

• 专家共识 •

帕金森病冻结步态中西医诊治专家共识(2021)

曹学兵 唐北沙 刘振国

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)05-0599-06
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.05.023

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性神经系统退行性疾病,其主要临床特征为静止性震颤、肌强直和运动迟缓等^[1]。中晚期 PD 常出现姿势不稳和步态异常(Postural instability and gait disorder, PIGD),其中姿势不稳主要表现为躯干倾斜、脊柱变形和身体稳定性异常^[2-4];步态异常主要包括慌张步态、冻结步态(Freezing of gait, FOG)和其他表现形式如步幅变化、跨步长度减小、行走节律变化、双重任务执行功能障碍等。目前认为 FOG 的出现是帕金森病进入中晚期阶段的标志,可导致患者频繁发生跌倒、受伤乃至严重骨折,是加重疾病负担、严重威胁患者生活质量的原因之一^[5-7]。

近年来,随着药物研发、神经调控技术、体育锻炼方案以及可穿戴设备临床应用的不断完善,这些治疗手段在 FOG 诊疗中也发挥了积极作用并各有优势,但尚未形成统一共识。为了提高 FOG 诊疗水平,充分发挥药物、非药物治疗及其相互结合疗法的优势,更好地指导我国 PD 的临床实践,特组织国内从事 PD 和运动医学研究的专家,在以往中国 PD 治疗指南^[8-10]基础上综合近年来 FOG 药物治疗、中医疗法、体育锻炼、辅助可穿戴设备临床应用最新循证医学证据,结合专家临床经验,充分考虑疗效、风险及经济等多方面因素,经过多次讨论,反复凝练形成此专家共识。

1 冻结步态分型

2010 年华盛顿特区研讨会将冻结步态(Freezing of gait, FOG)定义为“企图行走时或前进过程中步伐短暂、突然中止或明显减少”^[11]。常见分型如下:

1.1 根据多巴胺反应性分型

根据对多巴胺能药物治疗反应可将其分为三型^[4],即(1)多巴胺反应型:关期为主的冻结,因中枢神经系统多巴胺能神经元丢失所致,对多巴胺能药物治疗反应较好,该型最常见;(2)多巴胺诱导型:开期为主的冻结与药物诱导相关,多巴胺能药物治疗效果差;(3)多巴胺抵抗型:开期与关期均会出现冻结步态,由非多巴胺能的脑部组织损伤所致,非多

巴胺能药物治疗可能有效。

1.2 根据临床特点分型

根据冻结步态临床特点可将其分为三型^[12-13],即(1)原地颤抖型:克服步行阻滞而出现双侧腿部(膝关节)交替颤抖;(2)小步伐拖足行进型;(3)完全运动不能型:肢体及躯干不能移动,此项较为少见,但最为人所知。原地颤抖型和小步伐拖足行进型在“开”和“关”期均常见,但运动不能型仅见于“关”期。

1.3 中医辨证分型

在中医临床实践中 PD 冻结步态的病机属于“本虚标实”的范畴,肝肾气血亏虚是发病之本,毒聚络阻为发病之标。其中毒聚络阻为 PD 患者冻结步态发生发展的关键。“毒”又分为两部分:内风、痰浊、瘀血、火热久积成“毒”,药物蓄积成“毒”,邪毒阻滞经脉,导致肢体震颤加剧、肾阴精不足、骨髓不充,加之药毒损伤脾胃,水液失运,痰浊内生,阻滞脉络,筋脉失养,而致肢体僵硬强直加重。

1.3.1 肝肾不足型 (1)主症:头部或肢体震颤日久,腰膝酸软,“开”和“关”期下肢震颤;(2)次症:形体消瘦,头晕耳鸣,善忘,失眠多梦,口干咽燥,遗精或遗尿,妇女月经不调;舌质暗红,苔少,脉细弦或细数。

1.3.2 气血亏虚型 (1)主症:面色苍白,神疲懒言,表情淡漠,开步困难,拖步曳行;(2)次症:头昏眼花,气短乏力,心悸健忘,纳呆;舌体胖大,舌质淡红,苔薄白滑或白腻,脉细无力或者沉细。

