

帕金森病自主神经功能障碍研究进展

张哲 陈生弟

【摘要】 帕金森病是好发于中老年人的神经变性病,自主神经功能障碍是其常见临床症状,严重影响患者生活质量。对帕金森病自主神经功能障碍的流行病学、临床表现、治疗原则及其在早期诊断与鉴别诊断中的意义进行论述,有助于疾病的早期诊断与综合管理。

【关键词】 帕金森病; 自主神经系统; 综述

Research progress of autonomic dysfunction in Parkinson's disease

ZHANG Zhe, CHEN Sheng-di

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chensd@rjh.com.cn)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease in the middle-aged and the elderly. Symptoms of autonomic dysfunction are frequently seen in PD patients, severely affecting the quality of life. This review summarizes research progress on the epidemiology, clinical manifestations, treatment principle, and the significance in early diagnosis and differential diagnosis of autonomic dysfunction in PD patients which helps to the early diagnosis and comprehensive management of PD.

【Key words】 Parkinson disease; Autonomic nervous system; Review

Conflicts of interest: none declared

帕金森病(PD)是好发于中老年人的神经变性病,患病率仅次于阿尔茨海默病(AD)^[1],除了静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势和步态障碍等典型的运动症状外,常伴有多种非运动症状(NMS),如嗅觉减退、睡眠障碍、淡漠、焦虑、抑郁、认知功能障碍或自主神经功能障碍^[2],其中以自主神经功能障碍表现最为严重,不仅影响患者生活质量,亦给照料者和卫生经济系统造成巨大负担^[3]。自主神经功能障碍(除外性功能障碍)相较运动症状对帕金森病患者生活质量的总体影响更为显著^[4]。

自主神经系统由交感去甲肾上腺素能系统(SNS)、交感胆碱能系统(SCS)、交感肾上腺髓质系统(SAS)、副交感系统(PNS)和肠道神经系统(ENS)组成^[5]。其中,交感去甲肾上腺素能系统主要参与血液循环的调节,包括对血管和心脏功能的调节,

其功能障碍表现为体位变化时或饱餐后头晕、直立性低血压(OH)、体位变化后颈肩部疼痛、瞳孔调节能力减弱等;交感胆碱能系统主要参与体温调节性出汗、情绪性出汗等生理过程,其功能障碍表现为出汗异常增多或减少;交感肾上腺髓质系统主要参与应激反应的调控,包括对血压、心率、血糖、情绪等多个环节的调控,由于该系统部分功能可以被其他调节系统所替代,故单纯交感肾上腺髓质系统功能障碍较少引起临床症状;副交感系统主要参与饮食、排泄和能量代谢等生理过程,而肠道神经系统是消化系统的内在神经系统,参与调控消化、吸收等环节,若此两系统功能障碍可出现口干、眼干、瞳孔散大和对光反射减弱、便秘、尿潴留、勃起功能障碍等症。心血管系统、消化系统、泌尿系统、性功能和热调节功能障碍等是帕金森病患者较常见的自主神经功能障碍^[2]。本文拟对帕金森病自主神经功能障碍的流行病学、临床表现、治疗原则及其在疾病早期诊断与鉴别诊断中的意义进行综述。

一、流行病学

直立性低血压及其相关症状是帕金森病患者

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.05.012

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科
上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者: 陈生弟, Email: chensd@rjh.com.cn

最为常见的心血管系统自主神经功能障碍。Senard等^[6]于1997年率先开展帕金森病直立性低血压的流行病学研究,该团队共测量91例帕金森病患者由平卧位(15分钟)转换为直立位(10分钟)时的血压,并记录此时出现的头晕、姿势不稳、眩晕、视力模糊、晕厥、无力感、听力下降等8项症状,经统计显示,帕金森病患者直立性低血压患病率为58.24%(53/91),其中19.78%(18/91)患者可出现与直立性低血压相关的症状。Jost和Augustis^[7]测量106例帕金森病患者平卧位和直立位血压,发现收缩压下降程度与帕金森病病程并无关联性。另一项纳入25项临床研究计5070例帕金森病患者的Meta分析估算的帕金森病直立性低血压患病率约30.1%^[8],若以帕金森病非运动症状问卷(NMSQuest)作为判断标准,系统综述显示,中国帕金森病患者直立性低血压的患病率为16.5%~45.5%^[9]。

