



# 帕金森病精准运动干预的多维体系： 基于遗传分型、运动亚型、临床分期 和可穿戴数字生物标志物的动态调控\*

周子贵<sup>1,2)</sup> 颜 敏<sup>1)</sup> 温 潇<sup>1)</sup> 王 慧<sup>1)</sup> 刘国强<sup>1)</sup> 田雪文<sup>1,2)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 山东体育学院研究生教育学院, 济南 250102; (<sup>2)</sup> 上海体育大学运动健康学院, 上海 200438)

**摘要** 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是全球第二大神经退行性疾病, 具有高度的临床、遗传及治疗反应异质性。传统运动疗法虽能通过调控  $\alpha$  突触核蛋白聚集、增强线粒体自噬、抑制神经炎症等机制改善运动与非运动症状, 但其疗效存在显著的个体差异。这种差异源于内源性因素 (如遗传背景、临床表型及疾病分期) 与外源性因素 (如运动类型、强度与频率) 的共同作用。为此, 本综述首先从流行病学负担、发病机制异质性和干预反应差异 3 个方面, 论证了对 PD 患者实施精准运动干预的必要性。继而, 本文系统阐述了如何构建精准运动干预策, 即依据遗传特征、临床表型与疾病分期进行患者分层, 并融合技术辅助工具。在遗传层面, *GBA1*、*PRKN*、*PINK1* 及 *SNCA* 等基因突变分别导致不同的分子病理, 因而需要针对性的运动方案。在临床表型上, 需根据震颤主导型与姿势不稳/步态障碍型患者的特征制定目标。此外, 干预策略应随疾病进展动态调整, 早期以高强度运动为主, 提升神经可塑性, 中、晚期则分别侧重于功能维持、跌倒预防与代偿策略。最后, 本文详述了运动类型、强度、频率等运动参数的个性化配置。本综述提出的 PD 精准运动干预理论框架, 通过整合遗传、表型与分期特征进行患者分层, 并利用数字技术实现动态个性化调节, 旨在推动运动疗法成为更强劲、个体化的精准策略。

**关键词** 帕金森病, 精准医学, 运动干预, 运动处方, 神经退行性疾病

中图分类号 R493, R742.5

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0269

CSTR: 32369.14.pibb.20250269

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 作为全球范围内高发的神经退行性疾病, 以进行性运动障碍和神经元退化为核心特征, 同时伴随非运动症状及认知功能衰退, 发病率仅次于阿尔茨海默病, 位列神经退行性疾病第二位<sup>[1]</sup>。当前研究普遍认为, 遗传与环境等多种因素共同影响并造成疾病发生<sup>[2]</sup>。随着全球老龄化进程加速, PD 引发的致残率、致死率及社会医疗负担持续攀升<sup>[3]</sup>。当前, 药物治疗是疾病管理的基础, 但长期用药引发的疗效波动与运动并发症使其难以满足全程管理需求<sup>[4]</sup>, 提示亟须多学科协作以优化诊疗策略。此背景下, 运动疗法因其非侵入性、成本效益及对运动和非运动症状的改善作用<sup>[5]</sup>, 被多国指南列为重要辅助治疗手段<sup>[6-7]</sup>。近 20 年来, 基于随机对照实验 (randomized controlled trial, RCT)、纵向队列研究和分子实验的多维度证据表明, 规律运动可使 PD 患者广泛受益, 可显著改善患者的运动功

能、非运动症状及日常生活能力<sup>[8-10]</sup>。

然而, 临床观察表明, 患者对相同运动方案的应答存在显著异质性<sup>[11]</sup>, 该异质性可能与遗传背景<sup>[12]</sup>、临床表型<sup>[13]</sup>、病理进展阶段<sup>[14]</sup>等内源性因素, 以及运动类型、强度与频率等外源性因素<sup>[15]</sup>密切相关。上述异质性特征提示, 未来研究需要向精准运动干预方向深化, 实现个体运动方案的动态优化和疗效最大化。基于此, 本文围绕以下核心问题展开叙述: 从流行病学现状、疾病发病机制异质性以及运动干预疗效的异质性等方面描述 PD 患者为何需要精准运动干预; 基于遗传、表型、分期特征设计分层干预路径, 并整合技术赋能工具阐述如何构建精准运动干预策略; 通过运动类型、

\* 泰山学者工程 (tstp20250540) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0531-89655156, E-mail: xuewentian1978@163.com

收稿日期: 2025-06-03, 接受日期: 2025-09-26

强度、频率等维度的适配策略来叙述如何设定精准运动干预参数。

## 1 帕金森病患者需要精准运动干预

### 1.1 帕金森病的流行病学与临床需求

PD 作为全球第二大神经退行性疾病, 其临床表现包含震颤、肌强直、动作迟缓和姿势平衡障碍等运动症状, 以及睡眠障碍、嗅觉障碍、自主神经功能障碍、认知障碍和精神障碍等非运动症状, 病程呈现渐进式, 严重影响患者的生活质量<sup>[16]</sup>。《中国帕金森病报告 2025》显示, 中国现存的 PD 人数超 500 万例, 发病人数约占全球 38.08%, 患病人数约占全球 43.14%, 死亡人数约占全球 23.71%<sup>[17]</sup>。其高患病率、致死率及缓慢进展的特性, 催生了较大的、难以满足的临床需求。

以左旋多巴为代表的多巴胺能药物虽可改善症状, 但长期使用易诱发剂末现象和异动症<sup>[18]</sup>, 严重影响生活质量。深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 作为一种前沿的治疗手段, 已展现出在缓解 PD 特定症状方面的潜力。然而, 并非所有与 PD 相关的运动障碍都能通过 DBS 获得同等程度的改善<sup>[19]</sup>, 且存在手术感染、认知恶化及治疗成本高等限制。总之, 现有手段均无法逆转或延缓神经退行进程, 病因治疗仍停留在探索阶段。上述困境揭示, 仅依赖被动治疗难以应对 PD 的快速增长, 亟需向主动预防-精准管理的防控方向转变。

### 1.2 帕金森病病因和发病机制的异质性

#### 1.2.1 遗传和环境因素

PD 是一种复杂的神经系统疾病, 其病因由遗传易感性与环境暴露等多种因素共同所致。约 20% 的 PD 患者发病与遗传变异直接相关, 即单基因遗传形式<sup>[16]</sup>。单基因遗传性 PD 的致病基因主要包括: 常染色体显性遗传的 *LRRK2*、*GBA1*、*VPS35* 和 *SNCA* 基因变异; 常染色体隐性遗传的 *PRKN*、*PINK1* 和 *DJ-1* 基因变异<sup>[20-21]</sup>。越来越多的 PD 致病基因变异的关联研究结果为认识疾病特征以及病理生理机制奠定了基础: *SNCA* 的错义突变和拷贝数变异与 PD 进展较快、预后较差相关; 而携带 *LRRK2* 变异的 PD 患者则表现出较慢的疾病进展。*PRKN*、*PINK1* 和 *DJ-1* 变异导致的 PD 通常具有进展缓慢的特点, 且常伴随肌张力障碍<sup>[22]</sup>。*SNCA* 基因变异导致编码的  $\alpha$  突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 障碍、*LRRK2* 基因变异导致 *LRRK2* 激酶活

性增加、*PINK1* 基因变异造成线粒体功能障碍等的发现, 为后续 PD 发病机制的研究以及运动干预靶点的挖掘提供了方向<sup>[23]</sup>。

除了少部分 PD 患者存在受主效基因影响的单基因遗传因素外, 大部分散发性 PD 患者的致病原因可能涉及尚未发现的致病基因和已知风险基因位点与环境因素的交互作用。近年来, 全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 已鉴定出 90 余个与 PD 风险相关的遗传位点, 这些位点效应值较小, 但共同构成了个体的遗传易感背景<sup>[24-25]</sup>。中国首个大型 PD-GWAS 研究发现<sup>[26]</sup>, PD 易感基因 *HEATR6* 在包括中脑在内的多个脑区高表达, 并在 PD 患者的外周血中下调, 推测新的风险变异位点 rs61204179 可能通过 *HEATR6* 介导 PD 的发病风险。大量风险基因的发现为疾病的发病机制探索、风险因素的筛查提供了方向。

