恩生, 等. 盐酸普拉克索联合丁苯酞软胶囊对老年帕金森病痴呆的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(18): 3924-3927.

[3] DOCHERTY MJ, BURN DJ. Parkinson's disease dementia[J]. Curr Neurosci Rep, 2020, 10(4): 292-298.

[4] TERAO Y, TOKUSHIGE SI, INOMATA-TERADA S, *et al*. Differentiating early Parkinson's disease and multiple system atrophy with Parkinsonism by saccade velocity profiles[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130(12): 2203-2215.

[5] 苏秋霞, 黄宝君. 普拉克索联合多巴丝肼治疗老年PD的药理机制及对病情控制、神经因子的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(23): 32-35.

[6] 杨丽丽, 刘杰, 于洪玲. 丁苯酞软胶囊对帕金森病痴呆患

者的疗效及相关因子的影响研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(23): 119-120.

[7] 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(12): 973-986.

[8] 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. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(1): 1-12.

[9] 陆博逊, 万鹏. 银杏叶提取物联合丁苯肽对帕金森痴呆病人认知功能、神经功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(20): 3350-3353.

[10] 林茵. 盐酸多奈哌齐联合奥拉西坦治疗帕金森病性痴呆及对血清CRP、PARK7及NT3水平的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(5): 76-77.

[11] 薛静, 张杰, 高晓宇, 等. 丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐治疗对帕金森综合征患者临床效果、认知功能及日常生活能力的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(5): 97-100.

[12] 郑赟赟, 王宇卉. 帕金森病认知功能障碍生物标志物的研究进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(8): 563-568.

[13] HERNANDEZ-VARA J, SAEZ-FRANCAS N, LORENZO-BOSQUET C, *et al*. BDNF levels and nigrostriatal degeneration in "drug naïve" Parkinson's disease patients. An "*in vivo*" study using I-123-FP-CIT SPECT[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 78: 31-35.

[14] SUZUKI Y, NAKAMURA A, MILOSEVIC M, *et al*. Postural instability via a loss of intermittent control in elderly and patients with Parkinson's disease: a model-based and data-driven approach[J]. Chaos, 2020, 30(11): 113140.

[15] 姚丽娜. 丁苯酞联合美多芭治疗老年帕金森病效果研究[J]. 世界复合医学, 2020, 6(2): 159-161.

[16] RAHNEMAYAN S, Mirghafourvand M, FATHALIZADEH A, *et al*. Leptin levels in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 41: 104-109.

[17] 凌冰冰. VBM联合DTI对早期帕金森病脑白质结构特征的初步研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2015.

[18] KWON KY, PARK S, LEE EJ, *et al*. Association of fall risk factors and non-motor symptoms in patients with early Parkinson's disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5171.

[19] WAGNER L, HAUPTMANN B, HOFFMANN AK, *et al*. Evaluation of an individualized, tablet-based physiotherapy training programme for patients with Parkinson's disease: the ParkProTrain study, a quasi-randomised controlled trial[J]. Bio Med Central Neurol, 2022, 22(1): 176.

(编辑：王 佳)