帕金森病消化系统自主神经功能障碍主要表现为体重下降、流涎、吞咽困难、胃排空障碍、排便障碍等。根据近年公布的流行病学调查资料:52%的帕金森病患者病程中出现体重下降,且逾22%体重下降超过12.80 kg^[10],患病率约48.6%^[11];以帕金森病预后量表-自主神经功能部分(SCOPA-AUT)评价帕金森病患者自主神经功能障碍患病率,流涎约占73.10%(307/420),且随着疾病进展其比例可增至88.10%(370/420)^[12],即使在新诊断尚未治疗的病例中,流涎比例亦高达42%^[13];另有30%~82%的帕金森病患者主诉有吞咽困难^[14],改良吞钡试验(MBSS)阳性率高达75%~97%^[15];采用进食不同同位素标记食物的方法,评价80例帕金森病患者(固体食物40例、液体食物40例)胃排空障碍患病率,提示固体食物胃排空障碍患病率为87.50%(35/40)、液体食物37.50%(15/40)^[16];小肠细菌过度增殖亦是帕金森病患者常见的消化系统自主神经功能障碍之一,其患病率约为30.2%^[17]。关于帕金森病患者便秘的患病率各项研究结果不尽一致,以SCOPA-AUT量表为依据,患者主诉便秘的比例高达80%^[12],而符合罗马标准(Rome Criterion)的便秘占59%,约38.4%患者应用轻泻药^[18]。根据NMSQuest问卷,中国帕金森病患者吞咽困难、便秘患病率分别为20.4%~32.9%、55.3%~70.0%^[9]。

另外,有38%~71%的帕金森病患者存在下尿路症状^[19],表现为刺激症状和阻塞症状,逼尿肌高反应性发生率达45%~100%,尿流变细、排尿困难、

膀胱排空障碍等阻塞症状发生率为27%^[14]。根据NMSQuest问卷,中国帕金森病患者尿频和夜尿增多发生率分别为29.9%~54.9%和30.4%~86.6%^[9]。

无论男性还是女性帕金森病患者,性功能障碍患病率均较高。男性患者勃起功能障碍、性欲下降等发生率高达80%;女性患者性欲下降发生率高达84%,高潮困难发生率达75%^[20]。目前尚缺乏针对中国帕金森病患者性功能障碍的系统性流行病学调查结果,若以NMSQuest问卷作为判断标准,系统综述所显示的中国帕金森病患者性欲下降发生率为7.2%~48.8%^[9]。

二、临床表现及治疗原则

1. 心血管系统自主神经功能障碍 心血管系统由交感去甲肾上腺素能系统、交感肾上腺髓质系统和副交感系统支配,心血管系统自主神经功能障碍主要包括直立性低血压、餐后低血压等,临床表现为头晕、视物模糊、疲乏等^[21]。直立性低血压患者应注意与左旋多巴导致的不良反应如头晕、心悸等症状相鉴别。有研究显示,帕金森病直立性低血压与服用左旋多巴并无关联性^[22],但左旋多巴具有扩血管、利尿等作用,可加重直立性低血压的相关症状。餐后低血压通常是由大量进食高碳水化合物所诱发,症状可从进食15分钟后持续约3小时。心血管系统自主神经功能障碍的血压调节异常还可表现为夜间或平卧位高血压,其中平卧位高血压不仅在帕金森病直立性低血压患者中呈高发(95%),而且在无直立性低血压的帕金森病患者中亦十分常见(79%)^[23]。此外,帕金森病“关”期亦与高血压、高静息心率、直立性高血压有关^[2]。无论直立性低血压或餐后低血压患者,症状轻微或无症状者可通过缓慢改变体位、减少碳水化合物摄入量等缓解症状;症状严重者,则建议增加水钠摄入量、平卧时头高脚低位、穿紧身袜等,药物治疗以米多君、氟氢可的松等为首选^[24]。此外,心血管系统自主神经功能障碍还表现为心脏变时性功能障碍(chronotropic insufficiency),即应激状态下(如运动)心率增加较少而不能满足生理需要^[25],这也部分解释了帕金森病患者易疲劳、运动耐受性较差等临床症状。

2. 消化系统自主神经功能障碍 体重下降、流涎、吞咽困难、胃轻瘫、肠道运动障碍、排便障碍等均为帕金森病消化系统自主神经功能障碍的临床表现。(1)体重下降:有研究显示,帕金森病患者确诊前2~4年体重较为稳定,确诊后体重持续下降,

