

早发型帕金森病的诊断与治疗中国专家共识

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

通信作者:唐北沙,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410008,Email:bstang7398@163.com;陈海波,北京医院神经内科,国家老年医学中心,北京 100730,Email:chenhbneuro@263.net;陈生弟,上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025,Email:chensd@rjh.com.cn

【关键词】 早发型帕金森病; 诊断; 治疗; 专家共识

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20201119-00903

Chinese expert consensus on diagnoses and treatments of early-onset Parkinson's disease

Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurologist Branch of Chinese Physician Association

Corresponding author: Tang Beisha, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: bstang7398@163.com; Chen Haibo, Department of Neurology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China, Email: chenhbneuro@263.net; Chen Shengdi, Department of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, Email: chensd@rjh.com.cn

【Key words】 Early-onset Parkinson's disease; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20201119-00903

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,随着年龄的增长,其患病率逐年增高^[1]。尽管PD目前多见于老年人群,但近期有研究发现,有些患者的发病年龄早于50岁,称之为早发型PD(early-onset Parkinson's disease, EOPD),占PD的5%~10%^[2-4]。根据发病年龄,EOPD可进一步分为青少年型帕金森综合征(juvenile parkinsonism, JP)和青年型帕金森病(young onset Parkinson's disease, YOPD):JP是指发病年龄<21岁的EOPD,而YOPD是指发病年龄≥21岁的EOPD。与原发性PD(idiopathic Parkinson's disease, iPD)或晚发型PD(late-onset Parkinson's disease, LOPD)相比,EOPD的发病年龄早,病程长,临床表现异质性强,症状相对不典型,易被忽视和误诊;虽对小剂量左旋多巴制剂的反应好,但更容易出现运动并发症。因此,EOPD更需要个体化治疗与管理^[2-4]。为了提高临床对EOPD的认识与诊疗水平,中华医学会神经病学分会及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的专家们进行多方讨论,形成此专家共识,具体内容如下。

一、发病机制

EOPD的发病机制尚未完全清楚,目前认为遗传因素和环境因素在其中起到重要作用。(1)遗传因素:至今已鉴定克隆了20余个PD致病基因^[5],其编码的蛋白涉及氧化应激、线粒体功能、蛋白酶体功能、溶酶体与自噬、多巴胺能代谢以及免疫炎症通路等方面,且均参与了EOPD的发生发展^[1,5-6]。有研究发现EOPD患者携带PD致病基因突变,且发病年龄越早,携带PD致病基因突变的概率越高,提示遗传因素是EOPD的重要发病因素^[2-5]。(2)环境因素:研究发现,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)可通过线粒体功能通路导致多巴胺能神经元死亡;另外,除草剂、杀虫剂、有机磷、重金属及长期饮用井水也是EOPD的危险因素^[7]。(3)环境因素还可以与遗传因素交互作用增加EOPD的罹患风险^[8]。

二、临床表现

EOPD具有iPD的一般临床特征,也具有其自身特点。

EOPD 的发病年龄较早(≤ 50 岁),最早可于 7 岁发病^[9];病程长且疾病进展缓慢。发病年龄越大的患者,其临床表现越趋近于 iPD;发病年龄较早的患者,其临床表现相对不典型。多数患者对左旋多巴制剂的反应良好,但异动症和症状波动的发生率高且出现较早^[2-4,10-11]。

(一)运动症状

EOPD 具有运动迟缓、肌强直、静止性震颤及姿势步态异常等 iPD 的运动主征,症状可有晨轻暮重、睡眠休息后减轻现象。EOPD 的首发症状以运动迟缓多见,也可以肌张力障碍为首发症状。EOPD 以强直少动症状为主要表现,静止性震颤、早期平衡功能障碍相对少见;部分患者可伴有肌张力障碍,多见于足部或下肢的局灶型肌张力障碍^[2-4,10-12]。

(二)非运动症状

EOPD 也会出现不同程度的非运动症状,包括神经精神症状、睡眠障碍、认知功能障碍、便秘等,以抑郁、不宁腿综合征、成瘾行为较多见,而认知功能障碍、神经精神症状、幻觉等相对少见,嗅觉功能相对保留较好^[2-4,13-16]。

