

初诊未服药帕金森病患者的抑郁特点及危险因素分析

华平 李丽 张洪燕 姚燕 于翠玉 刘卫国

210029 南京医科大学附属脑科医院神经内科(华平、李丽、姚燕、于翠玉、刘卫国), 早期干预科(张洪燕)

通信作者: 刘卫国, Email: liuweiguo1111@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.10.005

【摘要】目的 探讨初诊未服药的帕金森病(PD)患者抑郁的临床特征及危险因素。**方法** 回顾性收集2010年10月至2019年12月在南京医科大学附属脑科医院神经内科运动障碍门诊初诊未服药的218例PD患者(PD组)和171名年龄、性别相匹配的健康对照者(对照组)的资料。采用统一PD评定量表(UPDRS)第Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ部分评估PD患者的运动症状,采用PD睡眠量表(PDSS)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和非运动症状问卷(NMSQ)评估PD患者的非运动症状。采用24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估受试者的抑郁、焦虑程度。比较PD组和对照组抑郁发作的发病率、临床资料的差异,比较帕金森病抑郁(dPD)和非帕金森病抑郁(n-dPD)患者临床症状的差异。采用多因素Logistic回归分析初诊未服药PD患者抑郁的危险因素。**结果** PD组HAMD-24评分为8.0(4.0, 13.0)分, dPD的发病率为12.4%(27/218),其中轻度、中度和重度抑郁患者分别为5例、18例和4例。对照组HAMD-24评分2.0(0, 2.0)分,抑郁发作的发病率为6.4%(11/171),其中轻度、中度和重度抑郁患者分别为5名、5名和1名。两组抑郁程度和抑郁发病率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。dPD组患者的HAMD-24总分及各因子评分、HAMA评分、NMSQ评分高于n-dPD组,运动分期为早期、姿势异常步态不稳(PIGD)亚型的患者比例高于n-dPD组,UPDRS-Ⅱ评分和PDSS评分低于n-dPD组($P < 0.05$)。HAMA评分高($OR=1.167, 95\%CI=1.077 \sim 1.265$)、NMSQ评分高($OR=1.235, 95\%CI=1.052 \sim 1.449$)和PIGD运动障碍亚型($OR=2.024, 95\%CI=1.053 \sim 3.891$)是PD患者发生抑郁的危险因素($P < 0.05$),PDSS评分高($OR=0.971, 95\%CI=0.945 \sim 0.997$)是PD患者发生抑郁的保护因素($P < 0.05$)。**结论** 初诊未服药PD患者的抑郁程度以中度抑郁为主,焦虑、非运动症状多、睡眠质量差和PIGD型PD患者更易患抑郁。

【关键词】 帕金森病; 初诊未服药; 抑郁; 危险因素

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1310302)

Clinical characteristics and risk factors of depression in newly diagnosed untreated patients with Parkinson disease

Hua Ping, Li Li, Zhang Hongyan, Yao Yan, Yu Cuiyu, Liu Weiguo

Department of Neurology, Affiliated Nanjing Brain Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Hua P, Li L, Yao Y, Yu CY, Liu WG); Department of Early Intervention, Affiliated Nanjing Brain Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Zhang HY)

Corresponding author: Liu Weiguo, Email: liuweiguo1111@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features and risk factors of depression in newly diagnosed untreated people with Parkinson disease (PD). **Methods** The data of a total of 218 newly diagnosed untreated PD patients in dyskinesia outpatient of Neurology Department of Affiliated Nanjing Brain Hospital, Nanjing Medical University from October 2010 to December 2019 and 171 age- and gender-matched healthy controls were retrospectively collected. The Unified PD Rating Scale (UPDRS) Part II, III and V were used to examine the motor symptoms of PD patients. The PD Sleep Scale (PDSS), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and Non-Motor Symptom Quest (NMSQ) were used to assess non-motor symptoms in PD patients. The degree of depression and anxiety in PD group and control group were evaluated using the 24-item Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA). The

