

应重视自主神经功能障碍在中枢性 α -突触核蛋白病诊断与预后预测中的作用

王含 王一淳 张哲

【摘要】 中枢性 α -突触核蛋白病包括帕金森病、路易体痴呆和多系统萎缩,上述疾病的临床表现部分重叠,鉴别诊断较为困难。自主神经功能障碍是这些疾病的共同常见特征,对自主神经功能障碍的研究有助于进一步理解中枢性 α -突触核蛋白病。本文对上述 3 种疾病自主神经功能障碍在疾病早期诊断、鉴别诊断和预后预测方面的应用价值进行梳理,以指导临床诊断与治疗。

【关键词】 突触核蛋白病; 自主神经系统; 综述

Pay attention to the value of autonomic dysfunction in diagnosing and prognosis prediction of central α -synucleinopathy

WANG Han, WANG Yi-chun, ZHANG Zhe

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Han (Email: wanghanpumch@163.com)

【Abstract】 Central α -synucleinopathy includes Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA). The clinical manifestations of these diseases usually overlap, which make the differential diagnosis difficult in clinical practice. Autonomic dysfunction is a common feature of these diseases. Recent studies indicated the autonomic dysfunction would contribute to our further understanding of central α -synucleinopathy. This article reviews the value of autonomic dysfunction in the predictive diagnosis, differential diagnosis and prognosis of the above diseases, to help clinical practice.

【Key words】 Synucleinopathies; Autonomic nervous system; Review

This study was supported by National High Level Hospital Clinical Research Funding of Peking Union Medical College Hospital (No. 2022-PUMCH-B-018).

Conflicts of interest: none declared

α -突触核蛋白病(α -synucleinopathy)亦称中枢性 α -突触核蛋白病,是一类神经系统变性疾病,其特征为不溶性 α -突触核蛋白(α -Syn)在神经元和神经胶质细胞中异常积聚。其经典的中枢神经系统受累包括帕金森病(PD)、路易体痴呆(DLB)和多系统萎缩(MSA)三种疾病^[1]。上述疾病的临床表现部分重叠,例如,以帕金森综合征为主要表现的多系统萎缩(MSA-P)与帕金森病在早期极为相似,帕金森病痴呆(PDD)与路易体痴呆的鉴别诊断也较困

难。而自主神经功能障碍是这些疾病的共同常见特征,各种自主神经功能障碍可见于 50%~70% 的帕金森病^[2-4]、62% 的路易体痴呆^[4-6]以及几乎所有的多系统萎缩患者。此外,自主神经功能障碍常于疾病早期出现,约有 50% 的多系统萎缩患者自主神经症状早于运动症状^[7]。帕金森病和路易体痴呆的 α -Syn 主要沉积在神经元,而多系统萎缩的 α -Syn 主要沉积在少突胶质细胞, α -Syn 对自主神经系统的损害特点导致上述不同疾病自主神经功能障碍的选择性和随病程演变的规律性。目前认为,自主神经功能障碍是帕金森病的重要非运动症状,是路易体痴呆的支持特征,是多系统萎缩的核心临床表现,对疾病的早期诊断、鉴别诊断和预后预测均有重要提示作用。本文拟对自主神经功能障碍在中枢性 α -突触核蛋白病早期诊断、鉴别诊断和预后预

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.03.001

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(项目编号:2022-PUMCH-B-018)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者:王含,Email:wanghanpumch@163.com

表 1 自主神经功能障碍的表现及常用量表和辅助检查

Table 1. Manifestations of autonomic dysfunction, scales and auxiliary examinations

累及系统	临床症状	量表	辅助检查
心血管系统	直立性低血压,餐后低血压,卧位高血压	直立性评分量表(OGS),直立性低血压问卷(OHQ)	直立倾斜试验,TCD,Valsalva 动作,24 小时动态血压监测,进食试验,冷压力试验,运动试验,血浆去甲肾上腺素和其他儿茶酚胺,心率变异性,皮肤血管舒缩反射, ¹²³ I-MIBG/ ¹³¹ I-MIBG
消化系统	便秘,吞咽障碍和流涎,其他胃肠道运动障碍如恶心、呕吐、早饱、纳差、胃扩张、胃轻瘫	吞咽障碍:吞咽障碍问卷(SDQ),吞咽生活质量量表(SWAL-QoL)流涎:流涎严重程度和频率量表(DSFS),流涎评价量表(DRS),帕金森病流涎临床量表(SCS-PD)胃排空障碍:胃瘫主要症状指数(GCSI)便秘:功能性消化不良罗马 II 和 III 诊断标准	静脉造影剂吞咽造影检查(VFSS),测压法检查,软式喉内镜吞咽功能检查(FEES),改良吞锁试验(MBSS),手持咳嗽试验(HCT), ¹³ C 辛酸或 ¹³ C 乙酸呼吸试验,EGG,结肠通过时间测定和肛肠压力测定
泌尿系统	尿频,尿急,夜尿症,尿失禁,尿潴留	膀胱过度活动症评分(OABSS),丹麦前列腺症状评分(DAN-PSS);国际尿失禁咨询委员会尿失禁问卷简表(ICIQ-SF);男性下尿路症状	残余尿超声,尿动力学检查,肛门外括约肌肌电图(EAS-EMG)
生殖系统	男性:勃起功能障碍,射精障碍,难以达到性高潮 女性:阴道干燥,性欲降低,难以达到性高潮	性生活质量问卷(QoSL-Q);亚利桑那性体验量表;性功能障碍量表	球海绵体反射
体温调节系统	冷热不耐受;发作性泌汗,泌汗过多,泌汗过少,无汗症	无	体温调节汗液测验(TST),定量催汗轴突反射试验(QSART),硅胶印迹,交感皮肤反应(SSR),动态泌汗试验(DST),乙酰胆碱汗斑试验,定量直接和间接轴突反射测验(QDIRT),皮肤肌电图
瞳孔对光反射通路	光和疼痛刺激下瞳孔反应延迟	无	瞳孔对光反射和瞳孔测量;拟交感神经药物和拟副交感神经药物的瞳孔敏感性试验

