

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.028

文章编号: 1005-8982(2016)02-0121-06

## 帕金森病异动症发病的相关因素分析

刘宇翔<sup>1</sup>, 刘振华<sup>2</sup>, 张峪涵<sup>2</sup>

(1.中南大学公共卫生学院, 湖南 长沙 410078; 2.中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

**摘要:目的** 探讨帕金森病异动症(LID)发生的相关因素。**方法** 应用统一帕金森病(PD)评分量表(UPDRS)第 2、3 部分和第 4-A 部分, Hoehn-Yahr 分期评分共随访 410 例 PD 患者, 将 UPDRS 量表第 IV-A 部分 32 项  $\geq 1$  分的患者纳入 LID 组, 并与非 LID 组的年龄、性别、发病年龄、主要临床亚型、病程、使用多巴制剂的疗程及当前的治疗情况等因素进行统计分析。**结果** 410 例帕金森病患者中的 396 例患者坚持规律服药 2 个月以上, 并且其中的 105 例患者出现异动症, LID 组与非 LID 组在性别、年龄、发病年龄、病程、使用左旋多巴疗程、剂量、Hoehn-Yahr 分期及统一帕金森病评分量表第 3 部分评分之间差异有统计学意义。异动症相关的多因素 Logistic 回归分析显示, 性别、年龄、发病年龄、病程及使用左旋多巴的日剂量是 LID 发生的独立危险因素。**结论** 女性患者, 年龄及发病年龄较轻, 病程较长以及使用左旋多巴日剂量较大的帕金森病患者易发生异动症。

**关键词:** 帕金森病; 异动症; 危险因素

**分类号:** R742.5

**文献标识码:** B

## Factors associated with development of dyskinesia in Parkinson's disease

Yu-xiang Liu<sup>1</sup>, Zhen-hua Liu<sup>2</sup>, Yu-han Zhang<sup>2</sup>

(1. School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan, 410078, China;

2. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract: Objective** To explore the factors related to dyskinesia in Parkinson's disease (PD). **Methods** The patients' score on the motor component and ability of daily living (Part 2 and 3) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn-Yahr stage were recorded. Levodopa-induced dyskinesia (LID) was considered to be present if the patient had a score of 1 or more on item 32 of the UPDRS Part 4. Clinical data including age, gender, age at disease onset, initial clinical manifestation, duration of disease, time when Levodopa therapy was started, and current treatment were analyzed and compared between the two groups. **Results** Of the 410 cases with PD, 396 patients received regular treatment with Levodopa for at least 2 months, among which 105 patients developed LID by the end of the study. There were statistically significant differences in gender, age, age at onset of disease, duration of disease, duration and dose of Levodopa treatment, score on UPDRS part 3 and Hoehn-Yahr stage between the LID and non-LID groups. Multivariate logistic regression analysis showed that age, gender, age at onset of PD, duration of disease and dose of Levodopa were the independent risk factors of LID. **Conclusions** The results showed that the development of LID is more likely in young female patients with early onset of the disease, a longer duration of PD and a higher daily dose of Levodopa.

**Keywords:** Parkinson's disease; Levodopa-induced dyskinesia; risk factor

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统退行性疾病, 异动症(levodopa-induced dyski-

nesias, LID)是相关运动并发症之一, 根据病程、临床表现以及和服药的关系, 一般分为剂峰异动症

(peak-dose dyskinesia, PDSK), 双相异动症(diphasic dyskinesia, DDSK), 及关期肌张力障碍(off-period dystonia)<sup>[1]</sup>。左旋多巴作为 DA 的前体物质, 通过补充 DA 神经递质而发挥治疗作用<sup>[2]</sup>。左旋多巴替代疗法自从上个世纪 60 年代开始逐渐被应用于临床。PD 患者长期接受左旋多巴类药物治疗后常出现 LID, 患者自述疗程中出现手、足摆动或是肢体、躯干控制不住的晃动, 有些是颜面部肌肉的抽动, 临床上检查患者可表现有舞蹈样动作、肌张力障碍、或是简单重复的投掷样动作。LID 的发生严重制约了 PD 患者的药物治疗效果, 提示笔者研究此类并发症的病因和发病机制, 最大限度提高患者的生存质量, 减轻患者的痛苦、减少家庭和社会的经济负担。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

研究对象为中国医学遗传学国家重点实验室的中国遗传病资源保藏中心所收集, 及中南大学湘雅医院神经内科就诊的病例。患者分别来自湖南、江西、湖北、河南、广西及贵州等省, 均为汉族。

