

· 综述 ·

帕金森病与妊娠

李俊英 李楠楠 彭蓉

610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通信作者: 彭蓉, Email: qrongpeng@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.07.009

【摘要】 帕金森病(PD)是最常见的运动障碍疾病之一,然而PD患者妊娠较少见。女性在妊娠期间的PD患病率较低,存在症状波动时其药物选择困难,不良反应较多且复杂。随着产妇平均生育年龄的增长,PD合并妊娠的现象日益普遍。现从妊娠对PD的影响、抗PD药物的选择及对胎儿的影响、深部脑刺激术、母乳喂养及预后逐一进行阐述。

【关键词】 帕金森病; 妊娠; 抗帕金森病药物; 深部脑刺激术; 综述

Parkinson disease and pregnancy Li Junying, Li Nannan, Peng Rong

Neurology Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Peng Rong, Email: qrongpeng@126.com

【Abstract】 Parkinson disease (PD) is one of the most common movement disorders, however, PD with pregnancy is rare. The incidence of PD during pregnancy is low, being difficult to select drugs in the presence of fluctuation symptoms, with complex side effects. With the increase of the average maternal age, the phenomenon of PD combined pregnancy is increasingly common. This paper will discuss the impact of pregnancy on PD, the selection of anti-Parkinson drugs and their impact on the fetus, deep brain stimulation, breastfeeding and prognosis.

【Key words】 Parkinson disease; Pregnancy; Anti-Parkinson drugs; Deep brain stimulation; Review

帕金森病(Parkinson disease, PD)是继阿尔茨海默病后第二常见的年龄相关性进行性神经退行性疾病,表现为运动症状(如运动迟缓、肌强直、静止性震颤及姿势不稳)和非运动症状(如抑郁、睡眠障碍、便秘及认知功能下降等),显著影响患者生活质量^[1]。大部分PD患者起病年龄大于生育年龄,因此,PD合并妊娠较少见。PD的常见发病年龄为60岁,流行病学研究发现男性的PD患病率为女性的1.5~2倍,且女性的平均发病年龄较男性晚2年^[2]。虽然女性的PD患病率较男性低,但是绝经后女性PD的发病风险增加^[3]。PD发病年龄在40岁以前约占5%,据估计美国每年仅约400名50岁以下的女性被诊断为PD^[4]。因此,大部分研究者认为PD与妊娠不会同时发生。然而,随着产妇平均生育年龄的增长,PD患者合并妊娠的现象也日益普遍^[5]。妊娠次数较多、生育期较长以及累积妊娠期较长的妇女发生PD的年龄较大^[6]。PD合并妊娠的发生率仍不明确,目前对其认识仅限于个案报道。现从妊娠

对PD的影响、妊娠期间抗PD药物的选择及其对胎儿的影响、深部脑刺激术、母乳喂养及预后依次进行综述。

一、妊娠对PD的影响

(一) 妊娠对PD患者症状的影响

关于妊娠对PD患者症状影响的报道各异,其中一些报道指出,在妊娠期间或妊娠结束初期,PD症状会出现临床恶化,但也有报道称,在整个妊娠期间,PD症状会逐渐趋于稳定甚至改善^[7-10]。早在1987年, Golbe等^[11]即首次对18例PD妇女共24次妊娠进行了孕期体检调查,其中17例妊娠足月(4例选择性流产,3例自然流产);11例PD患者在妊娠期间出现症状恶化,10例在孕期结束后仍未恢复至基线状态(其中5例未服用任何抗PD药物,4例出现功能恶化)。直到1998年, Hagell等^[7]发表了一篇关于24例PD妇女共33次妊娠的综述,发现46%的PD妇女在妊娠期间出现症状恶化,其中,近1/4的患者在妊娠期间未接受任何抗PD治疗,这表明在妊娠

期间停止治疗可能对孕妇的PD症状产生不利影响。另外,2017年Seier等^[12]总结了1985—2016年有关PD妊娠的报道,对64例女性PD患者进行妊娠期间PD症状的描述和客观测量,发现其中31例(48%)妊娠PD患者症状恶化,而其他33例(52%)患者症状改善或无变化,这与既往报道的妊娠对PD症状的影响结果一致。上述研究结果可能与妊娠期间药物代谢动力学改变或激素水平改变有关。

