

女性帕金森病患者剂末现象的临床特征和危险因素分析

万志荣¹, 赵静¹, 解金金², 李继来¹, 王培福¹, 冯涛³, 杜继臣¹

摘要 目的:调查女性帕金森病(PD)患者剂末现象(WO)的临床特征和危险因素。方法:采用横断面研究,连续收集符合PD诊断标准的女性患者病例资料,收集一般人口学资料和临床数据(运动症状、非运动症状、是否合并WO、服药情况等),并进行分析。结果:共收集女性PD患者146例,根据患者是否发生WO将患者分为WO组63例(43.2%)和no-WO组83例。与No-WO组相比,WO组发病年龄更早、体质量和BMI更低、病程更长、病情更重、每日左旋多巴等效剂量(LEDD)更大,更容易合并抑郁症(均 $P<0.05$);多因素Logistic回归分析提示,发病年龄大($OR=0.923, P=0.003$)是女性WO的保护因素,而病程长($OR=1.256, P=0.003$)、H-Y分期高($OR=2.074, P=0.011$)是WO的危险因素。结论:女性PD患者发生WO现象的危险因素包括发病年龄小、病程长、H-Y分期高。

关键词 帕金森病;女性;剂末现象;危险因素

中图分类号 R741;R741.05;R742 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230068

本文引用格式:万志荣, 赵静, 解金金, 李继来, 王培福, 冯涛, 杜继臣. 女性帕金森病患者剂末现象的临床特征和危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(8): 461-464, 473.

Analysis of the Clinical Characteristics and Risk Factors of Wearing-off Phenomenon in Female Patients with Parkinson's Disease WAN Zhirong¹, ZHAO Jing¹, XIE Jinjin², LI Jilai¹, WANG Peifu¹, FENG Tao³, DU Jichen¹. 1. Department of Neurology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China; 2. The First People's Hospital of Changzhou Jintan, Jiangsu Changzhou 213200, China; 3. Department of movement disorders, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective: This study aimed to investigate the clinical characteristics and risk factors for the wearing-off (WO) phenomenon of Parkinson's disease (PD) in female patients. **Methods:** In this cross-sectional study, we continuously collected the clinical data of female patients who met the PD diagnostic criteria. General demographic and clinical data, including motor symptoms, non-motor symptoms, possible combination with WO, and drug-related factors, were collected. **Results:** A total of 146 female patients with PD were enrolled and divided into the WO group (n=63 cases, 43.2%), and the no-WO group (n=83 cases). Compared with the no-WO group, the WO group had an earlier age of onset, lower body weight and BMI, longer disease duration, more severe disease, higher Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD), and a greater risk of complication with depression (all, $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that older age at onset ($OR=0.923, P=0.003$) was a protective factor for WO in female patients, while longer disease duration ($OR=1.256, P=0.003$) and higher Hoehn and Yahr (H-Y) stage ($OR=2.074, P=0.011$) were risk factors for WO. **Conclusion:** The risk factors of the WO phenomenon in female patients with PD include young age at onset, longer disease duration, and high H-Y stage.

Keywords Parkinson's Disease; female; wearing-off; risk factors

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是由于中脑黑质致密区多巴胺能神经元病理性缺失导致的一种常见的神经系统退行性疾病^[1]。PD的流行病学和临床特征存在性别差异,男性患病率高于女性^[2],主要原因与女性雌激素的神经保护作用有关^[3]。但女性PD患者是发生运动并发症的高危群体^[4,5],极大影响了生活质量。PD运动并发症最常见的是剂末现象(Wearing-off, WO)^[5]。本研究通过横断面调查女性PD患者WO的临床

特征和影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续收集2019年9月至2021年6月就诊于天坛医院运动障碍疾病科、航天中心医院PD专病门诊的女性PD患者的临床资料,所有患者均符合PD诊断标准^[6](2016版)。

1.2 方法

采用横断面研究,收集入组患者一般人

作者单位

1. 航天中心医院神经内科

北京 100049

2. 常州市金坛第一人民医院

江苏 常州 213200

3. 首都医科大学附属北京天坛医院运动障碍性科

北京 100050

基金项目

2021年航天中心医院科研基金项目(No. YN202102)