TCD, transcranial Doppler ultrasonography, 经颅多普勒超声; MIBG, metaiodobenzylguanidine, 间碘苄胍; EGG, electrogastrography, 胃电图

测方面的价值进行梳理,以指导临床。

一、自主神经功能障碍的临床表现及常用评估工具

自主神经功能障碍可累及全身自主神经系统,包括心血管系统、消化系统、泌尿生殖系统、体温调节系统、瞳孔对光反射通路等。由于累及范围广,故需要有相对标准和规范的评估方式,便于对此类症状的检出、量化及动态观察。通常包括主观量表和辅助检查,前者主要用于筛查,后者用于定量评估。各种自主神经系统的表现及常用量表和辅助检查见表 1。此外,也可采用综合评估量表和疾病特异性量表进行自主神经功能障碍的总体评估^[8,9]。例如,帕金森病预后量表-自主神经功能部分(SCOPA-AUT)可在心血管、消化、泌尿生殖、体温调节、瞳孔方面进行综合自主神经功能评估^[10],其他综合评估量表如非运动症状问卷(NMSQuest)、非运动症状量表(NMSS)、综合自主症状评分(CASS)、复合自主神经症状量表(COMPASS);疾病特异性量表如国际运动障碍协会(MDS)统一帕金森病评价量表非运动症状部分(UPDRS I b)、统一多系统萎缩评价量表病史部分(UMSARS I)。

二、自主神经功能障碍对中枢性 α -突触核蛋白病早期诊断的预测价值

近年来,随着对神经系统变性疾病神经保护治

疗需求的不断提高,一些用于研究的疾病前驱期诊断标准应运而生,以定义尚未进入临床诊断标准但存在发病风险的高危人群,如前驱期帕金森病^[11-12]、前驱期路易体痴呆^[13],以及可能的前驱期多系统萎缩^[14]。其中,自主神经功能障碍及相关检查对此类疾病早期诊断的预测具有重要战略地位。

1. 对帕金森病早期诊断的预测价值 大多数帕金森病患者在确诊时即已存在自主神经症状,提示自主神经功能障碍可能较早发生,症状本身及相关指标可能作为预测帕金森病的生物学标志物。事实上,2015年《国际运动障碍协会前驱期帕金森病研究标准》^[11]已经把便秘、症状性低血压、严重的勃起功能障碍和排尿障碍列为帕金森病前驱期标志物。(1)心血管系统自主神经功能障碍对帕金森病早期诊断的预测价值:早在2015年发布的《国际运动障碍协会前驱期帕金森病研究标准》^[11]中,症状性低血压已经被列为前驱期标志物。2019年该标准更新版将症状性低血压进一步定义为直立性低血压和神经源性直立性低血压,并将其相对危险度(RR)由2.1提高至18.5,高于其他自主神经症状、日间过度思睡以及抑郁和认知损害^[15]。一项英国的基于基层医疗数据库的大型病例对照研究纳入8166例帕金森病患者,发现具有低血压病史者帕金森病风险增加,但该项研究未将低血压明确定义为