(三)基因型-临床表型

(1)*LRRK2* 基因突变患者的临床表现与 iPD 相似^[19,17],病程进展缓慢,嗅觉功能减退等非运动症状相对少见^[18],对左旋多巴制剂的反应良好;*LRRK2* 基因突变具有明显的外显不全现象^[19-20]。(2)*SNCA* 基因突变患者存在明显的临床异质性,发病年龄较早,疾病进展快,多数伴有快速进展的认知功能障碍(特别是 *SNCA* 拷贝数变异患者),少数患者可伴有锥体束征、神经精神症状等^[5,9,17,20]。(3)*Parkin*、*PINK1* 和 *DJ-1* 基因突变患者的发病年龄早,首发症状表现为运动迟缓或肌张力障碍,可出现腱反射活跃或亢进,运动症状进展相对较慢^[9,21],有晨轻暮重、睡眠休息后改善现象,对左旋多巴制剂的反应好,但易早期出现严重的症状波动和异动症,认知功能障碍等非运动症状少见^[9,21-22]。(4)*GBA* 基因突变患者的临床表现与 iPD 相似,部分患者的发病年龄较早,运动迟缓与肌强直较重,易伴有认知功能障碍、抑郁、嗅觉障碍、快速眼动期睡眠行为障碍(rapid eye movements sleep behavior disorder, RBD)等非运动症状^[9,23-25]。(5)*PLA2G6* 基因突变患者可表现为单纯 PD 型和肌张力障碍-帕金森综合征型:单纯 PD 型与 iPD 类似,但进展相对较快,易出现症状波动和异动症;肌张力障碍-帕金森综合征型的发病年龄早,常合并肌张力障碍、锥体束征、神经精神症状等,MRI 可显示铁沉积^[9,26-27]。(6)*ATP13A2* 基因突变

患者存在明显的临床异质性,发病年龄更早,常伴有肌张力障碍、锥体束征、神经精神症状、认知功能障碍等症状,对左旋多巴制剂的反应好,也易出现症状波动和异动症,MRI 可显示脑萎缩^[9,28]。

三、辅助检查

(一)血清学检查

血清铜、血清铜蓝蛋白等检查有助于与肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)鉴别诊断。

(二)电生理检查

肌电图震颤检测有助于震颤频率、振幅、类型的分析与评估。

(三)嗅觉评估

Sniffin's Sticks 测试等有助于嗅觉功能评估。

(四)神经影像学检查

结构性颅脑 CT 和 MRI 常规序列检查在 EOPD 患者中无特征性改变,但是对于 EOPD 与 HLD、脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxia, SCA)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、脑组织铁沉积神经变性病(neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA)等的鉴别诊断具有一定价值。

正电子发射计算机断层成像(position emission computerized tomography, PET/PET-CT)和单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)对 EOPD 患者有重要的辅助诊断价值,尤其是特异放射性示踪剂的应用可以探查多巴胺能通路突触前后功能有无异常,从而有助于 EOPD 的诊断与鉴别诊断,如多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)示踪剂成像显示基底节区摄取下降提示为 EOPD^[2]。

超声检测时,黑质回声异常增强($>20 \text{ mm}^2$)有助于 EOPD 的诊断与鉴别诊断;黑质超声显示出更大的黑质回声体积、显著增强的黑质回声更提示为 EOPD^[29]。

(五)心脏间碘苄胍闪烁显像

心脏间碘苄胍闪烁显像可显示心脏去交感神经支配,有助于临床诊断,但是在 EOPD 中的提示作用可能不如 iPD。

(六)临床评分量表

量表评估有助于了解 EOPD 患者的临床症状及其严重程度。国际运动障碍学会帕金森病综合评定量表(Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale, MDS-UPDRS)、Hoehn-Yahr 分期量表等可以评估患者的运动症状、

运动并发症及病情严重程度等;非运动症状评定量表(non motor symptom scale, NMSS)、简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)等可评估患者的非运动症状;可根据情况选用某一类专门的评分量表对某一特定方面进行详细评估^[30]。

(七)基因检测

基因检测可以明确病因,协助诊断与鉴别诊断。在进行基因检测之前需要进行遗传咨询,根据有无家族史、发病年龄、临床表型等进行个体化基因检测。基因检测技术与策略包括:Sanger测序、新一代测序;对 *Parkin*、*SNCA* 等基因必须应用多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)等技术完成基因拷贝数检测;采用变性聚丙烯酰胺电泳及毛细管电泳等技术检测多核苷酸重复扩增突变,可排除 SCA、HD 等。依据中国人群中 EOPD 患者的基因突变频率,依次进行 *Parkin*、*GBA*、*LRRK2*、*PLA2G6*、*PINK1*、*SNCA*、*VPS13C*、*ATP13A2*、*VPS35*、*DJ-1* 等基因的检测^[9,17,21]。

四、诊断与鉴别诊断

(一)EOPD 的诊断

根据发病年龄≤50 岁,必备运动迟缓及至少具备静止性震颤或肌强直中的一项,参照《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》诊断 EOPD^[31]。