(二) 妊娠期间药物代谢动力学改变对PD患者症状的影响

妊娠期间,因药物代谢改变导致消化过程中的生理性改变,同时血浆容积、分布容积及代谢状态均发生改变,从而导致药物代谢动力学以及抗PD药物治疗剂量的改变。此外饮食及肠道吸收的改变也可降低药物有效率^[13]。患者在妊娠的第1个月和第3个月期间需要增加19%的左旋多巴用量,在产后2个月比基线增加54%^[14]。妊娠和产后左旋多巴需求量的增加可能反映了妊娠和产褥期药物代谢变化对PD症状和左旋多巴治疗剂量的重要影响。曾有研究报道1例女性PD患者在妊娠期间将抗PD药物剂量增加25%后,PD症状未加重,帕金森病综合评分量表(UPDRS)运动评分相对稳定^[15]。这些数据表明,PD症状虽然在妊娠期间可能会恶化,但如果在整个妊娠期间进行抗PD治疗并适当调整药物剂量,则可较好地持续控制症状。

(三) 生理及心理压力对PD的影响

生理及心理压力也可导致PD症状的加重。当对1例妊娠PD患者进行生理及心理压力测评时,发现生理压力可能是导致妊娠末期生活质量降低的主要原因,而生理及心理因素均可导致患者的生活质量下降^[14]。

(四) 雌激素对PD妊娠的影响

1. 雌激素的保护效应: 雌激素可控制PD妊娠期间的症状,这一结论已被广泛证实^[4, 16]。动物模型研究表明雌激素通过影响抗氧化、抗感染及抗凋亡通路从而对多巴胺神经元起保护作用,显著减少细胞死亡^[17]。雌激素受体位于下丘脑视前区、杏仁核、海马、扣带回、蓝斑、中缝核及中央灰质,增加新的突触及树突形成^[18-19]。在新的突触及树突形成过程中,孕酮增加雌激素的作用,修饰雌激素减缓受体发育的影响^[16]。雌激素可能具有保留多巴胺的特性,主要是通过抑制儿茶酚-氧-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)、纹状体多巴胺转运活动以及提高酪氨酸羟化酶活性,增加脑内多

巴胺浓度,从而产生多巴胺能效应^[20]。雌激素的保护效应正好解释了女性PD患病风险较男性小^[21]以及绝经后女性的患病风险增加的现象^[3]。并且有研究表明妊娠次数越多,PD发病年龄越晚,2次妊娠的女性其PD平均发病年龄为41岁,而8~9次妊娠的女性,其PD平均发病年龄为61岁^[6]。上述现象可能与女性生理过程中的雌激素水平变化有关。月经前一周,当雌激素水平下降时,50%~60%的女性PD症状恶化^[16],这些现象提示雌激素对PD具有保护和多巴胺作用。有个案研究表明PD运动障碍在排卵前期加重,经期前和经期期间运动迟缓和肌强直的症状更重^[22-23],同时也有研究表明在妊娠中期和晚期,PD症状加重的机制可能是雌激素水平下降所致^[24]。2011年一篇个案报道了1例PD患者的运动障碍在妊娠前和妊娠后期的排卵及月经期间均有加重,提示她的PD症状可能受到内源性激素水平波动的影响^[25]。因此,雌激素水平的改变被认为是症状波动的基础。雌激素替代疗法可能对使用左旋多巴治疗开始前的早期女性PD患者有益^[26],外源性雌激素的使用可减少早发型女性PD患者绝经后的症状以及运动并发症^[27]。因此,研究者认为雌激素对女性PD患者具有保护效应。

2. 雌激素的非保护效应: 由于PD患者妊娠很罕见,雌激素作用的重要性在很大程度上源于对PD症状和治疗反应的性别差异的研究。但是,仍有部分研究发现雌激素暴露与PD发病及症状变化无明显相关性^[16, 28]。最近的一项荟萃分析也发现雌激素替代治疗与PD发病风险之间并无联系^[29],甚至有数据表明暴露于外源性雌激素与PD风险增加有关^[30]。关于雌激素在PD发病中的作用在既往文献报道中不一致,有的研究提示在妊娠末期或产后早期雌激素水平较低时,症状会恶化,但也有研究提示在妊娠期雌激素水平较高时,症状可能出现恶化。因此,雌激素在PD发病中的作用效应仍不明确。

