

饮食模式与体育锻炼对帕金森病的预防作用及高风险人群的研究现状

班昕, 刘玉莹, 刘雪莹, 王勋, 代大伟, 张黎明

哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 帕金森病是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病, 呈慢性进展性, 尚且无法得到治愈, 疾病从实际发生到临床确诊有一段相当长的潜伏期。长期以来, 对这种前驱期未知的慢性迁延性疾病, 最佳的策略便是预防该疾病的发生。本文主要从饮食模式与体育锻炼两个方面, 对近期国内外帕金森病发病相关的已知且可行的预防措施进行综述, 就相对高风险人群研究现状做简单汇报, 总结了一些低风险、潜在高收益的改善生活方式建议, 以求尽可能地减少帕金森疾病带来的个人痛苦和社会负担。

关键词: 帕金森病; 饮食模式; 体育锻炼; 高风险人群; 预防

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2022)08-1020-06 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.08.032

Preventive effect of diet pattern and physical exercise on Parkinson's disease and research status of related high-risk population

BAN Xin, LIU Yu-ying, LIU Xue-ying, WANG Xun, DAI Da-wei, ZHANG Li-ming

The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Corresponding author: ZHANG Li-ming, E-mail: zhangliming2194@sina.com

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease commonly seen in middle-aged and elderly people, with chronic progression and no cure. Parkinson's disease has a long incubation period from actual onset to clinical diagnosis. For a long time, the best strategy for this chronic and protracted disease with unknown prodromal stage is to prevent the occurrence of this disease. This article reviews the known and feasible prevention measures related to Parkinson's disease at home and abroad from two aspects of dietary pattern and physical exercise, makes a brief report on the research status of relatively high-risk population and summarizes some low-risk, potentially high-benefit lifestyle improvement suggestions so as to reduce the personal pain and social burden caused by Parkinson's disease as much as possible.

Keywords: Parkinson's disease; dietary pattern; physical exercise; high-risk population; prevention

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界上第二种最常见的神经退行性疾病, 其患病率比其他神经系统疾病增长更快^[1-2], 由于 PD 的发病率随年龄的增长而增加, 在如今人口老龄化的时代, 该疾病的全球流行率预计将大幅上升。最新的流行病学调查保守估计, 全球 PD 患者数量将从 2015 年的 690 万人增加到 2030 年的 1 000 万人^[2], 而中国作为世界上人口最多的国家, 未来预计我国 PD 患者在 2030 年增长到 494 万人, 几乎占到全球 PD 患病人数的一半^[3]。随着疾病的进展, 临床症状及并发症会越来越重, 无论是患者个人还是整个家庭乃至社会, 承受的疾病负担不可小觑。

当下对 PD 的治疗主要是对症, 许多学者都在努力开发新的治疗方法, 尝试去减缓阻止甚至逆转疾病发展、保护神经元的完整性与功能, 然而迄今为止, 仍未取得突破性的进展^[4]。尽管当前 PD 的病因与具体机制不甚明了, 尚在研究探索中, 但一些潜在的影响因素与 PD 发病的高关联性已逐步得到证实。随着生活水平的不断提高, 越来越多的人开始注重疾病的预防, 目前已有大量的实验研究证据揭示了健康的饮食模式与体育锻炼可能预防或延缓 PD 进展, 这为未来 PD 的发生或延缓临床症状的出现带来希望。同时, 关注高风险患病人群, 在疾病预防的过程也至关重要。因此, 本研究对 PD 的部分预防措施及高风险患病人群进行详述, 以期对临床提供帮助。