在非强效致病基因突变的人群中, PD 的遗传度仅有 20%~30%<sup>[16]</sup>, 这意味着绝大多数的散发性 PD 患者, 非遗传因素是发病的主要原因。生活或职业暴露于特定农药 (如百草枯、鱼藤酮、2,4-二氯苯氧乙酸及多种有机氯和有机磷农药) 或氯化溶剂 (如三氯乙烯、全氯乙烯等) 与 PD 风险增加  $\geq 40\%$  相关, 且存在剂量-效应关系<sup>[27-29]</sup>。实验室研究证实, 这些毒物可通过干扰线粒体功能等机制, 选择性导致多巴胺能神经元的丢失。此外, 中度头部创伤也被多项研究证实为 PD 或快速眼动睡眠行为障碍的风险因素, 风险增幅在 31%~400%<sup>[30-31]</sup>。其他潜在风险因素包括金属暴露、2 型糖尿病、特定炎症状态及感染等, 但其关联性证据尚不一致<sup>[31-32]</sup>。然而, 值得关注的是, 目前对这些非遗传风险因素的识别, 依赖有偏差的观察性研究, 无法像基因研究那样进行高通量、无偏差的探索<sup>[16]</sup>。此外, 病因是多因素交互的, 而非单一因素, 研究起来难度较大, 且研究人群高度单一 (欧美为主), 结论不具有全球代表性<sup>[16]</sup>。

#### 1.2.2 帕金森病的病理生理机制

PD 是一种以黑质致密部多巴胺能神经元进行性退行和  $\alpha$ -syn 异常为特征的多因素疾病<sup>[33]</sup>。其病理生理并非单一路径, 而是由蛋白质稳态失衡、线粒体与能量代谢障碍、内吞-溶酶体/自噬系统功能不全、神经炎症与免疫异常、离子稳态与突触传递紊乱等多条通路交织, 最终导致特定神经环路功能失衡<sup>[34]</sup>。由于黑质多巴胺能神经元死亡, 导致其投射至纹状体区域的多巴胺水平严重下降<sup>[35]</sup>。同

时, 由于脱抑制, 乙酰胆碱能神经元相对亢进, 两者动态平衡受到破坏, 从而导致运动症状出现。黑质-纹状体通路的损害导致基底神经节内直接通路和间接通路的平衡被打破, 最终导致丘脑向大脑皮层发出的兴奋性驱动减弱, 从而导致运动减少、迟缓等核心症状<sup>[36]</sup>。病理改变不仅影响多巴胺系统, 还导致胆碱能系统、去甲肾上腺素能系统(蓝斑核)、5-羟色胺能系统等广泛受累<sup>[37]</sup>, 这些系统与运动症状密切相关。

### 1.3 运动干预疗效的异质性

面对PD传统治疗的局限性, 以运动为核心的主动防控策略逐渐成为研究与实践的热点。RCT研究证实, 长期、规律的运动不仅能改善运动症状、延迟功能障碍的出现、减少跌倒风险, 甚至具有神经保护潜力, 从而延缓疾病进展<sup>[38]</sup>。其潜在机制包括但不限于神经可塑性调控、抑制神经炎症与氧化应激、激活代偿性运动网络、诱导神经营养因子表达、多轴协同调控等<sup>[39-40]</sup>, 以对抗疾病特有的运动症状, 实现运动技能再学习。尽管运动疗法具备明显优势, 其临床应用仍受制于显著的疗效异质性。这种异质性源于个体生物学差异、运动参数适配度及疾病分期动态变化的交互作用, 导致循证医学以普适性推广策略为主, 难以形成精准运动干预方案, 部分患者可能因干预不当加重病情。

首先, 个体应答差异显著。RCT研究显示, 相同运动方案干预下, 患者统一帕金森病评分量表第三部分(Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III, UPDRS-III)改善幅度呈现显著个体差异(评分改善幅度差异达1.6~6.9分)<sup>[41]</sup>, 提示部分患者可能获得显著功能恢复, 而另一些患者几乎无临床获益。较高的失访率和不良事件风险, 提示普适方案忽视了个体的风险耐受度<sup>[41]</sup>。其次, 运动模式的靶向效果各异。网状荟萃(Meta)分析揭示, 舞蹈对运动症状改善效果最佳, 其次为水疗、步态/平衡/功能训练, 抗阻运动虽有效但效应量波动显著<sup>[42]</sup>。有氧运动可降低氧化应激、神经炎症及 $\alpha$ -syn聚集, 同时增加神经营养因子的表达<sup>[43]</sup>, 但其预防跌倒的效果有限<sup>[44]</sup>。RCT研究表明, 太极拳在改善轻中度PD患者平衡功能方面展现独特优势, 其降低跌倒风险的效果显著优于抗阻运动和传统拉伸训练<sup>[5]</sup>。抗阻运动虽能提高PD患者的肌肉力量和平衡功能, 但对生活质量和步态的改善效果有限<sup>[45]</sup>。在非运动症状方面, 网状荟萃分析结果显示, 舞蹈对抑郁症的改善效果最佳, 然

而, 仅有瑜伽可有效缓解焦虑, 仅有抗阻运动可提高睡眠质量和认知功能<sup>[46]</sup>。最后, 疾病特征会影响运动敏感性。早期PD患者运动功能保留较好, 可能耐受并受益于高强度运动, 并通过神经可塑性机制延缓疾病进展<sup>[47]</sup>。RCT研究表明, 在轻中度PD(Hoehn-Yahr 1~3期)中, 高强度、大幅度的运动比低强度运动更能改善运动症状<sup>[48]</sup>。步态冻结型和步态障碍型PD患者对药物治疗反应有限, 但对特定的运动类型(如跑步机训练、水中障碍训练、监督式软绳平衡训练)较为敏感<sup>[49]</sup>。上述证据提示, PD运动疗法需从群体普适干预向个体精准干预转型。

## 2 构建帕金森病患者的精准运动干预策略

统一的临床诊断标签之下, PD患者内在的遗传、病理与分子异质性, 可能使其病理呈现不同的发展轨迹, 进而导致个体对同一干预方案的疗效异质。因此, 通过整合遗传风险、临床表型、疾病分期及对应病理特征, 可将PD患者细分为具有共同特征的亚群, 从而制定精准运动干预方案(图1)。这一策略有助于将运动从普适性康复手段升级为靶向病理通路的有效手段。

### 2.1 遗传分子特征精准分型

遗传背景是PD异质性的重要源头。尽管家族性PD仅占一小部分, 但现阶段其他因素难以系统化<sup>[16]</sup>, 且遗传因素在散发性PD中也扮演着重要角色。通过基因检测, 可将患者划分为不同的分子亚型, 不同分子亚型对应着不同的病理机制与临床轨迹。

*PRKN*和*PINK1*基因的突变导致线粒体自噬功能缺陷<sup>[50]</sup>, 此类患者可能对氧化应激的耐受性显著降低<sup>[51]</sup>。长期的高强度运动会致免疫系统被抑制, 并引发炎症, 增加氧化应激<sup>[52]</sup>, 因此, 推荐采用中等强度耐力训练, 促进线粒体生物合成<sup>[53]</sup>, 同时规避氧化损伤风险。*Parkin*突变会导致其催化活性丧失、泛素化异常、细胞内定位错误以及降解功能受损, 这些功能障碍最终共同影响了线粒体的降解过程<sup>[54-55]</sup>。*PINK1*基因突变的PD患者多年轻化, 病程缓慢, 且大多无痴呆症状<sup>[56]</sup>, 对左旋多巴胺有良好的反应, 但随着时间的推移, 可能出现运动障碍<sup>[57]</sup>。*DJ-1*通过其对氧化应激和线粒体功能的调节来预防神经变性。多巴胺对氧化应激敏感, *DJ-1*除了保护多巴胺免受活性氧自由基的损伤, 还可以激活多巴胺合成, 调节多巴胺代

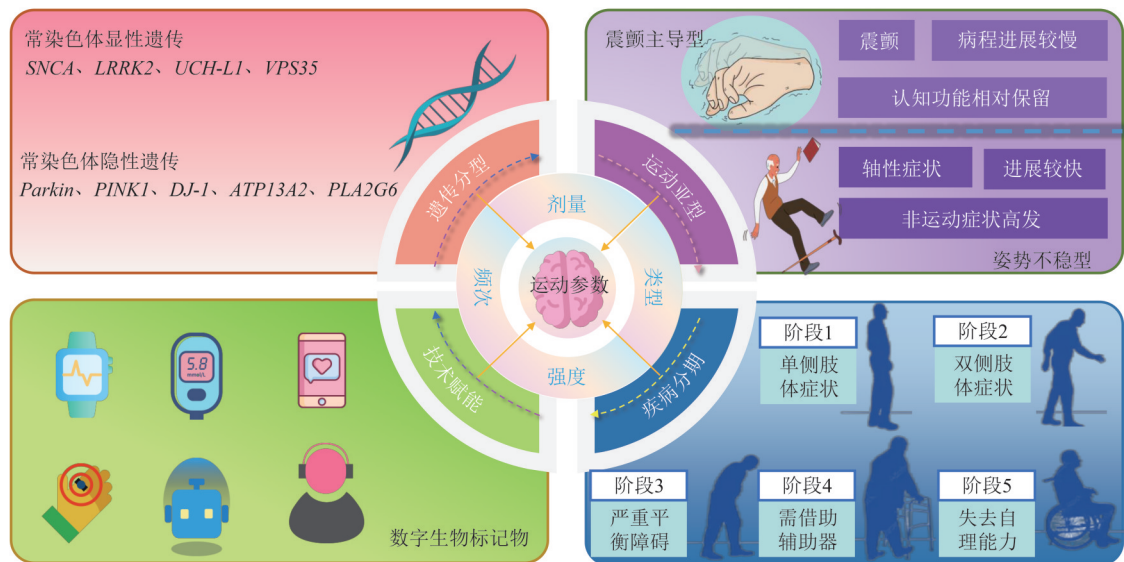


Fig. 1 Fundamental elements of precise exercise intervention for Parkinson's disease