(二)EOPD 的鉴别诊断

需排除一些具有明确病因导致的继发性帕金森综合征的疾病,如颅脑外伤、颅内感染、一氧化碳中毒、抗精神病药物使用等。但由于 EOPD 临床症状的特殊性,结合发病年龄和遗传因素的特点,特别需要排除以下疾病:

1. HLD: HLD 可以有 PD 样表现,常伴有肝脏受损征象、眼部异常、精神行为异常、锥体束征等,根据角膜色素(Kayser-Fleischer ring, K-F 环)、血清铜蓝蛋白、肝脏检查、MRI 以及基因检测等可与之鉴别^[32]。

2. 肌张力障碍:肌张力障碍合并有 PD 样症状的类型包括 DYT3(*TAF1* 基因)、DYT5(*GCH1* 基因/*TH* 基因)、DYT/PARK(*SPR* 基因)、DYT12(*ATP1A3* 基因)、DYT16(*PRKRA* 基因)等,需与 EOPD 相鉴别。*GCH1* 基因相关的多巴反应性肌张力障碍(dopa-responsive dystonia, DRD)是最常见的类型,常以足

部肌张力障碍起病,晨轻暮重,小剂量左旋多巴制剂治疗有戏剧性效果;但 DRD 患者使用左旋多巴制剂治疗持续有效、疗效不会减退,且不会出现异动症,而 EOPD 患者较容易出现异动症;PET-CT 和基因检测等有助于鉴别诊断^[33-34]。

3. HD: HD 以慢性进行性舞蹈样不自主运动、精神症状和痴呆为特征性表现,可伴有肌张力障碍及帕金森综合征, MRI 可显示大脑皮质、尾状核、壳核、苍白球等部位的萎缩。该病是由 *HTT* 基因内的 CAG 重复异常扩增所致,基因检测可明确诊断^[35]。

4. NBIA: NBIA 常见类型是由 *PANK2* 基因突变导致的泛酸激酶相关性神经变性病(pantothenate kinase associated neurodegeneration, PKAN),除了有锥体外系症状外,常伴有锥体束征、认知发育迟滞、视网膜色素变性等, MRI 可见“虎眼征”,基因检测有助于诊断与鉴别诊断^[36]。

5. SCA: SCA 可有 PD 样表现(特别是 SCA2 型、SCA3 型、SCA17 型等),但常以肢体共济失调为首发症状,表现为走路摇晃、步基宽、易跌倒,伴有构音障碍、眼球震颤、意向性震颤、锥体束征等, MRI 可显示小脑萎缩, SCA 相关致病基因检测有助于诊断与鉴别诊断^[37]。

五、治疗与康复

(一)抗 PD 药物治疗

EOPD 的抗 PD 药物治疗原则主要参照《中国帕金森病治疗指南(第四版)》^[38]。考虑到 EOPD 的特点,需注意以下要点:(1)用药应以提高患者的工作能力和生活质量为目标,要关注 EOPD 的长期药物治疗选择。(2)要关注个体化用药,力求“尽可能以最小剂量达到满意临床效果”的用药原则。(3)要关注运动并发症的发生,特别是异动症,在改善运动症状的同时兼顾运动并发症的防治。(4)要关注非运动症状的预防与治疗。(5)要关注妊娠和哺乳期妇女、儿童、青少年等特殊人群的用药安全性,充分评估用药的获益与风险。2 个小样本的前瞻性研究认为在妊娠期使用左旋多巴制剂、多巴胺受体(dopamine receptor, DR)激动剂(如普拉克索、罗匹尼罗)、单胺氧化酶 B(monoaminooxidase B, MAO-B)抑制剂(如雷沙吉兰)是相对安全的^[39-40];但由于缺乏更大样本的临床研究的安全性相关数据,需评估妊娠期患者风险受益比,谨慎使用左旋多巴制剂、DR 激动剂(非麦角类)、MAO-B 抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)抑制剂、抗胆碱能药物;金刚烷胺由于其可能的致畸作用,

应禁用^[4,39-41]。由于左旋多巴制剂、DR 激动剂、MAO-B 抑制剂可分泌于母乳中,一般不建议在服用抗 PD 药物的同时进行母乳喂养^[4,41-42]。

