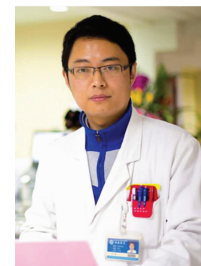


帕金森病

帕金森病临床诊断和治疗现状及进展

王 刚, 崔海伦

(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科、上海交通大学医学院神经病学研究所, 上海 200025)



【摘要】随着老龄化社会的到来,作为最常见的神经变性疾病之一,帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发病率、患病率、死亡率呈明显上升态势。正确认识 PD, 不断促进 PD 临床诊断准确性的提高, 提高早期诊断率有助于积极应对这一挑战。本文拟结合作者所在学科及国内相关中心的近期工作就我国 PD 诊断和治疗现状进行一概述, 对近年来在 PD 样本库建设及其发现, 影像学及体液标志物研究, 以及治疗和相关指南更新进行介绍, 力图阐释近三年来中国 PD 诊疗的现状和进展。

【关键词】帕金森病; 诊断; 治疗

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-15

Clinical diagnosis and treatment of Parkinson's disease in China: Current status and research advances

Wang Gang, Cui Hailun

(Department of Neurology & Neuroscience Institute, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases at present, and with the advent of aging society, there are significant increases in the incidence, prevalence, and mortality rates of this disease. A correct understanding of PD, continuous improvement of the accuracy of clinical diagnosis, and improvement in early diagnostic rate may help to actively cope with this challenge. With reference to the recent studies in related centers in China, this article reviews the current status of the diagnosis and treatment of PD and introduces the establishment of PD Biobank, the research on imaging and humoral markers, and the updates in treatment and related guidelines, in order to explain the current status of PD diagnosis and treatment and research advances in China over the past three years.

【Key words】Parkinson's disease; diagnosis; treatment

作为一种常见的神经系统变性疾病, 帕金森病(Parkinson's disease, PD) 在我国的患病率为 16.7/10 万~440.3/10 万, 其中

作者简介:王 刚, 医学博士、主任医师, 上海市曙光学者, 第二届中国杰出神经内科青年医师, 现任上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科行政副主任。先后赴加拿大多伦多大学医学院运动障碍疾病中心和美国埃默多大学医学院神经变性疾病研究中心从事临床进修及博士后研究, 现为上海交通大学医学院神经病学研究所(瑞金医院)痴呆及认知障碍学科带头人, 神经系统常见病及疑难杂症(尤其 AD/PD)诊治。兼任中国医师协会神经内科分会委员、中华医学会神经病学分会认知障碍学组委员、中国神经科学学会神经退行性疾病分会委员兼秘书、中国人脑组织库协作联盟学术委员会委员;《诊断学理论与实践杂志》编委,《内科理论与实践》特邀编委,《Journal of Alzheimer's disease》Associate editor, 国家自然科学基金评审专家, 10 余本 SCI 期刊的审稿人。主持国家自然科学基金、上海市科委、教委、卫生局科技项目等在内的科研课题及人才基金 10 余项;荣获包括上海市科技进步一等奖等在内的省部级科技奖励 8 项;主持获得国家软件著作权 1 项;发表科研论文近 200 余篇(其中 SCI 收录 80 余篇), 主编(译)出版以《痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册》为代表的学术专著 4 本。Email: wg11424@rjh.com.cn, 研究方向: 神经系统常见病及疑难杂症(尤其 AD/PD)诊治。

65 岁以上老年人口的患病率为 1.7%; 每年发病率为 1.5/10 万~8.7/10 万, 呈逐年上升的趋势^[1-2]。据估计, 到 2040 年, 全世界 PD 患病人口数会超过 1 400 万, 是现在的 2 倍之多^[3]。面对日益紧张的形势, 包括我国在内的全世界各国相关领域的研究人员在 PD 的发病机制、诊断治疗和预后评价等领域内不断投入资源进行研究, 取得的成果丰硕, 极大地改善了患者的治疗和预后。作者拟结合所在学科专业及国内相关中心近三年来一些代表性的工作, 就我国 PD 近年来的临床诊断和治疗现状和进展作一简要述评。