图1 帕金森病精准运动干预基本要素

谢和体内平衡<sup>[58-59]</sup>。因此, DJ-1 蛋白功能障碍将会影响黑质-纹状体多巴胺能系统的功能, 加重PD的病理发展。DJ-1 突变患者的运动干预需以抗氧化防御增强和线粒体能量代偿为核心目标, 通过低强度有氧运动、短时高频训练等策略实现风险-获益平衡。尽管此类突变相对罕见, 但其机制研究为理解氧化应激-运动交互作用提供了独特视角, 未来需扩大临床队列以优化剂量参数。

GBA1 变异加速了神经退行性病变的过程, 导致多巴胺能神经元的功能明显受损, 临床表现更为严重<sup>[60]</sup>。GBA1-PD往往起病年龄更早, 更有可能存在家族史, 并伴有更严重的运动和非运动症状, 尤以认知功能受累较为突出<sup>[61]</sup>, 此外, GBA1-PD患者的疾病进展更快, 并具有更高的运动并发症风险, 死亡率也更高<sup>[62-63]</sup>。GBA1 杂合变异携带者增加患PD风险的病理机制可能与自噬-溶酶体功能紊乱、线粒体功能障碍等相关<sup>[64]</sup>。因此, GBA1-PD的精准运动干预需以溶酶体功能增强和氧化应激控制为核心。散发性PD患者的大脑中检测到SNCA的表观遗传沉默减少, PD患者脑脊液中 $\alpha$ -syn寡聚体、磷酸化和聚集形式增加<sup>[65]</sup>。提示 $\alpha$ -syn表达水平是PD发病的重要决定因素。因此, 降低 $\alpha$ -syn的水平可能成为一种有效的治疗策略, 有助于减少神经病理改变和神经退行性损伤。动物研究表明, 多种类型和强度的运动在调控 $\alpha$ -syn水平方面均具有显著成效<sup>[10, 66-67]</sup>。然而, 运动诱导的 $\alpha$ -syn清除是

否依赖特定分子通路尚不明确。

综上, 遗传分型驱动的精运动干预策略, 通过靶向PD的分子病理机制, 可能为患者提供新型康复路径。然而, 实现从理论到临床的全面转化, 仍需克服机制复杂性及个体异质性等挑战。

## 2.2 运动亚型精准分型

PD的临床异质性在运动表型上的体现尤为显著。明确疾病亚型是精准诊疗实施的重要途径, 认识到PD的表现形式, 有助于临床医生为PD患者开具个性化的运动处方。根据国际共识, PD可划分为两大核心亚型: 震颤主导型PD (tremor-dominant PD, TD-PD) 与姿势不稳/步态障碍型PD (postural instability and gait difficulty-dominant PD, PIGD-PD), 其分型标准基于诊断时的特定运动特征和UPDRS-III评分, 两类亚型在病理机制、病程进展及干预响应上存在本质差异<sup>[68]</sup>。

TD-PD临床表型以静止性震颤为主要特征, 病程进展较慢, 认知功能相对保留<sup>[69]</sup>。神经生理学研究表明, 震颤起源于基底神经节, 通过小脑-丘脑-皮质回路维持和放大, 调节震颤幅度<sup>[70]</sup>。功能磁共振显示, TD-PD患者小脑-丘脑-皮质回路活动或连接性增强<sup>[71]</sup>, 该回路主要涉及协调和细致的运动控制, 提示运动应侧重节奏性、协调性运动, 抑制异常振荡并增强多巴胺能环路功能。基于上述结果, TD-PD运动康复方案设计需优选多肌群协调的动作, 如太极拳、八段锦等, 强调动作流

畅性和各身体部位的同步性<sup>[5]</sup>。同时,应进行双手协同任务(如抛接球、对称性器械训练),促进小脑对双侧运动的整合能力<sup>[72]</sup>。另外,可通过单脚站立、平衡垫训练或瑜伽体式等方式,强化小脑介导的姿势反射<sup>[73]</sup>。值得注意的是,方案的设计需结合患者具体症状(如震颤严重程度、认知状态)调整运动强度和形式,增强的回路活动可能反映神经代偿,训练应旨在提高其效率,而非简单强化活动强度,可结合视觉、听觉线索(如地面标记、节奏提示)以辅助运动启动和执行,弥补基底节功能缺损。

PIGD-PD型则以轴性症状为核心,常伴随更快的疾病进展、认知衰退及非运动症状(如抑郁、淡漠等)高发风险<sup>[69]</sup>。功能磁共振显示,PIGD-PD患者的额叶-基底节、基底节-小脑及额叶-小脑的功能连通性较TD型患者更差<sup>[74]</sup>。PIGD-PD患者脑干及小脑-丘脑皮质回路广泛受累<sup>[75]</sup>,该回路主要涉及运动调控和执行功能,提示患者对平衡调控的复杂运动耐受性较差。基于其神经环路损伤特征,PIGD-PD患者运动干预需遵循改善姿势稳定性、延缓轴性症状进展和管理非运动症状三项原则。优选虚拟现实平衡训练,以视觉反馈补偿本体感觉缺失,增强患者的运动功能、平衡和日常生活能力<sup>[76]</sup>。

综上,基于运动亚型(TD-PD/PIGD-PD)的靶向干预策略为PD精准康复提供了重要框架。当前分型标准及神经影像学证据已初步指导了差异化康复路径的设计,但现阶段研究分型方法主要依赖主观量表、病理机制的关联阐述较为薄弱,且运动干预的长期效益仍未知。

### 2.3 疾病分期适配调整

PD是一种慢性神经退行性疾病,随着病程进展,其运动与非运动症状特征随疾病分期而显著变化。Hoehn-Yahr分期法作为国际公认的PD分期金标准<sup>[77]</sup>,将Hoehn-Yahr分期1~2.5期定义为早期,3~4期定义为中期,5期则定义为晚期<sup>[78]</sup>。早期阶段以单侧或双侧肢体的震颤、僵硬或动作迟缓为主,无明显的平衡问题,日常生活能力和认知功能基本保留完整。中期患者的症状逐渐加重,双侧肢体受累,出现平衡障碍、姿势不稳等问题,但仍能独立行走,同时伴有轻度的认知障碍等非运动症状。晚期患者会出现严重的运动障碍,无法独立行走,可能伴有痴呆、严重认知障碍和幻觉等症状,易出现肺炎、压疮等并发症<sup>[79]</sup>。对于PD患者而

言,知晓自身病情所处阶段,可有效了解自身病情、更有效地进行疾病管理。

早期阶段作为神经可塑性窗口期,运动干预目标应以延缓黑质-纹状体多巴胺能退变,最大化提升神经可塑性为主。RCT研究证实,高强度运动相较于低中强度训练,在早期PD患者中展现出更显著的运动症状改善效果<sup>[47]</sup>。而采取高强度个性化运动方案,可进一步放大临床效益。例如, Lee Silverman Voice-BIG (LSVT-BIG) 训练方案以大幅度与高强度为核心原则,可显著改善轻中度PD患者的运动症状<sup>[48]</sup>。基础研究证实,高强度运动通过调节GluN2B-NMDA受体和TrkB受体信号,修复纹状体突触的可塑性,从而改善早期PD小鼠的运动与认知缺陷,并抑制 $\alpha$ -syn病理扩散(动物研究)<sup>[10]</sup>。综合上述内容,早期PD患者应优先选择高强度运动类型,以最大化神经可塑性窗口期的干预潜力。

中期PD患者可能出现多巴胺能与非多巴胺能通路的联合退化<sup>[80]</sup>,表现为双侧运动症状加重、姿势反射障碍及轻度认知功能下降<sup>[79]</sup>。此阶段的干预目标需从早期的神经保护转向功能维持与跌倒预防,同时兼顾非运动症状的协同管理。晚期PD患者面临多系统风险<sup>[79]</sup>,干预目标聚焦于维持关节活动度、预防并发症及优化生活质量,需采用低强度、高辅助性的代偿性运动策略。尽管运动干预在中期PD患者中的神经保护作用已得到临床证据的支持<sup>[81]</sup>,然而,其面向中晚期阶段的推广仍面临重大挑战。例如,多数临床试验未严格区分中、晚期患者的病理差异,导致运动方案的同质化设计可能忽视中晚期患者的特殊需求。其次,现有研究无法明确回答何种运动在中晚期特定症状中更具优势。例如,现有文献虽提出太极拳、抗阻训练、有氧运动等多种运动形式,但缺乏对不同运动类型在中晚期患者中的效果对比。

