

帕金森病非运动症状及其治疗的流行病学调查

张勇 卢祖能 董红娟 张红 黄婷婷 罗璨

【摘要】 目的 调查帕金森病(Parkinson's Disease, PD)非运动症状(Non-motor symptom, NMS)的发生率、严重程度、持续时间、治疗情况及其对生活质量的影响。**方法** 2014 年 1 月~2016 年 4 月对 139 例 PD 患者和 87 例健康成人(对照组)运用非运动症状评分(Non-Motor Symptoms Scale, NMSS)调查 NMS,运用帕金森病生活质量问卷 39 项(39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39)评估生活质量,运用 Hoehn& Yahr(H-Y)分级评定 PD 患者运动症状的严重程度,并记录研究对象的一般情况和治疗情况,分析 PD 患者生活质量的影响因素。**结果** 98.6%的 PD 患者存在 NMS,平均 NMSS 总分 $[61.46 \pm 41.92]$, (0~208)。在 PD 患者中发生率超过 50%的 NMS 依次如下:夜尿、便秘、不宁腿、性欲下降、性功能障碍、失眠、乏力;平均 NMSS ≥ 3 分的 NMS 依次如下:便秘、性欲下降、性功能障碍、乏力、失眠、不宁腿、尿频、夜尿;平均持续时间 ≥ 2 年的 NMS 依次如下:便秘、性欲改变、夜尿、勃起障碍、快速动眼睡眠行为异常(REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, RBD)、嗅觉障碍。PD 患者中通便药、安眠药、抗抑郁药和排尿困难药的使用率分别为 47.8%(43/90)、19.7%(13/66)、2.7%(2/74)、2.6%(2/76)。PD 患者中通便药使用率显著多于正常人群($P < 0.0001$),2 组安眠药使用率比较无明显差异($P = 0.736$),对照组无人使用改善情绪和排尿困难的药物。多重线性回归分析发现,调查时年龄、H-Y 分级和 NMS 总分是 PD 患者日常生活质量的预测因素。**结论** NMS 几乎见于每例 PD 患者,自主神经功能紊乱、嗅觉障碍和 RBD 等 NMS 可用于辅助 PD 早期诊断,NMS 降低 PD 患者的生活质量,需要加强对 NMS 的关注。

【关键词】 帕金森病 非运动症状 治疗 生活质量

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)05-0343-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.010

An epidemiological study about prevalence and therapy of non-motor symptoms in Parkinson's disease

Zhang Yong, Lu Zuneng, Dong Hongjuan, et al. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060

【Abstract】 Objective To investigate the prevalence, severity, duration and therapy of non-motor symptoms (NMS) in Parkinson's disease (PD) and the impact of NMS on quality of life in PD patients. **Methods** The non-motor symptoms scale (NMSS) was administrated to 139 patients with PD and 87 healthy adults between January 2014 and April 2016. We investigated demographic characteristics, quality of life and managements and compared the clinical characteristics and quality of life between the two groups. **Results** There were 98.6% NMS in PD patients. The mean total NMSS score in PD patients was 61.46 ± 41.92 with a range from 0 to 208. The more common NMS included nocturia, constipation, restless legs, altered interest in sex, problems having sex, insomnia and fatigue. The more severe NMS included constipation, altered interest in sex, problems having sex, fatigue, insomnia, restless legs, frequency and nocturia. The longer NMS included constipation, altered interest in sex, nocturia, problems having sex, REM sleep behavior disorder and hyposmia. The use ratio of purgatives, hypnotics, antidepressants and drugs to treat dysuria were 47.8%, 19.7%, 2.7% and 2.6%. Age on convey, H-Y stage and NMSS score were the strongest predictors for PDQ-39 scores in PD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** NMS is very common in PD patients. Some NMS can contribute to the early diagnosis of PD and decrease the quality of life of PD patients. It is necessary to pay great attention to NMS.