直立性低血压或神经源性直立性低血压^[16]。另一项基于临床的前瞻性研究发现,34%的神经源性直立性低血压可进展为中枢性 α -突触核蛋白病(包括帕金森病)^[17]。然而,一项荷兰的基于人群的前瞻性研究发现,基线时存在直立性低血压的人群新发帕金森病比例与无直立性低血压人群无明显差异,基线时神经源性直立性低血压、早期直立性低血压或迟发性直立性低血压的对比结果亦未见明显差别,可能与基于人群的受试者中直立性低血压占比较少、症状较轻有关^[18]。有研究关注心脏交感神经损害对中枢性路易体病的预测价值,美国国立卫生研究院(NIH)的一项研究纳入 34 例具有 3 个以上明确中枢性路易体病危险因素(基因携带、快速眼动睡眠期行为障碍、直立性低血压等)的受试者,基线时接受心脏交感神经¹⁸F-DOPA PET 显像后,每间隔 1.5 年进行一次随访和心脏显像,或直至诊断为中枢性路易体病,至随访结束时,基线心脏交感神经摄取降低组有 8/9 例诊断为中枢性路易体病,显著高于基线心脏显像正常组(1/11 例, $P = 0.0009$),提示心脏交感神经摄取降低可以有效预测中枢性路易体病的发生^[19]。¹⁸F-DOPA PET、¹²³I-MIBG SPECT 是预测疾病发展方向的重要辅助工具。对于存在基因携带、快速眼动睡眠期行为障碍、直立性低血压等风险的人群,进行心脏交感神经损害的辅助检查,对帕金森病、路易体痴呆的早期诊断均有预测价值。(2)消化系统自主神经功能障碍对帕金森病的早期诊断预测价值:早在 2003 年, Braak 等^[20]提出帕金森病分期理论即提示帕金森病患者肠道受累早于脑组织,且经动物实验和临床研究所证实^[21]。基于现有的前驱期帕金森病诊断标准,便秘是帕金森病的前驱期标志物^[11,15]。前驱期帕金森病患者发生便秘的比例是健康人群的 6 倍^[22]。帕金森病进展标志物倡议(PPMI)队列纳入 443 例有嗅觉减退和(或)快速眼动睡眠期行为障碍、*LRRK* 基因变异、*GBA* 基因变异的易感受试者,评估基线 SCOPA-AUT 总评分和 7 项分评分,发现胃肠道子项目评分增加与进展为帕金森病的风险增加有关^[23]。一项大型病例对照研究结果显示,与帕金森病诊断前 < 2 年、2 年 ≤ 时间 < 5 年存在便秘的患者相比,诊断前更长时间(5 年 ≤ 时间 < 10 年)存在便秘可以更好地预测帕金森病的发生^[24]。(3)泌尿生殖系统自主神经功能障碍对帕金森病早期诊断的预测价值:目前针对前驱期和早期帕金森病相关泌尿系统辅助检查的

研究较少;加之泌尿系统功能障碍在老年人中较为常见,故其诊断特异性较低^[25]。相比泌尿系统功能障碍,性功能障碍对帕金森病的预测价值结论更为明确。前述 PPMI 队列发现,女性性功能障碍与进展为帕金森病的风险增加有关^[23]。前瞻性研究发现,在神经系统变性疾病发生前 5 年,存在快速眼动睡眠期行为障碍患者较健康对照者的勃起功能障碍评分明显增加^[26]。与健康对照者相比,勃起功能障碍在帕金森病诊断前 2 和 5 年的 *RR* 值(均为 1.3)增加,但帕金森病诊断前 10 年的 *RR* 值未见明显变化^[16]。也有研究未得出勃起功能障碍对帕金森病早期诊断的预测价值^[24,27],由于这方面的研究相对有限,目前尚不能得出性功能障碍具有帕金森病早期预测价值的确切结论,未来待扩大样本量进行更加细致的研究。

2. 对多系统萎缩早期诊断的预测价值 国际运动障碍协会于 2022 年提出可能的前驱期多系统萎缩诊断标准^[14],旨在发现具有前驱期症状但不足以诊断临床确定的及临床很可能多系统萎缩患者,以备今后的治疗性研究。(1)心血管系统自主神经功能障碍对多系统萎缩早期诊断的预测价值:针对单纯自主神经功能衰竭(PAF)患者的前瞻性队列研究发现,与最终表型转化为帕金森病或路易体痴呆患者相比,最终转化为多系统萎缩患者更早发生直立性低血压,且这部分患者直立倾斜试验后心率较帕金森病或路易体痴呆患者增加,表明转化为多系统萎缩者的直立性低血压为中枢性病变所致,心脏交感神经损害相对较少^[17]。一项纳入 19 例单纯自主神经功能衰竭患者的队列研究在为期平均 6.6 年的随访过程中发现,9 例发生临床表型的转化,其中 6 例转化为中枢性路易体病(包括 3 例路易体痴呆和 3 例帕金森病)、3 例转化为多系统萎缩,前 6 例患者基线时心脏¹⁸F-DOPA PET 显像显示放射活性较低,后 3 例患者基线时心脏¹⁸F-DOPA PET 放射活性均正常,提示心脏交感神经损害可以早期预测单纯自主神经功能衰竭的表型转化^[28]。(2)体温调节功能障碍对多系统萎缩早期诊断的预测价值:在单纯自主神经功能衰竭随访队列中,通过体温调节汗液测验(TST)和定量催汗轴突反射试验(QSART)检测发现,最终转化为多系统萎缩表型的患者病理改变为神经节前泌汗减少模式^[29],也可存在节前和节后均受累的泌汗障碍的混合模式^[30]。但前驱期多系统萎缩泌汗障碍有待于更多的研究挖掘其诊断价