1.3.3 痰瘀阻络型 (1)主症:头部振摇或肢体震颤日久,胸胁胀满疼痛,肢体拘挛疼痛,拖步曳行甚至完全运动不能;(2)次症:喜叹息,口唇色暗,面色黑暗,肌肤甲错,肢体局部有刺痛,痛有定处,口淡不渴,便秘;舌质暗淡,苔厚腻。

2 冻结步态诊断与评估

2.1 诊断

帕金森病患者 FOG 的诊断目前尚无统一的诊断标准,主要依据其临床特征^[11]:(1)脚或趾尖不离开地面或只是擦过地面前行;(2)双侧小腿交替颤抖,频率在 3~8Hz;(3) FOG 时步速加快或步行节奏增加,同时步长减少;(4)冻结发生时主观感觉为脚被“粘”在地板上;(5)患者行走过程中出现视觉障碍物,或前方地面形式改变,或在狭窄或拥挤的区域行走以及行走过程中被突然地推拉或受到惊吓等情况都会诱发步态冻结;(6) FOG 常可通过多种提示缓解;(7) FOG 可以不对称,主要影响一只脚,或向某一方向转弯时更

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2017YFC1310300);国家卫生健康委老龄司老年失能项目

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科(曹学兵);中南大学湘雅医院神经内科、国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院)[唐北沙(通信作者)];上海交通大学医学院附属新华医院神经内科[刘振国(通信作者)]

容易出现。

2.2 评估

①PIGD量表:评估内容为姿势稳定和步态,参考新版世界运动障碍学会帕金森病综合评量表(Movement disorder society-sponsored revision unified Parkinson's disease rating scale, MDS-UPDRS)第三部分^[14],无需额外评估。用于步态/稳定性障碍,以确定类型,评估方法严格;②简易平衡评定系统测试(Mini-Balance evaluation systems test, mini-BESTest)^[15];主要针对步态和姿势稳定性进行评估;③动态步态指数^[16]和功能性步态评价^[17]:验证评估步态动态平衡的量表;④冻结步态问卷(Freezing of gait questionnaire, FOG-Q)^[18]:有效且量化描述冻结和步态障碍的监测工具;⑤6 min 步行试验^[19]和10 m 步行测试^[20]:针对步行速度测量简单且耗时短;⑥功能性前伸试验^[21]:步态稳定程度检测快速且简单;⑦计时起立-步行测验(Timed up and go test, TUGT)^[22]:起立、步行、转向稳定性的评估,是评估PD的代表性工具;⑧后拉试验(Pull test, PT):UPDRS姿势稳定性评价的重要指标,但检查者的操作对结果有一定影响;⑨辅助可穿戴设备评估参数:辅助可穿戴设备能够从电子传感器客观数据上记录FOG患者的姿势步态运动参数,通过电脑软件的分析得出患者FOG的特点,预测患者跌倒风险。

推荐意见:目前尚无一种评估手段可以满足所有临床目的来评估FOG,通常根据患者具体情况选择并结合使用上述评估量表、调查问卷和/或临床测试,综合判定姿势不稳、平衡和步态。

3 冻结步态治疗

3.1 西医治疗

3.1.1 药物治疗

3.1.1.1 多巴胺能药物

3.1.1.1.1 左旋多巴 左旋多巴是帕金森病FOG治疗的首选药物。左旋多巴可以减少关期和FOG的严重程度^[23]。但是在某些患者中由于改善FOG的“阈值”高于改善其他运动体征的阈值,因此增加左旋多巴剂量可能是有效的^[24]。但是有部分患者对左旋多巴存在抵抗,甚至可能恶化步态的稳定性^[25]。

3.1.1.1.2 连续空肠内持续灌注左旋多巴/卡比多巴凝胶(Levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG) 连续空肠内持续灌注LCIG,可保持血浆左旋多巴水平的稳定。多项研究显示该方法可使步态障碍(冻结、慌张步态、姿势不稳)得到稳定改善^[26],2年随访显示其对FOG的改善有长期疗效^[27]。