【Key words】 Parkinson's disease Non-motor symptoms Therapy Quality of life

PD是第二常见的神经系统变性病,目前认为它不仅累及黑质-纹状体多巴胺系统导致运动障碍,同时还累及一些非多巴胺能(去甲肾上腺素能、5-羟色胺能和胆碱能)系统或核团,导致感觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能紊乱和认知精神症状等NMS^[1-2]。

几乎所有PD患者在其漫长的病程中均会出现不同表现及不同严重程度的NMS,并且这些症状不同程度地降低了PD患者的生活质量^[2-3]。但是,目前很少关于NMS持续时间和治疗情况的研究,前者有助于发现哪些NMS可辅助帕金森病的早期诊断,后者将有助于推进NMS的处理。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于2014年1月~2016年4月对神经内科门诊首次就诊的PD患者进行入组,同时选择PD患者或者神经内科住院部患者的家属作为对照组。入选的PD患者需要符合以下入排标准:(1)英国脑库PD诊断标准^[4];(2)小学以上文化程度,能够独立完成问卷,无交流和沟通障碍;(3)知晓本研究的临床意义,愿意接受医务人员的随访调查,并签署知情通知书。(4)不伴有严重精神症状,如痴呆、自杀倾向、严重抑郁、幻觉妄想等;(5)既往没有明确的脑卒中、脑外伤、脑炎、脑肿瘤或者及其它颅脑器质性病变;(6)没有严重的、随时危及患者生命的其它系统疾病。对照组符合PD患者入组条件的2~6条。

1.2 问卷和量表评估

记录所有研究对象的一般情况包括性别、发病年龄、调查时年龄、病程、受教育年数、体重和身高。

临床特征(运动症状和非运动症状)的评估:采用改良Hoehn& Yahr(H-Y)分级评定PD患者运动症状的严重程度,采用非运动症状评分(Non-Motor Symptoms Scale, NMSS)^[5-6]调查NMS, NMSS由30个条目组成,包含心血管、睡眠/无力、情绪/认知、觉察/幻觉、注意/记忆、胃肠道、泌尿、性功能和和其他等9大方面。每一条目依据患者的不适程度评定为0~4分,依据发生频率评定0~3分,依据每一条目不适程度与发生频率的积来评定该症状的严重程度, NMSS总分360分,分数越高,提示NMS越严重,同时评定NMS的持续时间。考虑快速动眼睡眠行为异常(REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, RBD)是最常见的NMS之一且可用于辅助早期PD的诊断^[7],故将体重改变这一项剔

除,加入RBD这一项。

治疗情况的调查:记录抗帕金森病药物和NMS的治疗情况,并记录药物治疗的具体名称和剂量,依据以下公式计算左旋多巴等效剂量^[8]: 苄丝肼左旋多巴剂量 $\times 0.8$ + 卡比多巴左旋多巴剂量 $\times 0.6$ + 金刚烷胺剂量 $\times 1$ + 吡贝地尔剂量 $\times 1$ + 普拉克索剂量 $\times 100$,如果使用COMT抑制剂,加上(苄丝肼左旋多巴剂量 $\times 0.8$ + 卡比多巴左旋多巴剂量 $\times 0.6$) $\times 0.33$ 。

采用帕金森病生活质量问卷39项(39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39)^[9]评定所有研究对象的生活质量。PDQ-39是自评量表,包括39项,依据临床症状的严重程度,每一项内容的评定分为5个等级,从0~4分;共包含与生活质量相关的8个维度,包括运动、日常活动、情绪状态、病耻感、社会支持、认知、社交和身体不适等,总分100分。该量表于2002年引入中国,在测量PD患者生活质量方面显示出很好的可行性、信效度和内部一致性^[10]。本研究显示PDQ-39的Cronbach's α 系数为0.950。

由经过标准化培训的神经内科医生对研究对象进行体检、记录问卷及量表评估,总共调查时间大约60 min

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件。应用Kolmogorov-Smirnov检验,探讨是否服从正态分布特征。比较PD患者和对照组人群在一般情况、NMS和生活质量等方面的差异。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用独立样本 t 检验,其中不符合正态分布数据的采取Mann-Whitney秩和检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用卡方检验,相关性分析采用Pearson卡方检验或者Spearman等级相关分析法。采用多重线性回归分析生活质量的影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况的比较 符合入组条件的PD患者139例,男性83例,平均发病年龄 $[(57.47 \pm 14.48), (33 \sim 83)]$ 岁,平均调查时年龄 $[(64.12 \pm 9.97), (38 \sim 83)]$ 岁,平均病程 $[(5.33 \pm 4.48), (1 \sim 23)]$ 年,平均Hoehn-Yahr(H-Y)分级 (2.24 ± 0.80) 分,98.6%(137/139)存在非运动症状,每例患者存在平均 (12.17 ± 5.11) 项NMS,平均NMS总