据知,仅有一项RCT研究探究了渐进性抗阻运动在中期患者中的临床疗效:与拉伸、平衡、呼吸和非渐进性强化训练的对照组相比,渐进性抗阻运动在改善肌肉力量、运动症状、认知功能和日常生活能力等方面效果更为显著<sup>[81]</sup>,提示未来需根据早中晚期患者的损伤模式设计个性化运动方案。

### 2.4 可穿戴设备与数字生物标志物

PD的精准运动干预需突破传统经验驱动模式,通过多维度生物信息整合与动态反馈技术,推动运动干预从普遍干预向精准调控的转变。这一过程依

赖于生物标志物、生理指标、行为及心理数据的系统性监测,并结合人工智能与数字技术构建综合系统,通过全方位、多维度的生物学信息来综合评估患者对运动干预的反应和疗效,从而实时更新和优化运动参数。

数字生物标志物可通过可穿戴设备、移动传感器、人工智能等技术连续且无创地收集客观数据,反映疾病病理特征或治疗响应<sup>[82]</sup>,在早期诊断、疾病分型和疗效预测方面临床意义显著。数字生物标志物的测量依托于数字健康技术的革新,其核心设备可根据交互方式与部署场景分为3类<sup>[83]</sup>: a. 可用于连续监测步态、震颤、心率变异性等的可穿戴设备(如腕戴式加速计、便携式传感器和生物识别皮肤贴片等); b. 评估构音障碍、反应时变异性、微动作迟缓等的智能设备和AI工具; c. 无接触监测夜间震颤、跌倒风险、日常活动能力的非视觉环境传感。数字生物标志物的收集方式,可分为主动收集和被动收集。主动收集方式下,个体需要手动输入数据或使用数字设备完成指定任务。被动收集方式则不需要用户进行任何操作,设备会在不干扰用户日常活动的情况下,自动获取连续、全面的数据<sup>[84]</sup>。常见的PD诊断数字生物标志物包括连续反应时、睡眠障碍、言语障碍、面部运动迟缓、眼球运动障碍、瞳孔大小或眨眼异常、上肢运动功能障碍、步态和平衡损害等<sup>[84]</sup>。Page等<sup>[85]</sup>的开创性研究是最早评估数字工具在PD治疗中有效性的尝试之一,利用智能手机在临床研究中的应用,为未来在临床试验中的使用奠定了基础。然而,由于参与者使用智能手机的依从性较差以及数据采集率较低,研究仅显示中等相关性。Di Lazzaro等<sup>[86]</sup>使用穿戴式传感器研究发现,除了控制震颤外,多巴胺替代治疗显著改善了运动功能,并增强了检测早期亚临床步态和下肢运动异常的敏感性。Powers等<sup>[87]</sup>将MM4PD软件集成到Apple Watch中,精确捕捉了94%受试者的运动波动和药物反应,详细描绘了患者日常的“开-关”模式,并证明了这一整合工具在药物调整的临床决策中具有重要作用。传统的DBS参数设定通常依赖于主观评估,而Pulliam等<sup>[88]</sup>利用附着在手指上的运动传感器收集运动数据,从而精细调整深部脑刺激参数,可使PD症状的严重程度再降低10%。

数字技术的快速发展推动了数字生物标志物从研究领域向临床实践的转变,促进了个性化和精准医疗的发展,可为PD患者精准运动干预提供强有

力的技术支持。在干预前,利用可穿戴设备进行为期数日的连续监测,建立个体化的数字基线。基于此基线,与患者共同设定具体(specific, S)、可量化(measurable, M)、可实现(achievable, A)、相关的(relevant, R)以及有时限的(time-bound, T)运动干预目标(SMART原则)。在运动执行过程中,设备实时监测生理指标(如心率)和运动学指标(如完成质量)。系统可设定安全阈值,一旦超限(如心率过快、平衡失控风险增高),立即向患者和治疗师发出警报,确保干预的安全性。同时,借助设备自动采集居家日常数据,通过云端平台生成趋势报告。治疗师可远程评估疗效与症状波动,客观判断当前处方是否有效,远程微调运动处方参数,避免传统依赖患者主观回忆的弊端。

综上,PD的精准运动干预亟须从传统的症状导向模式,逐步迈向基于遗传分型、运动亚型与疾病分期的病理靶向模式。通过整合遗传信息、发病机制、神经环路特征及数字生物标志物,临床实践正突破传统普遍干预的局限,转而依据患者特异性病况动态调节运动类型、强度、频率及持续时间。这一过程不仅需要多维数据的精准解析,更依赖于检测-分析-干预-反馈的逻辑,最终实现从群体均值到个体阈值的跨越。

### 3 帕金森病精准运动干预方案的参数设置

运动参数的个性化设置是精准干预落地的关键环节,需基于患者病理特征、功能状态及实时响应,动态平衡神经保护收益与运动风险。本文从运动剂量、运动类型、运动强度和运动频次四大维度阐述参数选择策略(图2)。

#### 3.1 运动剂量

近年研究逐步揭示运动对PD的预防作用,但其剂量-效应关系仍需进一步阐明。流行病学证据表明,即使是低剂量运动也能降低PD风险,而更高的运动量也可能带来额外收益<sup>[89]</sup>。Fang等<sup>[90]</sup>的荟萃分析为此提供了关键线索。通过分析运动量(以代谢当量-小时衡量)与PD风险的关系,发现男性群体中运动量与风险呈显著负相关:每周总活动或中高强度运动时长每增加10代谢当量-小时,PD风险分别降低10%和17%。然而,女性中未观察到类似线性剂量反应。这一矛盾在Portugal等<sup>[91]</sup>的队列研究中得到部分解答,女性可能同样受益于较高的运动剂量。这提示性别差异可能源于生理机制或运动模式偏好。Müller等<sup>[92]</sup>开展的队列研究

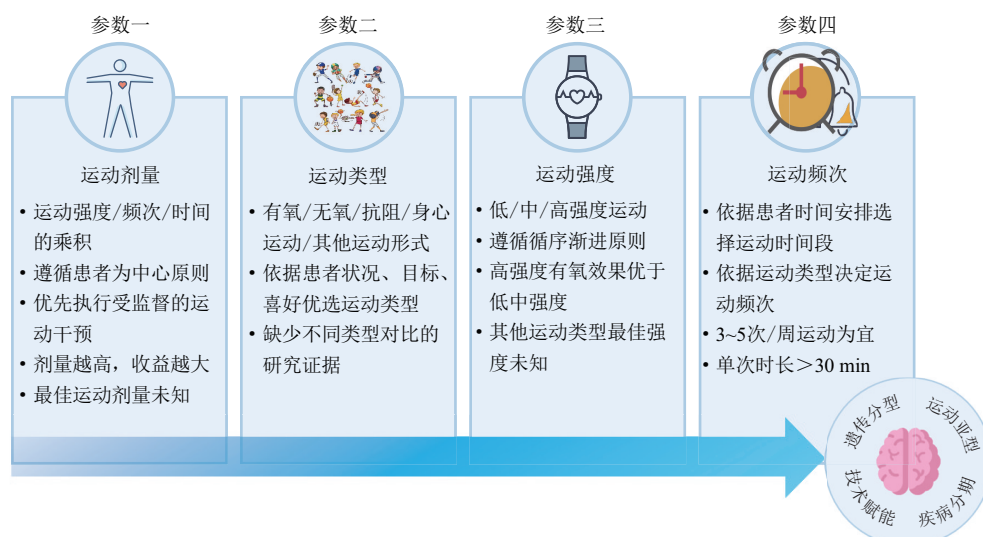


Fig. 2 Parameters of the precise exercise intervention for Parkinson's disease

图2 帕金森病精准运动干预方案的参数

通过跑步机测试推算个体的运动代谢当量，结果显示，体能水平>12代谢当量的人群，PD风险显著低于<8代谢当量者。现有的研究结果满足了几个建立因果关系的标准，包括结果的一致性、关联强度、时间性、剂量-反应关系以及生物学合理性<sup>[93]</sup>。因此，可以推测，规律性的运动可能有助于减少PD的风险，且运动剂量越高，健康收益越大。遗憾的是，现阶段并未探索到运动改善PD的最佳运动剂量，当每周运动剂量超过某一特定阈值后，运动是否会产生额外的增益仍未可知。

