

药源性帕金森综合征的临床分型及特征

梁奇明 连立飞 许峰 胡琦

【摘要】 目的 探讨药源性帕金森综合征(Drug-induced parkinsonism, DIP)的临床分型及临床表现。**方法** 分析 2017 年 1 月—2018 年 12 月于本院收集的 29 例 DIP 患者,根据停用致病药物 1 年后病情恢复程度不同将 DIP 患者分为可逆性 DIP(Reversible DIP, rDIP)和持续性 DIP(Persistent DIP, pDIP),分析两者临床特征。**结果** 2 组患者均以老年患者为主,女性多见;2 组在症状出现前服用致病药物时间、就诊时症状已持续时间、致病药物构成均也无明显差异;同时分别在就诊时和停药 1 年后对 rDIP 组患者与 pDIP 组患者行 MDS-UPDRS 评分显示,2 组症状好转率和左右侧肢体不对称指数均有显著性差异($P<0.05$),而 2 组在上肢症状分数和占比、下肢症状分数和占比、非运动症状等方面均无显著性差异($P>0.05$)。**结论** rDIP 和 pDIP 组患者的临床特征和预后存在差异,左右侧肢体症状不对称指数有助于鉴别两者。

【关键词】 药源性帕金森综合征 帕金森病 鉴别诊断

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)05-0405-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.05.002

Clinical features in the different subtypes of drug-induced Parkinsonism Liang Qiming, Lian Lifei, Xu Feng, et al. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030

【Abstract】 Objective To investigate the clinical classification of drug-induced parkinsonism (DIP). **Methods** 29 patients with DIP were included in this study. The DIP patients were subtyped to reversible DIP (rDIP) and persistent DIP (pDIP) according to the recovery ratio. Clinical features of rDIP and pDIP were analyzed. **Results** DIP in both subtypes predominantly occurs in older people and women. There were no statistically significant differences in age, gender, duration of drug exposure, duration of parkinsonism, and baseline MDS-UPDRS III score values between the pDIP and rDIP groups. At a 12-month follow-up visit, MDS-UPDRS III score values showed that the recovery ratio and asymmetry index in rDIP are significantly different from those in pDIP. However, there were no significant differences in the upper limb score/ratio, the lower limb score/ratio, and non-motor symptoms. **Conclusion** There are distinct differences in clinical features and prognosis between rDIP and pDIP. The asymmetry index is a helpful item to make a differential diagnosis.

【Key words】 Drug-induced parkinsonism Parkinson's disease Differential diagnosis

临床上帕金森病(Parkinson disease, PD)常表现为运动迟缓、震颤、肌强直等,目前认为药源性帕金森综合征(Drug-induced parkinsonism, DIP)是导致帕金森症的第二常见疾病^[1]。DIP 是指使用导致多巴胺功能受损的药物进行治疗后出现的帕金森综合征。近年来,发现多种药物均可导致 DIP,包括抗精神病药、钙离子拮抗剂、止吐剂、抗心律失常药和抗抑郁药等^[2]。

大部分 DIP 患者预后良好,停药后症状可以完

全缓解;相反,另一部分 DIP 患者则停药后症状仍持续存在甚至恶化^[3]。由此,有研究者将 DIP 分为可逆性 DIP(Reversible DIP, rDIP)和持续性 DIP(Persistent DIP, pDIP)^[4]。由于 rDIP 和 pDIP 临床预后不一致,两者处理原则也不尽相同,因此如何尽早鉴别出两者后行相应处理显得甚为重要。国外有采用多巴胺转运蛋白(Dopamine transporter, DAT)功能显像^[5-6]和嗅觉检查^[4]等方法来鉴别 rDIP 和 pDIP,但是因价格昂贵或检查试剂难以获取,故导致难以普遍开展。因此,如何从临床表现上对两者进行鉴别就显得尤为重要。

为此,本研究在临床上收集了 DIP 患者 29 例,入组首诊时对所有患者进行运动症状和非运动症状

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科(梁奇明 连立飞 许峰),全科医学科[胡琦(通信作者)]

评分,随访1年复诊时再次对临床症状进行评价,并根据运动症状恢复情况的不同分为rDIP组和pDIP组,进而对2组患者的临床特征进行对比分析,力求筛选出可早期鉴别出两者的临床特征。