分 $[(61.45 \pm 41.92), (0 \sim 208)]$ 分,对照组中 91.0% (71/87)存在 NMS,平均 (5.94 ± 3.50) 项 NMS,平均 NMS 总分 (14.82 ± 19.35) 分。PD 患者与对照组比较,2 组在性别、年龄、教育年数和身体质量指数上无统计学意义的差异($P>0.05$),PD 组 PDQ-39 评分显著高于对照组 $[(32.34 \pm 19.45)$ 分 vs (4.68 ± 6.90) 分, $P<0.0001$](表 1)。

表 1 PD 患者和对照组一般情况比较

指标	PD 组 (139 例)	对照组 (87 例)	检验值	P
男性[n(%)]	83(59.7)	48(55.2)	0.453	0.501
年龄(岁)	64.12 \pm 9.97	62.14 \pm 10.88	1.224	0.161
教育年数(年)	8.80 \pm 4.67	9.84 \pm 3.46	0.195	0.086
身体质量指数	22.75 \pm 3.91	23.33 \pm 3.31	0.185	0.272
PDQ-39,分	32.34 \pm 19.45	4.68 \pm 6.90	14.06	<0.001

注:PDQ-39 为帕金森病生活质量问卷 39 项

2.2 NMS 发生率的比较 PD 患者发生率超过 50%的 NMS 依次如下:夜尿、便秘、不宁腿、性欲下降、性功能障碍、失眠、乏力;对照组 NMS 发生率较高的包括记忆力下降、夜尿和失眠,但均未超过 50%。经卡方检验,30 项 NMS 中仅头晕、晕倒、幻觉、记忆力下降和忘记做事等 5 项在 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)(见表 2)。

2.3 NMS 严重程度的比较 PD 患者平均 NMSS ≥ 3 分的 NMS 依次如下:便秘、性欲下降、性功能障碍、乏力、失眠、不宁腿、尿频、夜尿。对照组较严重的 NMS 包括夜尿、性欲改变、记忆力下降和失眠,但每项 NMSS 平均分未超过 3 分。经非参数检验,30 项中仅晕倒、幻觉、妄想、复视、记忆力下降和忘记做事等 6 项在 2 组间的差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 PD 患者和对照组在 NMS 发生率、严重程度和持续时间的比较