二、抗PD药物的选择及对胎儿的影响

(一) 左旋多巴类药物

左旋多巴在PD妊娠期被广泛使用,其可透过胎盘,由胎儿代谢,在胎儿体内达到与母体血液相当的水平,但卡比多巴不能透过胎盘屏障^[31]。左旋多巴与多巴胺脱羧酶抑制剂卡比多巴联合使用,可降低外周代谢,不进入胎儿循环。

1. 左旋多巴或左旋多巴/卡比多巴: 在怀孕期间服用左旋多巴/卡比多巴被认为是安全的,未出现致畸性。曾有1例报道发现使用左旋多巴后胎儿

出现骨软化,但其因果关系尚不明确^[7]。德国关于妊娠期间服用左旋多巴的文献报道发现其中42例女性在妊娠期间服用了左旋多巴或左旋多巴联合多巴胺脱羧酶抑制剂(其中大部分患者为不宁腿综合征),约半数患者至少在妊娠前3个月接受了治疗,1/3的患者在整个妊娠期间接受了治疗^[32]。PD患者平均服用左旋多巴的剂量为400 mg/d,不宁腿综合征患者仅服用100 mg/d,自然流产率与对照组相似,但服用左旋多巴的患者早产率较高(左旋多巴暴露组为18%,对照组为7%)。进一步研究分析发现,早产率并非由于左旋多巴所致,因约半数的患者在怀孕前3个月停止了左旋多巴的使用,无重大异常报告,但有3例婴儿出现轻微异常(鼻畸形、畸形足、卵圆孔未闭),约占7%。另外,2018年一篇综述对妊娠期间药物使用进行总结,发现4例患者在整个妊娠期间接受了左旋多巴治疗^[33],范围为150~1 000 mg/d,仅1例在分娩过程中出现胎儿窘迫,无其他并发症,进一步说明左旋多巴是妊娠期最常用、最安全的药物^[12]。然而,2017年的一篇综述回顾了114例妊娠期间服用左旋多巴的女性患者^[12],其中有46例PD女性患者,68例非PD女性患者,其自然流产率为5%,先兆子痫发生率为3%。女性PD患者的左旋多巴剂量范围为100~2 500 mg/d,其并发症包括胎盘早剥(同时服用卡麦角林)、先兆子痫(同时服用金刚烷胺)、婴儿出生后1 h内出现痫性发作(同时服用溴隐亭)、骨软化、瞬时张力减低和室间隔缺损(双胞胎妊娠和同时服用恩托卡朋和司来吉兰)。尽管存在上述并发症,但在随访期间,所有婴儿均健康。虽然没有足够的数据来确定其安全性,但服用左旋多巴的孕妇并无任何重大出生缺陷或妊娠并发症的风险增加,因此,左旋多巴仍被认为是PD妊娠期间最为安全的药物。

2. 左旋多巴/卡比多巴肠凝胶(levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG): LCIG为左旋多巴联合用药,由肠道输注给药。2014年首次报道了1例30岁女性PD患者在妊娠和分娩期间持续肠内输注LCIG 20 mg/ml和5 mg/ml凝胶状卡比多巴至十二指肠,母乳喂养3个月,婴儿10个月大时,精神运动发育正常,患者精神状态稳定,PD症状并没有恶化^[34]。因此,LCIG也被认为在PD妊娠期间是可以安全使用的。

(二)多巴胺受体激动剂

关于PD妊娠期多巴胺受体激动剂安全性的数据非常有限,由于它们的低分子量和药物代谢动力学特征,因此可能发生胎盘转移,但缺乏足够证据。

1. 麦角类多巴胺受体激动剂: 2005年首次报道了妊娠期联合使用左旋多巴/卡比多巴和卡麦角林治疗的PD患者顺利产下两胎,在二胎32周时由于胎盘早剥而提前剖腹生产,但母女均恢复较好,怀孕期间PD症状并无临床进展^[8]。卡麦角林在导致胎盘早剥中的作用尚不清楚,尽管基于麦角的血管收缩特性存在理论风险,但在其他妊娠期治疗病例中未见报道。关于多巴胺受体激动剂对人类致畸作用的研究常见于内分泌疾病(如高泌乳素血症)。在此类疾病中,接受溴隐亭^[35-36]和卡麦角林^[37]治疗的患者中并未表现出特定的致畸作用,但其剂量低于PD患者,且在妊娠开始后停用。然而,在早期研究中发现,非PD妇女服用溴隐亭、培高利特和麦角乙脲与妊娠并发症风险增加无关^[7, 36]。另外,1例女性PD患者在妊娠期间接受溴隐亭单药治疗,其运动症状也无改变,妊娠期间无并发症,并产下一名正常婴儿^[7]。