作者简介: 班昕(1996-), 女, 山西朔州人, 硕士, 研究方向: 帕金森病。

通信作者: 张黎明, E-mail: zhangliming2194@sina.com。

1 饮食模式

PD 患者有多种胃肠道表现,如胃排空延迟和长期严重的便秘,这些症状往往先于 PD 运动症状的出现,且在某些情况下提前数年。15 年前,研究者首次发现 PD 的病因可能始于肠道^[5],随后“脑肠神经系统”(enteric nervous system, ENS)及“微生物群-肠道-大脑轴”(microbiota-gut-brain axis, MGBA)的提出进一步解释了 PD 与胃肠道系统之间的关联性^[6]。越来越多的流行病学证据支持饮食对 PD 的发生、发展有积极或消极影响。有学者认为,饮食可以通过其本身成分(如维生素、脂肪)对身体的直接影响,和调整肠道微生物结构、参与肠道免疫反应及代谢的间接影响,来阻止或减缓 PD 的进展^[7]。最新的研究发现胃肠道的慢性炎症反应与 PD 发病机制之间可能存在双向联系,并且健康个体中胃肠功能障碍的存在与 PD 风险的增加有关^[8]。此外,饮食还参与调节脑内的能量代谢而与神经退行性变相关^[9]。这些研究结果为调整饮食模式从而预防 PD 的发生提供了可能,本研究对当前与 PD 相关的较为可行的饮食模式与常见的饮食习惯进行分析讨论。

1.1 地中海饮食模式 经典的西方饮食是患神经退行性疾病(如 PD)的最大风险因素之一^[7]。其特点是高糖、高盐、大量动物饱和脂肪的摄入。而现下较为推行的地中海饮食(Mediterranean diet, MD)模式,则对 PD 有一定的预防作用^[10]。MD 主要包括:水果、蔬菜(不包括土豆)、全谷物、坚果、豆类、鱼和橄榄油,以及较少的红肉和红酒。这种饮食搭配富含矿物质、维生素、抗氧化剂、膳食纤维和植物化学物质。Maraki 等^[11]在基于希腊老年人群的队列研究和 Molsberry 团队^[12]的一项为期 27 年的大样本量观察性研究均表明,坚持 MD 模式可以降低 PD 前驱症状(如便秘、抑郁、白天过度嗜睡等)的发生概率。其可能的机制是 MD 中的各项营养元素协同作用,调整了整个肠道的菌群模式,改善了 MGBA 的信号传递,防止 α -突触核蛋白聚集和早期神经元变性,同时减轻全身炎症负担^[6,10]。最近两项对以往数据的荟萃分析得出了较为可靠的结果,MD 与 PD 发病率呈负相关,并可延缓 PD 患者的疾病进展^[13-15]。未来需要额外的前瞻性研究来确定,增加对 MD 模式的坚持是否可以预防或延迟前驱症状个体向 PD 的转化。最新的一项队列研究表明,坚持 MD 模式,尤其在中年阶段,对 MD 依从性评分每增加一个单位,在 65 岁时发病的风险降低 29%^[15]。

此外,近期一项为期 10 周的单中心随机临床试验表明,坚持 MD 模式显著增加了 PD 患者的执行功能、语言、注意力、专注力和主动记忆的维度,最终提高了

认知评估的总分^[16],这表明,MD 对改善 PD 各项临床症状也有较大的益处。目前已有多项研究表明,MD 模式不仅在神经退行性疾病中有积极影响,其在心血管疾病及代谢综合征等慢性疾病中的积极作用更为突出^[17]。MD 显示出的预防效果与该饮食模式的普遍采用与当前在世界范围促进健康和可持续营养的政策是一致的。

综上,这些发现支持了当前在全球范围内鼓励采用健康饮食的努力,特别是 MD 或以其主要特征的健康饮食。与此同时,饮食中的次生代谢物具有神经保护作用^[15],应同时指导人群正确食物加工方式,以便从食物营养中获得最大化的益处。

1.2 生酮饮食模式 生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种高脂肪(约占总能量值的 90%)、低碳水化合物(约 8%)和低蛋白质(约 7%)摄入的饮食模式。自 20 世纪初,KD 首次用来治疗医学上难治性癫痫,如今已经在许多神经疾病中(如阿尔兹海默病、PD、肌萎缩侧索硬化症等)得到越来越多的探索。KD 将主要热量来源从碳水化合物转移到脂肪,通过脂肪代谢增加酮体的产生及其在血液中的浓度,为大脑提供替代能源,增强线粒体氧化代谢,改善神经功能。此外,一些动物实验表明,酮体可减轻 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的多巴胺能细胞的凋亡^[18],这为 KD 参与 PD 的发生提供了证据。