1 以临床样本库建设为依托的遗传学研究进展

人类生物医学标本库的变化和发展已经从简单的研究单位或个人对类别稀少的残留临床标本收集, 到商业和非营利组织的多门类多中心有组织的采集和管理设置。临床样本库建设的活动, 因其能够为医疗相关行业提供科学、伦理和法律指导而成为国际和政府机构关注的焦点。由于当前对基因组学、后基因组学和个性化医学研究活动的发展正在以前所未有的速度蓬勃发展, 对更多、更高质量和具有详实临床注释的生物样本的需求正在不断增加, 这对为了应对更多、更专业的生物样本需求而特别建立的临床标本采集和数

据共享机构和团体带了新的挑战和发展机遇。未来,针对 PD 而专门建设的临床样本库,其成功将在很大程度上取决于多中心伙伴关系的成立和密切协作,生物样本的数量和多样性[器官组织(脑组织、肠黏膜等)及体液(血液、脑脊液、唾液、尿液等)],标准化、规范化的临床数据采集手段,因而建立符合我国国情的 PD 专业临床样本库将有效提高我国 PD 及相关运动障碍病的诊疗水平和研究的国际影响力^[4]。

2018 年陆续成立了由国家老年疾病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院、中南大学湘雅医院、四川大学华西医院)和中国帕金森联盟牵头的中国家族性帕金森病注册登记系统(Chinese Familial Parkinson's Disease Registry,CFPDR)和中国早发型帕金森病注册登记系统(Chinese Early-Onset Parkinson's Disease Registry,CEOPDR)以及由上海交通大学附属瑞金医院国家转化医学中心(神经内科)牵头的神经变性疾病研究联盟等国家级协作组织,甚至在某些地区还出现了以省内区域医疗中心为依托的地方性 PD 联盟,如以广东省佛山市第一人民医院神经内科为核心组建的岭南 PD 联盟;上述协作组织的成立为 PD 与运动障碍疾病研究搭建合作与交流平台、成果转化及学术推广普及平台;对中国家族性 PD 和早发型 PD 的早期预警、个体化治疗和预后干预的研究开展具有重大意义,也使得我国 PD 的研究日益从单中心向多中心、分散化向集中化合理发展,也极大地促进了临床样本库的协作网络建设,使得 PD 及相关运动障碍病的基础和临床研究得以顺利推进和开展。在样本库标本的有效使用当中,PD 发病的遗传学研究具有重要地位。虽然绝大多数 PD 属于散发类型,有 10%~15% 的患者属于家族性 PD,另有 5%~10% 的患者属于早发型 PD(50 岁以下发病)^[5-6]。既往研究证明全外显子测序能够成功鉴定家族性或散发性 PD 的遗传性致病因素^[7]。既往国内 PD 的神经遗传研究多为验证国外 GWAS 研究发现的相关位点,缺少原创性,但近年来这一现象逐渐改观。如中南大学湘雅医院课题组对 39 个家族性早发 PD 患者的家系进行新突变的筛查,发现 MAD1L1、NUP98、PPP2CB、PKMYT1、TRIM24、CEP131、CTTNBP2、NUS1、SMPD3、MGRN1、IFI35 和 RUSC2 共 12 个与 PD 致病因素存在功能性相关的新突变位点。对 2 个独立病例对照队列的进一步分析(一个队列中有 1 852 名患者和 1 565 名对照,另一组中有 3 237 名患者和 2 858 名对照)结果显示 NUS1 在 PD 患者中比对照组具有更为罕见的非同义突变,并在果蝇模型进行了功能验证,从而证实了 NUS1 突变在早发型 PD 的致病因素之一^[8]。