3.1.1.2 多巴胺受体激动剂 与单独使用左旋多巴相比,阿扑吗啡(舌下)和普拉克斯的添加治疗对步速有益^[28-29]。罗替高汀经皮贴片可改善步态的所有方面包括直行、步态起始和转身^[30]。但值得注意的是,也有研究提示多巴胺受体激动剂增加了FOG的风险^[24],因此医生在给有FOG的PD患者使用此类药物时应谨慎评估。

3.1.1.3 单胺氧化酶B抑制剂 司来吉兰与降低发生FOG的风险有关^[31-32]。雷沙吉兰可显著改善UPDRS-PIGD

和UPDRS-FOG评分。添加治疗的PD患者在治疗1、2和3个月后冻结步态均有改善。对左旋多巴无反应的难治性FOG,服用1mg的雷沙吉兰长期治疗后有可能减少FOG次数和持续时间^[33]。

3.1.1.4 胆碱能药物 加兰他敏有改善FOG的效果,卡巴拉汀对步态及速度可能有改善^[34-35]。

3.1.1.5 去甲肾上腺素能药物

3.1.1.5.1 哌醋甲酯 哌醋甲酯同时影响多巴胺能和去甲肾上腺素系统,有研究发现其可改善丘脑底核深部脑刺激(Subthalamic nucleus- deep brain stimulation, STN-DBS)术后PD患者的左旋多巴抵抗型FOG^[36],因此接受STN-DBS术后仍有FOG的PD患者可以尝试 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量的哌醋甲酯。

3.1.1.5.2 屈昔多巴 屈昔多巴是去甲肾上腺素的前体物质,在日本已被批准用于FOG的治疗。单用屈昔多巴剂量逐渐增加至600~900 mg/d,FOG可能得到改善^[37]。屈昔多巴/恩他卡朋联合使用可以减轻左旋多巴抵抗型FOG^[38]。

3.1.1.6 抗抑郁药物 抑郁症是FOG的危险因素。5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)帕罗西汀或艾斯西酞普兰,或5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs)度洛西汀对于伴有抑郁症的PD患者,其FOG和抑郁症状得到了显著改善^[39],但仍需要进一步的研究来评估抗抑郁药对FOG的影响。

3.1.1.7 金刚烷胺

有研究发现口服金刚烷胺后PD患者的FOG主观症状在数月内得到短期改善^[40],静脉用药可能对FOG有效,但是结果并不一致^[41-42]。

推荐意见:雷沙吉兰可作为FOG的辅助治疗(A2级证据)。接受STN深部脑刺激(Deep brain stimulation, DBS)但仍有FOG的PD患者可以尝试 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的哌醋甲酯(A2级证据)。左旋多巴是治疗帕金森病FOG的首选药物(B级证据)。罗替高汀经皮贴片治疗可显著改善FOG(B级证据)。SSRIs(帕罗西汀或艾斯西酞普兰)或SNRIs(度洛西汀)显著改善FOG(B级证据)。加兰他敏治疗有效改善FOG(B级证据),屈昔多巴加恩他卡朋被证明能有效改善FOG(B级证据),但单用屈昔多巴是否能改善FOG证据不一致(C级证据)。LCIG、司来吉兰、伊曲茶碱治疗FOG有效(C级证据);多巴胺受体激动剂增加了FOG的风险(D级证据),医生在给有FOG的PD患者处方多巴胺受体激动剂时应谨慎。

未发现乙酰胆碱酯酶抑制剂利卡巴拉汀治疗后FOG的改善(A2级证据),缺乏强有力的证据表明口服金刚烷胺可以改善FOG(C级证据)。

3.1.2 手术治疗

深部脑刺激(Deep brain stimulation, DBS)疗法手术靶点可以选择丘脑底核(Subthalamic nucleus, STN)、苍白球内侧部(Globus pallidus internus, GPi)、脚桥核(Pedunculo-pontine nucleus, PPN)、丘脑腹中间核(Ventrolateral nucleus, Vim)等,其中STN,GPi和PPN靶点对PIGD的治