当前 KD 与 PD 相关的临床研究数据较少。一项为期八周的随机试验得出 KD 在改善 PD 的非运动症状方面效果突出^[19]。与常规饮食相比,坚持 KD 模式 3 个月改善了 PD 患者的嗓音障碍指数^[20]。有学者提出,KD 在动物模型中通过对多巴胺神经元的保护作用进而改善了 PD 的运动症状^[21]。一篇最新发表在《Nature Reviews Drug Discovery》杂志的综述提出了通过改善脑内能量代谢来干预衰老性神经退行性变的观点^[9],在神经退行性疾病中(如 PD),受影响大脑区域的葡萄糖代谢低下是显著的,且与疾病的严重程度相关。因此,可以改善脑内能量代谢的方法,如生酮相关治疗^[22],如果开始得足够早,可能会减缓疾病的进展,甚至延迟或预防疾病的发作。

相关证据表明,KD 模式在阿尔兹海默病改善认知方面的积极作用较为可观,但对多发性硬化、PD 和疼痛等的影响缺乏证据与研究^[22,23]。此外,在 KD 模式对神经系统疾病、代谢相关疾病、减重等方面的各项临床研究中,尽管没有较多关于 KD 严重副作用的报道,但也不同程度的出现了间歇性便秘、月经不调、噁

气等不良反应^[24],这对未来研究的通用性有一定的限制。实现营养酮症的衡量标准以及对 KD 依从性的判定,在未来的探索中有待进一步完善。KD 模式较难坚持,是否预防性的实施 KD,有待进一步商酌。

1.3 其他饮食习惯 乳制品在日常生活中随处可见,且种类繁多,其为人类带来的益处不胜枚举。近期一项伞状评价得出了一些特定乳制品(如牛奶和奶酪)的摄入与 PD 的高发病风险相关^[25]。然而,其中的机制尚不明确,且乳制品受到地理位置、农药使用及运输方式等的影响,因此乳制品与 PD 的关联还需进一步探讨。

咖啡与茶在当今社会颇受欢迎。多项研究及数据分析均表明咖啡和茶中的咖啡因在多巴胺神经元的变性具有预防和保护作用,与 PD 的发病呈负向相关。红茶中除咖啡因以外的成分(如多酚、黄酮类化合物)在延缓神经退行性疾病中亦发挥着作用^[26-27]。一项横断面研究得出,习惯性摄入咖啡可降低 PD 发病风险^[28],但主要在 25~49 岁年龄段,50 岁以上人群缺乏证据^[27]。关于咖啡对 PD 发病、症状改善、疾病进展及延缓 PD 死亡率的各项研究正在进行中,目前结果尚未公布。

适量酒精的摄入可能与降低 PD 发病风险相关,但证据不充分,且在动物实验中得出长期酗酒会对多巴胺神经元产生毒性^[29]。

通过以上分析,当前 MD 模式以其对身体各系统的益处,作为首先推荐。KD 模式因其较难的依从性,通过改良或作为治疗手段用于 PD,未来可以作为新的研究方向。而对于乳制品、咖啡和酒精的摄入,一些系统综述和荟萃分析得出其对预防及改善 PD 进展的证据质量目前较低,有待进一步研究^[14]。

2 体育锻炼

体育锻炼作为当今健康生活方式必不可少的一部分,受到了越来越多人的推崇。流行病学表明,在普通人群中,身体更活跃的人患 PD 的风险更低^[30-31]。随后许多临床研究与大规模的人群调查也证实了运动对 PD 的益处。不同种类的体育活动在 PD 的运动及非运动症状中均有不同程度的改善作用^[31]。近期,有学者归纳总结了体育锻炼可能通过减少 α -突触核蛋白的积累、减少神经元的凋亡、减少氧化应激及炎症反应、改善线粒体功能、提高神经营养因子水平、选择性的改善额叶功能、增加多巴胺的释放等方面影响 PD 的发生与进展^[30]。