指标	发生率(%)		严重程度(分)		持续时间(年)	
	PD 组	对照组	PD 组	对照组	PD 组	对照组
头晕	51(36.7)	22(25.3)	1.47 \pm 2.58	0.65 \pm 1.72*	1.25 \pm 2.96	1.71 \pm 4.55
晕倒	16(11.5)	7(8.0)	0.29 \pm 1.60	0.26 \pm 1.16	0.17 \pm 0.74	1.43 \pm 7.16
嗜睡	62(44.6)	9(10.3)**	2.01 \pm 3.08	0.26 \pm 0.97**	1.78 \pm 4.93	0.53 \pm 2.46**
乏力	72(51.8)	7(8.0)**	3.88 \pm 4.57	0.21 \pm 0.85**	1.43 \pm 3.13	0.41 \pm 1.66**
失眠	75(54.0)	28(32.2)*	3.71 \pm 4.63	1.42 \pm 2.97**	2.21 \pm 4.04	3.06 \pm 6.49
RBD	63(45.3)	6(6.9)**	2.06 \pm 3.25	0.15 \pm 1.01**	2.48 \pm 5.27	1.12 \pm 6.79**
不宁腿	83(59.7)	10(11.5)**	3.39 \pm 4.57	0.21 \pm 0.85**	1.54 \pm 2.94	0.65 \pm 2.27**
兴趣缺乏	37(26.6)	9(10.3)*	1.27 \pm 2.62	0.27 \pm 1.13*	1.08 \pm 3.43	0.95 \pm 5.51*
主动性下降	36(25.9)	12(13.8)*	1.33 \pm 2.76	0.27 \pm 1.11*	0.76 \pm 2.48	0.92 \pm 5.43
焦虑	51(36.7)	5(5.7)**	1.79 \pm 3.08	0.09 \pm 0.44**	0.98 \pm 2.46	0.18 \pm 1.12**
抑郁	58(41.7)	12(13.8)**	1.69 \pm 2.84	0.39 \pm 1.20**	1.30 \pm 3.73	0.83 \pm 3.29**
感情平淡	25(18.0)	5(5.7)**	0.67 \pm 1.86	0.13 \pm 0.74*	0.45 \pm 1.50	0.25 \pm 1.27*
快感缺乏	46(33.1)	7(8.0)**	1.42 \pm 2.57	0.29 \pm 1.29**	0.98 \pm 3.29	0.32 \pm 1.41**
幻觉	20(14.4)	7(8.0)	0.45 \pm 1.55	0.15 \pm 0.58	0.29 \pm 0.97	0.23 \pm 0.88
妄想	10(7.7)	1(1.2)*	0.27 \pm 1.36	0.03 \pm 0.32	0.11 \pm 0.51	0.06 \pm 0.54*
复视	39(28.1)	19(21.8)	0.87 \pm 1.94	0.41 \pm 1.16	0.71 \pm 2.03	0.86 \pm 2.17
注意力障碍	35(25.2)	6(6.9)**	0.89 \pm 2.05	0.06 \pm 0.39**	0.54 \pm 1.23	0.24 \pm 1.19*
记忆力下降	73(52.5)	41(47.1)	2.33 \pm 3.25	1.52 \pm 2.42	1.70 \pm 4.14	2.39 \pm 4.47
忘记做事	48(35.0)	25(28.7)	0.86 \pm 1.72	0.83 \pm 1.94	0.71 \pm 1.43	0.97 \pm 1.94
流涎	57(41.0)	6(6.9)**	1.89 \pm 3.26	0.32 \pm 1.52**	0.67 \pm 1.20	0.33 \pm 1.53**
吞咽困难	45(32.4)	4(4.6)**	1.43 \pm 2.88	0.08 \pm 0.65**	0.52 \pm 1.21	0.25 \pm 1.32**
便秘	90(64.7)	15(17.2)**	5.77 \pm 5.19	0.80 \pm 2.59**	3.88 \pm 5.99	1.78 \pm 7.09**
尿急	64(46.0)	12(13.8)**	2.59 \pm 3.91	0.82 \pm 2.48**	1.27 \pm 2.86	1.45 \pm 4.30**
尿频	65(46.8)	11(12.6)**	3.18 \pm 4.33	0.79 \pm 2.49**	1.41 \pm 2.98	1.10 \pm 3.66**
夜尿	98(70.5)	32(36.8)**	3.18 \pm 4.33	1.89 \pm 3.12**	2.97 \pm 5.73	3.05 \pm 5.59*
性欲改变	70(58.3)	19(22.1)**	3.99 \pm 4.64	1.26 \pm 2.95**	3.20 \pm 4.56	1.31 \pm 2.96**
性功能障碍	46(58.2)	6(12.5)**	3.91 \pm 4.58	0.60 \pm 1.72**	2.74 \pm 3.64	0.98 \pm 2.81**
疼痛	46(33.1)	8(9.2)**	2.41 \pm 4.08	0.47 \pm 1.92**	0.94 \pm 2.13	0.48 \pm 2.38**
嗅觉或味觉下降	52(37.4)	6(6.9)**	2.68 \pm 4.27	0.22 \pm 1.08**	2.02 \pm 4.94	0.31 \pm 1.30**
多汗	51(36.7)	6(6.9)**	2.48 \pm 3.86	0.24 \pm 1.02**	1.15 \pm 1.62	0.17 \pm 0.67**

注:RBD 为快速动眼睡眠行为异常;与 PD 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.001$

2.4 NMS 持续时间的比较 PD 患者平均持续时间 ≥ 2 年的 NMS 依次如下:便秘、性欲改变、夜尿、勃起障碍、RBD、嗅觉障碍;对照组仅性欲改变、记忆力下降和夜尿平均持续时间超过 2 年。经非参数检验,30 项中头晕、晕倒、失眠、主动性下降、幻觉、复视、记忆力下降和忘记做事等 8 项在 2 组间的差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