疗效果较好^[43]。值得注意的是,目前研究表明约 1/3 的 PIGD 患者无法从 DBS 治疗中获益^[44]。GPi 靶点主要针对改善多巴胺反应型步态障碍。STN-DBS 则主要针对中晚期的关期步态障碍。然而,GPi 和 STN-DBS 在治疗的长期效果尚存在争议,或可改善远期加速步态、平衡障碍,或可恶化症状,这可能与其对多巴胺药物的反应性有关^[45-46]。一项 meta 分析表明 GPi-DBS 联合左旋多巴可能比单用 STN-DBS 效果更好^[47]。

STN-DBS 治疗 PD 应用传统高频刺激一般可以较好地改善僵硬、震颤等运动症状,而对于冻结步态效果较差。60 Hz 低频刺激对 PD 患者的步态效果有短暂获益,但术前震颤为主型的患者,获益可能不大^[48]。从 130 Hz 调整到 60 Hz 后冻结步态、语言、吞咽明显改善,而对震颤的控制则有所下降^[49]。可尝试交叉电脉冲或变频刺激^[50]。通过变频刺激模式,选用高频、低频交替刺激,可较好地控制 PD 的冻结步态等症^[51]。有研究证实交叉电脉冲方式可以改善步态障碍^[50]。当单极和双极等常规程控模式不能对 FOG 取得良好疗效时可考虑使用交叉电脉冲方式。该方式可以在单侧同时选择 2 个刺激点,不同刺激点可以采用不同的程控参数(脉宽和电压),在提高疗效的同时有利于减少不良反应。针对 FOG,大多选用 1 个背侧点控制肌强直、震颤等症状,选 1 个腹侧点来改善 FOG。最近的一项 meta 分析表明低频(< 80 Hz)PPN-DBS 对冻结和跌倒有好处,但最佳较小频率范围尚不确定。似乎双侧 PPN-DBS 优于单侧 PPN-DBS^[52]。

推荐意见:STN-DBS 改善多巴胺反应型和多巴胺诱导型 FOG(C 级推荐),PPN-DBS 结论不一(C 级推荐);GPi-DBS 仍需进一步研究;STN-DBS 对多巴胺抵抗型 FOG 无改善(C 级推荐)。

3.1.3 物理及康复治疗

3.1.3.1 脊髓刺激术(Spinal cord stimulation, SCS) SCS 在治疗姿势不稳中的侧弯(Pisa syndrome)应用较广^[53-55],但其对各型 FOG 的治疗仍处于探索阶段。目前以胸段和颈段脊髓作为刺激区域,但其最佳刺激部位、刺激频率和手术适应证仍需进一步研究。

3.1.3.2 重复经颅磁刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 经辅助运动区(Supplementary motor area, SMA)的高频 rTMS 可作为减轻 PD 患者 FOG 的附加疗法^[56],可改善包括 FOG-Q 评分、MDS-UPDRS III 评分和多个步态变量,但对步幅、步行速度、双支撑时间百分比和坐姿站立时间无明显疗效。低频 rTMS 长期有效,但高频 rTMS 只是短暂有效^[57-58]。

3.1.3.3 辅助可穿戴设备

不同类型的辅助可穿戴设备通过光、声、电刺激等给患者提示作用(视觉如激光拐杖、听觉如节拍器和触觉)进而对 FOG 进行调控^[59-60]。有研究显示辅助可穿戴设备的视觉与听觉提示作用可以保持或改善患者的步态参数,对防止 FOG 事件发生起到稳定作用^[61]。触觉提示功能可减少开期和关期 FOG 的发生均有明显改善^[62]。此外,利用辅助可穿戴设备进行长期提示训练对降低 FOG 的严重程度可产生积极作用,表明永久性提示装置和持续的提示训练是 FOG 进

行全面管理的有效辅助手段。

3.1.3.4 康复治疗

PD 姿势不稳与步态障碍的康复治疗的基本康复训练方法包括松弛训练、关节活动范围训练、移动-姿势训练、平衡训练、步态训练、呼吸功能训练、日常生活功能训练等方式^[63-64];在家中坚持进行有规则的维持训练如面肌体操、头颈部体操、肩部体操、躯干体操、上肢体操、手指体操、下肢体操、步伐体操、床上体操及呼吸体操等对学习补偿技能、克服少动及症状波动、延缓疾病进展是有益的^[65-66]。