在 2 名及以上神经内科教授指导下, 详细询问患者病史, 查体, 完善相关辅助检查后确诊为 PD。PD 病例的纳入标准: 临床诊断均符合英国帕金森病协会(UKPDS)脑库标准<sup>[3]</sup>, 排除标准: 有帕金森临床表现的帕金森综合征或帕金森叠加综合征; 患有严重的影响吸收及代谢功能的消化系统疾病、代谢内分泌系统疾病和其他消耗性疾病。PD-LID 病例的纳入标准: 符合 PD 病例纳入标准; 统一 PD 评定量表 UPDRS 评分, 第 32 项  $\geq 1$  分<sup>[4-6]</sup>。

### 1.2 研究方法

采取横断面的研究方法, 通过 PD 患者病史信息调查表采集研究对象一般情况, 采集方式通过询问患者本人及其家属, 并且查阅患者就诊资料。结合患者既往患病的情况, 排除不符合 PD 病例的纳入标准的患者。

临床表现按照 Rajput 的研究<sup>[7]</sup>采用的分型方法。利用 Hoehn-yahr 分级 (H-Y 分级) 标准完成对 PD 患者疾病进展程度的评价。采用 UPDRS 评分量表<sup>[8]</sup>, 对 PD 患者做出评估。记录患者 1 d 中每 30 min 的治疗状况。通过询问患者本人及其家属(或照料者)就诊前 1 日或当日服用抗 PD 药物情况, 详细记录服药时间(24 小时制, \_\_ 时 \_\_ 分), 观察患者就诊时总体的状态并且结合查体结果。参照 PD 治疗日记,

完成 PD 患者治疗情况的评价<sup>[9]</sup>。

通过异常不自主运动量表(abnormal involuntary movement mscale, AIMS)<sup>[10]</sup>, 对 PD 患者出现 LID 时, 产生的运动功能障碍进行评估。

通过 PD LID 26 项量表 (26-item Parkinson disease dyskinesia scale, PDYS-26)<sup>[11]</sup>, 对 LID 影响 PD 患者日常生活的情况进行评估。

左旋多巴等效剂量 (levodopa equivalent dose daily, LEDD) 的计算, 根据国际认可的左旋多巴等价剂量换算公式<sup>[12]</sup>:  $LEDD (mg) = LEDD = \text{左旋多巴} + \text{左旋多巴控释片(美多巴、息宁)} \times 0.75 + \text{普拉克索(森福罗)} \times 100 + \text{吡贝地尔(泰舒达)} \times 1 + \text{司来吉兰} \times 10 + \text{雷沙吉兰} \times 100 + \text{金刚烷胺} \times 1 + \text{溴隐亭} \times 10$ ; 服用恩他卡朋(珂丹)者,  $LEDD = LEDD + LEDD \times 0.33$ 。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料用  $\chi^2$  检验。按照本组 PD 患者是否出现 LID 进行分组, 做病例-对照研究。两组比较正态分布用两样本  $t$  检验, 不服从正态分布用两样本秩和检验。暴露因素分层赋值 0 或 1, 单因素回归分析 LID 发生的危险因素, Logistic 回归分析 LID 发生的独立危险因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的一般情况

研究共随访 412 例 PD 患者, 排除 16 例未坚持服药, 或服药时间累计不足 2 个月的患者。余下 396 位患者入组。其中, 男 199 例 (50.3%), 女 197 例 (49.7%)。

入组的 396 例 PD 患者中, 起病时的主要症状, 以震颤为主型有 122 例 (30.8%)、强直/僵硬型有 181 例 (45.7%), 混合型有 93 例 (23.5%); 平均年龄、病程等临床相关变量描述见表 1。

表 1 本组 PD 患者的一般情况

变量	范围	均数	标准差
年龄 / 岁	23-86	59	9.5
发病年龄 / 岁	20-72	53	9.6
病程 / 年	1-27	6	4.2
服药时间 / 月	3-200	51	40.1
LEDD/(mg/d)	25-1 400	499	259.5

## 2.2 本组 PD 患者的临床评分

应用 H-Y 分级标准对本组患者病情的评估情况见表 2。

本组 PD 患者 UPDRS 量表第 2 部分的平均分

为:( $13 \pm 7.4$ )分(1~45 分),第 3 部分的平均评分为:( $30 \pm 14.0$ )分(4~79 分)。UPDRS 评分量表第 4 部分 A 组评分中的第 32 项 $\geq 1$ 分的有 105 例 PD 患者,这些发生 LID 的 PD 患者发病年龄分布见表 3。