2 PD 体液和影像学诊断研究进展

目前可用于 PD 的治疗方法多集中于改善症状,并且主要通过增强或模拟黑质纹状体通路多巴胺能神经递质的释放来起到治疗作用^[9-10]。旨在减少或预防神经元损伤、功能障碍和最终不可逆性退化的神经保护方法已成为许多研究的主题,而迄今为止并没发现有效的干预方法^[11]。一个关键问题是多数被招募进入 PD 治疗研究或临床试验的确诊患者已经发生了显著神经变性,而神经保护治疗需要在神经元损伤

的初始即开始应用,待到功能失代偿、修复机制失效、功能障碍和最终坏死凋亡的阶段则干预意义非常有限^[12]。因而,寻找有效的生物标志物用于对 PD 和相关运动障碍病的早期和鉴别诊断,疾病监测或亚型表征分型十分重要。

体液对生物标志物研究具有极大的潜力。目前对 PD 脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)中生物标志物的研究是一大热点。已知 80% 的 CSF 蛋白和其他成分通过外周血的过滤得到,而 20% 来自中枢神经系统的细胞^[13]。这些 20% 脑衍生成分使 CSF 成为中枢神经退行性疾病生物标志物鉴定的极有吸引力的基质。目前研究最多的 CSF 生物标志物是 α -突触核蛋白(α -Syn)。 α -Syn 和路易小体(Lewy bodies, α -Syn 参与其形成)病理性沉积物是 PD 的神经病理学标志。多篇 meta 分析综合既往研究结果指出,PD 相比健康对照组的均值呈显著降低的态势;但因不同个体之间的重叠或差异较大妨碍了 CSF α -Syn 作为个体诊断标记物的使用^[14-16]。

外周静脉血中 PD 标志物的筛选近年来成为新的研究热点。瑞金医院神经内科在对 PD、特发性震颤(essential tremor,ET)以及年龄性别匹配的对照样本进行外周静脉血免疫相关分子进行筛查时发现,淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3,LAG-3)编码蛋白的可溶性剪切段 sLAG-3 在 PD 患者外周血中明显增高,而 ET 和正常人中变化不大^[17]。LAG-3 是一种膜蛋白,与 α -Syn 结合可以介导其内存作用,导致细胞间病理性 α -Syn 的传递,进而引起 PD 的发生和进展^[18];与此同时,炎症以及包括 T 细胞诱导的炎症反应,也是 PD 发病的重要指标,而 sLAG-3 被视为是辅助性 T 细胞活化的重要标志^[19]。因此,PD 患者外周血 sLAG-3 作为潜在生物标志物可用来进行早期 PD 的鉴别诊断。

体液标志物除了可用于临床的辅助诊断,还可用于客观检验运动功能,评估某种治疗的症状改善效果。中科院神经所和瑞金医院神经内科合作研究证实了亨廷顿蛋白相互作用蛋白 2(Huntingtin interacting protein 2,HIP2)表达水平下降作为潜在可用于 PD 辅助诊断的指标,并通过检测在接受太极锻炼干预的 PD 患者外周血 HIP2 表达改变证实了太极训练能够逆转 PD 体液标志物表达水平的异常,从而为太极训练对于 PD 症状改善的作用和程度提供了依据和辅助评估手段^[20]。

此外,随着肠源性学说的兴起,肠道粪便菌群研究也成为当前生物标志物研究的一个热点^[21]。瑞金医院神经内科课题组在小鼠模型中证实,长期给予小鼠鱼藤酮(口服给药)在运动功能障碍和中枢神经系统(central nervous system,CNS)病理学异常发生之前就能够引起胃肠功能障碍和菌群失调;粪便菌群的 16S rRNA 测序显示,鱼藤酮处理的小鼠其菌群失调特征在于细菌多样性的整体减少和微生物群组成的显著变化,特别是厚壁菌门和拟杆菌门,鱼藤酮给药 3 周后厚壁菌门/拟杆菌门比率增加^[22]。基于此,瑞金医院神经内科课题组对 PD 患者粪便菌群的研究亦证实了肠道菌群紊乱存在于 PD 患者并同 PD 临床特征具有密切关系,表明粪便微生物的差异研究能够从另一个角度帮助阐释 PD 的发病机制,并有助于 PD 的诊断和鉴别诊断^[23]。