incidence rate and clinical data were compared between the PD and control groups. The clinical symptoms of PD patients with depression (dPD) and those without depression (n-dPD) were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of depression in newly diagnosed and untreated PD patients. **Results** The HAMD score of PD group was 8.0 (4.0, 13.0), and the incidence of dPD was 12.4% (27/218), with 5 cases of mild depression, 18 cases of moderate depression, and 4 cases of severe depression. The HAMD score of control group was 2.0 (0, 2.0), and the rate of depressive episode was 6.4% (11/171), with 5 cases of mild depression, 5 cases of moderate depression, and 1 case of severe depression. The differences in severity and incidence rate of depression between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The total score of HAMD-24 and each factor score, HAMA score and NMSQ score in dPD group were higher than those in n-dPD group. The proportion of patients in early stage, with aberrant posture instability and gait difficulty (PIGD) subtype in dPD group was higher than that in n-dPD group. The scores of UPDRS-Part II and PDSS in dPD group were lower than those in n-dPD group ($P < 0.05$). High HAMA score ($OR=1.167$, $95\%CI=1.077-1.265$), high NMSQ score ($OR=1.235$, $95\%CI=1.052-1.449$), and PIGD subtype ($OR=2.024$, $95\%CI=1.053-3.891$) were the risk factors of dPD. High PDSS score was the protective factor of dPD ($OR=0.971$, $95\%CI=0.945-0.997$) ($P < 0.05$). **Conclusions** The depression of newly diagnosed PD patients was mainly moderate depression. PD patients with anxiety, more non-motor symptoms, poor sleep quality and PIGD subtype were more likely to suffer from depression.

【Key words】 Parkinson disease; Newly diagnosed untreated; Depression; Risk factors

Fund program: National Key Research and Development Program (2017YFC1310302)

抑郁是PD常见的非运动症状,伴有抑郁的PD患者的运动障碍和其他非运动症状更严重,且对患者生活质量的影响超过运动症状^[1]。但是临床上对帕金森病抑郁(depression in Parkinson disease, dPD)的治疗率只有20%~30%^[2],因此应提高对dPD的早期识别和有效治疗。既往研究使用量表评分来诊断dPD,但因量表的类型和阈值不同,研究之间的异质性较大,既往报道的dPD发病率为2.7%~90%^[3]。荟萃分析发现,仅通过量表筛选的研究报道约35%的患者存在显著的抑郁症状,而量表结合DSM诊断标准的研究报道dPD的发病率为19%,这可能是由于抑郁症状与PD症状有重叠,仅根据量表评分可能导致过度诊断^[3]。因此,神经内科医生不能仅根据HAMD评分来判断有抑郁症状的PD患者是否需要药物治疗。2013年,我国制订了dPD的诊断标准^[4],但基于该诊断标准的相关研究较少。虽然国内外关于dPD的研究较多,但对药物和病程等混杂因素的控制尚不严格,针对初诊未服药PD患者抑郁的调查较少^[5-6]。根据新的诊断标准,本研究调查初诊未服药的PD患者抑郁障碍的发病率和临床特征,并分析其危险因素,以期帮助提高临床诊治水平。

一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性收集2010年10月至2019年12月在南京医科大学附属脑科医院神经内科运动障碍门诊和病房初次就诊的原发性PD患者(纳入PD组)及健康体检者(纳入对照组)资料。

PD组纳入标准: (1) 年龄30~90岁; (2) 符合2006年版我国PD诊断标准^[7]; (3) 未服用抗PD药物、

抗抑郁药物和抗焦虑药物; (4) 签署知情同意书,能够配合完成量表评估。排除标准: (1) 有癫痫、脑血管病、脑外伤及脑部手术史; (2) 合并恶性肿瘤,心、肝、肾等严重系统性疾病; (3) 有其他精神疾病史或酒精依赖史; (4) 根据MMSE评分有明显认知障碍,文盲 < 17 分,小学 < 20 分,初中及以上 < 24 分。

对照组纳入标准: (1) 年龄30~90岁; (2) 签署知情同意书,能配合完成量表调查。排除标准: (1) 有中枢神经系统疾病、严重躯体疾病、其他精神疾病史或酒精依赖史; (2) 有抗抑郁和焦虑药物服用史; (3) 根据MMSE评分有明显认知障碍。