一般于确诊前 10 年内平均体重下降约 2.36 kg, 确诊后 8 年内平均下降约 3.49 kg^[26]。与之相关的是营养状况普遍较差, 营养不良患病率为 1.71%, 约 19.66% 患者存在发生营养不良的风险^[27], 此与便秘、呕吐、情绪障碍等非运动症状有关, 因此定期评价帕金森病患者的营养状况是必要的。此外, 优化改善运动症状和非运动症状的药物, 以及减轻吞咽困难和便秘等症状, 对改善帕金森病患者营养不良有所裨益。(2) 流涎: 帕金森病患者流涎的主要原因是吞咽障碍^[28], 并非唾液腺分泌增加; 同时, 前屈体位和嘴微张状态也加重流涎。对于流涎症状轻微者, 可通过口含硬糖或咀嚼口香糖以增加有意识的吞咽动作; 症状严重者, 则予以不能透过血-脑屏障 (BBB) 的胆碱受体阻断药如格隆溴铵或舌下局部予以 1% 阿托品滴眼液治疗^[29]; 经上述治疗症状仍不能控制者, 可选择唾液腺注射肉毒毒素^[30]。(3) 吞咽困难: 可发生于吞咽动作的任意环节, 包括口期、咽期和食管期, 而口期和咽期横纹肌僵硬和运动缓慢、食管平滑肌和横纹肌运动障碍、咽部感觉障碍等均是帕金森病患者吞咽困难的原因。临床应注意与其他引起吞咽困难的疾病如贲门失弛、胃食管反流、食管憩室等相鉴别。与之相伴的是误吸, MBSS 试验显示约有 46% 的帕金森病患者易发生误吸, 且以固体食物误吸发生率更高^[31]。治疗依靠多学科诊疗模式 (MDT), 若 MBSS 试验提示吞咽困难发生于口期、咽期和上部食管期, 可采取吞咽功能康复治疗; 若系下部食管功能障碍所致, 建议进一步行食管镜检查; 若提示吞咽困难系由其他疾病如食管憩室所致, 建议转诊至相关科室进行治疗^[15]。左旋多巴治疗食管功能障碍的有效性尚待进一步验证^[32-33]。(4) 胃轻瘫: 包括食欲下降、早饱感、恶心、呕吐、腹胀、体重下降等, 既可继发于帕金森病亦可为抗帕金森病药物不良反应, 应鉴别后制定合理的药物治疗方案。无线运动胶囊 (wireless motility capsule) 和胃排空闪烁扫描等辅助检查方法对胃轻瘫具有较高的敏感性^[34]。胃轻瘫还可以引起左旋多巴药代动力学改变, 使患者对左旋多巴反应不稳定甚至完全无效。甲氧氯普胺 (胃复安) 等促进胃动力药对胃轻瘫无效, 可以选择多潘立酮等外周多巴胺受体阻断药, 以促进胃动力、改善胃瘫。(5) 肠道运动障碍: 可以导致小肠细菌过度增殖, 从而引起腹胀、胀气^[35]和左旋多巴反应不良^[36], 乳果糖甲烷-氢气呼气试验为辅助诊断方法^[37], 利福昔明等

抗生素治疗小肠细菌过度增殖的疗效目前尚存争议^[36,38]。(6) 排便障碍: 便秘为特征性表现, 结肠运动障碍为其原因。除症状学诊断外, 还可以通过服用不透射线的标志物 (radiopaque marker)、腹部 CT 计算结肠传输时间 (colonic transit time) 和估算结肠容积等辅助诊断, 这些方法均具有较高的敏感性^[39]。治疗采用阶梯方案, 一线治疗方案为增加膳食纤维和液体的摄入^[40]; 无效者可选择二线治疗方案即通便药物, 以乳果糖、聚乙二醇等渗透性通便药较为安全有效, 而比沙可啶或番泻叶类刺激性泻药则不宜^[15]; 三线治疗药物包括鲁比前列酮、利那洛肽等。对于表现为排使用力、排便疼痛、排便不尽的患者^[41], 可通过盆底肌锻炼等康复治疗改善症状。皮下注射阿朴吗啡^[42], 以及肛门外括约肌和耻骨直肠肌局部注射肉毒毒素对排便障碍也有一定疗效^[43]。