除体液标志物之外,影像学手段在 PD 鉴别诊断中的应用也十分重要。最具诊断混淆性的疾病是非典型 PD(atypical Parkinsonian disorders,APD),包括进行性核上性麻痹(progres-

sive supranuclear palsy, PSP)、多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA)、皮质基底神经节变性 (corticobasal ganglionic degeneration, CBD) 和路易体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB)。经颅超声检查 (transcranial ultrasound examination, TCS) 是一种非侵入性的影像学检查手段。最近的证据表明, 它不仅有助于诊断 PD, 还有助于将其与多种类型的 APD 区分开来^[24-25]。瑞金医院神经内科对 233 例包括 MSA-P (86 例)、非震颤型 PD (147 例) 的患者在内的 TCS 数据进行评估, 计算黑质 (substantia nigra, SN) 回声强度的强弱大小并进行对比, 结果表明 SN 高回声有助于鉴别 MSA-P 的非震颤型 PD, 敏感度 74.1%, 特异度 61.6%, 阳性预测值为 76.8%^[26]。此外, 间碘苄胍 (123I-MIBG) 心肌显像, 作为描述心脏交感神经支配的最常用的放射性药物, 可以通过评估 PD 患者心脏至纵隔平均计数与非典型帕金森病之间进行有效的鉴别。在 123I-MIBG 显影的基础上, 来自北京协和医院神经内科的课题组验证了 131I-MIBG 作为替代心肌交感神经成像探针在 PD 鉴别诊断中的可行性。研究发现, 与 MSA 或 PSP 和对照组相比, PD 患者的早期和延迟图像的 H/M 比值显著降低 ($P=0.000$)。为了区分 PD 与其他 PD, 早期图像的敏感度和特异度分别为 95% 和 94%, 延迟图像的敏感度和特异度分别为 100% 和 94%^[27]。因此, TCS 和间碘苄胍 MIBG 显像方面的研究有效提高了对 PD 和 APD 的鉴别能力。

3 PD 临床治疗和指南的更新

中国 PD 及相关运动障碍的诊治水平近年来得到不断提升; 在我国首部《中国帕金森病治疗指南》第一至三版^[4, 28, 29]以及《中国帕金森病的诊断标准》(2016 版)^[30]的推出以及不断更新中, PD 患者的治疗正向个体化、精细化的方向迈进, 近年来也不断推出针对不同治疗方法, 不同伴随症状的具体治疗指南及意见, 为患者的疾病和症状的控制做出了积极的贡献, 有效改善我国许多地区存在的 PD 诊疗不合理、不规范的现状^[31]。

3.1 非运动并发症的控制和改善

PD 患者除了常见的震颤和姿势步态障碍等运动症状以外, 神经精神症状、感觉异常、认知障碍、自主神经功能障碍等非运动症状也是困扰多数患者的重要原因。其中, 睡眠障碍是最常见的非运动障碍之一, 影响着全世界 40%~98% 的 PD 患者^[32-33]。为应对和改善帕金森睡眠障碍的认识和治疗水平, 苏州大学附属第二医院神经内科联合全国多家医院帕金森诊疗中心共同推出《帕金森病患者睡眠障碍的管理推荐专家共识》, 填补了国内乃至国际对该并发症指导性管理和应对的空白^[34]。

3.2 临床诊断与治疗现状

瑞金医院神经内科课题组对我国 PD 病死率和临床诊断与治疗情况进行了持续性的跟踪调查, 对连续入组的 157 例 PD 患者进行持续 10 年的随访研究, 结果显示 PD 10 年随访的标化死亡率为 0.87 (0.59~1.25); 呼吸系统疾病是首要致死因素; Cox's 比例风险回归模型 (Cox's proportional hazard modeling) 分析揭示姿势不稳/步态障碍型 (postural instability/gait disorder, PIGD) 和晚发型 PD 患者的远期生存率较低^[35]。除患者角度评估疾病诊疗水平以外, 从诊疗的实施者——临