推荐意见:rTMS 改善多巴胺反应型和多巴胺诱导型 FOG(C 级推荐),SCS 对各型 FOG 是否有效仍需探索;辅助可穿戴设备改善多巴胺反应型和多巴胺诱导型 FOG(B 级推荐),对多巴胺抵抗型 FOG 可能有效(C 级推荐);康复治疗改善多巴胺反应型和多巴胺诱导型 FOG(D 级推荐),对多巴胺抵抗型 FOG 可能有效(D 级推荐)。

3.2 中医治疗

3.2.1 中药治疗

在滋补肝肾、通络解毒的思路辨证施治可以缓解 FOG 的症状。迄今,关于 PD 冻结步态的中医治疗仍缺乏大样本高质量的临床证据,故其中医治疗思路均基于中医理论及临床经验,推荐策略以中医经典方剂为参照。

3.2.1.1 肝肾不足型

推荐治法:补益肝肾,熄风通络。(1)基本方药:大定风珠合地黄饮子;(2)对症加减:“开”或者“关”期下肢震颤配以全蝎、蜈蚣、僵蚕等虫类药物熄风止痉、解毒通络;(3)针灸治疗。①体针:三阴交、复溜、太溪、肝俞、肾俞;②耳针:皮质下、交感、心、肝、肾;③艾灸:三阴交、气海、关元、肝俞、肾俞。

3.2.1.2 气血亏虚型

推荐治法:益气扶正,养血熄风。(1)基本方药:归脾汤合天麻钩藤饮;(2)对症加减:开步困难重用党参、黄芪、川芎、路路通以补充元气以通络,拖步曳行配以熟地、丹参、黄精、伸筋草、木瓜;(3)针灸治疗。①体针:足三里、血海、三阴交、肝俞、肾俞;②耳针:皮质下、交感、胃、肝、肾;③艾灸:足三里、血海、三阴交、肝俞、肾俞。

3.2.1.3 痰瘀阻络型

推荐治法:豁痰祛瘀,调护脾胃。(1)基本方药:温胆汤合人参养荣汤;(2)对症加减:行走拖曳伴有情志不舒或便秘加用小陷胸汤豁痰开窍,开步完全冻结甚至完全运动不能可重用黄芪补气,并予陈皮、佛手以防滋腻碍胃,同时加用全蝎、蜈蚣打粉冲服加强搜风剔络之功效;(3)针灸治疗。①体针:百汇、四神聪、风池、丰隆、中脘、阴陵泉、阳陵泉;②耳针:皮质下、交感、胃、心、脾、三焦;③艾灸:中脘、阴陵泉、阳陵泉、肝俞、肾俞。

3.2.2 传统功法

太极是中国一种独特的传统武术,其形式和现代有氧锻炼颇为相似。在习练太极拳的过程中身体运动和深度腹式运动相协调,尤其是其特征性对角线运动,对 PD 患者力量、平衡能力、四肢协调和控制能力和步态移动能力有益。此外,太极柔力球^[67]、五禽戏和八段锦也是中国传统养生功法,习练时使人体肌肉和关节舒展,重心交替移动,可很好地

调节运动能力、改善平衡和协调^[68],其是否能有效改善PD患者的姿势一步态障碍,尚需进一步研究。

推荐意见:临床实践中可以尝试应用中药辨证施治各类型FOG(D级推荐);传统功法有助于改善多巴胺反应型和多巴胺诱导型FOG(D级推荐),对多巴胺抵抗型FOG可能有效(D级推荐)。