本研究已获得南京医科大学附属脑科医院医学伦理委员会审批(批件号: 2017-KY053-02)。

2. 抑郁、焦虑的诊断和评估: 由2名神经内科医生和1名精神科医生共同诊断。将符合2013年中国dPD诊断标准^[4]的PD患者纳入dPD组,将不符合标准的患者纳入非dPD(non-depression in PD, n-dPD)组。采用DSM-IV诊断对照组的抑郁发作情况^[8]。采用HAMD-24和HAMA评估研究对象的抑郁和焦虑程度。HAMD-24评分 < 8 分为无抑郁, $8 \sim 19$ 分为轻度抑郁, $20 \sim 34$ 分为中度抑郁, ≥ 35 分为重度抑郁^[9]。HAMD-24共有7个因子: (1) 焦虑/躯体化, 包含精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠道症状、疑病、自知力5项; (2) 体重减轻; (3) 精神障碍, 包含自罪感、自杀、激越、人格解体和现实解体、偏执症状、强迫症状6项; (4) 日夜变化; (5) 迟缓症状, 包含抑郁情绪、工作和兴趣、阻滞、性症状4项; (6) 睡眠障碍, 包含入睡困难、睡眠不深、早醒3项; (7) 绝望感, 包含能力减退

感、绝望感、自卑感3项。

3. PD运动症状的评估:采用统一PD评定量表(Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS)第II、III、V部分评估运动症状。其中,第II部分为日常生活能力评分;第III部分为运动能力评分,根据细项评分,进一步分为震颤为主型(tremor dominate, TD)、中间型、姿势不稳和步态异常(postural instability and gait disorder, PIGD)3种运动障碍亚型^[10];第V部分为Hohen-Yahr(H-Y)分级,将疾病严重程度划分为1~5级,1~2级为早期PD患者,2.5~5级为中晚期PD患者。

4. PD非运动症状的评估:采用PD睡眠量表(Parkinson Disease Sleep Scale, PDSS)^[11]、MoCA^[12]和非运动症状问卷(Non-Motor Symptoms Quest, NMSQ)^[13]评估PD患者的其他非运动症状。PDSS总分为150分,分数越高,睡眠越好。对于受教育年限不足12年者,MoCA评分加1分校正,得分<26分为认知障碍。NMSQ包含30个项目,每个项目分“是”和“否”2个选项,答“是”计1分,总分30分,分数越高,非运动症状越多。

5. 统计学方法:采用SPSS 18.0软件进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验进行正态性检验,符合和接近正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用t检验;偏态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述,组

间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用频数、百分数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析初诊未服药PD患者抑郁的危险因素。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

二、结果

1. PD组和对照组一般及临床资料比较:有255例初诊未服药PD患者,剔除37例临床资料不全的患者,共入组218例PD患者,年龄35~87(61.5±10.4)岁。共纳入171名健康体检者,年龄49~90(62.4±9.4)岁。两组年龄、性别、受教育年限、职业类型、家庭居住地和MoCA评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组抑郁发作的发病率、抑郁程度、HAMA和HAMD-24评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2. dPD组与n-dPD组患者一般及临床资料比较:两组患者HAMA评分、HAMD-24总分及各因子评分、运动分期、运动障碍亚型、UPDRS-II评分、PDSS评分、NMSQ评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。比较dPD组患者和对照组抑郁发作受试者的HAMD-24评分,结果显示dPD组患者的精神障碍因子评分高于对照组抑郁发作受试者,差异有统计学意义($Z=-3.571, P<0.001$);总分和其他因子评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3. 不同亚型PD患者的HAMD-24评分比较:晚发型PD患者的HAMD-24总分高于早发型PD患者

表1 PD组与对照组一般资料及临床资料比较

项目	PD组(n=218)	对照组(n=171)	t/ χ^2 /Z值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.5 ± 10.4	62.4 ± 9.4	-0.916	0.361
男性[例(%)]	114(52.3)	90(52.6)	0.004	0.514
受教育年限[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.0(2.0, 15.0)	9.0(3.0, 12.0)	-2.064	0.268
职业类型[例(%)]				
体力劳动	99(45.4)	81(47.4)	0.532	0.903
脑力劳动	119(54.6)	90(52.6)		
家庭居住地[例(%)]				
城市	182(83.5)	139(81.3)	0.618	0.308
农村	36(16.5)	32(18.7)		
HAMD-24评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.0(4.0, 13.0)	2.0(0, 2.0)	-8.911	<0.001
抑郁程度[例(%)]				
无抑郁	105(48.2)	138(80.7)	3.185	<0.001
轻度抑郁	91(41.7)	27(15.8)		
中度抑郁	18(8.3)	5(2.9)		
重度抑郁	4(1.8)	1(0.6)		
抑郁发作[例(%)]	27(12.4)	11(6.4)	3.842	0.035
HAMA评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.0(3.0, 11.0)	3.0(1.0, 8.0)	-5.469	<0.001
MoCA评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	24.0(20.0, 27.0)	25.0(20.0, 30.0)	-1.462	0.169