3. 泌尿生殖系统自主神经功能障碍 (1) 泌尿系统自主神经功能障碍: 分为刺激症状和阻塞症状, 临床常见刺激症状为夜尿增多, 其次是尿急、尿频^[44]。对此类症状的治疗以胆碱受体阻断药如奥昔布宁和托特罗定等为首选, 以对抗逼尿肌高反应性; 此外, M3 胆碱受体阻断药如索利那新、达非那新不良反应较少, 且对膀胱具有良好的选择性, 不易透过血-脑屏障, 故适用于刺激症状的治疗^[45]; 膀胱镜下逼尿肌局部注射肉毒毒素、经皮胫后神经刺激术也有一定疗效^[46-47]。阻塞症状表现为尿流变细、排尿困难、膀胱排空障碍等, 应注意与良性前列腺增生相鉴别。帕金森病本身也可以引起泌尿系统阻塞症状, 主要是由于逼尿肌收缩力降低、感受功能下降, 以及尿道括约肌松弛延迟^[48]。以对因治疗为主, 前列腺肥大所致泌尿系统阻塞症状, 选择 α 肾上腺素受体阻断药和 5 α 还原酶抑制剂, 甚至手术治疗; 逼尿肌收缩力降低患者则应减量或停用胆碱受体阻断药, 选择左旋多巴可能对尿道括约肌松弛有效^[49]。如果上述治疗均无效, 可采取对症处理, 如导尿等措施^[50]。(2) 生殖系统自主神经功能障碍: 包括性欲和性功能减退、性欲和性功能亢进, 以及性欲倒错和(或)反常性行为等。其中, 性欲和性功能亢进, 以及性欲倒错和(或)反常性行为包括性欲亢进、性成瘾、强迫性行为、冲动性行为, 表现为购买色情服务、露阴癖等^[51], 可能是由于不恰当应用左旋多巴和多巴胺受体激动药导致的奖赏系统稳态失调^[52]。而性欲和性功能减退是帕金森病患者最

常见的性功能障碍,男性表现为性欲减退、勃起功能障碍、早泄、射精困难、低自尊,女性表现为性欲减退、阴道敏感性下降、阴道痉挛、高潮困难、低自尊等^[53];治疗前需辨别引起上述症状的其他原因,如高龄、高脂血症、糖尿病及其他神经血管并发症、精神因素等。西地那非治疗勃起功能障碍有效^[54],值得注意的是,西地那非可能造成直立性低血压。除了西地那非,左旋多巴和多巴胺受体激动药可通过刺激视前区多巴胺D2受体、抑制催乳素(PRL)释放、提高血清催产素水平等改善性功能^[55],罗匹尼罗、阿朴吗啡等亦有一定疗效,但不恰当应用上述药物可造成性欲亢进或倒错。

4. 其他系统自主神经功能障碍 以热调节功能障碍较为常见,如对温度高敏感、出汗异常、体温异常等。温度高敏感表现为不耐冷或不耐热,尤以不耐冷更为常见^[56];出汗异常呈躯干出汗减少、面部和四肢出汗增多^[57],亦可见间断性大汗淋漓^[58];体温异常可表现为发作性高热,特别是突然停用抗帕金森病药物或处于“关”期的患者^[56]。治疗原则主要是针对不同热调节功能障碍类型的对症处理;对于处于“关”期或减停药时出现高热或大汗淋漓的患者,应调整抗帕金森病药物种类、剂量或服药次数,以减少“开关”现象和症状波动。

三、自主神经功能障碍在帕金森病早期诊断与鉴别诊断中的意义

Hilton等^[59]发现, α -突触核蛋白(α -Syn)可沉积于帕金森病患者胃、十二指肠、结肠等黏膜下的神经纤维和神经节中,且早在运动症状出现前8年即已发生沉积;与此同时,病理学研究也证实,帕金森病患者心脏交感神经纤维和神经节存在路易小体(LB)改变,且心脏交感失神经现象可发生于帕金森病早期^[60]。表明在帕金森病早期即已发生自主神经系统病理改变,因此自主神经系统功能障碍对帕金森病的早期诊断具有提示意义。