收稿日期

2023-05-26

通讯作者

冯涛

happyft@sina.com

杜继臣

djc189@tom.com

注:万志荣和赵静为共同第一作者。

口学资料,包括年龄、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)。收集患者PD临床特征信息包括:①发病年龄、病程、服用抗PD药物种类,计算患者每日左旋多巴等效剂量(levodopa equivalent daily doses, LEDD);②应用统一帕金森病评价量表第3部分(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)-Ⅲ评价运动功能, Hoehn-Yahr(H-Y)分期评价病情严重程度;③应用蒙特利尔认知评价量表(montreal cognitive assessment, MoCA)和简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评价认知功能;应用汉密尔顿焦虑量表14项版本(Hamilton anxiety scale-14, HAMA-14)和汉密尔顿抑郁量表17项版本(Hamilton depression scale-17, HAMD-17)评价焦虑和抑郁情绪;④应用剂末现象-9项问卷评测患者有无WO;记录WO出现的时间(病程)、药物起效时间、药效维持时间。分析女性PD患者出现WO的临床特征和可能的危险因素。

1.3 统计学处理

使用SPSS20.0软件分析,符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;非正态分布的数据以中位数和四分位间距 [*M*(*Q*₂₅, *Q*₇₅)]表示,组间比较使用非参数检验;计数资料和等级资料采用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 或Fisher精确概率法检验。采用二元Logistic回归分析女性PD患者异动症的影响因素。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学资料

共收集女性PD患者资料146例,年龄(66.6±10.0)岁,发病年龄(61.1±11.1)岁,病程(5.6±4.3)年, BMI (22.9±3.3) kg/m², H-Y 分期 (2.41±0.79) 期, UPDRS-Ⅲ (35.2±17.1)分, LEDD(497.6±245.6)mg/d, MMSE (25.1±4.8) 分, MoCA (20.8±5.9) 分, HAMA (9.6±6.7)分, HAMD(10.3±7.6)分。

2.2 WO组和no-WO组临床特征比较

根据患者是否发生WO将患者分为WO组63例和no-WO组83例。入组患者的WO发生率为43.2%,其中早发型(发病年龄<50岁)19例、晚发型(发病年龄≥50岁)^[7]44例。WO组患者年龄(64.0±10.6)岁,发病年龄(55.6±11.1)岁, BMI (22.1±3.6)kg/m²;WO最早发生在发病后第2年,最晚第16年,平均病程(5.9±3.3)年;药物有效时间最短60 min,最长240 min,平均

(163.0±42.1) min;合并开期延迟25例,发生率为17.1%;药物起效时间最快30 min,最慢160 min,平均(46.7±24.3)min。

WO组和no-WO组比较,2组在发病年龄、病程、体质量、BMI、LEDD、H-Y分期、UPDRS-Ⅲ、HAMD评分方面存在统计学差异(*P*<0.05),见表1;提示WO组发病年龄更早、体质量和BMI更低、病程更长、病情更重、LEDD更大,更容易合并抑郁症;2组在认知障碍及焦虑方面差异无统计学意义(*P*>0.05)。进一步以WO为因变量,以发病年龄、病程、H-Y分期、BMI、LEDD为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果提示发病年龄大(*OR*=0.923, *P*=0.003)是女性WO的保护因素,而病程长(*OR*=1.256, *P*=0.003)、H-Y分期高(*OR*=2.074, *P*=0.011)是WO的危险因素,见表2。

2.3 早发型PD组和晚发型PD组临床特征比较

纳入的146例PD患者根据发病年龄^[7]分为早发型PD组25例(17.1%),晚发型PD组121例(82.9%)。63例WO患者中,早发型19例(占早发型PD组的76.0%)、晚发型44例(占晚发型PD组的36.4%)。2组在有无WO、病程、身高、BMI、LEDD、MMSE、MoCA方面的差异存在统计学意义(*P*<0.05),见表3。早发型PD组WO发生率更高、病程更长、体质量更低、BMI指数更低、LEDD更大,而在疾病严重程度、焦虑、抑郁方面差异无统计学意义(*P*>0.05),见表3。进一步分析WO药物起效时间,早发型PD组更快,但药效持续时间比晚发型短(*P*<0.05),见表4。