值。(3)泌尿生殖系统功能障碍对多系统萎缩早期诊断的预测价值:可能的前驱期多系统萎缩的诊断标准明确指出,大量(>100 ml)残余尿量是诊断的入门标准之一^[14]。针对单纯自主神经功能衰竭的前瞻性队列研究发现,进展为多系统萎缩的患者 UMSARS I 评分增加提示泌尿系统症状更严重^[17]。

3. 对路易体痴呆早期诊断的预测价值 前驱期路易体痴呆诊断研究小组 2020 年发布的《前驱期路易体痴呆诊断研究标准》^[13]提出,心脏¹²³I-MIBG 摄取减少是很可能的和可能的轻度认知障碍型前驱期路易体痴呆的生物学标志物。虽然如此,标准也强调了进一步进行前瞻性研究的必要性。不同于前驱期帕金森病和前驱期多系统萎缩对自主神经功能障碍症状的重视,前驱期路易体痴呆的诊断标准将晕厥或其他短暂性发作性意识丧失,以及自主神经功能障碍(便秘、直立性低血压、尿失禁)仅作为支持性临床特征。有 30%~40% 的前驱期路易体痴呆患者存在自主神经症状,约 10% 患者以自主神经症状为首发症状^[31]。一项前瞻性研究对 91 例快速眼动睡眠期行为障碍患者每年随访其排尿、男性勃起功能障碍、便秘和收缩压从卧位到直立位的下降程度,随访 8 年后发现,其中 32 例转化为帕金森病或路易体痴呆。单纯收缩压下降、勃起功能障碍、便秘在诊断前 5 年识别疾病的灵敏度达 50%~90%^[26]。然而上述研究中,自主神经受累的分布和前驱期间隔在帕金森病与路易体痴呆表型之间均无明显差异,表明仅凭借自主神经症状不足以早期预测中枢性路易体病的转化方向。但有研究提示,与快速眼动睡眠期行为障碍转化为帕金森病的患者相比,转化为路易体痴呆的患者 SCOPA-AUT 量表中排尿和心血管子项目评分的年进展率更高^[32]。

三、自主神经功能障碍对中枢性 α -突触核蛋白病的鉴别诊断价值

这主要体现在帕金森病和 MSA-P 型的鉴别诊断过程中,近期相关研究主要集中于应用实验室指标定量评估不同自主神经功能障碍的鉴别诊断价值上,尤其着重于心血管系统、泌尿生殖系统及皮肤泌汗功能。

心血管系统自主神经功能障碍是鉴别不同中枢性 α -突触核蛋白病的重要诊断标志物。传统的心血管自主神经功能测试(包括直立倾斜试验、深呼吸、Valsalva 动作)对合并神经源性直立性低血压的帕金森病与 MSA-P 型的鉴别诊断效能较低^[33]。

应用¹⁸F-DOPA PET 的研究发现,该项检查可以有效区分帕金森病合并直立性低血压与 MSA-P 型,前者因心脏节后交感神经去甲肾上腺素能不足表现为显影不清,而后者的直立性低血压来自于中枢性损害,故心脏交感神经显影正常,其鉴别诊断的灵敏度和特异度为 92% 和 96%,较传统的心脏¹²³I-MIBG SPECT 显像具有更高的鉴别诊断效能^[34]。中国医学科学院北京协和医院团队提出卧立位经颅多普勒超声(TCD)的方法学^[29],并发现在多系统萎缩患者中较少出现主动站立随体位变化时正常脑血流可形成的 W 波形,而帕金森病患者该波形与正常人无显著差异,提示帕金森病和多系统萎缩在心脑血管调节机制上的不同。

肛门外括约肌肌电图(EAS-EMG)是常用的评估 Onuf 核损害相关通路的电生理检测方法,多用于临床具有大小便障碍与性功能障碍患者的鉴别。EAS-EMG 出现神经源性损害对于鉴别多系统萎缩与帕金森病的灵敏度可达 88.9%,特异度 85.7%^[35];多系统萎缩发病早期更常出现卫星电位、运动单位动作电位(MUAP)时限延长^[36]。此外,球囊阴道反射(BCR)联合 EAS-EMG 对于鉴别诊断多系统萎缩与帕金森病具有较高的敏感性和特异性^[37]。

泌尿系统自主神经功能评估亦常应用于中枢性 α -突触核蛋白病的鉴别诊断,如尿流动力学、残余尿量等。尿流动力学检查提示多系统萎缩患者的最大尿流率更低、残余尿量更大、膀胱顺应性更低、收缩性受损^[38]。而尿潴留(残余尿量>100 ml)是唯一与最终诊断为 MSA-P 型显著相关的自主神经特征,其与帕金森病鉴别诊断的最高特异度为 95%、阳性预测值为 81%^[39]。