Goldstein等^[61]在2007年曾报告1例心脏交感肾上腺髓质系统失神经病例,在帕金森病运动症状出现前4年¹⁸F-多巴胺(¹⁸F-Dopa)PET显像即提示其左心室¹⁸F-Dopa聚集显著降低,推测该例患者心脏交感肾上腺髓质系统失神经改变可能发生于帕金森病早期。偶发性路易体病(iLBD)患者心脏交感神经的退行性变甚至早于延髓迷走神经运动背核的病理改变^[62],从病理学角度提示心脏交感神经功能障碍可以作为帕金森病的早期诊断标志。此外,

心脏交感神经退行性变和 α -Syn病理改变的严重程度与帕金森病病程和Hoehn-Yahr分期相关,表明心血管自主神经系统功能障碍也可以作为帕金森病疾病进展的标志^[63]。心脏变时性功能障碍亦是帕金森病的早期诊断标志,以剧烈运动状态下最大心率 < 143 次/min预测平均4.27年后的帕金森病发病情况,其灵敏度和特异度达83%和62%。以直立性低血压作为帕金森病的早期诊断标志尚存争议,一项纳入34例帕金森病直立性低血压患者的临床研究显示,约58.82%(20/34)的患者于帕金森病运动症状出现前、出现时或出现后1年内发生直立性低血压^[25];然而,直立性低血压并非帕金森病的危险因素^[64]。

消化系统自主神经功能障碍中便秘是最明确的帕金森病早期症状,帕金森病发病前2~5年即可于结肠中检出 α -Syn沉积性改变^[65]。偶发性路易体病的患病率可随日均排便次数的增加而降低^[66]。最早得出便秘是帕金森病危险因素结论的研究是火奴鲁鲁心脏项目(Honolulu Heart Program)^[67],该研究长期随访6790例无帕金森样症状人群,结果提示,排便 < 1 次/d的随访者罹患帕金森病的风险为排便1次/d者的2.70倍,为排便2次/d者的4.10倍,为排便 > 2 次/d者的4.50倍;且便秘可早于帕金森病运动症状20余年,是帕金森病的危险因素^[68]。前瞻性研究结论与上述研究结果基本一致,健康工作者随访研究(the Health Professionals Follow-up Study)显示,排便次数 < 1 次/3d的男性罹患帕金森病的风险是排便1次/d男性的4.98倍;护士健康研究(Nurses' Health Study)提示,排便次数 < 1 次/3d的女性罹患帕金森病的风险是排便1次/d女性的2.15倍^[69]。

一项针对特发性快速眼动睡眠期行为障碍(iRBD)患者的研究显示,勃起功能障碍是罹患 α -突触核蛋白病的危险因素,在发病前5年其诊断灵敏度为63%~71%、特异度高达92%^[70]。另一项针对勃起功能障碍与帕金森病关系的研究结果表明, ≥ 60 岁、50~59岁、 < 50 岁伴勃起功能障碍者较不伴勃起功能障碍者罹患帕金森病的相对风险度分别为2.7、3.7和4.0^[71]。

帕金森病自主神经功能障碍应注意与多系统萎缩(MSA),尤其是帕金森综合征型多系统萎缩(MSA-P型)相鉴别。心肌¹⁸F-Dopa PET显像有助于帕金森病与多系统萎缩的鉴别,其灵敏度和特异度

分别为 83% 和 80%^[72]。尿液动力学与括约肌运动单位电位(MUP)亦有助于鉴别诊断帕金森病与多系统萎缩。残余尿量 > 100 ml、逼尿肌-尿道外括约肌协同失调、膀胱充盈开始时膀胱颈开放、括约肌运动单位电位失神经等项指标异常,均高度提示多系统萎缩^[73]。