1 对象与方法

1.1 研究对象

自2017年1月-2018年12月在本院门诊共收集到29例DIP患者。纳入标准:①至少存在2个帕金森病症状(运动减少、震颤、肌强直、姿势步态异常);②在使用致病药物之前无帕金森病症状;③在使用致病药物期间出现症状^[4,7]。排除标准:①颅内有明显病灶;②双侧基底节可见多发腔隙病灶;③影像学可见明显帕金森叠加综合征的相关改变;④导致DIP的潜在致病药物因病情不能停用者。

1.2 随访经过

所有入组患者被诊断DIP后均立刻停用相关致病药物,必要时换用其他对多巴胺功能无影响同类药物;1月后随访,如症状缓解不明显,且无美多芭(左旋多巴200 mg+苄丝肼50 mg)使用禁忌症,则再加用美多芭后每隔2~3个月进行随访1次,根据症状情况调整美多芭剂量,必要时停用美多芭,第12月时行最后1次随访。

1.3 评估

入组时收集所有DIP患者的一般资料。在入组首诊时和第12月复诊时对所有DIP患者进行运动症状和非运动症状评分,如第12月时患者仍在用美多芭,则停用美多芭3 d后再进行评分。其中对运动症状采用国际帕金森病及运动障碍协会(International Parkinson and movement disorder society, MDS)-统一帕金森病评估量表(Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)第Ⅲ部分(MDS-UPDRS Ⅲ)进行评分,而非运动症状则采用MDS-UPDRS 第Ⅰ部分、第Ⅱ部分和简易智力状态检查量表(Mini mental status examination, MMSE)进行评分。

根据首诊时和复诊时的评分计算出总体好转率,具体计算方法为(首诊时MDS-UPDRS Ⅲ分数-复诊时MDS-UPDRS Ⅲ分数)/首诊时MDS-UPDRS Ⅲ分数 $\times 100\%$,评分好转率 $>80\%$ 者为rDIP,好转率 $<80\%$ 者则为pDIP;再分别计算出首诊时MDS-UPDRS Ⅲ中上肢下肢各自症状得分、上肢下肢症状得分占首诊时MDS-UPDRS Ⅲ总分的占比、首诊时肢体症状不对称指数。具体而言,将MDS-

UPDRS Ⅲ中的3.3-3.6、3.15-3.18中上肢相关得分统计为上肢分数,再计算出上肢分数占比,计算方法为首诊时上肢分数/首诊时MDS-UPDRS Ⅲ总分 $\times 100\%$ 。将MDS-UPDRS Ⅲ中的3.3、3.7-3.8、3.17-3.18中下肢相关得分统计为下肢分数,再计算出下肢分数占比,计算方法为首诊时下肢分数/首诊时MDS-UPDRS Ⅲ总分 $\times 100\%$ 。肢体症状不对称指数计算方法为两侧肢体首诊时MDS-UPDRS Ⅲ差值/首诊MDS-UPDRS Ⅲ总分 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0统计软件;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并使用独立样本 t 检验比较组间差异;计数资料以例数、频数(n)或百分比($\%$)表示,采用 χ^2 检验比较组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

符合上述入组标准且完成1年随访的共有29例DIP患者,其中19例为rDIP患者,10例为pDIP患者,两者的一般情况和总体特征见表1。rDIP和pDIP组患者在发病年龄、男女比例、首诊时服用致病药物时间、首诊时症状已持续时间、首诊时MDS-UPDRS Ⅲ总分等方面均无明显差异。其中2组平均发病年龄分别为(68.60 ± 12.36)和(66.58 ± 10.74)岁,即DIP以老年人为主,而男女性别比例显示发病以女性多见。引起DIP的致病药物包括钙拮抗剂(桂利嗪、氟桂利嗪)、抗精神病药(氟哌啶醇、奥氮平、氨磺必利)、止吐剂(胃复安)、抗癫痫药(丙戊酸)、降压药(利血平)以及曲美他嗪等,极少数患者出现联用两种致病药物(利血平+氟桂利嗪/氨磺必利)。2组患者在服用致病药物1~60个月后出现临床症状,平均时间是(13.32 ± 14.42)个月;首次就诊时一般症状已持续1~36个月,平均持续时间是(6.05 ± 9.09)个月。

首诊时2组MDS-UPDRS Ⅲ总分无明显差异,12个月后随访复诊时rDIP组患者较pDIP组患者的MDS-UPDRS Ⅲ总分明显减低;同时下肢相关评分、下肢相关评分占MDS-UPDRS Ⅲ总分的比例、上肢相关评分、上肢相关评分占MDS-UPDRS Ⅲ总分的比例无显著性差异,但rDIP组左右不对称指数较pDIP组显著性减低。rDIP组患者至12个月复诊时均已停美多芭,而pDIP组患者均仍在用美多芭,剂量为150~600 mg/d,平均剂量为