3.3 中西医结合治疗策略

中医整体观念和辨证论治的理念正是对西医治疗不足的有效补充。FOG会随着PD病程进展加重,尤其是在未给予多巴胺能药物治疗时。大量研究结果发现予以抗PD药物如左旋多巴、单胺氧化酶B抑制剂等可以有效减少FOG风险。从中医学角度考虑,PD患者长期服用左旋多巴制剂等药物缓解症状,且用量逐渐增加,药毒蓄积,直中脾胃,再者PD慢性起病,老年尤多,素体脾胃虚弱,二者兼具,更伤脾胃。脾胃虚弱,无以化生气血助肝藏血,无以运化水液以资肝阴,阴血不生,肝血不足失藏,且精微无以充养先天,使肝肾更亏,筋脉失养,而致肢体震颤加剧。此外,肾主骨,肾阴精不足,骨髓不充,加之药毒损伤脾胃,水液失运,痰浊内生,阻滞脉络,筋脉失养,而致步态冻结拖曳。中西医结合的有效结合一方面增强患者自身对于运动并发症的抵抗能力,从而减轻FOG的症状;另一方面发挥中药对西药“增效减毒”的作用,通过增强西药疗效,延长开期,减少西药用量,从而预防步态障碍的发生,同时配合适当的运动疗法亦可以显著减轻患者FOG的临床症状。因此,中西医结合治疗可通过“标本兼治、防治并举”的优势互补达到对PD患者步态障碍的有效防治,提高患者生活质量。

4 结束语

不同FOG患者对治疗的反应不同,应依据FOG的分类,给予患者综合的结合药物(中药、西药)和非药物治疗方案。本专家共识基于当前的证据给出了相应的治疗建议,然而针对FOG治疗的临床研究证据级别较低,临床医生需要结合自己的经验,密切观察患者的反应,实施个体化的治疗,以期达到更为理想的治疗效果。将来需要针对不同类型的FOG开展临床研究,寻找新的治疗方法。

推荐级别标准:A1级=荟萃分析,至少包含一些证据水平为A2的试验,试验结果具有一致性;A2=质量良好的随机比较临床试验(随机双盲对照试验),规模和一致性不足;B=规模不足的中等(弱)质量随机临床试验试验或其他比较性试验(非随机试验、队列研究、患者对照研究);C=非比较性试验;D=专家意见。

执笔:曹学兵、徐岩、叶青

专家委员会:曹学兵(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、刘振国(上海交通大学附属新华医院)、唐北沙(中南大学湘雅医学院附属湘雅医院)、叶青(上海中医药大学附属龙华医院)、郭纪锋(中南大学湘雅医院)、孙圣刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、刘卫国(南京医科大学附

属脑科医院)、袁灿兴(上海中医药大学附属龙华医院)、冯涛(首都医科大学附属北京天坛医院)、王坚(复旦大学附属华山医院)、苏闻(卫生部北京医院)、王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、陈玲(广州中山大学附属第一医院)、朱红灿(郑州大学附属第一医院)、薛峥(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张振涛(武汉大学人民医院);罗蔚锋(苏州大学附属第二医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、吕文(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、叶氏(南京医科大学附属明基医院)、吴军(北京大学深圳医院)、王普清(湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院)、孙强(湖北医药学院附属太和医院)、田作军(广州医科大学附属第一医院)、干静(上海交通大学医学院附属新华医院)、龚道恺(荆州市中心医院)、周敬华(宜昌市中心人民医院)、李庭毅(孝感市中心医院)、汤立许(武汉体育学院)、庄洁(上海体育学院)

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

致谢:王嘉玲、张晓倩、谭暘、曾玮琪、杨晓梅、杨小曼、伍怡、程驰(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Lv KL, Lang AE. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.
- [2] Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 499-504.
- [3] Benatru I, Vaugoveau M, Azulay JP. Postural disorders in Parkinson's disease[J]. Neurophysiol Clin, 2008, 38(6): 459-465.
- [4] Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, et al. Freezing of gait: a practical approach to management[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(7): 768-778.
- [5] Hiorth YH, Alves G, Larsen JP, et al. Long-term risk of falls in an incident Parkinson's disease cohort: the Norwegian ParkWest study[J]. J Neurol, 2017, 264(2): 364-372.
- [6] Okuma Y, Silva DA, Fukae J, et al. A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 46(10): 30-35.
- [7] Walton CC, Shine JM, Hall JM, et al. The major impact of freezing of gait on quality of Life in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2015, 262(1): 108-115.
- [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[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.
- [9] 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. 早发型帕金森病的诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(2): 109-116.
- [10] 刘振国, 李文涛. 帕金森病运动并发症中西医结合诊治专家共识(2020)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 247-252.
- [11] Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, et al. Freezing of gait: moving

forward on a mysterious clinical phenomenon[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8): 734-744.