泌汗异常也可用于帕金森病与 MSA-P 型的鉴别诊断,弥漫性无汗常见于 MSA-P 型晚期^[29,40]。然而鉴别早期 MSA-P 型与帕金森病仍存在一定困难,近期一项研究试图通过动态泌汗试验(DST)及皮肤组织活检鉴别早期 MSA-P 型与帕金森病,结果发现,帕金森病及 MSA-P 型患者汗液分泌量以及表皮内、竖毛、泌汗神经纤维密度均下降,以 MSA-P 型为著,由此提出一项综合上述形态及功能的指标——复合泌汗参数(定义为汗液分泌量与泌汗神经纤维密度的乘积),可见 MSA-P 型患者的复合泌汗参数评分明显低于帕金森病患者,该项指标可以有效区分两种疾病,其受试者工作特征(ROC)曲线下面积可达 0.83^[8]。

四、自主神经功能障碍对中枢性 α -突触核蛋白病预后预测价值

1. 对帕金森病预后预测价值 自主神经功能障碍是帕金森病疾病进展和预后不良的危险因素。来自英国脑库的病理学研究提示,帕金森病早期存在自主神经功能障碍与疾病更快进展(更早达到跌倒、吞咽障碍、认知损害等里程碑事件),以及更短的生存期有关^[41]。采用 SCOPA-AUT 量表探讨不同自主神经功能障碍与帕金森病功能损害之间的关系发现,心血管系统自主神经功能障碍可增加 7 倍痴呆风险、5 倍跌倒风险,导致日常生活活动能力及健康相关生活质量下降,但消化系统、泌尿生殖系统等其他自主神经功能障碍与功能损害之间的关系尚不明确^[42]。最常见的直立性低血压不仅可以降低帕金森病患者的总体生存率,增加跌倒及姿势不稳的风险,还与帕金森病进展至认知功能障碍有关^[43],也是未使用药物治疗的帕金森患者疲劳的主要预测因素^[44]。吞咽障碍是帕金森病患者常见的消化系统自主神经功能障碍^[45],存在吞咽障碍的帕金森病患者其不良结局如吸入性肺炎、脓毒症、机械通气、死亡风险更高,且住院时间更长,医疗花费更高^[46]。改善吞咽障碍对于优化帕金森病患者结局至关重要^[47]。采用静脉造影剂吞咽造影检查(VFSS)可精准评估不同程度吞咽障碍帕金森病患者的预后,吞咽障碍更严重者其住院或死亡风险更高,达住院或死亡等结局的时间也更短^[48],提示应尽早或定期对存在吞咽困难的帕金森病患者进行静脉造影剂吞咽造影检查,以期早发现、早干预,改善预后。通过 Kaplan-Meire 生存分析发现,严重便秘的帕金森病患者更易出现痴呆、姿势不稳及死亡,而通过 Cox 回归分析调整混杂因素后进一步明确早期存在便秘与进展为痴呆显著相关,但与姿势不稳和死亡风险无关联性^[49]。

2. 对多系统萎缩预后预测价值 自主神经功能障碍是多系统萎缩疾病进展及预后不良的危险因素。上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授团队的回顾性队列研究通过聚类分析等方法发现,自主神经功能障碍如吞咽障碍、直立性低血压亦与多系统萎缩不良预后(较短的生存期)有关^[50]。还有研究发现,UMSARS I + II 和 IV 部分评分增加速度和直立性低血压严重程度是多系统萎缩患者生存的影响因素,早期自主功能障碍和严重直立性低血压对多系统萎缩进展和患者生存均存在负面

影响,以自主神经功能障碍为首表现的女性患者 UMSARS I + II 评分增加更快^[51]。来自梅奥诊断的回顾性队列研究发现,自主神经功能障碍与早发型多系统萎缩患者不良预后有关^[52]。泌尿系统自主神经功能障碍亦为多系统萎缩疾病进展及不良预后的危险因素。基线时存在主观排尿障碍的多系统萎缩患者其年化全脑萎缩速度更快,提示泌尿系统自主神经功能障碍的多系统萎缩患者神经元丢失更快、疾病进展更快^[53]。逼尿肌收缩性[以逼尿肌收缩指数(BCI)评价]是预测多系统萎缩预后的标志物,高 BCI 指数是其预后良好的保护因素,而基线时存在尿失禁则为总生存期缩短的预测因素^[54]。此外,多项自主神经功能评估提示自主神经功能障碍与多系统萎缩不良预后有关^[35,55-56],如卧立位 TCD 检查起立过程中(30 秒)脑血流速度反弹不明显及起立后(1~2 分钟)脉动指数(PI)居高不下,电化学皮肤电导率显示泌汗异常,EAS-EMG 显示神经源性损害等。