240 mg/d(表 2)。

表 1 药源性帕金森综合征患者的总体特征			
指标	可逆性药源性 帕金森综合征 (n = 19)	持续性药源性 帕金森综合征 (n = 10)	P
发病年龄($\bar{x} \pm s$, 年)	66.58 ± 10.74	68.60 ± 12.36	0.651
男/女(n)	5/14	3/7	0.369
服用药物时间($\bar{x} \pm s$, 个月)	13.32 ± 14.42	11.50 ± 11.06	0.709
症状持续时间($\bar{x} \pm s$, 个月)	6.05 ± 9.09	5.06 ± 4.17	0.856
致病药物[n(%)]			0.213
钙拮抗剂	10(52.6)	3(30.0)	
抗精神病药	6(31.6)	1(10.0)	
止吐剂	1(5.3)	1(10.0)	
抗癫痫药	0(0)	2(20.0)	
降压药	1(5.3)	1(10.0)	
其他药物	0(10.0)	1(10.0)	
多种药物	1(5.3)	1(10.0)	

表 2 药源性帕金森综合征患者运动症状特征($\bar{x} \pm s$, 分)			
指标	可逆性药源性 帕金森综合征 (n = 19)	持续性药源性 帕金森综合征 (n = 10)	P
首诊 MDS-UPDRS III 总分	23.42 ± 16.25	21.70 ± 16.83	0.791
复诊 MDS-UPDRS III 总分	2.16 ± 2.65	14.80 ± 8.74	0.001
上肢分数	13.42 ± 9.52	9.50 ± 5.82	0.246
上肢分数占比	0.56 ± 0.18	0.49 ± 0.21	0.348
下肢分数	4.79 ± 6.34	6.00 ± 5.35	0.612
下肢分数占比	0.16 ± 0.15	0.29 ± 0.21	0.065
左右不对称指数	0.17 ± 0.25	0.40 ± 0.26	0.025
总体好转率	0.94 ± 0.07	0.26 ± 0.10	0.000
左旋多巴剂量	0	240	0.000

rDIP 和 pDIP 组患者在认知功能损害、幻觉和精神症状、焦虑抑郁情绪、淡漠、睡眠问题、白天嗜睡、疼痛和其他感觉、排尿问题、便秘问题、站立时头晕、乏力和 MMSE 评分等均无明显差异,即 2 组患者在非运动症状方面均无明显差别。

3 讨 论

随着我国进入老年化社会,因各种潜在致病药物的应用有所增加,DIP 的患病率和发病率有所上升。国外研究显示 DIP 的发病率约为 3.3/10 万人年^[8]。DIP 的临床症状常为亚急性起病,双侧肢体多同时出现帕金森病症状,颜面部症状相对更突出,便秘、嗅觉减退等非运动症状较少,部分患者可合并其他锥体外系表现如迟发性运动障碍、静坐不能或肌张力障碍等^[2-3]。DIP 的好发因素包括老年、女性、认知功能障碍、致病药物种类、药物剂量、服药时间长短等^[9],其中老年是最重要的危险因素^[10]。本研究结果也显示 DIP 患者发病年龄为 66~68 岁,

表 3 药源性帕金森综合征患者的非运动症状特征($\bar{x} \pm s$, 分)			
指标	可逆性药源性 帕金森综合征 (n = 19)	持续性药源性 帕金森综合征 (n = 10)	P
认知功能损害	0.53 ± 0.61	0.60 ± 0.97	0.830
幻觉和精神症状	0.05 ± 0.23	0.20 ± 0.63	0.492
抑郁情绪	0.74 ± 0.73	0.80 ± 0.42	0.771
焦虑情绪	1.58 ± 0.90	1.70 ± 0.95	0.744
淡漠	0.16 ± 0.38	0.20 ± 0.42	0.794
睡眠问题	0.16 ± 0.38	0.30 ± 0.68	0.469
白天嗜睡	0.11 ± 0.31	0.20 ± 0.42	0.542
疼痛和其他感觉	0.42 ± 0.69	0.80 ± 1.13	0.272
排尿问题	0.26 ± 0.56	0.40 ± 0.52	0.518
便秘问题	0.42 ± 0.60	0.90 ± 0.74	0.072
站立时头晕	0.11 ± 0.32	0.20 ± 0.42	0.542
乏力	0.26 ± 0.65	0.40 ± 0.97	0.694
MMSE 评分	24.11 ± 2.83	23.80 ± 3.85	0.828