表 2 本组 PD 患者 H-Y 分级及病情评估

项目	H-Y 1-1.5 级	H-Y 2-2.5 级	H-Y 3 级	H-Y 4-5 级
病例 / 例	150	148	56	42
男 / 女 / 例	72/78	74/74	29/27	24/18
年龄 / 岁	$58.0 \pm 9.3$	$57.0 \pm 9.8$	$60.0 \pm 9.7$	$62.0 \pm 7.9$
发病年龄 / 岁	$53.0 \pm 9.6$	$52.0 \pm 9.7$	$54.0 \pm 9.9$	$53.0 \pm 8.7$
病程 / 年	$5.0 \pm 3.6$	$6.0 \pm 4.0$	$6.0 \pm 3.9$	$9.0 \pm 5.3$
服药时间 / 月	$44.0 \pm 44.7$	$46.0 \pm 34.6$	$48.0 \pm 35.2$	$65.0 \pm 44.2$
LEDD/(mg/d)	$439.0 \pm 253.4$	$505.0 \pm 252.3$	$560.0 \pm 257.1$	$614.0 \pm 257.8$

表 3 PD 患者发病年龄分布与 LID

PD 发病年龄	PD 患者 / 例	LID 患者 / 例	LID 发生比例 / %
<40 岁	36	23	63.8
40~49 岁	91	35	38.4
50~59 岁	156	33	21.1
60~69 岁	110	15	13.6
$\geq 70$ 岁	3	0	0

本组 396 例 PD 患者,有 105 例发生 LID(26.5%)。其中 74 例 LID 患者,通过治疗日记描述的治疗状

况,分为 PDSK 35 例,DDSK39 例,另 31 位 PD 患者有过发生 LID 的经历,但不能确定 1 d 中 LID 发生的时间与服药浓度之间的关系。对近期发生 LID 的 74 例患者进行 mAIMS 评分,48 例(64.9%)为轻度(0~12 分),17 例(22.9%)为中度(13~18 分),9 例(12.2%)为重度( $\geq 19$  分);其中 27 例患者的不自主动作发生在躯干及四肢,16 例仅在四肢,11 例仅在躯干,16 例是在头颈部,还有 4 例是在面部肌肉,如口唇,眼睑。PDYS-26 量表的评分结果,43 例(58.1%)为轻度(0~26 分),21 例(28.4%)为中度

表 4 研究对象的临床资料比较

项目	范围	有 LID	无 LID	P 值
病例 / 例	-	105	291	-
性别 例(%)				0.026
男	-	43(41.0)	156(53.6)	-
女	-	62(59.0)	135(46.4)	-
年龄 / 岁	23~86	$56.0 \pm 10.7$	$60.0 \pm 8.8$	0.001
PD 平均发病年龄 / 岁	20~71	$47.0 \pm 10.0$	$55.0 \pm 8.6$	0.000
PD 临床亚型 例(%)				
震颤	-	25(23.8)	97(33.3)	0.070
强直 / 僵硬	-	53(50.5)	128(44.0)	0.252
混合	-	27(25.7)	66(22.7)	0.530
PD 平均病程 / 年	1~27	$9.0 \pm 4.7$	$5.0 \pm 3.4$	0.000
左旋多巴平均疗程 / 月	3~300	$67.0 \pm 40.6$	$46.0 \pm 38.5$	0.000
平均 LEDD/(mg/d)	25~1 400	$553.0 \pm 247.6$	$479.0 \pm 261.3$	0.010
H-Y 分期平均评分	1~5	$3.0 \pm 1.0$	$2.0 \pm 0.9$	0.000
UPDRS 量表第 2 部分平均评分	1~45	$14.0 \pm 8.6$	$12.0 \pm 6.9$	0.075
UPDRS 量表第 3 部分平均评分	4~79	$35.0 \pm 15.3$	$28.0 \pm 13.0$	0.000

(27 ~ 52 分), 10 例(13.5%)为重度(≥53 分)。

### 2.3 PD 患者发生 LID 的危险因素分析

本组 PD 患者按照是否发生 LID 分组, 组间临床资料比较见表 4。显示, LID 组与非 LID 组在性别、年龄、PD 平均发病年龄、PD 平均病程, 使用左旋多巴平均疗程及剂量, H-Y 分期及 UPDRS 量表第 3 部分评分之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