四、结语

自主神经功能障碍是帕金森病常见的非运动症状,可以表现为心血管系统、消化系统、泌尿生殖系统、热调节等功能异常,严重影响患者生活质量。由于临床医师对其关注度较低,常因误诊而使患者未能得到规范化的治疗。此外,帕金森病自主神经功能障碍还可以作为帕金森病早期诊断与鉴别诊断的标志,亦有助于疾病进展的监测和预后的评价。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386: 896-912.
- [2] Schapira AH, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18:435-450.
- [3] Hiseman JP, Fackrell R. Caregiver burden and the nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 133:479-497.
- [4] Tomic S, Rajkovic I, Pekic V, Salha T, Misevic S. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients[J]. Acta Neurol Belg, 2017, 117:207-211.
- [5] Orimo S, Ghebremedhin E, Gelpi E. Peripheral and central autonomic nervous system: does the sympathetic or parasympathetic nervous system bear the brunt of the pathology during the course of sporadic PD[J]? Cell Tissue Res, 2018, 373:267-286.
- [6] Senard JM, Rai S, Lapeyre - Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 63:584-589.
- [7] Jost WH, Augustus S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: no correlation with the duration of the disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21:314-316.
- [8] Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta - analysis [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17:724-729.
- [9] Sauerbier A, Jitkrisadakul O, Titova N, Klingelhofer L, Tsuboi Y, Carr H, Kumar H, Banerjee R, Erro R, Bhidayasiri R, Schrag A, Zis P, Lim SY, Al-Hashel JY, Kamel WA, Martinez-Martin P, Ray Chaudhuri K. Non-motor symptoms assessed by non-motor symptoms questionnaire and non-motor symptoms scale in Parkinson's disease in selected Asian populations[J]. Neuroepidemiology, 2017, 49(1/2):1-17.
- [10] Abbott RA, Cox M, Markus H, Tomkins A. Diet, body size and micronutrient status in Parkinson's disease[J]. Eur J Clin Nutr, 1992, 46:879-884.
- [11] Cersosimo MG, Raina GB, Pellene LA, Micheli FE, Calandra CR, Maiola R. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression[J]. Biomed Res Int, 2018:ID9642524.
- [12] Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient - reported autonomic symptoms in Parkinson disease[J]. Neurology, 2007, 69:333-341.
- [13] Muller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes OB; Parkwest Study Group. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild[J]. Mov Disord, 2011, 26:65-72.
- [14] Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease[J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12:697-706.
- [15] Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. Curr Treat Options Neurol, 2018, 20:54.
- [16] Goetze O, Nikodem AB, Wieczorek J, Banasch M, Przuntek H, Mueller T, Schmidt WE, Voitalla D. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease [J]. Neurogastroenterol Motil, 2006, 18:369-375.
- [17] Niu XL, Liu L, Song ZX, Li Q, Wang ZH, Zhang JL, Li HH. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123:1381-1386.
- [18] Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study [J]. Mov Disord, 2006, 21:1270-1273.
- [19] Sakakibara R, Tateno F, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamamishi T. Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management[J]. Clin Auton Res, 2018, 28: 83-101.
- [20] Bhattacharyya KB, Rosa - Grilo M. Sexual dysfunctions in Parkinson's disease: an underrated problem in a much discussed disorder[J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 134:859-876.
- [21] Pavelic A, Krbot Skoric M, Crnošija L, Habek M. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Auton Res, 2017, 27:263-271.
- [22] Goldstein DS, Eldadah BA, Holmes C, Pechnik S, Moak J, Saleem A, Sharabi Y. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment[J]. Hypertension, 2005, 46:1333-1339.
- [23] Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2011:ID897586.
- [24] Pfeiffer RF. Management of autonomic dysfunction in Parkinson's disease[J]. Semin Neurol, 2017, 37:176-185.
- [25] Palma JA, Carmona - Abellan MM, Barriobero N, Trevino - Peinado C, Garcia-Lopez M, Fernandez-Jarne E, Luquin MR. Is cardiac function impaired in premotor Parkinson's disease: a retrospective cohort study[J]? Mov Disord, 2013, 28:591-596.
- [26] Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2003, 53: 676-679.
- [27] Wang G, Wan Y, Cheng Q, Xiao Q, Wang Y, Zhang J, Ma JF, Wang XJ, Zhou HY, Chen SD. Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: results from a pilot investigation[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16:119-123.
- [28] Karakoc M, Yon MI, Cakmakli GY, Ulusoy EK, Gulunay A, Oztekin N, Ak F. Pathophysiology underlying drooling in Parkinson's disease: oropharyngeal bradykinesia[J]. Neurol Sci, 2016, 37:1987-1991.
- [29] Srivaniachapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20:1109-1118.
- [30] Narayanaswami P, Geisbush T, Tarulli A, Raynor E, Gautam S,