PD 患者在发病前的运动基础似乎影响着疾病的

发生率,为阐明体育运动是否与较低的 PD 发病风险及较晚的临床症状出现有关,Olsson 等^[32]进行了一项为期 21 年的前瞻性实验,结果表明,相较于普通人群,滑雪运动员的 PD 患病率更低,且在脑内同等病理变化水平的条件下,后者临床症状出现的时间更晚。此种结果的出现可能与长期运动积累下运动储备量有关,具体机制还需要更多的临床研究来证实。Hughes 团队^[33]研究还得出,PD 患者出现前驱症状(便秘、身体疼痛、抑郁和白天过度嗜睡)的概率与身体活动呈负相关,运动症状的发生亦是如此。然而,目前尚不清楚有氧运动是否能直接预防或延缓 PD 本身的发展(即通过减缓潜在的神经退行性疾病),或者此种现象为其他大脑区域诱发延迟 PD 症状表现的补偿效应^[34],因此,未来的研究需要对体育锻炼潜在的神经保护作用机制进行进一步的探索。

当前单独将有氧运动与无氧运动区分开来研究 PD 预防的相关临床数据较少,而日常生活中,除了小部分专业健身人士,有氧运动反而更适合大众。无氧训练如渐进性阻力训练可能在 PD 运动症状出现后作为药物的辅助疗法对患者更有益处^[35]。已有研究表明,有氧运动(包括跑步、跳舞、太极、瑜伽)有益于 PD 的整个病程,PD 患者早期进行及时的体育锻炼,还可减少未来因姿势步态障碍而害怕跌倒的恐惧心理^[36],相较于其他运动形式,太极在改善 PD 患者的睡眠质量和认知功能方面更有益^[37]。

此外,关于运动强度与时长,有学者分析总结得出,轻度体力活动(最大摄氧量 40%~50%)不仅可以减少血液中炎症细胞因子的表达,还可以增强自由基清除剂的活性,增强骨骼肌、血液和心脏中线粒体的生物发生。这些保护作用可以改善 PD 患者的自主神经功能障碍、睡眠质量和抑郁。中等至剧烈的体力活动(最大摄氧量 50%~80%),通过减少 α -突触核蛋白的积累,减轻炎症和氧化应激,同时增强脑源性神经营养因子活性、神经再生和线粒体功能对 PD 发挥积极作用。与轻度体力活动相比,中度至剧烈的体育锻炼对 PD 患者有更突出的保护效果^[31]。适度的跑步机运动和一次性力竭运动,除了有效降低 PD 的风险,还可以改善 PD 患者后期出现的运动障碍,改善认知障碍和抑郁^[34]。

运动作为一种健康的生活方式,成本低,安全性高,根据美国运动指南建议,为了达到最佳的健康状态,成年人每周至少进行 150 min 的中等强度有氧运动,或者每周 75 min 的高强度有氧运动,同时进行至少 2 d 的肌肉强化活动^[38]。基于当前运动对 PD 的防