3. 自主神经功能障碍对路易体痴呆预后预测价值 关于自主神经功能障碍对路易体痴呆预后预测的研究较少。现有研究提示,直立性低血压可降低路易体痴呆患者的总体生存率,并增加跌倒及姿势不稳风险^[43]。

综上所述,自主神经功能障碍是中枢性 α -突触核蛋白病的重要临床表现,常于早期出现,伴随疾病全过程并随疾病进展而加重,影响生活质量和预后。相关的临床表现复杂多样,需要借助规范化的主客观工具进行评估。早期的症状识别有助于发现前驱期与帕金森病、多系统萎缩和路易体痴呆患者,能反映特定病理生理学特点的辅助检查有助于帕金森病与多系统萎缩的鉴别诊断,而在诊断后出现自主神经功能障碍常提示不良的临床结局事件。未来研究值得着眼于总结不同自主神经功能障碍的选择性和规律性,探究其中枢性 α -突触核蛋白病发病机制中的重要意义。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. α -synucleinopathy phenotypes [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1:S62-S67.
- [2] Merola A, Romagnolo A, Comi C, Rosso M, Artusi CA, Zibetti M, Lanotte M, Duker AP, Maule S, Lopiano L, Espay AJ. Prevalence and burden of dysautonomia in advanced Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2017, 32:796-797.
- [3] Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-

- Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, Garretto N, Gershanik O, Kurtis MM, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Moore HP, Rodriguez-Violante M, Singer C, Tilley BC, Huang J, Stebbins GT, Goetz CG. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22:37-43.
- [4] Walter BL. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders[J]. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75 Suppl 2:S54-S58.
- [5] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lipka C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium[J]. *Neurology*, 2017, 89:88-100.
- [6] Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, Kojima K, Yamamoto T, Otsuka Y, Ojika K, Ueda R, Kosaka K. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies [J]. *J Neurol*, 2003, 250:530-533.
- [7] Bhatia KP, Stamelou M. Nonmotor features in atypical parkinsonism[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 134:1285-1301.
- [8] Provitera V, Iodice V, Manganelli F, Mozzillo S, Caporaso G, Stancanelli A, Borreca I, Esposito M, Dubbioso R, Iodice R, Vitale F, Koay S, Vichayanrat E, Valerio F, Santoro L, Nolano M. Postganglionic sudomotor assessment in early stage of multiple system atrophy and Parkinson disease: a morpho-functional study[J]. *Neurology*, 2022, 98:e1282-e1291.
- [9] Berganzo K, Tijero B, Somme JH, Llorens V, Sánchez-Manso JC, Low D, Iodice V, Vichayanrat E, Mathias CJ, Lezcano E, Zarranz JJ, Gómez-Esteban JC. SCOPA-AUT scale in different parkinsonisms and its correlation with (123) I-MIBG cardiac scintigraphy[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:45-48.
- [10] Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134:104700.
- [11] Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30:1600-1611.
- [12] Mendoza-Velázquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BW, Siepmann T. Autonomic dysfunction in α -synucleinopathies[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:363.
- [13] McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, Kantarci K, Muscio C, O'Brien JT, Postuma RB, Aarsland D, Ballard C, Bonanni L, Donaghy P, Emre M, Galvin JE, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Honig LS, Ikeda M, Leverenz JB, Lewis SJG, Marder KS, Masellis M, Salmon DP, Taylor JP, Tsuang DW, Walker Z, Tiraboschi P; Prodromal DLB Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies[J]. *Neurology*, 2020, 94:743-755.
- [14] Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, Palma JA, Meissner WG, Krismer F, Berg D, Cortelli P, Freeman R, Halliday G, Höglinger G, Lang A, Ling H, Litvan I, Low P, Miki Y, Panicker J, Pellecchia MT, Quinn N, Sakakibara R, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Warner T, Poewe W, Kaufmann H. The Movement Disorder Society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2022, 37:1131-1148.
- [15] Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019, 34:1464-1470.
- [16] Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:57-64.
- [17] Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Biaggioni I, Low PA, Singer W, Goldstein DS, Peltier AC, Shibao CA, Gibbons CH, Freeman R, Robertson D; Autonomic Disorders Consortium. Natural history of pure autonomic failure: a United States prospective cohort[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81:287-297.
- [18] Dommershuijsen LJ, Heshmatollah A, Mattace Raso FUS, Koudstaal PJ, Ikram MA, Ikram MK. Orthostatic hypotension: a prodromal marker of Parkinson's disease [J]? *Mov Disord*, 2021, 36:164-170.
- [19] Goldstein DS, Holmes C, Sullivan P, Lopez G, Gelsomino J, Moore S, Isonaka R, Wu T, Sharabi Y. Cardiac noradrenergic deficiency revealed by ^{18}F -dopamine positron emission tomography identifies preclinical central Lewy body diseases [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134:e172460.
- [20] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:197-211.
- [21] Manfredsson FP, Luk KC, Benskey MJ, Gezer A, Garcia J, Kuhn NC, Sandoval IM, Patterson JR, O'Mara A, Yonkers R, Kordower JH. Induction of alpha-synuclein pathology in the enteric nervous system of the rat and non-human primate results in gastrointestinal dysmotility and transient CNS pathology [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 112:106-118.
- [22] Jackson H, Anzures-Cabrera J, Simuni T, Postuma RB, Marek K, Pagano G. Identifying prodromal symptoms at high specificity for Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1232387.
- [23] Miller-Patterson C, Hsu JY, Chahine LM, Morley JF, Willis AW. Selected autonomic signs and symptoms as risk markers for phenoconversion and functional dependence in prodromal Parkinson's disease[J]. *Clin Auton Res*, 2022, 32:463-476.
- [24] Bohlken J, Schrag A, Riedel-Heller S, Kostev K. Identification of prodromal presentations of Parkinson's disease among primary care outpatients in Germany [J]. *Neuroepidemiology*, 2022, 56:41-49.
- [25] Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12:622-634.
- [26] 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.
- [27] Hasan S, Mielke MM, Ahlskog JE, Bower J, Turcano P, Savica R. Erectile dysfunction preceding clinically diagnosed α -synucleinopathies: a case-control study in Olmsted County [J]. *Parkinsons Dis*, 2019:ID6303945.
- [28] Lenka A, Isonaka R, Holmes C, Goldstein DS. Cardiac ^{18}F -dopamine positron emission tomography predicts the type of phenoconversion of pure autonomic failure [J]. *Clin Auton Res*, 2023, 33:737-747.
- [29] Singer W, Berini SE, Sandroni P, Fealey RD, Coon EA, Suarez MD, Benarroch EE, Low PA. Pure autonomic failure: predictors of conversion to clinical CNS involvement [J]. *Neurology*, 2017, 88:1129-1136.