推测其原因可能是黑质多巴胺能神经元数目随年龄增长而逐渐减少,导致多巴胺分泌随之减少^[11]。本研究和国外报道均提示 DIP 相较女性更常见,其具体机制尚不清楚,可能与遗传、内分泌、服用药物习惯有关^[12]。合并痴呆的老年患者较无痴呆的老年患者发生 DIP 的风险也明显升高^[13]。

根据导致 DIP 风险的高低,潜在致病药物可分为高中低风险三类。高风险药物包括典型抗精神病药、多巴胺耗竭剂、钙离子拮抗剂和止吐剂;中度风险药物包括非典型抗精神病药、非二氢吡啶钙离子拮抗剂和抗癫痫药;低风险药物包括抗心律失常药、免疫抑制剂、抗抑郁药、抗病毒药、抗真菌药和激素类等^[2]。不同致病药物导致的 DIP 临床特点存在差异。典型和非典型抗精神病药导致的 DIP 临床表现更多为强直型,但典型抗精神病药导致的 DIP 临床症状病损程度更严重,而钙离子拮抗剂导致的 DIP 则多为震颤型^[14]。与钙离子拮抗剂、非典型抗精神病药比较,典型抗精神病药物导致的 DIP 的平均服药时间要显著性缩短^[14]。法国的研究也提示服用致病药物导致 DIP 发生的存在 2 个发病高峰时间:服药的前 3 个月和 12 个月后。其中服药的前 3 个月导致 DIP 发病的药物主要是多巴胺拮抗剂和抗抑郁药物,而服药 12 个月后导致 DIP 发病的药物主要是钙离子拮抗剂^[10]。

多数 DIP 患者预后良好,本研究结果也显示多数患者属于 rDIP。由于患者临床症状的明显缓解是鉴别 rDIP 和 pDIP 的重要依据,因此 rDIP 患者症状得以明显缓解的所需时间显得甚为重要。一般认为,rDIP 患者临床症状多在停用致病药物 3~6

个月后可以基本缓解^[2-4]。然而, Lim 等^[15]报道 2 例 DIP 患者, 分别在使用利培酮、胃复安后出现帕金森病症状, 停药 6 个月后症状无缓解, 行 DAT 功能显像显示未见异常, 后至停药 12 个月后临床症状才明显缓解。因此, 该研究提示少数 rDIP 患者症状明显缓解所需时间最长约需要 12 个月, 本研究故也采取该标准, 即停药 12 个月后再次评估临床症状, 以期最准确地进行病情评估。

但有 10%~30% 患者属于 pDIP, 即停用致病药物数月后仍残留有症状, 约 10% 患者甚至形成帕金森综合征 (Parkinsonian syndromes, PDS)^[2-4]。目前, pDIP 的发病机制仍尚未完全明确, 推测可能与致病药物对多巴胺能神经元的损伤有关。有研究显示, 导致 DIP 的致病药物一方面可多水平可逆性地阻断纹状体内多巴胺 D2 受体作用。如典型/非典型抗精神病药和止吐剂透过血脑屏障直接阻断纹状体内多巴胺 D2 受体^[16], 多巴胺耗竭剂可干扰 2 型囊泡单胺转运体, 抑制突触前多巴胺存储和释放^[17], 而钙离子拮抗剂则通过减少神经元电活动而抑制多巴胺释放^[18]。与此同时, 导致 DIP 的致病药物还可因间接和直接神经毒性作用导致多巴胺能神经元不可逆性损伤。实验研究显示药物短期阻断纹状体内多巴胺 D2 受体后即可抑制脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等神经营养因子的产生^[19], 经促进多巴胺能神经元的点燃导致的自由基产生增加^[20]。另外, 长期使用氟哌啶醇后其代谢产物哌啶铁也会对多巴胺能神经元产生直接毒性作用^[21]。功能影像学研究发现, 服用致病药物时间长的 DIP 患者脑内 DAT 水平更低^[6], 也提示导致 DIP 的药物存在对多巴胺能神经元的毒性作用; 另一方面, pDIP 的发病机制可能与部分 DIP 患者同时合并 PD 或者 PDS 有关, 此类患者在停用致病药物后因 PD 或 PDS 而病情持续存在, 甚至进行性加重^[22]。最后, 临床研究和动物实验都发现 pDIP 的发病机制还可能与携带易感基因相关^[23]。