治有积极的影响,未来作为 PD 的预防手段有待于更多的临床试验,并且阐明体力活动对 PD 的保护作用的分子机制也是未来预防 PD 与提高治疗疗效的迫切需要。

3 需要关注的 PD 高风险群体研究现状

3.1 PD 高风险人群的识别 因 PD 病从病理发生到临床诊断有一段相当长的潜伏期,所以早期识别高风险群体,并进行有针对性的干预至关重要。2019 年国际运动障碍病协会发布了前驱期 PD 研究的最新标准,其根据 PD 病理改变和其发展程度将 PD 分为 3 个阶段^[39]:①临床前期:存在神经系统退行性变,但无任何症状;②前驱期:存在运动或非运动症状或体征,但是不足以诊断疾病;③临床期:可通过典型运动症状诊断为 PD。该标准提供了一个循证方法学框架,用于统计估计不同年龄层次的个体有前驱期 PD 的可能性。它使用朴素贝叶斯分类方法,将各项目前已发表的前驱症状和高风险预测值纳入标准,通过计算得出受试者是否处于 PD 前驱期的概率。最新被纳入标准的危险标记有 9 项:男性、多巴胺神经突触前末梢功能显像、长期农药接触史、职业溶剂暴露史、未使用咖啡因、吸烟、兄弟姐妹已确诊 PD (<50 岁)或其他一级亲属确诊或已知基因突变、黑质高回声;被纳入的前驱标记有 13 项:快动眼期睡眠行为障碍(RBD)、嗅觉障碍、日间嗜睡、抑郁(焦虑)、功能性便秘、直立性低血压、严重性功能障碍、排尿功能障碍、轻微运动症状及体征(UPDRS III ≥ 3 分或 MDS-UPDRS III ≥ 6 分)、2 型糖尿病、缺乏运动、整体认知功能缺陷、男性血浆尿酸低水平。其中咖啡、高尿酸血症在我国缺乏证据,尚未纳入我国诊断标准中^[40]。

尽管前驱期 PD 研究标准尚未通过临床试验,仅适用于科学研究,但可为临床医生提供一定的参考。由于前驱症状标准需要不断更新,目前已设计出一个 MDS 的网站^[39],可以通过提供前驱症状来计算受试者处于 PD 前驱期的概率,同时可根据未来发布新证据来同步更新,为未来的研究提供便捷。当前,例如 RBD 已被证明有较高的阳性预测值^[41],并可通过多导睡眠图及权威量表来检测。那么,是否可以建议阳性结果的群体对生活模式进行调整,就整体预期结果而言,利大于弊。此外,就已知前驱标记中排汗功能异常这一症状,已被多次研究报道可作为疾病早期表现的潜在诊断线索,而对此,可穿戴式汗液贴片应运而生,贴片可以持续检测佩戴者的排汗情况,来判断 PD 相关的排汗异常^[42]。因此,未来鼓励更多可客观检测高

风险因素的智能设备及相对安全可靠的生物学指标来提高对前驱期 PD 的识别与诊断。

3.2 PD 高风险人群相关危险因素 除去已被纳入前驱期 PD 研究中的危险标记和前驱标记,目前许多研究提出了空气污染及颗粒物、金属暴露物(汞、锰等)、一些皮肤病、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、甲状腺功能减退、外伤史、用药史等危险因素与 PD 的发病及进展相关。

近期,关于空气污染与 PD 风险的两项 Meta 分析表示^[43-44]:长期暴露于环境中的 NO₂、NO_x、CO、O₃ 会增加 PD 的患病风险,而颗粒物 PM_{2.5}、PM_{2.5-10}、PM₁₀ 和 SO₂ 暴露与 PD 风险没有统计学上的显著关联。对于颗粒物暴露与 PD 发生发展之间的相关性尚不能完全排除,因为纳入分析研究的多是在美国进行的,后续需要更多世界范围的研究去排除地理差异。一些神经毒性金属暴露物等,如接触汞^[45]、锰^[46]等通过影响体内氧化应激、线粒体能量代谢失衡、多巴胺受体损伤和诱导 α -突触核蛋白的聚集等方面,参与 PD 的发病及进展。已有许多研究与实验报道了 PD 与一些皮肤病之间的高度相关性,黑色素瘤^[47]、溢脂性皮炎^[48]、排汗异常^[49](排汗增多、不对称性)、大疱性类天疱疮^[50]、酒渣鼻^[51-52]均不同程度地增加了 PD 的患病风险。目前多项研究显示,IBD 患者患 PD 的风险比普通个体高^[8,53-55]。其中 IBD 好发于年轻人,鉴于 IBD 与 PD 发病年龄的差异,一项荟萃分析表明,60 岁以上 IBD 患者患 PD 的风险比未患 IBD 的高 32%,而 50 岁以下确诊 IBD 的人群没有表现出这种相关性^[56]。一项基于人群的队列研究提出,甲状腺功能减退也与 PD 患病风险增加有关^[57]。White 等^[58]的一项为期 14 年的大规模人群病例对照研究得出,创伤性脑损伤和创伤后应激障碍与 PD 患病风险增加独立相关,若两种创伤同时存在,PD 发病风险更高。而关于药物,鉴于布洛芬^[59]、他汀类^[60]、 β -受体激动剂或拮抗剂^[61]、抗尿酸药物^[62]等使用的必要性及普及性,无论增加或降低疾病风险,均需要更多的临床数据来验证其是否作为 PD 发生发展的作用方向及干预措施。