1. 左旋多巴制剂:如多巴丝肼、卡左双多巴控释片、左旋多巴/卡比多巴肠内凝胶等。EOPD 患者对左旋多巴制剂的反应良好,左旋多巴制剂可显著改善运动症状,但相对容易出现运动并发症。在临床应用中,不能因惧怕左旋多巴引起运动并发症而延迟其治疗。针对伴有智能减退的 EOPD 患者,一般首选左旋多巴制剂进行治疗;针对力求显著改善运动症状的 EOPD 患者,一般选择左旋多巴制剂或左旋多巴制剂联合 COMT 抑制剂进行治疗。左旋多巴/卡比多巴肠内凝胶对于异动症的治疗有效。夜间给予控释的左旋多巴制剂可以帮助患者改善夜间和清晨的运动不能。对于 25 岁以下,特别是青少年期及儿童期患者,由于左旋多巴制剂会影响骨骼发育,因此不推荐使用^[3-4,38,41,43-44]。

2. 非麦角类 DR 激动剂:如吡贝地尔、普拉克索、罗匹尼罗、罗替高汀等,可作为不伴智能减退的 EOPD 患者的单药治疗药物。因为 EOPD 患者在接受左旋多巴制剂治疗时,易出现运动并发症,而非麦角类 DR 激动剂可有效控制 EOPD 患者的症状,更适用于病程初期的 EOPD 患者^[44];但是,患者较易出现与非麦角类 DR 激动剂相关的发作性睡眠及冲动控制障碍^[3]。另外,对于青少年期患者应慎用,儿童期患者不推荐使用^[3-4,38,41,43-44]。

3. MAO-B 抑制剂:如司来吉兰和雷沙吉兰,亦可作为不伴智能减退的 EOPD 患者的单药治疗药物^[38];也可作为左旋多巴制剂的联合药物,特别是对于症状波动的 EOPD 患者。对于青少年期患者及儿童期患者不推荐使用^[3-4,38,41,43-44]。

4. COMT 抑制剂:如恩他卡朋、恩他卡朋双多巴等,恩他卡朋可与多巴丝肼等左旋多巴制剂联合用药,可提高左旋多巴的生物利用度,延长左旋多巴的临床疗效,改善 EOPD 患者的运动症状。对于青少年期患者及儿童期患者不推荐使用^[3-4,38,41,43-44]。

5. 抗胆碱能药物:如苯海索,对 EOPD 患者的静止性震颤有效,无静止性震颤的 EOPD 患者不予推荐;长期服用可导致认知功能损害。对于青少年期及儿童期患者应慎用^[3-4,38,41,43-44]。

6. 金刚烷胺:对运动迟缓、肌强直有一定作用,对改善异动症有一定帮助。对于青少年期患者应慎用,儿童期患者不推荐使用^[3-4,38,41,43-44]。

(二)其他对症治疗药物

1. 肌张力障碍的治疗:EOPD 可伴有肌张力障

碍,可选用苯海索、地西泮、硝西泮、氯硝西泮、丙戊酸、巴氯芬、乙哌立松等药物,也可应用肉毒毒素注射治疗^[38,45]。

2. 抑郁焦虑的治疗:可应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)治疗,也可应用 DR 激动剂如普拉克索治疗^[38]。

3. 精神症状的治疗:除抗 PD 药物的调整或停用外,可选用氯氮平或喹硫平进行治疗,前者的作用稍强于后者,但氯氮平可导致粒细胞缺乏症,需监测血细胞计数^[38]。

4. 睡眠障碍的治疗:睡眠障碍主要有失眠、RBD、白日过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)等,抗 PD 药物的合理使用有助于睡眠障碍的治疗,氯硝西泮有助于 RBD 的治疗^[38]。

5. 认知功能障碍的治疗:可应用胆碱酯酶抑制剂,如利伐斯明、多奈哌齐等^[38]。

(三)靶向药物治疗

部分 EOPD 是由基因突变所致,基因靶向药物治疗是 EOPD 精准治疗的方向。针对携带 *LRRK2*、*SNCA*、*GBA*、*Parkin* 等基因突变的患者,相关基因靶向药物目前尚处在临床试验阶段^[46-48]。

(四)肉毒毒素治疗

关于 EOPD 的肉毒毒素治疗目前仍没有针对性的研究,主要参照《中国肉毒毒素治疗应用专家共识》,须遵照个体化原则制定合理的治疗目标及合适的治疗方案。A 型肉毒毒素可有效改善震颤(B 级~C 级推荐)、肌张力障碍(A 级~C 级推荐)、自主神经功能障碍(A 级~C 级推荐)等症状。由于目前尚无充足证据证明妊娠期患者应用肉毒毒素的安全性,因而不推荐对妊娠期和哺乳期患者使用^[3,49]。