2. 非麦角类多巴胺受体激动剂: 2004年的一篇个案首次报道了在孕期服用普拉克索是安全的^[38]。2013年Lamichane等^[39]报道了2例白种人在孕期服用多巴胺受体激动剂,其中1例在整个孕期坚持使用普拉克索,另1例在孕期前1个月使用罗匹尼罗,后停用药物,两者均未出现胎儿致畸等不良事件。多巴胺受体激动剂也用于不宁腿综合征患者,德国妊娠登记处记录有21名孕妇使用普拉克索、罗匹尼罗或罗替戈汀,其中有13%的患者在怀孕期间服用药物,普拉克索最常见,剂量0.08~1.00 mg/d,虽然3名孕妇自然流产,但无重大出生缺陷^[32]。在PD研究中,3例患者使用普拉克索0.75~4.50 mg/d^[38-40],3例患者使用罗匹尼罗1~2 mg/d^[15, 39, 41],也无出生缺陷报告。6例患者几乎在器官发生的整个时期都使用了普拉克索(发生于第3~8周),并没有出现致畸现象^[33]。因此,根据有限的研究报道,PD妊娠期间使用多巴胺受体激动剂可能是安全的,但仍需更多的研究报道以进一步证实。

(三)单胺氧化酶B抑制剂

单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂(如司来吉兰、雷沙吉兰等)可作为单药治疗或补充治疗。对MAO-B抑制剂的动物研究表明,其对神经行为的影响从轻微到严重不等^[10]。联合使用司来吉兰和左旋多巴治疗孕期PD患者的报道仅2篇,均无证据表明对胎儿和母亲有害^[10, 25]。关于妊娠期间服用司来吉兰和雷沙吉兰的报道仅2篇^[33],7例患者在妊娠期间服用雷沙吉兰,其中6例在妊娠前几周停止用药,一

对异卵双胞胎的兄弟姐妹在出生时死于肝脏缺陷,母亲在妊娠的前5周服用普拉克索 1.5 mg/d 和雷沙吉兰 1 mg/d, 5周后服用普拉克索 0.75 mg/d, 普拉克索很少经肝脏代谢,几乎经尿液排泄,不会引起肝脏损伤^[42]。虽然雷沙吉兰由肝细胞色素 P450 系统广泛代谢,但并没有严重肝损伤的病例报道^[43]。因此上述病例出现的肝脏缺陷是否与普拉克索和雷沙吉兰有关尚不明确,其推荐使用所需的数据不足。

(四)COMT抑制剂

COMT是左旋多巴的外周代谢酶,COMT抑制剂通常与左旋多巴和卡比多巴联合使用。至今仅有一篇文献报道在双胎妊娠中,从妊娠第19周开始联合使用COMT抑制剂和司来吉兰,产下健康的男性双胞胎^[25]。因此,推荐使用COMT抑制剂的数据极其有限。

(五)金刚烷胺

金刚烷胺最初是作为抗病毒药物,偶然发现该药能缓解PD早期症状。然而,金刚烷胺在动物及人类研究中均被报道具有胚胎毒性和致畸性^[44-46]。金刚烷胺可能与妊娠早期包括流产在内的产科并发症有关,尽管曾有4例患者在整个妊娠期间使用金刚烷胺后并没有出现任何缺陷^[46]。金刚烷胺存在增加妊娠期并发症和畸形的风险(尤其是在妊娠的前3个月),且与心血管畸形疾病存在密切联系,因此,应避免在妊娠前和妊娠期间服用并且避免母乳喂养。同时,来自动物研究的有力证据也表明金刚烷胺具有致畸性^[9,14]。因此,已有足够的证据建议在妊娠期间避免使用金刚烷胺。

(六)抗胆碱能药物

抗胆碱能药物在女性PD患者妊娠期间的应用报道较少,它们可作为单药治疗或辅助治疗。常用的有三己苯基、苯海拉明、丙环己啶、甲磺酸苯托品等,大多数抗胆碱能药物是妊娠B2类药物,但它们在妊娠期的安全性尚未得到确认^[47]。有7例个案报道女性PD患者在妊娠期间服用苯海索,通常作为其他抗PD治疗药物的辅助用药^[10,25]。另有14例PD孕妇服用苯海索或苯托品,其婴儿健康^[48-49]。然而,推荐使用抗胆碱能药物的数据仍有限。