### 3.2 运动类型

多数运动类型均能显著改善PD患者的行走能力、姿势稳定性/平衡性和UPDRS-III评分<sup>[94]</sup>。值得注意的是，部分运动对平衡和移动能力的改善效果，与左旋多巴的疗效相当甚至更优，具体效果因运动类型而异<sup>[95]</sup>。在成本效益方面，平衡训练在短期干预中具有较高的成本效益<sup>[96]</sup>，太极与多学科联合干预对早期PD管理更具长期成本效益优势<sup>[97]</sup>。此外，部分运动类型还可进一步改善患者的认知功能、睡眠障碍及生活质量<sup>[94]</sup>。需特别关注的是，认知功能与其他症状（如运动能力下降）可能互为因果：例如，身体活动不足可能加剧认知衰退，而认知障碍也可能限制其运动参与度<sup>[98]</sup>。综合上述，运动作为PD非药物干预手段，其疗效显著，且运动类型的多样性为因身体功能受限或动机不足而无法完成特定训练的患者提供了灵活选择。

尽管所有运动类型均对PD症状有广泛益处，

但特定运动模式在针对核心病理机制或关键功能障碍方面展现出独特优势。例如，有氧运动被充分验证可通过减少黑质纹状体通路的神经毒性损伤、抑制 $\alpha$ -syn异常聚集，延缓多巴胺能神经元退变，从而改善PD病理进程<sup>[99]</sup>。12周以上的规律有氧训练可显著提升心肺耐力，并维持步行能力改善达6~16个月<sup>[100]</sup>。渐进式抗阻运动可提高肌肉力量达24个月<sup>[81]</sup>，对抗PD相关的肌少症和运动迟缓，且可有效提高睡眠质量和认知功能<sup>[46]</sup>。针对性地平衡训练可降低跌倒风险，疗效持续至干预结束后12个月<sup>[101]</sup>。步态训练可改善步行能力至6个月。太极通过整合缓慢动作与认知专注，改善平衡功能并减少跌倒频率达3个月<sup>[5]</sup>，舞蹈则通过节奏-空间协调强化步态适应性<sup>[102]</sup>。高强度间歇运动在改善PD患者心肺耐力、肌肉耐力<sup>[103]</sup>以及神经损伤<sup>[41]</sup>方面显示出潜力，但其对认知功能和神经保护的效应仍需更多高质量的RCT进行验证。

运动类型的选择和制定需整合遗传风险、疾病分期及患者偏好，以实现疗效最大化。对于有特定症状需求的患者而言，可针对性选择已验证有优势的运动类型。例如，以姿势稳定性为目标的患者可侧重平衡训练，而期望延缓多巴胺能神经元退变的患者则推荐规律有氧运动。若需多维度改善症状，可选择联合有氧、抗阻及身心运动的多模式运动方案。

### 3.3 运动强度

运动强度是影响PD神经保护效应的关键变量。队列研究揭示，与不运动的患者相比，进行

低、中和高强度运动的PD患者死亡率显著降低<sup>[104]</sup>。针对早期PD患者的临床试验表明, 高强度有氧运动相较于中等强度运动, 展现出更显著的疾病改善潜力。三项I/II期RCT试验显示, 为期6个月、3~4 d/周的中高强度有氧运动, 可稳定或显著改善早期PD患者的运动症状<sup>[38, 41, 47]</sup>, 且强度越高, 健康收益越大<sup>[28]</sup>。神经影像学分析发现, 高强度运动组患者的皮质-纹状体感觉运动网络功能连接增强, 全脑萎缩率降低, 提示其可能通过重塑神经可塑性延缓疾病进展<sup>[105]</sup>。分子层面的证据显示, 高强度运动抑制了病理性 $\alpha$ -syn原纤维的扩散, 同时增加了脑源性神经营养因子的分泌, 从而改善了大鼠的运动控制和视觉空间认知<sup>[10]</sup>。上述内容提示, 高强度有氧运动在PD中展现出更优的改善作用。然而, 当前结论主要基于有氧运动得出, 尚缺乏直接证实其他类型运动强度的RCT研究, 单一运动模式的强度结论无法外推至其他干预形式。

### 3.4 运动频率和时长

RCT证据表明, 早中期PD (Hoehn-Yahr 1~3期) 患者实施 $\geq 3$ 次/周、30~40 min/次的中高强度有氧运动方案, 可显著改善运动症状并延缓疾病进展<sup>[106-107]</sup>, 但需注意两个关键限制: 首先, 尽管不同研究的干预周期和随访评估时间各异, 但研究表明如果停止运动, 运动带来的益处会逐渐消失, 提示需要长期、定期地进行有氧运动以维持其带来的益处。此外, 现有研究招募的PD患者多为轻度分期, 本建议可能不适用于无法参与中高强度有氧运动的晚期PD患者。抗阻运动研究证据显示, 针对早中期的PD患者, 执行1~2 d/周、30~60 min/次的系统抗阻运动可产生显著临床获益。爆发力导向患者, 推荐使用80%最大重复次数的负荷方案; 肌力导向患者, 建议使用40%最大重复次数的负荷方案<sup>[108]</sup>。然而, 该方案存在一定的人群适用性限制。现有抗阻运动招募人群局限于早中期认知功能正常的PD患者, 因此, 本建议可能对晚期PD患者(5期)或有明显认知损伤的患者并不适用<sup>[108]</sup>。就平衡运动而言, 持续5~10周、2~3次/周、共计16~30 h的系统性平衡训练可显著获益。现有方案依赖患者自主平衡反应能力, 而晚期患者存在严重姿势反射障碍, 因此, 该建议可能不适用于晚期PD患者(5期)<sup>[108]</sup>。定期进行步态训练(3~5次/周, 20~60 min/次, 持续4~12周)对早中期PD患者有益。然而, 停止运动后的长期效果可能会减弱, 因此需要持续进行训练来维持效果。值得注意的是,

这些研究通常不包括疾病较严重的患者, 所以结果可能不适用于该群体。此外, 对于高跌倒风险的患者, 应采取安全措施, 并在训练前筛查可能影响训练效果的其他健康问题<sup>[108]</sup>。

综上, 规律、足量的运动是PD管理与预防的有效策略。为最大化疗效, 运动处方需遵循个体化原则, 综合考虑疾病分期、症状侧重、患者功能状态及偏好, 选择适宜的类型、强度、频率和时长。当前证据尤其支持高强度有氧运动的疾病改善潜力, 并强调了不同运动模式在针对性改善核心症状方面的独特价值。未来研究需深入探索最佳剂量阈值、长期维持方案及在晚期患者中的安全有效策略。

## 4 总结与展望

PD作为神经退行性疾病的重要代表, 其全球疾病负担随人口老龄化持续加剧。传统运动疗法虽被证实可通过调节 $\alpha$ -syn病理聚集、增强线粒体自噬及抑制神经炎症等机制改善症状, 但疗效呈现显著异质性。这一局限性源于PD内在的遗传多样性、运动亚型分化、疾病分期动态演进以及个体运动应答差异。为此, 本综述基于现有研究, 提出遗传分型-运动亚型-临床分期-数字生物标志物的多维精准运动干预体系, 通过分层靶向策略实现从静态处方到动态调控的转变。

然而, 当前PD精准运动干预仍面临核心挑战: 其一, 运动-分子通路的因果关联尚未完全阐明, 尤其是不同运动模式对 $\alpha$ -syn清除、线粒体自噬激活的特异性调控机制仍需验证; 其二, 临床分型标准依赖主观量表(如UPDRS-III), 缺乏客观生物标志物支持; 其三, 可穿戴技术的数据准确性、隐私保护及患者依从性制约其临床转化; 其四, 晚期PD运动方案证据薄弱, 现有研究多聚焦早中期患者; 其五, 最佳运动剂量阈值仍未确定, 亟待界定。

## 参 考 文 献

- [1] Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, *et al.* The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*, 2024, **403**(10423): 283-292
- [2] Zhou Y, Wang Y, Wan J, *et al.* Mutational spectrum and clinical features of GBA1 variants in a Chinese cohort with Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, **9**(1): 129
- [3] Su D, Cui Y, He C, *et al.* Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to