注: PD 帕金森病; HAMD-24 24项汉密尔顿抑郁量表; HAMA 汉密尔顿焦虑量表; MoCA 蒙特利尔认知评估量表

表2 dPD和n-dPD组患者一般及临床资料比较

项目	dPD组(n=27)	n-dPD组(n=191)	t/Z/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.3 \pm 7.0	61.4 \pm 10.8	-0.927	0.354
男性[例(%)]	11(40.7)	103(53.9)	1.649	0.199
受教育年限[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	9.0(2.0, 15.0)	9.0(6.0, 12.0)	-1.099	0.134
职业类型[例(%)]				
体力劳动	11(40.7)	71(37.2)		
脑力劳动	16(59.3)	120(62.8)	0.664	0.415
家庭居住地[例(%)]				
城市	20(74.1)	158(82.7)		
农村	7(25.9)	33(17.3)	1.201	0.273
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.3 \pm 7.6	58.6 \pm 10.9	-0.313	0.754
发病类型[例(%)]				
早发型(≤ 50 岁)	3(11.1)	38(19.9)		
晚发型(> 50 岁)	24(88.9)	153(80.1)	1.195	0.274
病程[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.0(1.0, 4.0)	2.0(1.0, 3.0)	-0.067	0.947
起病侧[例(%)]				
右侧	16(59.3)	108(56.5)		
左侧	11(40.7)	83(43.5)	0.071	0.790
MoCA评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	24.0(20.0, 27.0)	24.0(20.0, 27.0)	-1.290	0.197
HAMA评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	17.0(12.0, 20.0)	5.0(3.0, 9.0)	-7.144	<0.001
HAMD-24总分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	23.0(20.0, 27.0)	7.0(4.0, 11.0)	-8.418	<0.001
焦虑/躯体化因子评分	6.0(4.0, 8.0)	2.0(1.0, 3.0)	-7.838	<0.001
精神障碍因子评分	4.0(3.0, 5.0)	1.0(0, 2.0)	-7.500	<0.001
迟缓症状因子评分	5.0(4.0, 6.0)	1.0(0, 3.0)	-7.303	<0.001
睡眠障碍因子评分	3.0(2.0, 5.0)	1.0(0, 2.0)	-6.195	<0.001
绝望感因子评分	4.0(3.0, 6.0)	1.0(1.0, 2.0)	-6.385	<0.001
体重减轻因子评分	1.0(0, 2.0)	0(0, 0)	-4.648	<0.001
日夜变化因子评分	0(0, 1.0)	0(0, 0)	-3.518	<0.001
H-Y分级[级, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.0(1.0, 2.5)	1.5(1.0, 2.0)	-1.933	0.053
运动分期[例(%)]				
早期	23(85.2)	183(95.8)		
中晚期	4(14.8)	8(4.2)	5.135	0.023
UPDRS-III评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	24.0(14.0, 37.0)	20.0(14.0, 28.0)	-1.412	0.125
运动障碍亚型[例(%)]				
TD	9(33.3)	107(56.0)		
中间型	5(18.5)	15(7.9)	6.130	0.047
PIGD	13(48.2)	69(36.1)		
UPDRS-II评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.0(5.5, 18.0)	9.0(5.0, 13.0)	-2.066	0.039
PDSS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	97.0(87.0, 119.0)	132.0(116.0, 142.0)	-5.700	<0.001
NMSQ评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	13.5(11.5, 16.5)	7.0(5.0, 10.0)	-5.847	<0.001

注: dPD 帕金森病抑郁; n-dPD 帕金森病不伴抑郁; MoCA 蒙特利尔认知评估量表; HAMA 汉密尔顿焦虑量表; HAMD-24 24项汉密尔顿抑郁量表; H-Y Hohen-Yahr分级; UPDRS 统一帕金森病评定量表; TD 震颤为主型; PIGD 姿势不稳和步态异常; PDSS 帕金森病睡眠量表; NMSQ 非运动症状问卷

[8.0(5.0, 13.0)分比6.0(3.5, 10.0)分], 差异有统计学意义($Z=-1.981, P=0.048$); PIGD型患者HAMD-24总分高于TD型[9.0(5.0, 13.5)分比7.0(4.0, 12.0)分], 差异有统计学意义($Z=-1.934, P=0.043$)。