床医生的角度对 PD 治疗水平改变的判断也同样重要。瑞金医院神经内科依托中华医学会神经内科分会帕金森病学组对 717 位来自全国 30 个不同城市的各级医疗单位的普通全科医师、神经内科医师和运动障碍病诊治专家进行的 PD 诊疗现状调查发现, 不同医师在对不同症状的分析和用药方面存在巨大差异, 说明不同专业背景的临床医师诊断和治疗方法不同; 而在参考或阅读过《中国 PD 治疗指南》(第三版) 并按照指南推荐意见进行诊治之后, 半数以上临床医师反应其个人诊治水平得到明显提高, 说明指南的学习在很大程度上能够帮助和知道各级各科室临床医生对 PD 和相关运动障碍病的认识和理解^[31]。除《中国 PD 治疗指南》以外, 瑞金医院通过对既往临床研究数据的分析和总结, 也相继推出针对影像学诊断的《PD 及相关运动障碍神经影像诊断专家共识》、针对脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 治疗手段的《PD 脑深部电刺激疗法术后程控中国专家共识》等, 进一步改善和提高了 PD 诊断和治疗的水准, 为临床医生的诊治提供了重要的参考依据^[36-37]。

4 展望: 人工智能技术和 PD

人工智能 (artificial intelligence, AI) 技术当前已经在各种疾病的诊断和治疗应用中获得蓬勃的发展, 并几乎渗透到各个医疗领域。随着语音识别、图像识别、智能导航以及大数据资源的综合管理和调配, 人工智能在提高医疗诊断准确率和效率、患者自诊比例、疾病早期筛查、新药研发效率中具有重要意义。在 PD 的诊治中, AI 主要体现在针对性地开发在线诊断 AI 软件, 研发针对康复锻炼的 AI 可穿戴设备, 以及对进行患者远程监测的技术也具有独特的作用^[38-40]。DBS 对 PD 的治疗具有良好的效果, 但是传统上所有患者开机后 3~6 个月可能需要数次程控以优化刺激参数、电极触点并进行药物的调整以达到最佳和稳定的治疗状态^[41]。DBS 远程程控技术的使用大大简化了 PD 患者就诊和随访成本, 已经在包括瑞金医院在内的多家国内三甲医院开展, 形成了交叉学科之间的优势互补、合作共赢。相信不久的将来, AI 技术一定会在 PD 的临床诊治中发挥重要的角色, 为临床医师和患者带来帮助。

参 考 文 献

- [1] Zou YM, Liu J, Tian ZY, et al. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in the People's Republic of China[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 1467-1472.
- [2] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. Lancet, 2005, 365(9459): 595-597.
- [3] Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic — a call to action[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(1): 9-10.
- [4] 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.
- [5] Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(4):

355–363.