未来以上危险因素是否纳入标准需要更多的实验研究提供足够的证据。人体是一个整体,各系统疾病相互交通,当今医学发展模式亦是多学科交互合作。与 PD 相关的各项疾病需要各科医生及研究者尽早发现并考虑到可能的 PD 高发风险。对于一些已出现部分研究标准中的危险或前驱标记的人群,或是早期诊断了 PD 高关联性的慢性疾病,是否有必要进行进一步相关检查来完善鉴别未来 PD 的高发病风险,同时

开始调整健康的生活模式(如改善饮食模式、增加体育锻炼、规避环境污染、治疗高关联性慢性疾病等)去有目的性的干预疾病发生,这对前驱期 PD 研究标准的完善和未来投入临床验证投以希冀。

4 小结与展望

“滴水穿石,非一日之功”,健康的饮食模式与体育锻炼这两项低风险、高收益的预防手段,为人类健康带来长期的累积效应不容小觑。当下,MD 模式与降低心脏病、糖尿病和某些癌症风险的联系已得到充分证实,而且与 PD 发病风险呈负相关的研究也在逐步开展。同样,大量证据支持体育锻炼的安全性和成本效益,普通人群体育活动指南^[63]和世界卫生组织全球行动计划^[64]已经在这一领域提供了指导和鼓励。鉴于 PD 是一种长期慢性进展性的疾病,提高对 PD 高风险群体的识别,加强各学科之间的相互合作,在未来有针对性地干预,方可实现疾病预防的最大化。与此同时,提高环境污染因素对预防神经退行性疾病的认识,倡导减少甚至消除可能与 PD 相关的环境毒物,并制定相关的公共卫生政策,这将有益于全球范围的人口健康。

参考文献

- [1] GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018,17(11):939–953.
- [2] Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic—a call to action[J]. *JAMA Neurol*, 2018,75(1):9–10.
- [3] Li G, Ma J, Cui S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work[J]. *Transl Neurodegener*, 2019,8:22.
- [4] Poortvliet PC, O'Malley K, Silburn PA, et al. Perspective: current pitfalls in the search for future treatments and prevention of Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2020,11:686.
- [5] Braak H, de Vos RA, Bohl J, et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology[J]. *Neurosci Lett*, 2006,396(1):67–72.
- [6] Travagli RA, Browning KN, Camilleri M. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020,17(11):673–685.
- [7] Jackson A, Forsyth CB, Shaikh M, et al. Diet in Parkinson's disease: critical role for the microbiome[J]. *Front Neurol*, 2019,10:1245.
- [8] Lee HS, Lobbastael E, Vermeire S, et al. Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: common pathophysiological links[J]. *Gut*, 2021,70(2):408–417.
- [9] Cunnane SC, Trushina E, Morland C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020,19(9):609–633.
- [10] Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the Mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018,73(3):318–326.