三、深部脑刺激术

除药物治疗外,深部脑刺激术(deep brain stimulation, DBS)被视为PD积极有效的治疗方式,但目前尚无关于PD患者在妊娠期行DBS手术治疗的病例报道。2015年Valerie Fraix团队回顾了11例患者(其中PD患者3例)DBS术前、术中及术后妊娠的临床症状、并发症及治疗方案^[41]。在行DBS术前,

其中2例PD患者分别因药物对胎儿的影响和行为多巴胺调节综合征而导致流产,另一例PD患者无明显诱因出现2次流产(第1次出现在服用左旋多巴时,第2次出现在服用雷沙吉兰、苯海索及左旋多巴时)。3例PD患者在DBS术后数年,均正常妊娠一次,其中1例在妊娠期间停止药物治疗,且无任何并发症或症状加重现象。上述结果表明对于女性PD患者,DBS不仅能减少患者服用的药物种类或剂量,而且显著减轻了患者的运动波动和多巴胺失调症状,同时也使得DBS术后妊娠成为可能。

四、母乳喂养

在PD妊娠治疗期间,关于泌乳和母乳喂养的数据极为缺乏,生理上,多巴胺可抑制泌乳素的释放,因此,左旋多巴和多巴胺受体激动剂会抑制泌乳素的释放,从而减少或抑制泌乳。目前尚不清楚左旋多巴、司来吉兰或外周多巴脱羧酶抑制剂是否会分泌至母乳中。尽管如此,有报道称女性在服用溴隐亭和卡比多巴/左旋多巴的同时也成功地进行了母乳喂养^[34,50-51]。关于药物分泌至母乳中的水平以及抗PD药物对婴儿的影响,其数据非常有限,因此,服用抗PD药物时一般不建议母乳喂养。对1例使用卡比多巴/左旋多巴成功母乳喂养的女性PD患者的血浆和母乳中的左旋多巴浓度进行了连续测量。连续释放和立即释放卡比多巴/左旋多巴时,左旋多巴在母乳中的浓度峰值及血浆中的浓度峰值分别为19%和27%。根据计算,确定婴儿每天摄入左旋多巴0.016~0.023 mg/kg。对于一例因酪氨酸羟化酶基因突变而继发帕金森症的6月龄婴儿,左旋多巴的治疗剂量为每次2 mg/kg,每天5次,相当于上述婴儿在一个早餐摄入的左旋多巴剂量的100倍^[50]。这并不是支持母乳喂养期间服用左旋多巴,但确实表明婴儿可能接触到的水平非常低。金刚烷胺会有少量进入母乳,但目前尚无母乳喂养婴儿出现不良反应的报道^[52]。

五、预后及展望

大部分个案研究报道显示,PD患者在妊娠期或产后出现症状恶化,表现为UPDRS评分增加或药物需求增加^[8,11,14,24,38]。根据目前的研究报道,在妊娠期间,PD患者使用左旋多巴治疗将优先于使用其他药物。考虑妊娠的PD患者应被告知妊娠可能会恶化他们的疾病状态,且恶化的临床状态可能会对他们照顾婴儿的能力产生深远影响。今后将需要进行更多关于抗PD药物在PD治疗中的安全性以及妊娠对PD症状影响的研究,同时需要进行临床试验来进一步评估抗PD药物在妊娠中的作用。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、论文撰写为李俊英, 论文修改为李楠楠、彭蓉, 论文审校为彭蓉