2.5 药物治疗情况的比较 PD 患者均未行颅内手术和脑深部电刺激治疗,20 例(85.6%)PD 患者未接受抗帕金森病药物治疗,左旋多巴平均等效剂量为(492.3 ± 350.1)mg/d,通便药、安眠药、改善情绪药和泌尿障碍药的使用率分别为 47.8%(43/90)、19.7%(13/66)、2.7%(2/74)、2.6%(2/76)。PD 患者中通便药的使用显著多于正常人群($P<0.0001$),2 组安眠药物比较无差异($P=0.736$),对照组无人使用改善情绪药和泌尿障碍的药物。

2.6 影响 PD 患者生活质量的主要因素 多重线性逐步回归模型以 PDQ-39 为因变量,将调查时年龄、病程、H-Y 分级、左旋多巴等效剂量和 NMSS 总分等因素作为自变量引入方程,结果显示调查时年龄、H-Y 分级和 NMS 总分均对 PDQ-39 评分存在统计学意义的相关($P<0.05$),调整后 R^2 为 0.493。

3 讨论

以往 PD 被定义为运动障碍病,近些年来随着对该病的深入研究,人们发现 NMS 是 PD 前驱期的核心临床症状^[7],并且 NMS 已被纳入到 PD 临床诊断标准^[8],故目前 NMS 已经获得前所未有的关注^[2]。NMS 在 PD 中十分常见,其发生率和严重程度均高于正常人群,并且显著降低了 PD 患者的生活质量^[3,12],这点本研究再次获得了印证。

2015 年国际帕金森运动障碍协会认为帕金森病的诊断应该包含三个阶段,包括临床前 PD、前驱期 PD 和临床期 PD,前驱期 PD 是指在显著的帕金森综合征之前存在的各种 NMS,包括 RBD、嗅觉减退、便秘、嗜睡、症状性低血压、勃起障碍、尿路障碍和抑郁等^[7],当然这些 NMS 也可持续存在于 PD 的整个过程^[12]。Braak 等^[1]认为路易小体的分布体现了 PD 疾病的进展过程,路易小体最先起源于嗅前区和低位脑干(1 期),然后进展至脑桥被盖部、中缝核和蓝斑(2 期),中脑黑质受累为 3 期,此期出现运动症状,该理论解释了 PD 前驱期出现嗅觉障碍、RBD 和自主神经功能紊乱等 NMS 的原因,并且这

些症状可预测 PD,甚至辅助 PD 早期诊断^[7]。目前尚无全面评估 NMS 持续时间的研究,本研究发现便秘、性欲改变、夜尿、性功能障碍、RBD 和嗅觉障碍等 NMS 持续时间显著长于对照组,这些症状与前驱期 PD 的临床症状基本一致,本研究进一步证实嗅觉障碍、RBD 和自主神经功能紊乱等 NMS 可用于预测或者辅助早期 PD 的诊断。

同时,本研究发现自主神经功能紊乱(便秘、夜尿、性功能障碍)是 PD 患者最常见、最严重而且最持久的 NMS,与 Martinez-Martin 等^[13]研究结果一致。路易小体在 Braak 分期的 1 期累及迷走神经运动背核及其周围神经可能是该症状最常见和最持久的重要原因^[14],而路易小体在迷走神经运动背核及其周围神经的日益累积可能是自主神经功能紊乱进行性加重的主要原因^[1,14]。虽然,本研究发现记忆力下降在 PD 患者中十分常见,但与对照组比较,其在发生频率、严重程度和持续时间上并无统计学意义的差异,提示记忆力下降作为鉴别 PD 患者和健康老年人的 NMS 意义不大。

目前国内关于 NMS 发生率及严重程度的研究较多,但很少关于治疗方面的报道。干静等^[15]研究发现,通便药、安眠药、改善情绪药物和抗精神病药在 PD 患者中的使用率分别为 61.73%、46.91%、9.88% 和 1.23%,高于本研究的结果,而欧美国家 PD 患者改善情绪药的使用率达到了 25%,远高于我国^[16-17],显示我们对焦虑和抑郁的关注不够。抑郁是最常见的 NMS 之一,多项研究^[18-19]发现抑郁是降低 PD 患者生活质量的主要因素,故所有 PD 患者应该进行焦虑和抑郁状态的筛查,并给予相应的诊疗。总之,本研究中关于 NMS 治疗的调查显示我们在识别并有效处理 NMS 方面存在缺陷。