4. PD患者抑郁发生危险因素的多因素 Logistic 回归分析: 对各变量进行单因素 Logistic 回归分析

(均校正年龄、性别), 然后将 $P < 0.2$ 的因素纳入多因素 Logistic 回归方程, 采用逐步向前法。运动障碍亚型的赋值为TD=1, 中间型=2, PIGD=3, 以TD为参照。结果显示, HAMA评分高、NMSQ评分高、PDSS评分低和运动障碍亚型为PD患者发生dPD的影响因素($P < 0.05$), 见表3。

表3 PD患者发生dPD危险因素的多因素Logistic回归分析

变量	偏回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
HAMA评分	0.155	0.041	14.272	<0.001	1.167	1.077 ~ 1.265
NMSQ评分	0.211	0.082	6.664	0.011	1.235	1.052 ~ 1.449
PDSS评分	-0.030	0.014	4.620	0.032	0.971	0.945 ~ 0.997
PIGD(以TD为参照)	0.705	0.333	4.475	0.034	2.024	1.053 ~ 3.891

注: PD 帕金森病; dPD 帕金森病抑郁; HAMA 汉密尔顿焦虑量表; NMSQ 非运动症状问卷; PDSS 帕金森睡眠量表; PIGD 姿势不稳和步态异常; TD 震颤为主型; 本表只展示有统计学意义的数据

讨论 本研究以初诊未服药的PD患者作为研究对象,其中94.5%(206/218)的患者处于H-Y分级的早期。根据中国dPD诊断标准对患者进行筛查,得出PD患者中dPD的发病率为12.4%(27/218)。既往研究多以HAMD ≥ 8 分作为诊断dPD的标准,而本研究中HAMD评分 ≥ 8 分的患者占51.8%(113/218),高于根据dPD诊断标准统计的发病率。国际运动障碍协会曾推荐以HAMD-17评分 ≥ 13 分作为诊断dPD的阈值^[14], Cui等^[15]以此作为诊断标准调查得出dPD的发病率为11.17%,与本研究结果一致。本研究比较了PD组和对照组抑郁发作受试者之间的HAMD-24评分发现,dPD组的HAMD-24中的精神障碍因子评分高于对照组中的抑郁发作受试者,差异有统计学意义。这可能与部分PD患者在初诊时就已出现额叶损害、轻微的视幻觉和冲动控制障碍有关^[16-18],但该结果仍需在大量病例对照研究中进行验证。

本研究结果显示疾病分期和日常生活能力与dPD的发生相关,PIGD亚型是dPD的危险因素^[9, 15, 19]。运动障碍和抑郁的发生相关可能是由于两者具有共同的病理生理基础^[20]:黑质致密部同时参与运动控制环路和动机处理环路的构成,在PD早期,黑质致密部的多巴胺能神经元丢失引起上述两个环路中多巴胺、去甲肾上腺素和5-HT水平降低,从而出现运动障碍和抑郁症状。Pasquini等^[21]通过¹²³I-FP-CIT SPECT-多巴转运体检测技术发现,PD患者在病程早期出现双侧尾状核受累是其未来4年内出现抑郁、认知障碍和步态障碍的危险因素,推测尾状核是调控情绪、认知和运动功能的共同脑区。此外,相关研究表明胆碱能系统也参与了PD患者步态和平衡的调节^[22],而三环类抗抑郁药可以通过抗胆碱能作用改善dPD的症状。因此,胆碱能系统的功能异常可能是PIGD患者具有dPD易感性的病理基础。临床上,对于PIGD患者,除了积极的步态和平衡训练外,还应注意筛查他们的抑郁和焦虑症状。

本研究结果显示,HAMA评分高、NMSQ评分高和PDSS评分低也是dPD的危险因素,与既往研究一致^[9, 15]。Landau等^[23]通过潜在转换分析模型将PD患者分为高度焦虑+抑郁、中度焦虑+抑郁、焦虑、心理健康4个临床亚型,表明PD患者常同时存在焦虑和抑郁症状,应同时评估两种症状,必要时联合治疗。睡眠障碍是抑郁障碍的危险因素可能与两者有共同的神经递质改变有关,例如5-HT、乙酰胆碱和去甲肾上腺素的变化^[24]。对有快动眼期睡眠行为障碍的抑郁症患者进行经颅超声检查发现,这类患者表现为脑干5-HT能中缝核低回声^[25],而dPD患者也表现为脑干中缝核低回声^[26]。因此推测,脑干中缝核功能障碍可能是PD患者出现睡眠障碍和dPD的共同病理基础。