2.4 女性PD患者BMI变化及其相关因素分析

对女性PD患者的BMI值与运动症状相关性进行

表1 WO组与no-WO组临床特征比较[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

变量	WO组(63例)	No-WO组(83例)	<i>P</i> 值
年龄/岁	64.0±10.6	68.6±9.1	0.005
发病年龄/岁	55.6±11.1	65.1±9.2	<0.001
病程/年	8.4±4.2	3.5±3.0	<0.001
身高/cm	160.4±5.0	160.0±5.3	0.591
体质量/kg	56.8±9.1	60.3±8.5	0.018
BMI/(kg/m ²)	22.1±3.6	23.5±2.9	0.008
LEDD/(mg/d)	613.0±242.0	404.4±207.0	<0.001
MMSE/分	25.7±3.9	24.7±5.4	0.221
MoCA/分	21.8±4.9	20.0±6.5	0.076
HAMA/分	10.7±5.9	8.7±7.1	0.074
HAMD/分	12.2±7.0	8.8±7.8	0.007
H-Y分期/期	2.72±0.72	2.18±0.77	<0.001
<H-Y 3期	31(49.2)	64(77.1)	0.001
≥H-Y 3期	32(50.8)	19(22.9)	
UPDRS-Ⅲ/分	39.6±16.6	32.0±16.9	0.007

表2 WO发生的危险因素二元 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
病程	0.228	0.075	9.118	0.003	1.256	1.083 ~ 1.456
发病年龄	-0.084	0.027	9.020	0.003	0.923	0.876 ~ 0.972
H-Y 分期	0.730	0.317	5.306	0.021	2.074	1.115 ~ 3.859
LEDD	0.002	0.001	2.623	0.105	1.002	1.000 ~ 1.004
BMI	-0.075	0.071	1.113	0.291	0.928	0.807 ~ 1.066

表3 早发型PD组和晚发型PD组临床特征比较
[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

变量	早发型PD组 (25例)	晚发型PD组 (121例)	P值
年龄/岁	52.4±6.9	69.5±7.8	<0.0001
发病年龄/岁	43.3±5.1	64.7±8.0	<0.0001
病程/年	9.1±5.1	4.9±3.7	0.0005
身高/cm	160.1±5.0	159.8±5.1	0.041
体质量/kg	55.4±8.0	59.5±9.0	0.035
BMI/(kg/m ²)	21.1±2.8	23.3±3.3	0.002
LEDD/(mg/d)	646.3±28.5	468.6±227.3	0.001
MMSE/分	27.5±2.3	24.6±5.0	0.005
MoCA/分	24.3±2.8	20.0±6.1	0.001
HAMA/分	8.9±5.1	9.7±7.0	0.580
HAMD/分	11.2±7.4	10.1±7.7	0.494
H-Y 分期/期	2.52±0.64	2.39±0.82	0.465
<H-Y 3期	16(64.0)	79(65.3)	0.902
≥H-Y 3期	9(36.0)	42(34.7)	
UPDRS-Ⅲ/分	34.3±14.5	35.4±17.7	0.771
发生WO	19(76.0)	44(36.4)	<0.0001

表4 早发型PD组与晚发型PD组WO比较[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

变量	早发型PD组 (25例)	晚发型PD组 (121例)	P值
WO			0.0003
无	6(24.0)	77(63.6)	
有	19(76.0)	44(36.4)	
WO 药物起效时间/min	37.6±12.5	50.6±27.0	0.0119
WO 药效维持时间/min	145.3±39.1	170.7±41.4	0.0265

分析,以 BMI<20 kg/m²判定为 PD-低 BMI 组^[8],将本研究入组的 146 例患者分为 2 组:PD-低 BMI 组 25 例和 PD-非低 BMI 组 121 例,2 组在发病年龄、病程、体质量、LEDD、H-Y 分期、是否发生 WO 方面存在统计学差异 ($P<0.05$),见表 5。

PD-低 BMI 组较 PD-非低 BMI 组更容易合并 WO,且存在年龄小、发病年龄早、病程长、病情重、LEDD 剂量大等特征,而在焦虑、抑郁及认知障碍等方面无明显差异 ($P>0.05$)。

以 BMI 为因变量,以发病年龄、病程、H-Y 分期为

表5 PD-低BMI组和PD-非低BMI组临床特征比较
[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