- [11] Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019,34(1):48–57.
- [12] Molsberry S, Bjornevik K, Hughes KC, et al. Diet pattern and prodromal features of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2020,95(15):e2095–e2108.
- [13] Mentis AA, Dardiotis E, Efthymiou V, et al. Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews[J]. *BMC Med*, 2021,19(1):6.
- [14] Barbaresco J, Lellmann AW, Schmidt A, et al. Dietary factors and neurodegenerative disorders: an umbrella review of meta-analyses of prospective studies[J]. *Adv Nutr*, 2020,11(5):1161–1173.
- [15] Yin W, Löf M, Pedersen NL, et al. Mediterranean dietary pattern at middle age and risk of Parkinson's disease: a Swedish cohort study[J]. *Mov Disord*, 2021,36(1):255–260.
- [16] Paknahad Z, Sheklabadi E, Derakhshan Y, et al. The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: a randomized clinical controlled trial[J]. *Complement Ther Med*, 2020,50:102366.
- [17] Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, et al. Mediterranean diet and health: a systematic review of epidemiological studies and intervention trials[J]. *Maturitas*, 2020,136:25–37.
- [18] Włodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease)[J]. *Nutrients*, 2019,11(1):169.
- [19] Phillips M, Murtagh D, Gilbertson LJ, et al. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial[J]. *Mov Disord*, 2018,33(8):1306–1314.
- [20] Koyuncu H, Fidan V, Toktas H, et al. Effect of ketogenic diet versus regular diet on voice quality of patients with Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021,121:1729–1732.
- [21] Veyrat-Durebex C, Reynier P, Procaccio V, et al. How can a ketogenic diet improve motor function? [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018,11:15.
- [22] Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(22):8767.
- [23] Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and neuroinflammation[J]. *Epilepsy Res*, 2020,167:106454.
- [24] McDonald T, Cervenka MC. Lessons learned from recent clinical trials of ketogenic diet therapies in adults[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019,22(6):418–424.
- [25] Godos J, Tieri M, Ghelfi F, et al. Dairy foods and health: an umbrella review of observational studies[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2020,71(2):138–151.
- [26] Boulous C, Yaghi N, El Hayeck R, et al. Nutritional risk factors, microbiota and Parkinson's disease: what is the current evidence? [J]. *Nutrients*, 2019,11(8):1896.
- [27] Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, et al. Caffeine: an overview of its beneficial effects in experimental models and clinical trials of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(13):4766.
- [28] Bakshi R, Macklin EA, Hung AY, et al. Associations of lower caffeine intake and plasma urate levels with idiopathic Parkinson's disease in the Harvard Biomarkers Study[J]. *J Parkinsons Dis*, 2020,10(2):505–510.
- [29] Peng B, Yang Q, B Joshi R, et al. Role of alcohol drinking in

- Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(7):2316.
- [30] Cammisuli DM, Bonuccelli U, Daniele S, et al. Aerobic exercise and healthy nutrition as neuroprotective agents for brain health in patients with Parkinson's disease: a critical review of the literature[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020,9(5):380.
- [31] Fan B, Jabeen R, Bo B, et al. What and how can physical activity prevention function on Parkinson's disease? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:4293071.
- [32] Olsson TT, Svensson M, Hallmarker U, et al. Delayed clinical manifestation of Parkinson's disease among physically active: do participants in a long-distance ski race have a motor reserve? [J]. *J Parkinsons Dis*, 2020,10(1):267-274.
- [33] Hughes KC, Gao X, Molsberry S, et al. Physical activity and prodromal features of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2019, 93(23):e2157-e2169.
- [34] Schootemeijer S, van der Kolk NM, Bloem BR, et al. Current perspectives on aerobic exercise in people with Parkinson's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2020,17(4):1418-1433.
- [35] Vieira de Moraes Filho A, Chaves SN, Martins WR, et al. Progressive resistance training improves bradykinesia, motor symptoms and functional performance in patients with Parkinson's disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2020,15:87-95.
- [36] Feng YS, Yang SD, Tan ZX, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease[J]. *Life Sci*, 2020,245:117345.
- [37] Zhu M, Zhang Y, Pan J, et al. Effect of simplified Tai Chi exercise on relieving symptoms of patients with mild to moderate Parkinson's disease[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2020,60(2):282-288.
- [38] Singh R, Pattisapu A, Emery MS. US physical activity guidelines: current state, impact and future directions[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020,30(7):407-412.
- [39] Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(10):1464-1470.
- [40] 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病专业委员会.帕金森病前驱期诊断研究标准中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2019,38(8):825-831.
- [41] Galbiati A, Verga L, Giora E, et al. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies [J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 43:37-46.
- [42] Nyein H, Bariya M, Tran B, et al. A wearable patch for continuous analysis of thermoregulatory sweat at rest[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1823.
- [43] Kasdagli MI, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, et al. Air pollution and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis up to 2018[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2019,222(3):402-409.
- [44] Wang Y, Liu Y, Yan H. Effect of long-term particulate matter exposure on Parkinson's risk[J]. *Environ Geochem Health*, 2020, 42(7):2265-2275.
- [45] Cariccio VL, Samà A, Bramanti P, et al. Mercury involvement in neuronal damage and in neurodegenerative diseases[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019,187(2):341-356.
- [46] Martins AC Jr, Morcillo P, Ijomone OM, et al. New insights on the role of manganese in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019,16(19):3546.
- [47] Ryu HJ, Park J, Choi M, et al. Parkinson's disease and skin cancer risk: a nationwide population-based cohort study in Korea [J]. 2020,34(12):2775-2780.
- [48] Laurence M, Benito-León J, Calon F. Malassezia and Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2019,10:758.
- [49] van Wamelen DJ, Leta V, Podlowska AM, et al. Exploring hyperhidrosis and related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2019,266(7):1736-1742.
- [50] Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, et al. Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2019,33(5):925-929.
- [51] Wingo TS. Parkinson disease risk in patients with rosacea[J]. *JAMA Neurol*, 2016,73(5):501-502.
- [52] Mathieu RJ, Guido N, Ihler E, et al. Rosacea and subsequent diagnosis for Parkinson's disease: a large, urban, single center, US patient population retrospective study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2018,32(4):e141-e144.
- [53] Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, et al. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish Nationwide Cohort Study 1977-2014[J]. *Gut*, 2019,68(1):18-24.
- [54] Weimers P, Halfvarson J, Sachs MC, et al. Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: a Nationwide Swedish Cohort Study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019,25(1):111-123.
- [55] Park S, Kim J, Chun J, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at an increased risk of Parkinson's disease: a south Korean nationwide population-based study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(8):1191.
- [56] Wan QY, Zhao R, Wu XT. Older patients with IBD might have higher risk of Parkinson's disease[J]. *Gut*, 2020,69(1):193-194.
- [57] Chen SF, Yang YC, Hsu CY, et al. Risk of Parkinson's disease in patients with hypothyroidism: a nationwide population-based cohort study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020,74:28-32.
- [58] White DL, Kunik ME, Yu H, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with further increased Parkinson's disease risk in veterans with traumatic brain injury[J]. *Ann Neurol*, 2020,88(1):33-41.
- [59] Singh A, Tripathi P, Singh S. Neuroinflammatory responses in Parkinson's disease: relevance of Ibuprofen in therapeutics [J]. *Inflammopharmacology*, 2021,29(1):5-14.
- [60] Liu G, Sterling NW, Kong L, et al. Statins may facilitate Parkinson's disease: insight gained from a large, national claims database[J]. *Mov Disord*, 2017,32(6):913-917.
- [61] Hopfner F, Höglinger GU, Kühlenbäumer G, et al. β -adrenoreceptors and the risk of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3):247-254.
- [62] Cortese M, Riise T, Engeland A, et al. Urate and the risk of Parkinson's disease in men and women [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018,52:76-82.
- [63] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans[J]. *JAMA*, 2018,320(19):2020-2028.
- [64] Murray A, Foster C, Stamatakis E. Let's share, help deliver and sustain the WHO global action plan on physical activity[J]. *Br J Sports Med*, 2019,53(13):794-796.