- [12] 李利, 刘晶, 章文斌, 等. 帕金森病冻结步态治疗进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2014, 11(4): 318-320.
- [13] Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease[J]. *European Journal of Neurology*, 2003, 10(4): 391-398.
- [14] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [15] Franchignoni F, Horak F, Godi M, et al. Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test; the mini-BESTest [J]. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2010, 42(4): 323-331.
- [16] Latash ML, Levin MF, Scholz JP, et al. Motor control theories and their applications[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2010, 46(6): 382-392.
- [17] Whisley DM, Marchetti GF, Kuharsky DK, et al. Reliability, internal consistency, and validity of data obtained with the functional gait assessment [J]. *Phys Ther*, 2004, 84(10): 906-918.
- [18] Shine JM, Moore ST, Bolitho SJ, et al. Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson's Disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(1): 25-29.
- [19] Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk; a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure[J]. *Can Med Assoc J*, 1985, 132(8): 919-923.
- [20] Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, et al. Exercise to improve spinal flexibility and function for People with Parkinson's disease; a randomized, controlled trial[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1998, 46(10): 1207-1216.
- [21] Ryckewaert G, Luyat M, Rambour M, et al. Self-perceived and actual ability in the functional reach test in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 589(1): 181-184.
- [22] Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39(2): 142-148.
- [23] Gao C, Liu J, Tan Y, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9: 12.
- [24] Espay AJ, Fasano A, Van NB, et al. "On" state freezing of gait in Parkinson disease; a paradoxical levodopa-induced complication[J]. *Neurology*, 2012, 78(7): 454-457.
- [25] Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of Life of freezing of gait in Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(7): 884-890.
- [26] Müller M, Marusic U, Van Emde Boas M, et al. Treatment options for postural instability and gait difficulties in Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(12): 1229-1251.
- [27] Sensi M, Preda F, Trevisani L, et al. Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients[J]. *J Neural*

Transm, 2014, 121(6): 633-642.

- [28] Ondo W, Hunter C, Almaguer M, et al. Efficacy and tolerability of a novel sublingual apomorphine preparation in patients with fluctuating Parkinson's disease[J]. *Clin Neuropharmacol*, 1999, 22(1): 1-4.
- [29] Brodsky M, 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.
- [30] Ikeda K, Hirayama T, Takazawa T, et al. Transdermal patch of rotigotine attenuates freezing of gait in patients with parkinson's disease; an Open-Label comparative study of three Non-Ergot dopamine receptor agonists[J]. *Intern Med*, 2016, 55(19): 2765-2769.
- [31] Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease; meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients[J]. *BMJ*, 2004, 329(7466): 593.
- [32] Heinonen EH, Myllylä V. Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Drug Safety*, 1998, 19(1): 11-22.
- [33] Rahimi F, Roberts AC, Jog M. Patterns and predictors of freezing of gait improvement following rasagiline therapy: A pilot study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 150(8): 117-124.
- [34] Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naia VI, et al. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) in the treatment of dementia in patients with Parkinson's disease (open-label controlled trial) [J]. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S S Korsakova*, 2007, 107(12): 25-33.
- [35] Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 249-258.
- [36] Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation; a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(7): 589-596.
- [37] Fukada K, Endo T, Yokoe M, et al. L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) co-administered with entacapone improves freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(2): 209-212.
- [38] Tohogi H, Abe T, Takahashi S. The effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on the total norepinephrine and dopamine concentrations in the cerebrospinal fluid and freezing gait in parkinsonian patients[J]. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1993, 5(1): 27-34.
- [39] Weintraub D. Management of psychiatric disorders in Parkinson's disease : Neurotherapeutics - Movement Disorders Therapeutics[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1511-1524.
- [40] Malkani R, Zadikoff C, Melen O, et al. Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2012, 35(6): 266-268.
- [41] Lee JY, Oh S, Kim JM, et al. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease; a randomized controlled trial[J]. *J Neurol*, 2013, 260(12): 3030-3038.