变量	PD-低 BMI 组 (25例)	PD-非低 BMI 组 (121例)	P值
年龄/岁	63.0±9.8	67.3±10.0	0.048
发病年龄/岁	55.3±11.3	62.2±10.7	0.004
病程/年	7.7±4.9	5.2±4.0	0.007
身高/cm	160.6±5.5	160.1±5.1	0.644
体重/kg	47.1±4.7	61.2±7.6	<0.001
BMI/(kg/m ²)	18.2±1.2	23.9±2.7	<0.001
LEDD/(mg/d)	588.5±257.1	458.3±253.4	0.021
MMSE/分	25.1±4.3	25.1±4.9	0.972
MoCA/分	21.0±6.6	20.7±5.8	0.790
HAMA/分	10.7±5.3	9.4±6.9	0.374
HAMD/分	12.4±6.7	9.9±7.8	0.128
H-Y 分期	2.68±0.71	2.36±0.80	0.035
<H-Y 3期	13(52.0)	82(67.8)	0.072
≥H-Y 3期	12(48.0)	39(32.2)	
UPDRS-Ⅲ/分	35.2±15.9	35.3±17.1	0.981
发生WO	20(80.0)	43(35.5)	<0.001

自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果提示病程短 ($OR=0.903, P=0.045$) 是女性 PD 患者 BMI 的保护因素,发病年龄小 ($OR=1.056, P=0.021$) 是出现低 BMI 的危险因素,见表 6。

3 讨论

随着 PD 病程的进展,除运动症状明显加重外,患者将不可避免的出现运动并发症^[4,5,8,9],症状波动是其中一种形式,它以剂末现象(WO)最为常见。有研究表明,即使患者处于药物治疗的开始阶段也可能发生症状波动($H-Y\leq 2.5$ 级),本组患者 WO 最早发生在发病后第 2 年,与国外研究相似^[10]。

女性 PD 患者是发生运动并发症的高危群体^[4,5],但专门针对女性 PD 患者 WO 的研究甚少。本研究纳入 146 例女性 PD 患者,发生 WO 63 例,发生率 43.2%,与国内外类似研究存在一定异同:①国内王振福团队^[11]曾于 2013 年调查了 116 例 PD 患者,其中女性 54 例,症状波动发生率为 33.3%,低于本研究。分析原因发现

表6 患者BMI与PD相关性的二元 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
发病年龄	0.055	0.024	5.289	0.021	1.056	1.008 ~ 1.106
病程	-0.102	0.051	4.001	0.045	0.903	0.817 ~ 0.998
H-Y 分期	-0.218	0.359	0.366	0.545	0.805	0.398 ~ 1.627

该研究入组患者的病程为(5.27±3.89)年,稍短于本研究病程的(5.6±4.3)年。②上海一项多中心研究^[12],纳入1558例PD患者,其中女性PD703例,WO 347例,发生率为49.4%,稍高于本研究。③2017年日本一项横断面研究^[5]调查了100例女性患者,发生WO 63例,发生率达63%,显著高于本研究及国内同行。分析发现,该纳入的女性WO患者病程为(8.3±5.1)年,远高于本研究(5.6±4.3)年,考虑为重要原因之一。④2010年有学者报道^[13],应用左旋多巴>5年的PD患者症状波动发生率高达65.1%。总之,本研究和国内其他同行关于女性PD患者WO发生率接近,但均显著低于国外,造成上述差异的原因,首先考虑可能与国内人群左旋多巴用量普遍小于国外有关;另外,症状波动还包括剂量失效、延迟或部分应答、开-关现象等其他类型;最后,研究方法、入组标准、病程长短、疾病严重程度、随访时间等也不尽相同,甚至种族差异及更复杂的药物代谢、生活方式上的差异均可能对WO产生影响^[14,15]。

国外研究发现,PD合并WO的影响因素包括不可控因素:性别、发病年龄、人种、病程、疾病进展、PD分型、疾病严重程度、基因多态性;可控因素:治疗药物的应用、左旋多巴治疗的时程、左旋多巴的剂量(临床很容易忽略的主要因素)等^[5,14-17]。通过二元回归多因素分析发现,发病年龄小、病程长、H-Y分期高是WO危险因素,与国内外相关研究相似^[5,14,16]。本研究进一步根据发病年龄分为早发型组和晚发型组,发现早发型女性PD患者更容易出现WO,值得临床关注,这与既往研究相似^[5,14,18]。有研究表明,经过10~12年左旋多巴治疗后,几乎所有青年型PD患者都出现了运动并发症^[19]。究其原因,我们推测:①早发型患者是家庭的经济支柱,需要更有效的左旋多巴等药物去缓解PD症状,最大程度地改善生活质量及完成工作,因此她们服用左旋多巴时间更早,左旋多巴累积剂量更高,使得其较晚发型患者更容易出现运动并发症;②有报道称,早发型患者多巴胺的高周转率,会导致多巴胺合成、储存及释放严重失衡,导致突触间多巴胺浓度出现大幅度波动,从而产生更多的运动并发症^[20,21]。通过回归分析,发病年龄大是女性WO的保护因素,而病程长、病情严重是WO的危险因素,而低体质量和低BMI并非