- Tarsy D, Gronseth G. Drooling in Parkinson's disease: a randomized controlled trial of incobotulinum toxin A and meta-analysis of Botulinum toxins [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 30:73-77.
- [31] Stroudley J, Walsh M. Radiological assessment of dysphagia in Parkinson's disease[J]. *Br J Radiol*, 1991, 64:890-893.
- [32] Warnecke T, Suttrup I, Schroder JB, Osada N, Oelenberg S, Hamacher C, Suntrup S, Dziewas R. Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES - Levodopa - test [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 28:100-106.
- [33] Sutton JP. Dysphagia in Parkinson's disease is responsive to levodopa[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19:282-284.
- [34] Hasler WL, May KP, Wilson LA, Van Natta M, Parkman HP, Pasricha PJ, Koch KL, Abell TL, McCallum RW, Nguyen LA, Snape WJ, Sarosiek I, Clarke JO, Farrugia G, Calles-Escandon J, Grover M, Tonascia J, Lee LA, Miriel L, Hamilton FA; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Relating gastric scintigraphy and symptoms to motility capsule transit and pressure findings in suspected gastroparesis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30:1-12.
- [35] Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, Gibson PR, Kiew CK, Yeat CM, Ng SW, Ang SP, Chow SK, Tan CT, Yong HS, Marras C, Fox SH, Lim SY. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20: 535-540.
- [36] Fasano A, Bove F, Gabrielli M, Petracca M, Zocco MA, Ragazzoni E, Barbaro F, Piano C, Fortuna S, Tortora A, Di Giacomo R, Campanale M, Gigante G, Lauritano EC, Navarra P, Marconi S, Gasbarrini A, Bentivoglio AR. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2013, 28:1241-1249.
- [37] Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. Utility of the wireless motility capsule and lactulose breath testing in the evaluation of patients with Parkinson's disease who present with functional gastrointestinal symptoms [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4:E000132.
- [38] Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Fasano A, Espay AJ. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease: tribulations of a trial [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 54: 110-112.
- [39] Knudsen K, Fedorova TD, Bekker AC, Iversen P, Østergaard K, Krogh K, Borghammer P. Objective colonic dysfunction is far more prevalent than subjective constipation in Parkinson's disease: a colon transit and volume study [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7:359-367.
- [40] Pedrosa Carrasco AJ, Timmermann L, Pedrosa DJ. Management of constipation in patients with Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2018, 4:6.
- [41] Bassotti G, Maggio D, Battaglia E, Giulietti O, Spinuzzi F, Reboldi G, Serra AM, Emanuelli G, Chiarioni G. Manometric investigation of anorectal function in early and late stage Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68:768-770.
- [42] Rossi M, Merello M, Perez-Lloret S. Management of constipation in Parkinson's disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16:547-557.
- [43] Triadafilopoulos G, Gandhi R, Barlow C. Pilot cohort study of endoscopic botulinum neurotoxin injection in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 44:33-37.
- [44] McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 35:8-16.
- [45] Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H; Parkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in the International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2016, 35:551-563.
- [46] Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M, Berardelli A. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *J Urol*, 2009, 182:1453-1457.
- [47] Kabay S, Canbaz Kabay S, Cetiner M, Mestan E, Sevim M, Ayas S, Ozden H, Ozisik Karaman H. The clinical and urodynamic results of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease [J]. *Urology*, 2016, 87:76-81.
- [48] Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management [J]. *Mov Disord*, 2006, 21:737-745.
- [49] Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62:507-511.
- [50] Crespo-Burillo JA, Alarcia-Alejos R. Management of autonomic dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Rev Neurol*, 2015, 60: 355-364.
- [51] Bronner G. Sexual problems in Parkinson's disease: the multidimensional nature of the problem and of the intervention [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1/2):139-143.
- [52] Warren N, O'Gorman C, Lehn A, Siskind D. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88:1060-1064.
- [53] Basson R. Sexuality and Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 1996, 2:177-185.
- [54] Bernard BA, Metman LV, Levine L, Ouyang B, Leurgans S, Goetz CG. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4:412-415.
- [55] Simonsen U, Comerma-Steffensen S, Andersson KE. Modulation of dopaminergic pathways to treat erectile dysfunction [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119 Suppl 3:63-74.
- [56] Coon EA, Low PA. Thermoregulation in Parkinson disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 157:715-725.
- [57] Skorvanek M, Bhatia KP. The skin and Parkinson's disease: review of clinical, diagnostic, and therapeutic issues [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4:21-31.
- [58] Chaudhuri KR, Todorova A, Nirenberg MJ, Parry M, Martin A, Martinez-Martin P, Rizos A, Henriksen T, Jost W, Storch A, Ebersbach G, Reichmann H, Odin P, Antonini A. A pilot prospective, multicenter observational study of dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2015, 2:170-174.
- [59] Hilton D, Stephens M, Kirk L, Edwards P, Potter R, Zajicek J, Broughton E, Hagan H, Carroll C. Accumulation of alpha-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127:235-241.
- [60] Ma LY, Liu GL, Wang DX, Zhang MM, Kou WY, Feng T. Alpha-synuclein in peripheral tissues in Parkinson's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10:812-823.
- [61] Goldstein DS, Sharabi Y, Karp BI, Benth O, Saleem A, Pacak K, Eisenhofer G. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease [J]. *Clin Auton Res*, 2007, 17:

- 118-121.
- [62] Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease[J]. Brain Pathol, 2007, 17:24-30.
- [63] Fujishiro H, Frigerio R, Burnett M, Klos KJ, Josephs KA, Delledonne A, Parisi JE, Ahlskog JE, Dickson DW. Cardiac sympathetic denervation correlates with clinical and pathologic stages of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2008, 23:1085-1092.
- [64] Jain S, Ton TG, Perera S, Zheng Y, Stein PK, Thacker E, Strotmeyer ES, Newman AB, Longstreth WT Jr. Cardiovascular physiology in premotor Parkinson's disease: a neuroepidemiologic study[J]. Mov Disord, 2012, 27:988-995.
- [65] Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease: evidence from 3 cases [J]? Mov Disord, 2012, 27:716-719.
- [66] Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH, Launer LJ, Curb JD, White LR. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies [J]. Mov Disord, 2007, 22:1581-1586.
- [67] Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2001, 57:456-462.
- [68] Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, Bharucha AE, Rocca WA. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study[J]. Neurology, 2009, 73:1752-1758.
- [69] Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease[J]. Am J Epidemiol, 2011, 174:546-551.
- [70] Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies[J]. Mov Disord, 2013, 28:597-604.
- [71] Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, Ascherio A. Erectile function and risk of Parkinson's disease[J]. Am J Epidemiol, 2007, 166:1446-1450.
- [72] Goldstein DS, Holmes C, Benth O, Sato T, Moak J, Sharabi Y, Imrich R, Conant S, Eldadah BA. Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 14:600-607.
- [73] Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71:600-606.

(收稿日期:2019-04-28)

第十一届中日神经外科学术会议暨中日神经外科联盟第三届大会征文通知

由中日脑神经外科联盟委员会主办的第十一届中日神经外科学术会议暨中日神经外科联盟第三届大会拟于2019年8月1-4日在新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市召开。届时将邀请中国和日本著名神经外科专家学者进行专题报告。欢迎全国神经外科同道积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 中枢神经系统肿瘤、脑血管病、颅脑创伤、功能神经外科、脊柱脊髓疾病、神经介入、神经内镜、小儿神经外科、神经重症、神经影像学、神经电生理学、神经修复、转化医学等。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文英文摘要1份,要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼,字数800字左右,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名(第一作者和通讯作者)、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接受Email投稿,请发送至:tnc-yuquan@mail.tsinghua.edu.cn,并于主题中注明“中日神经外科学术会议征文”字样。

4. 截稿日期 2019年6月30日

5. 联系方式 联系人:陈琳(13641094492),董晶(13801122655),范雁东(15099090660)。Email:tnc-yuquan@mail.tsinghua.edu.cn。

中华医学会神经病学分会第十二届全国中青年神经病学学术大会通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,中华医学会神经病学分会青年委员会承办的中华医学会神经病学分会第十二届全国中青年神经病学学术大会拟定于2019年7月5-7日在湖南省长沙市召开。

1. 征文内容 神经病学临床与基础研究领域的最新进展、热点问题、新增临床病例讨论。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,字数800字左右,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论格式书写,并于文题下注明作者姓名(注明第一作者或通讯作者)、工作单位、地址、邮政编码、联系方式 and Email 地址。要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议官方网站 www.cmancn.org.cn,在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号226室中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦。联系电话:(010)85158559。传真:(010)65123754。Email:zhangyue@cma.org.cn。详情请登录会议官方网址 http://www.cmancn.org.cn。