- [30] Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Kimpinski K, Iodice V, Gehrking TL, Weigand SD, Sletten DM, Gehrking JA, Nickander KK, Singer W, Maraganore DM, Gilman S, Wenning GK, Shults CW, Low PA. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66:742-750.
- [31] Møllgaard C, Waldemar G, Vogel A, Frederiksen KS. Characterising the prodromal phase in dementia with Lewy bodies[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 107:105279.
- [32] Joza S, Hu MT, Jung KY, Kunz D, Stefani A, Dušek P, Terzaghi M, Arnaldi D, Videnovic A, Schiess MC, Hermann W, Lee JY, Ferini-Strambi L, Lewis SJG, Leclair-Visonneau L, Oertel WH, Antelmi E, Sixel-Döring F, Cochen De Cock V, Liguori C, Liu J, Provini F, Puligheddu M, Nicoletti A, Bassetti CLA, Bušková J, Dauvilliers Y, Ferri R, Montplaisir JY, Lawton M, Kim HJ, Bes F, Högl B, Šonka K, Fiamingo G, Mattioli P, Lavadia ML, Suescun J, Woo KA, Marelli S, Martens KE, Janzen A, Plazzi G, Mollenhauer B, Fernandes M, Li Y, Cortelli P, Figorilli M, Cicero CE, Schaefer C, Guiraud L, Lanza G, Gagnon JF, Sunwoo JS, Ibrahim A, Girtler N, Trenkwalder C, Baldelli L, Pelletier A, Postuma RB; International REM Sleep Behavior Disorder Study Group. Progression of clinical markers in prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicentre study[J]. *Brain*, 2023, 146:3258-3272.
- [33] Leys F, Fanciulli A, Ndayisaba JP, Granata R, Struhal W, Wenning GK. Cardiovascular autonomic function testing in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an expert-based blinded evaluation[J]. *Clin Auton Res*, 2020, 30:255-263.
- [34] Lenka A, Lamotte G, Goldstein DS. Cardiac ¹⁸F-dopamine PET distinguishes PD with orthostatic hypotension from parkinsonian MSA[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2021, 8:582-586.
- [35] Todisco M, Cosentino G, Scardina S, Fresia M, Prunetti P, Pisani A, Alfonsi E. Diagnostic and prognostic value of external anal sphincter EMG patterns in multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2022, 37:1069-1074.
- [36] Vodusek DB. How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2005, 112:1657-1668.
- [37] Hu W, Cheng Y, Pan J, Wang X, Li S, Fan Z, Shao B, Niu X. Value of electrophysiological indicators in differential diagnosis of Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *BMC Neurol*, 2023, 23:94.
- [38] Shin JH, Park KW, Heo KO, Chung SJ, Choo MS. Urodynamic study for distinguishing multiple system atrophy from Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2019, 93:e946-e953.
- [39] Fanciulli A, Goebel G, Lazzeri G, Granata R, Kiss G, Strano S, Colosimo C, Pontieri FE, Kaufmann H, Seppi K, Poewe W, Wenning GK. Urinary retention discriminates multiple system atrophy from Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34:1926-1928.
- [40] Coon EA, Fealey RD, Sletten DM, Mandrekar JN, Benarroch EE, Sandroni P, Low PA, Singer W. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre- and postganglionic sudomotor dysfunction[J]. *Mov Disord*, 2017, 32:397-404.
- [41] De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74:970-976.
- [42] Longardner K, Merola A, Litvan I, De Stefano AM, Maule S, Vallelonga F, Lopiano L, Romagnolo A. Differential impact of individual autonomic domains on clinical outcomes in Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2022, 269:5510-5520.
- [43] Pilotto A, Romagnolo A, Tuazon JA, Vizcarra JA, Marsili L, Zibetti M, Rosso M, Rodriguez-Porcel F, Borroni B, Rizzetti MC, Rossi C, Vizcarra-Escobar D, Molano JR, Lopiano L, Ceravolo R, Masellis M, Espay AJ, Padovani A, Merola A. Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: impact on clinical outcomes in α -synucleinopathies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90:1257-1263.