依据致病药物有无发挥神经毒性、与 PD/PDS 的关系, DIP 表现出异质性, 临床的病程演变也展现出不同的特点, 有国外学者据此将 DIP 分为四类^[2,9]: 第 1 类为单纯性 DIP (Pure DIP), 患者多短时服用致病药物, 药物未发挥神经毒性, 表现为停药后症状完全持续缓解; 第 2 类为毒性作用性 DIP (Toxic-irreversible DIP), 药物发挥毒性作用导致多巴胺能神经元损伤, 但未合并 PD/PDS 等, 表

现为停药后症状持续存在但进展不明显; 第 3 类 DIP 合并 PD/PDS (Parkinsonism worsened by drugs), 表现为停药后症状仅部分改善后再缓慢加重; 第 4 类 DIP 后 PD (Unmasked PD), 表现为停药后症状明显改善, 且持续若干时间后再重新出现帕金森病症状并缓慢加重。因此, 单纯性 DIP 在临床上常表现为 rDIP, 而毒性作用性 DIP, DIP 合并 PD/PDS, DIP 后 PD 在临床上则多表现为 pDIP。

由此可见, rDIP 和 pDIP 从发病机制、临床预后、处理原则不尽相同, 因此如何早期鉴别后行个体化处理显得较为重要。中脑经颅超声检查 (Transcranial sonography, TCS) 可在 PD 患者发现黑质高回声, 有助于 PD 的诊断, 然而在 rDIP 和 pDIP 之间未发现统计学差异^[24]。DAT 功能显像^[5-6]和嗅觉检查^[4]在 pDIP 患者多为异常, 有助于两者的鉴别, 但因价格昂贵或检查试剂难以获取, 故导致均难以普遍开展。因此, 根据临床特点对 rDIP 和 pDIP 进行鉴别具有很强的实用性。Morley 等的研究发现 pDIP 患者较 rDIP 患者更多表现出姿势不稳和步态障碍^[4], 而本研究则提示肢体症状不对称在 pDIP 患者中表现更突出, 因此姿势不稳、步态障碍、肢体症状不对称将有助于从临床特征方面鉴别 rDIP 和 pDIP。除嗅觉以外的非运动症状在本研究和国外类似研究中 2 组比较均未发现显著性差异。间位碘苄胍检查 (3I-metaiodobenzylguanidine, MIBG) 可有助于鉴别 DIP 和 PD^[25], 但是在 rDIP 和 pDIP 之间有无差异还有待于进一步研究。

总之, 由于致病药物神经毒性作用程度差异、合并 PD/PDS 与否、有无携带 PD 易感基因等因素, DIP 患者临床预后演变展现出不同的特点, 并由此可分为 rDIP 和 pDIP。姿势不稳、步态障碍、肢体症状不对称等将有助于诊断 pDIP, DAT 功能显像是两者鉴别的金标准。rDIP 和 pDIP 两者处理原则也不尽相同, 如诊断考虑 rDIP 而症状已明显缓解, 可及时停止对症处理; 如诊断考虑 pDIP, 则需密切随访并作系统诊治。

参 考 文 献

- [1] Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older People[J]. Postgrad Med J, 2009, 85(14): 322-326.
- [2] López-Sendón J, Mena MA, De Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism[J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(4): 487-496.
- [3] López-Sendón JL, Ma MA, De Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and pre-