(五)脑深部电刺激术

脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)是抗 PD 药物治疗的一种有效补充手段。EOPD 患者若病程进展缓慢、运动并发症较严重,可适用于 DBS 治疗。参照《中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识》,对左旋多巴制剂反应良好的 EOPD 患者,若出现药物疗效减退、明显的运动并发症、不能耐受的药物不良反应,可选择 DBS 治疗^[50-53]。EOPD 患者伴有肌张力障碍时,也是 DBS 治疗的适应证。一项临床研究发现携带 *GBA*、*LRRK2*、*Parkin* 等致病基因突变的患者对 DBS 治疗反应性较好,但长远疗效还需要继续观察^[54]。一项 DBS 治疗 10 年随访研究发现,虽然 YOPD 和 LOPD 患者的总体远期结果相似,但 YOPD 患者的左旋多巴等效剂量(levodopa

equivalent daily dose, LED) 减少幅度更大、异动症评分改善更多^[55]。对于携带 *GBA* 基因突变的患者, DBS 治疗对其运动症状的改善是获益的,但需要注意对认知功能的影响^[51-53]。

(六) 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种无创性神经调控方法。关于 EOPD 的 rTMS 治疗目前没有针对性的研究,主要参照国际临床神经生理学联盟制订的《基于循证医学证据的 rTMS 临床应用指南》^[56],需遵循个体化治疗原则制定合理的刺激方案。rTMS 对运动症状及非运动症状有一定的改善作用,如 rTMS 高频刺激双侧大脑半球的初级运动皮层可有效改善 EOPD 的运动症状 (B 级推荐, II 级证据), rTMS 高频刺激左侧前额叶背外侧皮层可改善 EOPD 伴发的抑郁症状 (B 级推荐, II 级证据), rTMS 低频刺激背外侧运动前皮质区或者连续性 θ 节律性磁刺激 (continuous theta burst stimulation, cTBS) 刺激双侧小脑半球可能改善 EOPD 的肌张力障碍 (III 级证据)。因磁场强度可随距离迅速衰减,临床上对于妊娠期患者应避免直接接触腰椎^[56]。

(七) 运动锻炼与康复

运动锻炼与康复如语言及吞咽功能训练、步态训练、姿势平衡训练等可以有助于 EOPD 患者运动症状和非运动症状的改善^[57]。另外,太极拳、瑜伽、舞蹈、水疗等日常运动也有助于 EOPD 患者运动症状和非运动症状的改善^[58-61]。

(八) 照料护理与心理疏导

对 EOPD 患者应做好疾病宣教、心理疏导工作,鼓励其正常工作,多参加社交性活动,同时科学护理、注意防止误吸或跌倒等意外事件会具有积极的辅助治疗作用^[57]。

(九) 遗传咨询

遗传咨询是通过患者及家属提供的相关疾病与家族信息,运用系统的遗传分析原则与方法,为患者提供疾病与遗传特征信息,以帮助患者正确理解和适应遗传对疾病的影响,从而做出合理科学的医疗决定的过程。遗传因素与 EOPD 的发生有关,特别是有家族史的 EOPD 患者可能携带与 PD 相关的基因突变,因此临床医师、患者及其家属应重视 EOPD 的临床遗传咨询,这对提高人口素质具有重要意义^[62]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔: 唐北沙、郭纪锋