- 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ*, 2025, **388**: e080952
- [4] Gray R, Patel S, Ives N, *et al.* Long-term effectiveness of adjuvant treatment with catechol-O-methyltransferase or monoamine oxidase B inhibitors compared with dopamine agonists among patients with parkinson disease uncontrolled by levodopa therapy: the PD MED randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2022, **79**(2): 131-140
- [5] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, *et al.* Tai Chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2012, **366**(6): 511-519
- [6] 贺新源, 邢红霞, 贾杰. 老年帕金森病功能障碍全周期康复专家共识. *中国医刊*, 2023, **58**(2): 134-140  
He X Y, Xing H X, Jia J. *Chin J Med*, 2023, **58**(2): 134-140
- [7] Foltynie T, Bruno V, Fox S, *et al.* Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease. *Lancet*, 2024, **403**(10423): 305-324
- [8] Cui W, Hu Z, Li J, *et al.* The impact of aerobic exercise dose based on ACSM recommendations on patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci*, 2024, **16**: 1419643
- [9] Li G, Huang P, Cui S, *et al.* Effect of long-term Tai Chi training on Parkinson's disease: a 3.5-year follow-up cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, **95**(3): 222-228
- [10] Marino G, Campanelli F, Natale G, *et al.* Intensive exercise ameliorates motor and cognitive symptoms in experimental Parkinson's disease restoring striatal synaptic plasticity. *Sci Adv*, 2023, **9**(28): eadh1403
- [11] de Almeida F O, Santana V, Corcos D M, *et al.* Effects of endurance training on motor signs of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 2022, **52**(8): 1789-1815
- [12] Kia D A, Zhang D, Guelfi S, *et al.* Identification of candidate parkinson disease genes by integrating genome-wide association study, expression, and epigenetic data sets. *JAMA Neurol*, 2021, **78**(4): 464-472
- [13] Kong D, Li C, Ma L, *et al.* Identifying genetic targets in clinical subtypes of Parkinson's disease for optimizing pharmacological treatment strategies. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 320
- [14] Morris H R, Spillantini M G, Sue C M, *et al.* The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet*, 2024, **403**(10423): 293-304
- [15] Li J A, Loevaas M B, Guan C, *et al.* Does exercise attenuate disease progression in people with Parkinson's disease? A systematic review with meta-analyses. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, **37**(5): 328-352
- [16] Tanner C M, Ostrem J L. Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2024, **391**(5): 442-452
- [17] 王刚, 徐刚, 谢心怡, 等. 中国帕金森病报告 2025. *神经病学与神经康复学杂志*, 2025, **21**(2): 63-98  
Wang G, Xu G, Xie X Y, *et al.* *J Neurol Neurorehabil*, 2025, **21**(2): 63-98
- [18] Stocchi F, Bravi D, Emmi A, *et al.* Parkinson disease therapy: current strategies and future research priorities. *Nat Rev Neurol*, 2024, **20**(12): 695-707
- [19] Rajamani N, Friedrich H, Butenko K, *et al.* Deep brain stimulation of symptom-specific networks in Parkinson's disease. *Nat Commun*, 2024, **15**: 4662
- [20] Funayama M, Nishioka K, Li Y, *et al.* Molecular genetics of Parkinson's disease: contributions and global trends. *J Hum Genet*, 2023, **68**(3): 125-130
- [21] Clausen L, Okarmus J, Voutsinos V, *et al.* PRKN-linked familial Parkinson's disease: cellular and molecular mechanisms of disease-linked variants. *Cell Mol Life Sci*, 2024, **81**(1): 223
- [22] Wittke C, Petkovic S, Dobricic V, *et al.* Genotype-phenotype relations for the atypical Parkinsonism genes: MDSGene systematic review. *Mov Disord*, 2021, **36**(7): 1499-1510
- [23] Vollstedt E J, Schaake S, Lohmann K, *et al.* Embracing monogenic Parkinson's disease: the MJFF global genetic PD cohort. *Mov Disord*, 2023, **38**(2): 286-303
- [24] Nalls M A, Blauwendraat C, Vallergera C L, *et al.* Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(12): 1091-1102
- [25] Kim J J, Vitale D, Otani D V, *et al.* Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease. *Nat Genet*, 2024, **56**(1): 27-36
- [26] Pan H, Liu Z, Ma J, *et al.* Genome-wide association study using whole-genome sequencing identifies risk loci for Parkinson's disease in Chinese population. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, **9**(1): 22
- [27] Goldman S M, Weaver F M, Stroupe K T, *et al.* Risk of Parkinson disease among service members at marine corps base camp Lejeune. *JAMA Neurol*, 2023, **80**(7): 673-681
- [28] Wei S, Tao H Y, Duan Z, *et al.* Environmental exposure, epitranscriptomic perturbations, and human diseases. *Environ Sci Technol*, 2025, **59**(13): 6387-6399
- [29] Tanner C M, Kamel F, Ross G W, *et al.* Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 2011, **119**(6): 866-872
- [30] Hasan S, Mielke M M, Turcano P, *et al.* Traumatic brain injury preceding clinically diagnosed  $\alpha$ -synucleinopathies: a case-control study. *Neurology*, 2020, **94**(8): e764-e773
- [31] Reynoso A, Torricelli R, Jacobs B M, *et al.* Gene-environment interactions for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2024, **95**(4): 677-687
- [32] Tansey M G, Wallings R L, Houser M C, *et al.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*, 2022, **22**(11): 657-673
- [33] Wu K M, Xu Q H, Liu Y Q, *et al.* Neuronal FAM171A2 mediates  $\alpha$ -synuclein fibril uptake and drives Parkinson's disease. *Science*, 2025, **387**(6736): 892-900
- [34] 黄镜璇, 商慧芳. 帕金森病的病因和发病机制研究进展. *中国实用内科杂志*, 2023, **43**(10): 797-801, 821  
Huang J X, Shang H F. *Chin J Pract Intern Med*, 2023, **43**(10): 797-801, 821
- [35] Fahn S. The 200-year journey of Parkinson disease: reflecting on

- the past and looking towards the future. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, **46**(Suppl 1): S1-S5
- [36] Zheng Q, Zhao Y, Cheng Q, *et al.* Potentiation of nigra-striatal dopaminergic projection underpins core autism-like behaviors in valproate-exposed mice. *J Neurosci*, 2025, **45**(36): e0382252025
- [37] Ye H, Robak L A, Yu M, *et al.* Genetics and pathogenesis of Parkinson's syndrome. *Annu Rev Pathol*, 2023, **18**: 95-121
- [38] Griffith G J, Mehta N, Lamotte G, *et al.* Effects of 6 months of endurance exercise on motor function, exercise capacity, and autonomic function based on presence of autonomic dysfunction in individuals with early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2025, **15**(2): 387-396
- [39] 陈平, 乔德才, 刘晓莉. 运动干预改善帕金森病运动症状及可能机制的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2018, **34**(4): 745-753  
Chen P, Qiao D C, Liu X L. *Chin J Pathophysiol*, 2018, **34**(4): 745-753
- [40] Liu T, Wu H, Wei J. Beyond the brain: exploring the multi-organ axes in Parkinson's disease pathogenesis. *J Adv Res*, 2025: S2090-S1232(25)00352-2
- [41] van der Kolk N M, de Vries N M, Kessels R P C, *et al.* Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(11): 998-1008
- [42] Ernst M, Folkerts A K, Gollan R, *et al.* Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, **4**(4): CD013856
- [43] Rotondo R, Proietti S, Perluigi M, *et al.* Physical activity and neurotrophic factors as potential drivers of neuroplasticity in Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 2023, **92**: 102089
- [44] Shen X, Wong-Yu I S K, Mak M K Y. Effects of exercise on falls, balance, and gait ability in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, **30**(6): 512-527
- [45] Peek A L, Stevens M L. Resistance training for people with Parkinson's disease (PEDro synthesis). *Br J Sports Med*, 2016, **50**(18): 1158
- [46] Yang Y, Wang G, Zhang S, *et al.* Efficacy and evaluation of therapeutic exercises on adults with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Geriatr*, 2022, **22**(1): 813
- [47] Schenkman M, Moore C G, Kohrt W M, *et al.* Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with *de novo* parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2018, **75**(2): 219-226
- [48] Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, *et al.* Comparing exercise in Parkinson's disease—the Berlin LSVT®BIG study. *Mov Disord*, 2010, **25**(12): 1902-1908
- [49] Rutz D G, Benninger D H. Physical therapy for freezing of gait and gait impairments in parkinson disease: a systematic review. *PM R*, 2020, **12**(11): 1140-1156
- [50] Yi J, Wang H L, Lu G, *et al.* Spautin-1 promotes PINK1-PRKN-dependent mitophagy and improves associative learning capability in an Alzheimer disease animal model. *Autophagy*, 2024, **20**(12): 2655-2676
- [51] Orekhov A N, Summerhill V I, Khotina V A, *et al.* Role of mitochondria in the chronification of inflammation: focus on dysfunctional mitophagy and mitochondrial DNA mutations. *Gene Expr*, 2023, **22**(4): 329-344
- [52] Nieman D C, Wentz L M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*, 2019, **8**(3): 201-217
- [53] Reisman E G, Hawley J A, Hoffman N J. Exercise-regulated mitochondrial and nuclear signalling networks in skeletal muscle. *Sports Med*, 2024, **54**(5): 1097-1119
- [54] Callegari S, Kirk N S, Gan Z Y, *et al.* Structure of human PINK1 at a mitochondrial TOM-VDAC array. *Science*, 2025, **388**(6744): 303-310
- [55] Yamada T, Ikeda A, Murata D, *et al.* Dual regulation of mitochondrial fusion by Parkin-PINK1 and OMA1. *Nature*, 2025, **639**(8055): 776-783
- [56] Lücking C B, Dürr A, Bonifati V, *et al.* Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*, 2000, **342**(21): 1560-1567
- [57] Lohmann E, Thobois S, Lesage S, *et al.* A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology*, 2009, **72**(2): 110-116
- [58] Coukos R, Krainc D. Key genes and convergent pathogenic mechanisms in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 2024, **25**(6): 393-413
- [59] Guo T, Zhou L, Xiong M, *et al.* N-homocysteinylation of DJ-1 promotes neurodegeneration in Parkinson's disease. *Aging Cell*, 2024, **23**(5): e14124
- [60] Caminiti S P, Carli G, Avenali M, *et al.* Clinical and dopamine transporter imaging trajectories in a cohort of Parkinson's disease patients with GBA mutations. *Mov Disord*, 2022, **37**(1): 106-118
- [61] Chen Y P, Yu S H, Zhang G H, *et al.* The mutation spectrum of Parkinson-disease-related genes in early-onset Parkinson's disease in ethnic Chinese. *Eur J Neurol*, 2022, **29**(11): 3218-3228
- [62] Maple-Grødem J, Dalen I, Tysnes O B, *et al.* Association of GBA genotype with motor and functional decline in patients with newly diagnosed parkinson disease. *Neurology*, 2021, **96**(7): e1036-e1044
- [63] Stoker T B, Camacho M, Winder-Rhodes S, *et al.* Impact of GBA1 variants on long-term clinical progression and mortality in incident Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, **91**(7): 695-702
- [64] 曾真, 马敬红, 陈彪. GBA1 基因变异与帕金森病研究进展. *中华神经科杂志*, 2023, **56**(5): 562-566  
Zeng Z, Ma J H, Chen B. *Chin J Neurol*, 2023, **56**(5): 562-566
- [65] Rodger A T, ALNasser M, Carter W G. Are therapies that target  $\alpha$ -synuclein effective at halting Parkinson's disease progression? A systematic review. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(13): 11022
- [66] Yao H, Tong W, Song Y, *et al.* Exercise training upregulates CD55 to suppress complement-mediated synaptic phagocytosis in

- Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*, 2024, **21**(1): 246
- [67] Dutta D, Paidi R K, Raha S, *et al.* Treadmill exercise reduces  $\alpha$ -synuclein spreading via PPAR $\alpha$ . *Cell Rep*, 2022, **40**(2): 111058
- [68] 陈真真, 张玉虎. 帕金森病的临床亚型研究进展. *中华神经科杂志*, 2022, **55**(3): 248-253
- Chen Z Z, Zhang Y H. *Chin J Neurol*, 2022, **55**(3): 248-253
- [69] 柳竹, 王雪梅, 王展, 等. 不同运动亚型帕金森病自主神经功能障碍及其与生活质量的关系临床研究. *中风与神经疾病杂志*, 2024, **41**(11): 963-968, 960
- Liu Z, Wang X M, Wang Z, *et al.* *J Apoplexy Nerv Dis*, 2024, **41**(11): 963-968, 960
- [70] 丁凯玥, 申雨, 白岩, 等. 基于自由水成像对早期震颤型帕金森病白质纤维束的研究. *磁共振成像*, 2025, **16**(1): 81-88
- Ding K Y, Shen Y, Bai Y, *et al.* *Chin J Magn Reson Imag*, 2025, **16**(1): 81-88
- [71] Quarantelli M, Quattrone A, Sarica A, *et al.* Functional connectivity of the cortico-subcortical sensorimotor loop is modulated by the severity of nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's Disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, **8**(1): 122
- [72] Li T, Le W, Jankovic J. Linking the cerebellum to Parkinson disease: an update. *Nat Rev Neurol*, 2023, **19**(11): 645-654
- [73] Takakusaki K. Functional neuroanatomy for posture and gait control. *J Mov Disord*, 2017, **10**(1): 1-17
- [74] 谢东, 王荔. 帕金森病姿势不稳与步态障碍运动表型研究进展. *中风与神经疾病杂志*, 2022, **39**(10): 958-960
- Xie D, Wang L. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2022, **39**(10): 958-960
- [75] 鲁涛, 李新瑜. 磁共振定量技术在帕金森不同运动亚型间的应用进展. *医学影像学杂志*, 2023, **33**(11): 2085-2088
- Lu T, Li X Y. *J Med Imag*, 2023, **33**(11): 2085-2088
- [76] Kashif M, Ahmad A, Ali Mohseni Bandpei M, *et al.* Combined effects of virtual reality techniques and motor imagery on balance, motor function and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*, 2022, **22**(1): 381
- [77] 王静, 葛璟洁, 白侠, 等. 帕金森病大脑皮层厚度与壳核多巴胺转运体的相关性. *中国医学影像学杂志*, 2025, **33**(3): 280-285
- Wang J, Ge J J, Bai X, *et al.* *Chin J Med Imag*, 2025, **33**(3): 280-285
- [78] 帕金森病 Hoehn-Yahr(修正)分级量表. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2008, **13**(2): 51
- Chin J Minim Invasive Neurosurg*, 2008, **13**(2): 51
- [79] 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). *中华神经科杂志*, 2020, **53**(12): 973-986
- Chinese society of Parkinson's disease and movement disorders, Parkinson's disease and movement disorder section of neurologist branch of Chinese medical doctor association. *Chin J Neurol*, 2020, **53**(12): 973-986
- [80] Carmichael K, Sullivan B, Lopez E, *et al.* Diverse midbrain dopaminergic neuron subtypes and implications for complex clinical symptoms of Parkinson's disease. *Ageing Neurodegener Dis*, 2021, **1**(4): 10.20517/and.2021.07
- [81] Corcos D M, Robichaud J A, David F J, *et al.* A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2013, **28**(9): 1230-1240
- [82] Janssen Daalen J M, van den Bergh R, Prins E M, *et al.* Digital biomarkers for non-motor symptoms in Parkinson's disease: the state of the art. *NPJ Digit Med*, 2024, **7**(1): 186
- [83] Dockendorf M F, Hansen B J, Bateman K P, *et al.* Digitally enabled, patient-centric clinical trials: shifting the drug development paradigm. *Clin Transl Sci*, 2021, **14**(2): 445-459
- [84] Sun Y M, Wang Z Y, Liang Y Y, *et al.* Digital biomarkers for precision diagnosis and monitoring in Parkinson's disease. *NPJ Digit Med*, 2024, **7**(1): 218
- [85] Page A, Yung N, Auinger P, *et al.* A smartphone application as an exploratory endpoint in a phase 3 Parkinson's disease clinical trial: a pilot study. *Digit Biomark*, 2022, **6**(1): 1-8
- [86] Di Lazzaro G, Ricci M, Saggio G, *et al.* Technology-based therapy-response and prognostic biomarkers in a prospective study of a *de novo* Parkinson's disease cohort. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, **7**(1): 82
- [87] Powers R, Etezadi-Amoli M, Arnold E M, *et al.* Smartwatch inertial sensors continuously monitor real-world motor fluctuations in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(579): eabd7865
- [88] Pulliam C L, Heldman D A, Orcutt T H, *et al.* Motion sensor strategies for automated optimization of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, **21**(4): 378-382
- [89] Llamas-Velasco S, Contador I, Méndez-Guerrero A, *et al.* Physical activity and risk of Parkinson's disease and Parkinsonism in a prospective population-based study (NEDICES). *Prev Med Rep*, 2021, **23**: 101485
- [90] Fang X, Han D, Cheng Q, *et al.* Association of levels of physical activity with risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2018, **1**(5): e182421
- [91] Portugal B, Artaud F, Degaey I, *et al.* Association of physical activity and Parkinson disease in women: long-term follow-up of the E3N cohort study. *Neurology*, 2023, **101**(4): e386-e398
- [92] Müller J, Myers J. Association between physical fitness, cardiovascular risk factors, and Parkinson's disease. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, **25**(13): 1409-1415
- [93] Nelson L M. Physical activity and parkinson disease risk: an intriguing link. *JAMA Netw Open*, 2018, **1**(5): e182633
- [94] Langeskov-Christensen M, Franzén E, Grøndahl Hvid L, *et al.* Exercise as medicine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, **95**(11): 1077-1088
- [95] Leroy T, Baggen R J, Lefeber N, *et al.* Effects of oral levodopa on balance in people with idiopathic Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2023, **13**(1): 3-23
- [96] Joseph C, Brodin N, Leavy B, *et al.* Cost-effectiveness of the HiBalance training program for elderly with Parkinson's disease: analysis of data from a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*,