女性WO发生的危险因素,有报道是PD患者发生异动症的危险因素,这与国外研究相似^[4,5,14,22]。需要指出的是本研究对女性WO的危险因素二元 Logistic 回归分析发现,发病年龄大(OR=0.923, P=0.003)是女性WO的保护因素,病程长(OR=1.256, P=0.003)是WO的危险因素,但95%CI均接近1,说明暴露因素与最终结局关系可能并不密切,期待将来多中心、多样本量研究进一步论证。

关于女性PD患者WO发生的机制,笔者认为除与左旋多巴类药物脉冲样给药、多巴胺突触前细胞的退行性变,导致多巴胺贮存能力的下降及突触后受体退行性变,基底节输出通路异常相关外^[1,5],还与女性具有独特生理特点有关。有研究表明,女性PD患者与非PD女性相比,雌激素水平较低,而雌激素可以影响中脑边缘、中脑皮质的多巴胺能通路,导致多巴胺能间接减少。另外,雌激素还有抗细胞凋亡、抗炎性细胞反应、抗氧化和抗自由基等作用。本研究未能收集女性PD患者,尤其育龄期女性患者的性激素水平、闭经年龄、生育情况等资料,期待今后补充和完善。

本研究参考郭琪瑜等^[24],以BMI=20 kg/m²为分界值,分为低BMI PD组和不伴低BMI PD组,25例女性PD患者属于低BMI组(17.1%),出现WO为20例(占低BMI PD组80%),发生率显著高于不伴低BMI PD组(P=0.000),还具有发病年龄早、病程长、病情重、左旋多巴剂量大等特征。但笔者认为,单纯将BMI<20 kg/m²判定为非正常营养状态有欠严谨,应采用更为全面的营养筛查工具,如微型营养评估量表评价是否存在营养不良^[24]。但体质量减轻和BMI与PD疾病进展及症状波动的发生有密切关系已得到证实^[25]。影响因素和发病机制并不十分清楚,可能与能量摄入与消耗不均衡、多巴胺能系统的失调、神经内分泌调节障碍及摄食行为的中枢调节异常等机制方面有关^[26]。

综上所述,女性PD患者WO有较高的发生率,低龄起病、病程长、疾病严重、LEDD高是发生WO的影响因素;发病年龄小、病程长、疾病严重是女性PD患者发生WO的危险因素,值得临床关注。本研究的不足之处是未记录女性患者服用左旋多巴的年限,因为PD运动并发症与左旋多巴使用存在明确的相关性,在以

communication[J]. *Leukemia*, 2006, 20: 1487-1495.

[38] Kawamoto T, Ohga N, Akiyama K, et al. Tumor-derived microvesicles induce proangiogenic phenotype in endothelial cells via endocytosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e34045.

[39] Martinez MC, Tesse A, Zobairi F, et al. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288: H1004-9.

[40] Norden DM, Fenn AM, Dugan A, et al. TGFbeta produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation[J]. *Glia*, 2014, 62: 881-895.

[41] Zagrean AM, Hermann DM, Opris I, et al. Multicellular Crosstalk Between Exosomes and the Neurovascular Unit After Cerebral Ischemia Therapeutic Implications[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 811.

[42] Ma F, Sun P, Zhang X, et al. Endothelium-targeted deletion of the miR-15a/16-1 cluster ameliorates blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke[J]. *Sci Signal*, 2020, 13: eaay5686.

[43] Yin KJ, Hamblin M, Chen YE. Angiogenesis-regulating microRNAs

and Ischemic Stroke[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13: 352-365.

[44] Nissinen L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840: 2571-2580.