- [6] Verstraeten A, Theuns J, Van Broeckhoven C. Progress in unravelling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era[J]. *Trends Genet*, 2015, 31(3): 140–149.
- [7] Kun-Rodrigues C, Ganos C, Guerreiro R, et al. A systematic screening to identify de novo mutations causing sporadic early-onset Parkinson's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(23): 6711–6720.
- [8] Guo JF, Zhang L, Li K, et al. Coding mutations in NUS1 contribute to Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(45): 11567–11572.
- [9] Dong J, Cui Y, Li S, et al. Current pharmaceutical treatments and alternative therapies of Parkinson's disease[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2016, 14(4): 339–355.
- [10] Sarkar S, Raymick J, Imam S. Neuroprotective and therapeutic strategies against Parkinson's disease: recent perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 904.
- [11] Francardo V, Schmitz Y, Sulzer D, et al. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2017, 298(Pt B): 137–147.
- [12] Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT, et al. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives[J]. *Lancet*, 2014, 384(9942): 545–555.
- [13] Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2003, 21(3–4): 79–96.
- [14] Eusebi P, Giannandrea D, Biscetti L, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(10): 1389–1400.
- [15] Gao L, Tang H, Nie K, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(9): 645–654.
- [16] Zhou B, Wen M, Yu WF, et al. The diagnostic and differential diagnosis utility of cerebrospinal fluid alpha-synuclein levels in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Parkinsons Dis*, 2015, 2015: 567386.
- [17] Cui SS, Du JJ, Liu SH, et al. Serum soluble lymphocyte activation gene-3 as a diagnostic biomarker in Parkinson's disease: a pilot multi-center study[J]. *Mov Disord*, 2018, 34(1): 138–141.
- [18] Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3[J]. *Science*, 2016, 353(6307): aah3374.
- [19] Triebel F. LAG-3: a regulator of T-cell and DC responses and its use in therapeutic vaccination[J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(12): 619–622.
- [20] Su J, Huang P, Qin M, et al. Reduction of HIP2 expression causes motor function impairment and increased vulnerability to dopaminergic degeneration in Parkinson's disease models[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1020.
- [21] Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37): 10609–10620.
- [22] Yang X, Qian Y, Xu S, et al. Longitudinal analysis of fecal microbiome and pathologic processes in a rotenone induced mice model of Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 441.
- [23] Qian Y, Yang X, Xu S, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 194–202.
- [24] Bouwmans AE, Vlaar AM, Surlis K, et al. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2010, 90: 121–146.
- [25] Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, et al. Hyper-echogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 42: 1–11.
- [26] Zhou HY, Huang P, Sun Q, et al. The role of substantia nigra sonography in the differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 15.
- [27] Xu D, Zhu W, Huo L, et al. Validation of Iodine-131-meta-iodobenzylguanidine cardiac scintigraphy in Parkinsonism: a preliminary study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 50: 69–73.
- [28] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428–433.
- [29] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(6): 409–412.
- [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.
- [31] Wang G, Cui HL, Liu J, et al. Current approaches for the management of Parkinson's disease in Chinese hospitals: a cross-sectional survey[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 122.
- [32] Albers JA, Chand P, Anch AM. Multifactorial sleep disturbance in Parkinson's disease[J]. *Sleep Med*, 2017, 35: 41–48.
- [33] Dulovic M, Vos M. Sleep dysfunction in Parkinson's disease: novel molecular mechanism and implications for therapy[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(10): 1558–1559.
- [34] Liu CF, Wang T, Zhan SQ, et al. Management recommendations on sleep disturbance of patients with Parkinson's disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(24): 2976–2985.
- [35] Zhang Y, Wang C, Wang Y, et al. Mortality from Parkinson's disease in China: findings from a ten-year follow up study in Shanghai[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 55: 75–80.
- [36] 崔海伦, 张一帆, 管晓军, 等. 帕金森病及相关运动障碍的神经影像学诊断专家共识[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(4): 403–408.
- [37] 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与运动障碍学组, 中国医师协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会, 等. 帕金森病脑深部电刺激疗法术后程控中国专家共识[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(12): 1192–1198.
- [38] Hansen C, Sanchez-Ferro A, Maetzler W. How mobile health technology and electronic health records will change care of patients with Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(S1): 41–45.
- [39] Kubota KJ, Chen JA, Little MA. Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: concepts, promises, pitfalls, and futures[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(9): 1314–1326.
- [40] van Uem JM, Isaacs T, Lewin A, et al. A viewpoint on wearable technology-enabled measurement of wellbeing and health-related quality of life in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6(2): 279–287.
- [41] Wagle SA, Zeilman P, Fernandez H, et al. DBS programming: an evolving approach for patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2017, 2017: 8492619.

(责任编辑: 冉明会)