- [42] Kim YE, Jy Y, Yang HJ, et al. Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48890.
- [43] 洗文彪,陈玲. 帕金森病脑深部电刺激治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(9): 778-782.
- [44] Katz M, Luciano MS, Carlson K, et al. Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(4): 710-719.
- [45] Shin HW, Kim MS, Kim SR, et al. Long-term Effects of Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation on Postural Instability and Gait Difficulty in Patients with Parkinson's Disease [J]. *J Mov Disord*, 2020, 13(2): 127-132.
- [46] Ahrweiler K, Houvenagel JF, Riou A, et al. Postural instability and gait disorders after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a PET study[J]. *J Neurol*, 2019, 266(11): 2764-2771.
- [47] St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, et al. A Meta-Regression of the Long-Term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD[J]. *Neurology*, 2010, 75(14): 1292-1299.
- [48] Conway ZJ, Silburn PA, Perera T, et al. Low-frequency STN-DBS provides acute gait improvements in Parkinson's disease: a double-blinded randomised cross-over feasibility trial [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2021, 18(1): 125.
- [49] Xie T, Kang UJ, Warnke P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(10): 1015-1017.
- [50] Brosius SN, Gonzalez CL, Shuresh J, et al. Reversible improvement in severe freezing of gait from Parkinson's disease with unilateral interleaved subthalamic brain stimulation[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(12): 1469-1470.
- [51] Jia F, Hu W, Zhang J, et al. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Rationale and hypothesis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 39(3): 27-30.
- [52] Yu K, Ren Z, Guo S, et al. Effects of pedunculopontine nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's Disease: A meta-analysis of the literature [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198: 106108.
- [53] Akiyama H, Nukui S, Akamatu M, et al. Effectiveness of spinal cord stimulation for painful camptocormia with Pisa syndrome in Parkinson's disease: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 148.
- [54] Fonoff ET, de Lima-Pardini AC, Coelho DB, et al. Spinal cord stimulation for freezing of gait: From bench to bedside [J]. *Front Neurol*, 2020, 10: 905.
- [55] Cai Y, Reddy RD, Varshney V, et al. Spinal cord stimulation in Parkinson's disease: a review of the preclinical and clinical data and future prospects[J]. *Bioelectron Med*, 2020, 6: 5.
- [56] Yang C, Guo Z, Peng H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(11): e01132.
- [57] Mally J, Stone TW, Sinko G, et al. Long term follow-up study of non-invasive brain stimulation (NBS) (rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong age-dependency in the effect of NBS[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142(6): 78-87.
- [58] Xie YJ, Gao Q, He CQ, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on gait and freezing of gait in parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2020, 101(1): 130-140.
- [59] Sweeney D, Quinlan LR, Browne P, et al. A technological review of wearable cueing devices addressing freezing of gait in parkinson's disease[J]. *Sensors (Basel)*, 2019, 19(6): 1277.
- [60] Borzi L, Mazzetta I, Zampogna A, et al. Prediction of freezing of gait in parkinson's disease using wearables and machine learning[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(2): 614.
- [61] Janssen S, De Ruyter VJ, Salim HS, et al. The effects of augmented reality visual Cues on turning in place in parkinson's disease patients with freezing of gait[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 185.
- [62] Stummer C, Dibilio V, Overeem S, et al. The walk-bicycle: A new assistive device for Parkinson's patients with freezing of gait? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(7): 755-757.
- [63] Keus SHJ, Munneke M, Graziano M, et al. European physiotherapy guideline for Parkinson's disease[S]. KNGF/ParkinsonNet, the Netherlands, 2014.
- [64] Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease [J]. *CMAJ*, 2019, 191(36): E989-E1004.
- [65] Koerts J, Van BM, Tucha O, et al. Executive functioning in daily Life in Park, inson's disease: initiative, planning and multi-task performance[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29254.
- [66] Nonnekes J, Nieuwboer A. Towards personalized rehabilitation for gait impairments in parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(s1): S101-S106.
- [67] 周勇,吴兰. 太极柔力球锻炼配合药物治疗对中轻度帕金森患者的康复影响[J]. *福建体育科技*, 2009, 28(4): 15-17 + 20.
- [68] 刘晓蕾,万志荣,商梦晴,等. 健身气功锻炼对帕金森病患者的疗效观察[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(1): 34-37.

(2021-08-22 收稿)