总之,该研究是一项 PD 患者与健康人群的对照研究,显示 NMS 在 PD 中十分常见,且显著地降低了患者的生活质量。嗅觉障碍、RBD 和自主神经功能障碍可用于辅助 PD 的早期诊断。我们对非 NMS 的关注和认识远远不够,需要进一步的继续教育。

参考文献

- [1] Braak H, Sastre M, Bohl JR, et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal Horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons[J]. Acta Neuropathol, 2007, 113(4): 421-429.
- [2] 陈生弟, 陈伟. 帕金森病非运动症状的识别与处理: 从忽视到重视[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(6): 361-363.

加味四逆散联合腹针治疗脑卒中后抑郁临床疗效观察

陈慧敏 高敏 余婷

【摘要】 目的 探讨加味四逆散联合腹针治疗脑卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)的临床疗效。**方法** 将确诊为 PSD 的 80 例患者随机分为治疗组和对照组,治疗组予加味四逆散口服并联合腹针,对照组予帕罗西汀片口服,观察其临床疗效及不良反应。**结果** 治疗组总有效率为 92.5%,对照组总有效率为 85%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组未出现不良反应。**结论** 加味四逆散联合腹针治疗脑卒中后抑郁疗效优于西医抗抑郁药物,且无明显副作用。

【关键词】 加味四逆散 腹针 卒中后抑郁

【中图分类号】 R749.1⁺3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)05-0347-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.011

PSD 是指是指脑卒中后出现的抑郁情绪或处于抑郁的状态,是脑卒中的重要并发症之一,属于继

发性抑郁,表现为情绪低落、言语减少、睡眠障碍、食欲不佳、兴趣缺乏、精力不足、主动性差、不配合康复治疗等。卒中属于脑血管疾病,抑郁则是其常见的并发症,其发病率 20%~60%,影响患者的预后和

作者单位:510000 广州中医药大学研究生(陈慧敏 余婷);广东省第二中医院脑病科(高敏)

- [3] Gan J, Zhou M, Chen W, et al. Non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(5): 751-754.
- [4] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical-diagnosis of idiopathic parkinsons-disease-a clinicopathological study of 100 cases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55(3): 181-184.
- [5] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study[J]. Mov Disord, 2007, 22(13): 1901-1911.
- [6] Wang G, Hong Z, Cheng Q, et al. Validation of the Chinese non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from a Chinese pilot study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(6): 523-526.
- [7] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1600-1611.
- [8] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25(15): 2649-2653.
- [9] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease[J]. Qual Life Res, 1995, 4(3): 241-248.
- [10] Tsang KL, Chi I, Ho SL, et al. Translation and validation of the standard Chinese version of PDQ-39: a quality-of-life measure for patients with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2002, 17(5): 1036-1040.
- [11] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [12] Guo X, Song W, Chen K, et al. Disease duration-related differences in non-motor symptoms: a study of 616 Chinese Parkinson's disease patients[J]. J Neurol Sci, 2013, 330(1/2): 32-37.
- [13] Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients[J]. Mov Disord, 2007, 22(11): 1623-1629.
- [14] Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease[J]. J Neural Transm, 2015, 122(10): 1429-1440.
- [15] 干静, 刘振国, 周明珠, 等. 帕金森病患者非运动症状的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(6): 409-412.
- [16] Haasum Y, Fastbom J, Johnell K. Use of antidepressants in Parkinson's disease: A Swedish register-based study of over 1.5 million older People[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 27(16): 85-88.
- [17] Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, et al. Treatment with antiparkinson and antidepressant drugs: a register-based, pharmaco-epidemiological study [J]. Mov Disord, 2007, 22(14): 2037-2042.
- [18] Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2008, 23(2): 183-189.
- [19] 秦朝晖, 陈彪, 张丽燕, 等. 早期帕金森病患者非运动性症状与健康相关生活质量的研究: 随机对照临床试验[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(3): 246-251.

(2016-06-08 收稿)