参 考 文 献

- [1] Berganzo K, Tijero B, González-Eizaguirre A, et al. Motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life and on different clinical subgroups [J]. *Neurologia*, 2016, 31(9): 585-591. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.10.010.
- [2] Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(8): 819-824. DOI: 10.1136/jnnp.2006.103788.
- [3] Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study [J]. *Mov Disord*, 2001, 16(5): 830-837. DOI: 10.1002/mds.1170.
- [4] Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, et al. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(6): 665-671. DOI: 10.1002/mds.23071.
- [5] Mathews TJ, Hamilton BE. Mean Age of Mothers is on the Rise: United States, 2000-2014 [J]. *NCHS Data Brief*, 2016 (232): 1-8.
- [6] Yadav R, Shukla G, Goyal V, et al. A case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 319(1/2): 135-138. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.026.
- [7] Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report [J]. *Mov Disord*, 1998, 13(1): 34-38. DOI: 10.1002/mds.870130110.
- [8] Scott M, Chowdhury M. Pregnancy in Parkinson's disease: unique case report and review of the literature [J]. *Mov Disord*, 2005, 20(8): 1078-1079. DOI: 10.1002/mds.20560.
- [9] De Mari M, Zenzola A, Lamberti P. Antiparkinsonian treatment in pregnancy [J]. *Mov Disord*, 2002, 17(2): 428-429. DOI: 10.1002/mds.10040.
- [10] Kupsch A, Oertel WH. Selegiline, pregnancy, and Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 1998, 13(1): 175-176. DOI: 10.1002/mds.870130134.
- [11] Golbe LI. Parkinson's disease and pregnancy [J]. *Neurology*, 1987, 37(7): 1245-1249. DOI: 10.1212/wnl.37.7.1245.
- [12] Seier M, Hiller A. Parkinson's disease and pregnancy: An updated review [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 40: 11-17. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.007.
- [13] Allain H, Bentue-Ferrer D, Milon D, et al. Pregnancy and parkinsonism. A case report without problem [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1989, 12(3): 217-219. DOI: 10.1097/00002826-198906000-00006.
- [14] Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. The effect of pregnancy in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2000, 15(1): 132-135. DOI: 10.1002/1531-8257(200001)15:1 < 132: : aid-mds1020 > 3.0.co; 2-c.
- [15] Asha B, Hansali N, Apoorva P. Successful birth of an IVF baby in a patient with Parkinson's disease [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2010, 3(1): 42-43. DOI: 10.4103/0974-1208.63123.
- [16] Rubin SM. Parkinson's disease in women [J]. *Dis Mon*, 2007, 53(4): 206-213. DOI: 10.1016/j.disamonth.2007.02.002.
- [17] Gatto NM, Deapen D, Stoyanoff S, et al. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(11): 1149-1156. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.003.
- [18] Loy R, Gerlach JL, McEwen BS. Autoradiographic localization of estradiol-binding neurons in the rat hippocampal formation and entorhinal cortex [J]. *Brain Res*, 1988, 467(2): 245-251. DOI: 10.1016/0165-3806(88)90028-4.
- [19] Hagihara K, Hirata S, Osada T, et al. Distribution of cells containing progesterone receptor mRNA in the female rat di- and telencephalon: an in situ hybridization study [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1992, 14(3): 239-249. DOI: 10.1016/0169-328x(92)90179-f.
- [20] Disshon KA, Boja JW, Dluzen DE. Inhibition of striatal dopamine transporter activity by 17beta-estradiol [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 345(2): 207-211. DOI: 10.1016/s0014-2999(98)00008-9.
- [21] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990 [J]. *Neurology*, 1999, 52(6): 1214-1220. DOI: 10.1212/wnl.52.6.1214.
- [22] Sprenger FS, Seppi K, Wolf E, et al. Perimenstrual Fluctuations in Two Siblings With Early-Onset Parkinson's Disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2014, 1(2): 125-127. DOI: 10.1002/mdc3.12036.
- [23] Horstink MW, Strijks E, Dluzen DE. Estrogen and Parkinson's disease [J]. *Adv Neurol*, 2003, 91: 107-114. DOI: 10.2741/1070.
- [24] Robotton BJ, Mullins RJ, Shulman LM. Pregnancy in Parkinson's disease: case report and discussion [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(12): 1799-1805. DOI: 10.1586/14737175.8.12.1799.
- [25] Serikawa T, Shimohata T, Akashi M, et al. Successful twin pregnancy in a patient with parkin-associated autosomal recessive juvenile parkinsonism [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 72. DOI: 10.1186/1471-2377-11-72.
- [26] Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, et al. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1999, 52(7): 1417-1421. DOI: 10.1212/wnl.52.7.1417.
- [27] Song YJ, Li SR, Li XW, et al. The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 157. DOI: 10.3389/fnins.2020.00157.
- [28] Liu R, Baird D, Park Y, et al. Female reproductive factors, menopausal hormone use, and Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(7): 889-896. DOI: 10.1002/mds.25771.
- [29] Wang P, Li J, Qiu S, et al. Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta-analysis of 14 observational studies [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 11: 59-66. DOI: 10.2147/NDT.S69918.
- [30] Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2005, 65(3): 383-390. DOI: 10.1212/01.wnl.0000171344.87802.94.
- [31] Merchant CA, Cohen G, Mytilineou C, et al. Human transplacental transfer of carbidopa/levodopa [J]. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1995, 9(2-3): 239-242. DOI: 10.1007/BF02259664.
- [32] Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Sobesky J, et al. Pregnancy