综上所述,未经治疗的初诊PD患者的dPD发病率为12.4%。有焦虑障碍、睡眠质量差、非运动症状多和PIGD运动障碍亚型的患者易患dPD,应针对这些症状进行早期干预。本研究的不足之处在于本研究为回顾性研究,需要进一步随访观察,以观察不同患者抑郁等临床症状的转归,深入研究其影响因素和发病机制。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究方案设计为华平、刘卫国,专业知识指导为张洪燕、刘卫国,数据整理为李丽、姚燕、于翠玉,论文撰写、统计分析为华平,论文修改为刘卫国,审校为姚燕、于翠玉

参 考 文 献

- [1] Su W, Liu H, Jiang Y, et al. Correlation between depression and quality of life in patients with Parkinson's disease[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 202: 106523. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106523.
- [2] 蒋岩岩, 苏闻. 帕金森病抑郁的治疗新进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(1): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.007.
- [3] Jiang YY, Su W. New progress in the treatment of depression in Parkinson disease[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2019, 19(1): 25-28.
- [4] 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, quiz 313. DOI: 10.1002/mds.21803.
- [4] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(1): 56-60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.01.015.
- [5] Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(7): 919-927. DOI: 10.1002/mds.26170.
- [6] Honsey BN, Erickson LO, Wyman-Chick KA. Neuropsychological test performances and depression in early-stage de novo Parkinson's disease[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2021, 36(1): 112-116. DOI: 10.1093/arclin/acz067.
- [7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2006.06.024.
- [8] Starkstein S, Dragovic M, Jorge R, et al. Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(12): 2239-2245. DOI: 10.1002/mds.23836.
- [9] Lian TH, Guo P, Zuo LJ, et al. An investigation on the clinical features and neurochemical changes in Parkinson's disease with depression[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 723. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00723.
- [10] Ren J, Hua P, Li Y, et al. Comparison of three motor subtype classifications in de novo Parkinson's disease patients[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 601225. DOI: 10.3389/fneur.2020.601225.
- [11] Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(6): 629-635. DOI: 10.1136/jnnp.73.6.629.
- [12] Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 73(21): 1738-1745. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47.
- [13] 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. DOI: 10.1002/mds.21596.
- [14] Martinez-Martin P, Leentjens AF, de Pedro-Cuesta J, et al. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(3): 270-279. DOI: 10.1002/mds.26522.
- [15] Cui SS, Du JJ, Fu R, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease[J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1): 270. DOI: 10.1186/s12877-017-0666-2.
- [16] Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, et al. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 1999, 246(9): 783-788. DOI: 10.1007/s004150050455.
- [17] Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, et al. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(1): 45-52. DOI: 10.1002/mds.26432.
- [18] Weintraub D, Papay K, Siderowf A. Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a case-control study[J]. *Neurology*, 2013, 80(2): 176-180. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b915c.
- [19] Pankratz N, Marder KS, Halter CA, et al. Clinical correlates of depressive symptoms in familial Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2216-2223. DOI: 10.1002/mds.22285.
- [20] Borgonovo J, Allende-Castro C, Laliena A, et al. Changes in neural circuitry associated with depression at pre-clinical, pre-motor and early motor phases of Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 35: 17-24. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.009.
- [21] Pasquini J, Durcan R, Wiblin L, et al. Clinical implications of early caudate dysfunction in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(10): 1098-1104. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320157.
- [22] Morris R, Martini DN, Madhyastha T, et al. Overview of the cholinergic contribution to gait, balance and falls in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 63: 20-30. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.017.
- [23] Landau S, Harris V, Burn DJ, et al. Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis[J]. *Psychol Med*, 2016, 46(3): 657-667. DOI: 10.1017/s0033291715002196.
- [24] Sanjari Moghaddam H, Zare-Shahabadi A, Rahmani F, et al. Neurotransmission systems in Parkinson's disease[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(5): 509-536. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0068.
- [25] Vilas D, Iranzo A, Pont-Sunyer C, et al. Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression[J]. *J Neurol*, 2015, 262(7): 1665-1672. DOI: 10.1007/s00415-015-7745-0.
- [26] Bor-Seng-Shu E, Paschoal FM, Almeida KJ, et al. Transcranial brain sonography for Parkinsonian syndromes[J]. *J Neurosurg Sci*, 2019, 63(4): 441-449. DOI: 10.23736/s0390-5616.19.04696-4.

(收稿日期: 2022-03-28)

(本文编辑: 赵金鑫)