专家委员会成员 (按姓氏笔画排序): 万新华 (中国医学科学院北京协和医院神经内科)、王丽娟 (广东省人民医院神经内科)、王坚 (复旦大学

附属华山医院神经内科)、王青 (南方医科大学珠江医院神经内科)、王含 (中国医学科学院北京协和医院神经内科)、王振福 (解放军总医院神经内科)、王晓平 (上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科)、王涛 (华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、王春喻 (中南大学湘雅二医院神经内科)、王铭维 (河北医科大学第一医院神经内科)、卢宏 (郑州大学第一附属医院神经内科)、卢晓东 (杭州师范大学附属医院神经内科)、叶民 (南京医科大学附属明基医院神经内科)、叶钦勇 (福建医科大学附属协和医院神经内科)、乐卫东 (四川省人民医院神经内科)、冯涛 (首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、刘卫国 (南京脑科医院神经内科)、刘艺鸣 (山东大学齐鲁医院神经内科)、刘军 (上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、刘春风 (苏州大学附属第二医院神经内科)、刘振国 (上海交通大学医学院附属新华医院神经内科)、孙圣刚 (华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、孙相如 (北京大学第一医院神经内科)、朱晓冬 (天津医科大学总医院神经内科)、杨任民 (安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科)、杨新玲 (新疆医科大学附属第二医院神经内科)、肖勤 (上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、邹海强 (解放军南部战区总医院神经内科)、张玉虎 (广东省人民医院神经内科)、张克忠 (江苏省人民医院神经内科)、张宝荣 (浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、张振涛 (武汉大学人民医院神经内科)、张振馨 (中国医学科学院北京协和医院神经内科)、陈生弟 (上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、陈先文 (安徽医科大学第一附属医院神经内科)、陈伟 (上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科)、陈玲 (中山大学附属第一医院神经内科)、陈海波 (北京医院神经内科)、陈彪 (首都医科大学宣武医院神经内科)、陈蕾 (天津市环湖医院神经内科)、邵明 (四川省康复医院神经内科)、沈岳飞 (广西医科大学第一附属医院神经内科)、吴云成 (上海市第一人民医院神经内科)、吴逸雯 (上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、苏闻 (北京医院神经内科)、金莉蓉 (复旦大学附属中山医院神经内科)、罗晓光 (深圳市人民医院神经内科)、罗蔚锋 (苏州大学附属第二医院神经内科)、承欧梅 (重庆医科大学附属第一医院神经内科)、胡兴越 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科)、徐评议 (广州医科大学附属第一医院神经内科)、唐北沙 (中南大学湘雅医院神经内科)、陶恩祥 (中山大学孙逸仙纪念医院神经内科)、崔桂云 (徐州医科大学附属医院神经内科)、黄卫 (南昌大学附属第二医院神经内科)、商慧芳 (四川大学华西医院神经内科)、梁战华 (大连医科大学附属第一医院神经内科)、梁秀龄 (中山大学第一附属医院神经内科)、彭国光 (重庆医科大学附属第一医院神经内科)、蒋雨平 (复旦大学附属华山医院神经内科)、焦玲 (贵州医科大学附属医院神经内科)、程焱 (天津医科大学总医院神经内科)、谢安木 (青岛大学附属医院神经内科)、靳令经 (同济大学附属同济医院神经内科)、蔡晓杰 (北京医院神经内科)、薛峥 (华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.
- [2] Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(4): 355-363. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70411-2.
- [3] Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: differential diagnosis, genetics, and treatment[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 67: 74-89. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.025.
- [4] Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: its unique features and their impact on quality of life[J].

- Parkinsonism RelatDisord, 2019, 65: 39-48. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.001.
- [5] Blauwendraat C, Heilbron K, Vallerga CL, et al. Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms[J]. Mov Disord, 2019, 34(6): 866-875. DOI: 10.1002/mds.27659.
- [6] Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(2): 170-178. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
- [7] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(12): 1257-1272. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
- [8] Gao HM, Hong JS. Gene-environment interactions: key to unraveling the mystery of Parkinson's disease[J]. Prog Neurobiol, 2011, 94(1): 1-19. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.03.005.
- [9] Zhao Y, Qin L, Pan H, et al. The role of genetics in Parkinson's disease: a large cohort study in Chinese mainland population[J]. Brain, 2020, 143(7): 2220-2234. DOI: 10.1093/brain/awaa167.
- [10] Wickremaratchi MM, Ben-Shlomo Y, Morris HR. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2009, 16(4): 450-456. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02514.x.
- [11] van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review[J]. Mov Disord, 2010, 25(8): 969-978. DOI: 10.1002/mds.23116.
- [12] Wickremaratchi MM, Knipe MD, Sastry BS, et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset[J]. Mov Disord, 2011, 26(3): 457-463. DOI: 10.1002/mds.23469.
- [13] Kim R, Shin JH, Park S, et al. Longitudinal evolution of non-motor symptoms according to age at onset in early Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2020, 418: 117157. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117157.
- [14] Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, et al. Age at onset and Parkinson disease phenotype[J]. Neurology, 2016, 86(15): 1400-1407. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002461.
- [15] Mehanna R, Moore S, Hou JG, et al. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease[J]. Parkinsonism RelatDisord, 2014, 20(5): 530-534. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.013.
- [16] Spica V, Pekmezović T, Svetel M, et al. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2013, 260(1): 131-137. DOI: 10.1007/s00415-012-6600-9.
- [17] Chen Y, Gu X, Ou R, et al. Evaluating the role of SNCA, LRRK2, and GBA in Chinese patients with early-onset Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2020, 35(11): 2046-2055. DOI: 10.1002/mds.28191.
- [18] Tolosa E, Vila M, Klein C, et al. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(2): 97-107. DOI: 10.1038/s41582-019-0301-2.
- [19] Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(7): 583-590. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70117-0.
- [20] Trinh J, Zeldenrust F, Huang J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review[J]. Mov Disord, 2018, 33(12): 1857-1870. DOI: 10.1002/mds.27527.
- [21] Lin CH, Chen PL, Tai CH, et al. A clinical and genetic study of early-onset and familial parkinsonism in taiwan: an integrated approach combining gene dosage analysis and next-generation sequencing[J]. Mov Disord, 2019, 34(4): 506-515. DOI: 10.1002/mds.27633.
- [22] Kasten M, Hartmann C, Hampf J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGenesystematic review[J]. Mov Disord, 2018, 33(5): 730-741. DOI: 10.1002/mds.27352.
- [23] Petrucci S, Ginevrino M, Trezzi I, et al. GBA-related Parkinson's disease: dissection of genotype-phenotype correlates in a large Italian cohort[J]. Mov Disord, 2020, 35(11): 2106-2111. DOI: 10.1002/mds.28195.
- [24] Malek N, Weil RS, Bresner C, et al. Features of GBA-associated Parkinson's disease at presentation in the UK Tracking Parkinson's study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(7): 702-709. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317348.
- [25] Zhang Y, Shu L, Zhou X, et al. A Meta-analysis of GBA-related clinical symptoms in Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2018, 2018: 3136415. DOI: 10.1155/2018/3136415.
- [26] Guo YP, Tang BS, Guo JF. PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): review of clinical phenotypes and genotypes[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1100. DOI: 10.3389/fneur.2018.01100.
- [27] Shi CH, Tang BS, Wang L, et al. PLA2G6 gene mutation in autosomal recessive early-onset parkinsonism in a Chinese cohort [J]. Neurology, 2011, 77(1): 75-81. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318221acd3.
- [28] Park JS, Blair NF, Sue CM. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: clinical phenotypes and molecular mechanisms[J]. Mov Disord, 2015, 30(6): 770-779. DOI: 10.1002/mds.26243.
- [29] Hagenah JM, Hedrich K, Becker B, et al. Distinguishing early-onset PD from dopa-responsive dystonia with transcranial sonography[J]. Neurology, 2006, 66(12): 1951-1952. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219806.03849.1a.
- [30] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病及运动障碍疾病临床大数据建设专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(7): 649-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.07.001.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association Professional Committee of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Chinese expert consensus on clinical database construction of Parkinson's disease and movement disorders[J]. Chin J Neuromed, 2016, 15(7): 649-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.07.001.
- [31] 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专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-