- vention[J]. *Drugs Aging*, 2012, 29(2): 105-118.
- [4] Morley JF, Pawlowski SM, Kesari A, et al. Motor and non-motor features of Parkinson's disease that predict persistent drug-induced Parkinsonism[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(7): 738-742.
 - [5] Tinazzi M, Antonini A, Bovi T, et al. Clinical and [123I]FP-CIT SPET imaging follow-up in patients with drug-induced parkinsonism[J]. *J Neurol*, 2009, 256(6): 910-915.
 - [6] Shin HW, Kim JS, Oh M, et al. Clinical features of drug-induced parkinsonism based on [18F] FP-CIT positron emission tomography[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(2): 269-274.
 - [7] De GS, Montastruc F, Carvajal A, et al. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 70: 55-59.
 - [8] Han S, Kim S, Kim H, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism in Korea [J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 1328.
 - [9] Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism[J]. *J Clin Neurol*, 2012, 8(1):15-21.
 - [10] Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, et al. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years'experience in a regional pharmacovigilance center in France[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(12): 2226-2231.
 - [11] Costa KM. The effects of aging on substantia nigra dopamine neurons[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46): 15133-15134.
 - [12] Byun JH, Cho H, Kim YJ, et al. Trends in the prevalence of Drug-Induced parkinsonism in Korea[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(8): 760-767.
 - [13] Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-Induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations[J]. *Drugs Aging*, 2000, 17(5): 363-384.
 - [14] Munhoz RP, Bertucci FD, Teive HA. Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(2): 319-324.
 - [15] Lim TT, Ahmed A, Itin I, et al. Is 6 months of neuroleptic withdrawal sufficient to distinguish drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease? [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(3): 170-174.
 - [16] Factor SA, Burkhard PR, Caroff S, et al. Recent developments in drug-induced movement disorders: a mixed picture [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(9): 880-890.
 - [17] Erickson JD, Eiden LE, Hoffman BJ. Expression cloning of a reserpine-sensitive vesicular monoamine transporter[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(22): 10993-10997.
 - [18] García Ruiz PJ, Ma MA, Peñafiel N, et al. Cinnarizine-induced parkinsonism in primates [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1992, 15(2): 152-154.
 - [19] Meredith GE, Switzer R3, Napier TC. Short-term, D2 receptor blockade induces synaptic degeneration, reduces levels of tyrosine hydroxylase and brain-derived neurotrophic factor, and enhances D2-mediated firing in the ventral pallidum[J]. *Brain Res*, 2004, 995(1): 14-22.
 - [20] Fà M, Mereu G, Ghiglieri V, et al. Electrophysiological and pharmacological characteristics of nigral dopaminergic neurons in the conscious, head-restrained rat[J]. *Synapse*, 2003, 48(1): 1-9.
 - [21] Iwahashi K, Anemo K, Nakamura K, et al. Analysis of the metabolism of haloperidol and its neurotoxic pyridinium metabolite in patients with drug-induced parkinsonism[J]. *Neuropsychobiology*, 2001, 44(3): 126-128.
 - [22] Fereshtehnejad SM, Dawson BK, Pelletier A, et al. Long lag between drug-induced parkinsonism and idiopathic parkinson's disease in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5(2): 203-205.
 - [23] Honer WG, Kopala LC, Rabinowitz J. Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness [J]. *J Psychopharmacol*, 2005, 19(3): 277-285.
 - [24] Olivares RJ, Arjona PA, Barrero HF, et al. Utility of transcranial sonography in the diagnosis of drug-induced parkinsonism: a prospective study[J]. *European Journal of Neurology*, 2013, 20(11): 1451-1458.
 - [25] Lee PH, Kim JS, Shin DH, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(3): 372-374.

(2022-03-13 收稿)

(上接第 404 页)

- [6] Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2007, 69(4): 333-341.
- [7] Colosimo C. Nonmotor presentations of multiple system atrophy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(5): 295-298.
- [8] Engen P, Dodiya HB, Naqib A, et al. The potential role of Gut-Derived inflammation in multiple system atrophy [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(2): 331-346.
- [9] Sakakibara R, Doi H, Fukudo S. Lewy body constipation[J]. *J Anus Rectum Colon*, 2019, 3(1): 10-17.
- [10] Woerman AL, Stöhr J, Aoyagi A, et al. Propagation of prions causing synucleinopathies in cultured cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(35): E4949-E4958.
- [11] Sampson, R T. A gut bacterial amyloid promotes alpha-synuclein aggregation and motor impairment in mice[Z],2020.
- [12] Volpicelli-Daley LA, Lee VM. Addition of exogenous alpha-synuclein preformed fibrils to primary neuronal cultures to seed recruitment of endogenous alpha-synuclein to Lewy body and Lewy neurite-like aggregates[J]. *Nat Protoc*, 2014, 9(9): 2135-2146.
- [13] Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in non-transgenic mice[J]. *Science*, 2012, 338(619): 949-953.
- [14] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 805-820.
- [15] Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease[Z],2017:1-7.
- [16] Chapman MR, Robinson LS, Pinkner JS, et al. Role of escherichia coli curli operons in directing amyloid fiber formation [J]. *Science*, 2002, 295(5556): 851-855.
- [17] Wang XD, Chapman MR. The molecular basis of functional bacterial amyloid polymerization and nucleation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(31): 21530-21539.

(2022-01-12 收稿)