- 2019, **33**(2): 222-232
- [97] Afentou N, Jarl J, Gerdtham U G, *et al.* Economic evaluation of interventions in Parkinson's disease: a systematic literature review. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, **6**(4): 282-290
- [98] Jones J D, Timblin H, Rahmani E, *et al.* Physical activity as a mediator of anxiety and cognitive functioning in Parkinson's disease. *Ment Health Phys Act*, 2021, **20**: 100382
- [99] Palasz E, Niewiadomski W, Gasiorowska A, *et al.* Exercise-induced neuroprotection and recovery of motor function in animal models of Parkinson's disease. *Front Neurol*, 2019, **10**: 1143
- [100] Mak M K, Wong-Yu I S, Shen X, *et al.* Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 2017, **13**(11): 689-703
- [101] Wong-Yu I S K, Mak M K Y. Multi-dimensional balance training programme improves balance and gait performance in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomized controlled trial with 12-month follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, **21**(6): 615-621
- [102] Volpe D, Signorini M, Marchetto A, *et al.* A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: a phase II feasibility study. *BMC Geriatr*, 2013, **13**: 54
- [103] Yoon S Y, Suh J H, Yang S N, *et al.* Association of physical activity, including amount and maintenance, with all-cause mortality in parkinson disease. *JAMA Neurol*, 2021, **78**(12): 1446-1453
- [104] Johansson M E, Cameron I G M, Van der Kolk N M, *et al.* Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Ann Neurol*, 2022, **91**(2): 203-216
- [105] Kathia M M, Duplea S G, Bommarito J C, *et al.* High-intensity interval versus moderate-intensity continuous cycling training in Parkinson's disease: a randomized trial. *J Appl Physiol* (1985), 2024, **137**(3): 603-615
- [106] Wong P L, Hung C W, Yang Y R, *et al.* Effects of motor and cognitive complex training on obstacle walking and brain activity in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2024, **60**(4): 611-620
- [107] Landers M R, Navalta J W, Murtishaw A S, *et al.* A high-intensity exercise boot camp for persons with parkinson disease: a phase II, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety, signal of efficacy, and disease mechanisms. *J Neurol Phys Ther*, 2019, **43**(1): 12-25
- [108] Gosselink R. Appraisal of Clinical Practice Guideline from the American Physical Therapy Association (APTA): physical therapist management of Parkinson disease. *J Physiother*, 2023, **69**(1): 60

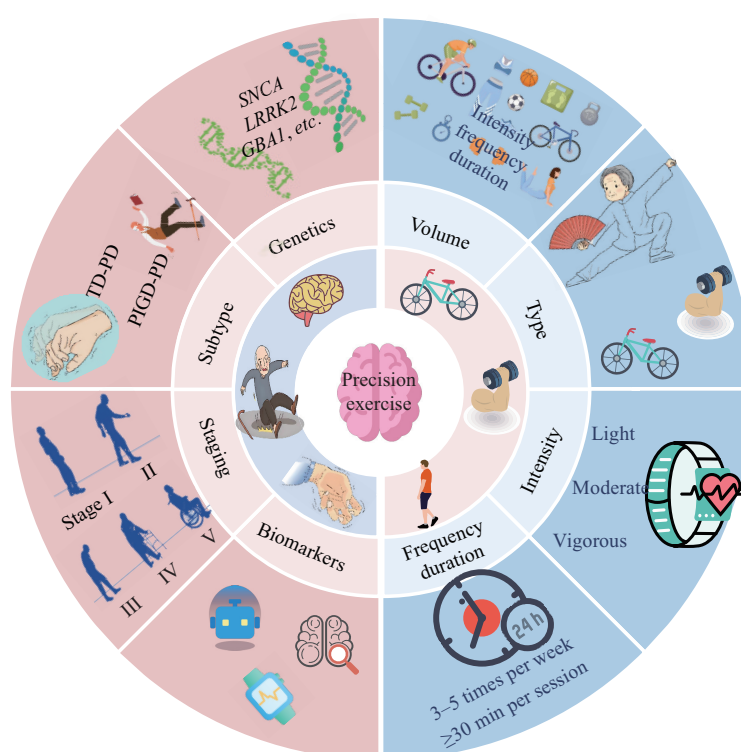
# Multidimensional System of Precision Exercise Interventions for Parkinson's Disease: Dynamic Regulation Based on Genetic Typing, Motor Subtypes, Clinical Staging, and Wearable Digital Biomarkers\*

ZHOU Zi-Gui<sup>1,2)</sup>, YAN Min<sup>1)</sup>, WEN Xiao<sup>1)</sup>, WANG Hui<sup>1)</sup>, LIU Guo-Qiang<sup>1)</sup>, TIAN Xue-Wen<sup>1,2)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>College of Graduate Education, Shandong Sport University, Jinan 250102, China;

<sup>2)</sup>School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

## Graphical abstract



**Abstract** Parkinson's disease (PD), the second most common neurodegenerative disorder worldwide, presents significant heterogeneity in clinical manifestations, genetic background, and response to interventions. While conventional exercise therapies demonstrate benefits in alleviating motor and non-motor symptoms through mechanisms such as modulating  $\alpha$ -synuclein aggregation, enhancing mitophagy, and reducing neuroinflammation, their efficacy varies considerably among individuals. This variability may stem from endogenous factors such as genetic background, clinical phenotypes, stages of pathological progression, as well as exogenous factors like the

\* This work was supported by a grant from Shandong Taishan Scholar Distinguished Expert Project (tstp20250540).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-531-89655156, E-mail: xuewentian1978@163.com

Received: June 3, 2025 Accepted: September 26, 2025

type, intensity, and frequency of movement. Thus, this review first discusses the necessity of precise exercise interventions for PD patients, focusing on the epidemiological burden, heterogeneity in disease mechanisms, and differences in intervention response (Why). Next, we systematically explain how to develop precise exercise intervention strategies by stratifying interventions based on genetic background, clinical phenotype, and disease stage, combined with technological aids (How). Genetically, mutations in genes such as *GBA1*, *PRKN*, *PINK1*, and *SNCA* dictate distinct molecular pathologies—including lysosomal dysfunction, impaired mitophagy, and  $\alpha$ -synuclein aggregation—which necessitate tailored exercise regimens. For instance, patients with *PRKN/PINK1* mutations may benefit from moderate-intensity endurance training to support mitochondrial biogenesis without exacerbating oxidative stress, whereas carriers of *GBA1* mutations might require exercises focusing on enhancing lysosomal function and managing oxidative damage. Clinically, patients are stratified into tremor-dominant (TD) and postural instability/gait difficulty (PIGD) subtypes, which demand divergent exercise priorities: coordinative, rhythm-based activities like dance or Tai Chi for TD-PD to engage cerebellar circuits, versus targeted balance and strength training, potentially aided by virtual reality, for PIGD-PD to mitigate axial symptoms and fall risk. Furthermore, intervention strategies must evolve with disease progression: high-intensity exercise is prioritized in early stages to leverage neuroplasticity and potential disease modification, while mid- and late-stage management focuses on functional maintenance, fall prevention, and compensatory strategies, respectively. Critical to implementing this framework is the adoption of digital biomarkers *via* wearable technology (*e.g.*, inertial sensors, smartwatches), which enables continuous, objective monitoring of gait, tremor, and physiological responses. This facilitates a closed-loop feedback system, allowing for the remote adjustment of exercise parameters (intensity, frequency, duration) in real-time, thus optimizing efficacy and ensuring safety. Finally, we detail how to configure exercise parameters through personalized adaptation (What), including exercise type, intensity, frequency and dose. Higher volumes of physical activity are associated with reduced PD risk and slower progression, though optimal thresholds remain incompletely defined. Aerobic exercise improves cardiovascular fitness and may aid clearance of pathogenic proteins; resistance training counters sarcopenia and bradykinesia; balance training reduces falls; and mind-body exercises (*e.g.*, Tai Chi) integrate motor and cognitive components. Multimodal regimens are often most beneficial. High-intensity aerobic exercise appears particularly effective in early PD, enhancing neural connectivity and mitigating disease progression in randomized trials. Most evidence supports supervised sessions occurring 3–5 times per week, lasting 30–60 min, adapted to individual tolerance and disease stage. In conclusion, this narrative review outlines a comprehensive precision medicine framework for exercise intervention in PD, moving beyond symptomatic management towards targeting underlying pathophysiology. By stratifying patients based on genetic, phenotypic, and staging characteristics, and by leveraging digital technology for dynamic personalization, exercise therapy can be transformed into a more potent, individualized, and disease-modifying strategy. Future research must validate these biomarker-driven approaches in large-scale trials and establish definitive guidelines for translating precision exercise into clinical practice.

**Key words** Parkinson's disease, precision medicine, exercise intervention, exercise prescription, neurodegenerative disease

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2025.0269

**CSTR:** 32369.14.pibb.20250269