271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Diagnostic criteria of Parkinson's disease in China (2016 edition) [J]. Chin J Neurol, 2016, 49(4): 268-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
- [32] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(8): 566-569. DOI: 10.3321/j.issn:1006-7876.2008.08.022.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association, Neurogenetics Group of Neurology Society of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration[J]. Chin J Neurol, 2008, 41(8): 566-569. DOI: 10.3321/j.issn:1006-7876.2008.08.022.
- [33] Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update[J]. Mov Disord, 2013, 28(7): 863-873. DOI: 10.1002/mds.25475.
- [34] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(1): 8-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2020.01.003.
- Neurology Society of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on diagnosis of dystonia[J]. Chin J Neurol, 2020, 53(1): 8-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2020.01.003.
- [35] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 亨廷顿病的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(9): 638-641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.09.017.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of Huntington's disease[J]. Chin J Neurol, 2011, 44(9): 638-641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.09.017.
- [36] 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专业. 脑组织铁沉积神经变性病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(27): 2126-2133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.27.003.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Brain tissue iron deposition neurodegenerative disease diagnosis and treatment expert consensus[J]. Natl Med J China, 2016, 96(27): 2126-2133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.27.003.
- [37] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 遗传性共济失调诊断与治疗专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.005.
- Neurogenetics Group, Neurology Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of hereditary ataxia[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(6): 459-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.005.
- [38] 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专业. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn 113694-20200331-00233.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for treatment of Parkinson's disease in China (4th Edition) [J]. Chin J Neurol, 2020, 53(12): 973-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn 113694-20200331-00233.
- [39] Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Sobesky J, et al. Pregnancy outcome following use of levodopa, pramipexole, ropinirole, and rotigotine for restless legs syndrome during pregnancy: a case series[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(9): 1241-1246. DOI: 10.1111/ene.12001.
- [40] Tüfekçioğlu Z, Hanagasi H, YalçınÇakmaklı G, et al. Use of anti-Parkinson medication during pregnancy: a case series[J]. J Neurol, 2018, 265(8): 1922-1929. DOI: 10.1007/s00415-018-8937-1.
- [41] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 283-294.
- Chen XQ, Jin YY, Tang G. New edition of pharmacology[M]. 18th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 283-294.
- [42] Muzerengi S, Clarke CE. Initial drug treatment in Parkinson's disease[J]. BMJ, 2015, 351: h4669. DOI: 10.1136/bmj.h4669.
- [43] Klepac N, Habek M, Adamec I, et al. An update on the management of young-onset Parkinson's disease[J]. Degener Neurol Neuromuscul Dis, 2013, 2: 53-62. DOI: 10.2147/DNND.S34251.
- [44] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1248-1266. DOI: 10.1002/mds.27372.
- [45] Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(1): 5-17. DOI: 10.1111/ene.13762.
- [46] Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(8): 855-866. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00006-X.
- [47] Tolosa E, Vila M, Klein C, et al. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(2): 97-107. DOI: 10.1038/s41582-019-0301-2.
- [48] Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: from genetic to clinic to new therapeutic approaches[J]. Cells, 2019, 8(4). DOI: 10.3390/cells8040364.
- [49] 肉毒素治疗应用专家组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国肉毒素治疗应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(10): 779-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.10.002.