- outcome following use of levodopa, pramipexole, ropinirole, and rotigotine for restless legs syndrome during pregnancy: a case series[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(9): 1241-1246. DOI: 10.1111/ene.12001.
- [33] Tüfekçioğlu Z, Hanağası H, Yalçın Çakmaklı G, et al. Use of anti-Parkinson medication during pregnancy: a case series[J]. *J Neurol*, 2018, 265(8): 1922-1929. DOI: 10.1007/s00415-018-8937-1.
- [34] Zlotnik Y, Giladi N, Hilel A, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) infusion during pregnancy and delivery: first documented case[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(11): 1317-1318. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.09.018.
- [35] Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects[J]. *Klin Wochenschr*, 1987, 65(17): 823-827. DOI: 10.1007/BF01727477.
- [36] Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy[J]. *JAMA*, 1982, 247(11): 1589-1591. DOI: 10.1001/jama.1982.03320360039028.
- [37] Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation[J]. *Reprod Toxicol*, 2002, 16(6): 791-793. DOI: 10.1016/s0890-6238(02)00055-2.
- [38] Mucchiut M, Belgrado E, Cutuli D, et al. Pramipexole-treated Parkinson's disease during pregnancy[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1114-1115. DOI: 10.1002/mds.20148.
- [39] Lamichhane D, Narayanan NS, Gonzalez-Alegre P. Two cases of pregnancy in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(2): 239-240. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.013.
- [40] Benbir G, Ertan S, Ozekmekci S. Successful pregnancy and delivery in a patient with Parkinson's disease under pramipexole treatment[J]. *Presse Med*, 2014, 43(1): 83-85. DOI: 10.1016/j.lpm.2013.01.067.
- [41] Scelzo E, Mehrkens JH, Bötzel K, et al. Deep Brain Stimulation during Pregnancy and Delivery: Experience from a Series of "DBS Babies"[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 191. DOI: 10.3389/fneur.2015.00191.
- [42] Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group[J]. *Neurology*, 1997, 49(3): 724-728. DOI: 10.1212/wnl.49.3.724.
- [43] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- [44] Nora JJ, Nora AH, Way GL. Letter: Cardiovascular maldevelopment associated with maternal exposure to amantadine[J]. *Lancet*, 1975, 2(7935): 607. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)90198-1.
- [45] Levy M, Pastuszak A, Koren G. Fetal outcome following intrauterine amantadine exposure[J]. *Reprod Toxicol*, 1991, 5(1): 79-81. DOI: 10.1016/0890-6238(91)90114-u.
- [46] Pandit PB, Chitayat D, Jefferies AL, et al. Tibial hemimelia and tetralogy of Fallot associated with first trimester exposure to amantadine[J]. *Reprod Toxicol*, 1994, 8(1): 89-92. DOI: 10.1016/0890-6238(94)90072-8.
- [47] Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2017, 62(3): 308-316. DOI: 10.1111/jmwh.12611.
- [48] Robottom BJ, Reich SG. Exposure to high dosage trihexyphenidyl during pregnancy for treatment of generalized dystonia: case report and literature review[J]. *Neurologist*, 2011, 17(6): 340-341. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31822b54d2.
- [49] Mendhekar DN, Andrade C. Uneventful use of haloperidol and trihexyphenidyl during three consecutive pregnancies[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2011, 14(1): 83-84. DOI: 10.1007/s00737-010-0192-0.
- [50] Thulin PC, Woodward WR, Carter JH, et al. Levodopa in human breast milk: clinical implications[J]. *Neurology*, 1998, 50(6): 1920-1921. DOI: 10.1212/wnl.50.6.1920-a.
- [51] Canales ES, García IC, Ruiz JE, et al. Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy[J]. *Fertil Steril*, 1981, 36(4): 524-526. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)45806-1.
- [52] Kacaw S. Adverse effects of drugs and chemicals in breast milk on the nursing infant[J]. *J Clin Pharmacol*, 1993, 33(3): 213-221. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1993.tb03946.x.

(收稿日期: 2020-06-02)

(本文编辑: 戚红丹)