- [44] Ahn JH, Cho JW, Youn J. Orthostatic hypotension is a predictor of fatigue in drug-naïve Parkinson's disease [J]. *Parkinsons Dis*, 2023:ID1700893.
- [45] Cosentino G, Avenali M, Schindler A, Pizzorni N, Montomoli C, Abbruzzese G, Antonini A, Barbiera F, Benazzo M, Benarroch EE, Bertino G, Cereda E, Clavè P, Cortelli P, Eleopra R, Ferrari C, Hamdy S, Huckabee ML, Lopiano L, Marchese Ragona R, Masiero S, Michou E, Occhini A, Pacchetti C, Pfeiffer RF, Restivo DA, Rondanelli M, Ruoppolo G, Sandrini G, Schapira AHV, Stocchi F, Tolosa E, Valentino F, Zamboni M, Zangaglia R, Zappia M, Tassorelli C, Alfonsi E. A multinational consensus on dysphagia in Parkinson's disease: screening, diagnosis and prognostic value [J]. *J Neurol*, 2022, 269:1335-1352.
- [46] Di Luca DG, McArthur EW, Willis A, Martino R, Marras C. Clinical and economic outcomes associated with dysphagia in hospitalized patients with Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11:1965-1971.
- [47] Fabbri M, Coelho M, Abreu D, Guedes LC, Rosa MM, Godinho C, Cardoso R, Guimaraes I, Antonini A, Zibetti M, Lopiano L, Ferreira JJ. Dysphagia predicts poor outcome in late-stage Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 64:73-81.
- [48] Dilmaghani S, Atieh J, Khanna L, Hosfield EA, Camilleri M, Katzka DA. Severity of dysphagia is associated with hospitalizations and mortality in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34:e14280.
- [49] Camacho M, Macleod AD, Maple-Grødem J, Evans JR, Breen DP, Cummins G, Wijeyekoon RS, Greenland JC, Alves G, Tysnes OB, Lawson RA, Barker RA, Williams-Gray CH. Early constipation predicts faster dementia onset in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7:45.
- [50] Du J, Cui S, Huang P, Gao C, Zhang P, Liu J, Li H, Huang M, Shen X, Liu Z, Chen Z, Tan Y, Chen S. Predicting the prognosis of multiple system atrophy using cluster and principal component analysis [J]. *J Parkinsons Dis*, 2023, 13:937-946.
- [51] Foubert-Samier A, Pavy-Le Traon A, Guillet F, Le-Goff M, Helmer C, Tison F, Rascol O, Proust-Lima C, Meissner WG. Disease progression and prognostic factors in multiple system atrophy: a prospective cohort study [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 139:104813.
- [52] Badihian N, Savica R, Adler CH, Wszolek ZK, Jackson LM, Benarroch EE, Sandroni P, Low PA, Singer W, Coon EA. Clinical characteristics and outcomes in young-onset multiple system atrophy [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2024, 11:220-226.
- [53] Guevara C, de Grazia J, Baabor P, Soruco W. Self-reported urinary impairment identifies 'fast progressors' in terms of neuronal loss in multiple system atrophy [J]. *Auton Neurosci*, 2019, 217:1-6.
- [54] Xing T, Ma J, Jia C, Ou T. Neurogenic lower urinary tract dysfunction predicts prognosis in patients with multiple system atrophy [J]. *Clin Auton Res*, 2020, 30:247-254.
- [55] Xu WH, Wang H, Hu YH, Wang B, Chen J, Gao S. Supine-standing transcranial Doppler test in patients with multiple system atrophy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19:539-542.
- [56] Georges C, Lloret-Perez S, Ory-Magne F, Fabbri M, Foubert-Samier A, Meissner WG, Rascol O, Pavy-Le Traon A. Alterations in electrochemical skin conductance as a marker of autonomic dysfunction in multiple system atrophy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 103:56-59.

(收稿日期:2024-01-14)

(本文编辑:袁云)