[45] Hohjoh H, Horikawa I, Nakagawa K, et al. Induced mRNA expression of matrix metalloproteinases Mmp-3, Mmp-12, and Mmp-13 in the infarct cerebral cortex of photothrombosis model mice[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 739: 135406.

[46] Lee JY, Choi HY, Yune TY. MMP-3 secreted from endothelial cells of blood vessels after spinal cord injury activates microglia, leading to oligodendrocyte cell death[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 141-151.

[47] Pankratova S, Bjornsdottir H, Christensen C, et al. Immunomodulator CD200 Promotes Neurotrophic Activity by Interacting with and Activating the Fibroblast Growth Factor Receptor[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 584-594.

[48] Xing C, Li W, Deng W, et al. A potential gliovascular mechanism for microglial activation: differential phenotypic switching of microglia by endothelium versus astrocytes[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 143.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第464页)

后的研究将进行补充和完善。

参考文献

[1] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10291): 2284-2303.

[2] Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference[J]? *J Parkinsons Dis*, 2019, 9(3): 501-515.

[3] Lee YH, Cha J, Chung SJ, et al. Beneficial effect of estrogen on nigrostriatal dopaminergic neurons in drug-naïve postmenopausal Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10531.

[4] Santos-Lobato B L, Schumacher-Schuh A F, Tumas V. Predictors of Motor Complications in Early Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(1): 191-192.

[5] Ouma S, Fukae J, Fujioka S, Yamamoto S, et al. The Risk Factors for the Wearing-off Phenomenon in Parkinson's Disease in Japan: A Cross-sectional, Multicenter Study[J]. *Intern Med*, 2017, 56(15): 1961-1966.

[6] 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(49): 268-271.

[7] 早发型帕金森病的诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(2): 109-116.

[8] Kelly M J, Lawton M A, Baig F, et al. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(8): 1174-1183.

[9] Eusebi P, Romoli M, Paoletti F P, et al. Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2018, 4: 33.

[10] Stocchi F, Antonini A, Barone P, et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(2): 204-211.

[11] 王琼, 韩丁, 陈彤, 等. 帕金森病运动并发症的调查分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 4 (15): 390-392.

[12] Chen W, Xiao Q, Shao M, et al. Prevalence of wearing-off and dyskinesia among the patients with Parkinson's disease on levodopa therapy: a multi-center registry survey in mainland China[J]. *Transl Neurodegener*, 2014, 3(1): 26.

[13] Sharma JC, Bachmann CG, Linzasoro G. Classifying risk factors for

dyskinesia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16 (8): 490-497.

[14] Raja K, Ramrakhia S, Dev K, et al. The Risk Factors for the Wearing-Off Phenomenon in Parkinson's Disease[J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10729.

[15] Rodríguez-Violante M, Ospina-García N, Dávila-Avila N M, et al. Motor and non-motor wearing-off and its impact in the quality of life of patients with Parkinson's disease[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(8): 517-521.

[16] Farzanehfard P, Woodrow H, Horne M. Assessment of Wearing Off in Parkinson's disease using objective measurement[J]. *J Neurol*, 2021, 268 (3): 914-922.

[17] Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, et al. Wearing off: A complex phenomenon often poorly recognized in Parkinson's disease. A study with the WOQ-19 questionnaire[J]. *Neurol India*, 2017, 65(6): 1271-1279.

[18] Vaidya B, Dhamija K, Guru P, et al. Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 895: 173862.

[19] Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 65: 39-48.

[20] 王志荣, 商梦晴, 冯涛, 等. 早发型与晚发型帕金森病患者临床异质性的研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 3(29): 178-181.

[21] de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 452-461.

[22] Espay AJ, Morgante F, Merola A, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(6): 797-811.

[23] 王志荣, 王凌霄, 苏东宁, 等. 经期对育龄期女性帕金森病患者的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12(1): 44-47.

[24] 郭琪瑜, 陈婉如, 江璐璐, 等. 帕金森病患者营养状态及其相关因素分析[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 10(51): 794-800.

[25] Jeong SM, Han K, Kim D, et al. Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(2): 236-244.

[26] Yong VW, Tan YJ, Ng YD, et al. Progressive and accelerated weight and body fat loss in Parkinson's disease: A three-year prospective longitudinal study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 77: 28-35.

(本文编辑:唐颖馨)