- Chinese Expert of Therapeutic Uses of Botulinum Toxin, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association. Chinese botulinum toxin treatment: an expert consensus[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(10): 779-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.10.002.
- [50] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组, 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, 等. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识(第二版)[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(4): 325-337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200217-00062.
- Functional Neurosurgery Group of Neurosurgery Society of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Society of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Expert consensus on deep brain stimulation therapy for Parkinson's disease in China (2nd edition)[J]. Chin J Neurosurg, 2020, 36(4): 325-337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200217-00062.
- [51] Artusi CA, Dwivedi AK, Romagnolo A, et al. Association of subthalamic deep brain stimulation with motor, functional, and pharmacologic outcomes in patients with monogenic Parkinson disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(2): e187800.
- [52] Kuusimäki T, Korpela J, Pekkonen E, et al. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review[J]. J Neurol, 2020, 267(4): 883-897. DOI: 10.1007/s00415-019-09181-8.
- [53] de Oliveira LM, Barbosa ER, Aquino CC, et al. Deep brain stimulation in patients with mutations in Parkinson's disease-related genes: a systematic review[J]. Mov Disord Clin Pract, 2019, 6(5): 359-368. DOI: 10.1002/mdc3.12795.
- [54] Pal GD, Hall D, Ouyang B, et al. Genetic and clinical predictors of deep brain stimulation in young-onset Parkinson's disease[J]. Mov Disord Clin Pract, 2016, 3(5): 465-471. DOI: 10.1002/mdc3.12309.
- [55] Kim MS, Ryu HS, Park KW, et al. Age-dependent efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation in young- and late-onset Parkinson's disease based on a 10-year follow-up[J]. J Neurol Sci, 2020, 416: 117004. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117004.
- [56] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [57] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(1): 5-15. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- [58] Ellis T, Rochester L. Mobilizing Parkinson's disease: the future of exercise[J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(s1): S95-S100. DOI: 10.3233/JPD-181489.
- [59] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 511-519. DOI: 10.1056/NEJMoa1107911.
- [60] Deuel LM, Seeberger LC. Complementary therapies in Parkinson disease: a review of acupuncture, Tai chi, Qi gong, Yoga, and Cannabis[J]. Neurotherapeutics, 2020. DOI: 10.1007/s13311-020-00900-y.
- [61] Dani C, Proença IT, Marinho J, et al. Aquatic exercise program-modulated oxidative stress markers in patients with Parkinson's disease[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(11): 2067-2072. DOI: 10.4103/1673-5374.276337.
- [62] Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease[J]. Ageing Res Rev, 2018, 42: 72-85. DOI: 10.1016/j.arr.2017.12.007.

(收稿日期: 2020-11-19)

(本文编辑: 刘凯)



· 读者·作者·编者 ·

《中华神经医学杂志》2021 年征稿函

《中华神经医学杂志》是中国科学技术协会主管, 中华医学会主办, 南方医科大学珠江医院承办的神经医学专业学术期刊, 月刊, 每期 108 页, 刊号: CN 11-5354/R, ISSN 1671-8925。杂志目前已被美国《化学文摘(CA)》、俄罗斯《文摘杂志(AJ)》、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2008、2011、2014、2017 年版)、中国科学引文数据库(CSCD)(2011、2013、2015、2017 年版)及万方数据库等收录。

杂志主要刊载神经医学领域的基础与临床研究成果, 内容涵盖神经外科、神经内科以及神经生物学、神经影像学等领域。栏目设置包括述评、基础研究、临床研究、短篇论著、经验交流、病例报告、综述等。

2021 年,《中华神经医学杂志》将继续秉承搭建国内神经医学一流平台的宗旨, 及时报道神经医学领域的各项新成果、新技术, 以更高效的服务、更严格的质量控制体系为学科建设、医学信息交流提供支持。欢迎相关医务工作者及研究人员继续支持、关注我刊并不吝赐稿!

《中华神经医学杂志》编辑部