在发生 LID 的病例组, 女性患者较多, 现在的年龄以及 PD 发病年龄较为年轻, 患有 PD 的病程以及使用左旋多巴药物的疗程较长, 且每日平均用药剂量 LEDD 较高, H-Y 分期评分以及 UPDRS 量表第 3 部分评分较高。对于 PD 发病的临床亚型, 以震颤为主的亚型发生 LID 的病例较少,  $P = 0.07$ , 接近临界值, 强直 / 僵硬型和混合为主的亚型在组间比较差异无统计学意义。

PD 患者中发生与未发生 LID 的组间资料比较, 有统计学意义的临床变量进入方程, 单因素 Logistic 回归分析 LID 发生的危险因素。暴露因素分层赋值为 0 或 1。赋值见表 5。

表 6 中单因素 Logistic 回归分析显示, 女性患者、年龄、PD 发病年龄较年轻、PD 的病程、使用左旋多巴药物的疗程较长、每日平均用药剂量 LEDD 较高、H-Y 分期评分以及 UPDRS 量表第 3 部分评分较高为本组 PD 患者 LID 的危险因素( $P < 0.05$ )。

### 2.4 LID 发生的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析 LID 发生的独立危险因素, 最后进入方程的变量见表 7。女性患者、年龄、

表 5 异动症发生相关因素的赋值表

因素	变量名	赋值说明
性别	X1	女 = 0, 男 = 1
年龄 / 岁	X2	20-50 岁 = 0, >50 岁 = 1
PD 发病年龄 / 岁	X3	20-40 岁 = 0, >40 岁 = 1
PD 病程 / 年	X4	1-5 年 = 0, >5 年 = 1
使用左旋多巴平均疗程 / 月	X5	1--60 个月 = 0, >60 个月 = 1
平均 LEDD/(mg/d)	X6	1-400 mg=0, >400 mg=1
H-Y 分期评分 / 期	X7	1-2 期 = 0, >2 期 = 1
UPDRS 量表第 3 部分评分 / 分	X8	1-35 分 = 0, >35 分 = 1
异动症	Y	无 = 0, 有 = 1

表 6 单因素 Logistic 回归分析 LID 发生的危险因素

因素	B	Sb	Wald $\chi^2$	P 值	风险值	95%可信区间	
						下限	上限
性别	0.511	0.231	4.899	0.027	1.666	1.060	2.618
年龄	0.940	0.256	13.495	0.000	2.561	1.551	4.229
PD 发病年龄	1.783	0.341	27.417	0.000	5.590	3.052	11.598
PD 病程	1.816	0.253	51.419	0.000	6.145	3.742	10.091
使用左旋多巴疗程	0.968	0.236	16.894	0.000	2.633	1.659	4.718
LEDD	0.547	0.233	5.534	0.019	1.729	1.096	2.728
H-Y 分期评分	0.651	0.231	7.956	0.005	1.917	1.220	3.014
UPDRS 量表第 3 部分评分	0.763	0.242	9.924	0.002	2.145	1.334	3.448

表 7 多因素 Logistic 回归分析 LID 发生的危险因素

危险因素	B	Sb	Wald $\chi^2$	P 值	风险值	95%可信区间	
						下限	上限
性别	0.854	0.277	9.488	0.002	2.350	1.364	4.046
年龄	0.991	0.399	6.175	0.013	2.693	1.233	5.882
PD 发病年龄	1.231	0.484	6.481	0.011	3.426	1.328	8.841
PD 病程	1.856	0.307	26.659	0.000	6.938	3.508	11.667
使用左旋多巴疗程	0.531	0.282	3.549	0.060	1.701	0.979	2.956
LEDD	0.737	0.280	6.901	0.009	2.089	2.206	3.619
H-Y 分期评分	0.022	0.356	0.004	0.951	1.022	0.509	2.054
UPDRS 量表第 3 部分评分	0.585	0.368	2.527	0.112	1.395	0.873	3.691

PD 发病年龄较年轻、PD 的病程较长及每日平均用药剂量 LEDD 较高为本组 PD 患者 LID 发病的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

据报道有许多危险因素与 PD 患者中 LID 的发生有关<sup>[3]</sup>。意大利的一项研究提示女性是 LID 发生的危险因素<sup>[4]</sup>。本组研究中,女性 PD 患者发生 LID 的风险较高,这与此项研究结果一致。可能是因为女性患者的体重较低,如果是摄入同等剂量的药物,体重低的患者与体重高的患者比较,药物在体内的生物利用度要高。由于本项实验为回顾性的研究分析,没有掌握详尽的 PD 患者身高、体重等体表面积相关信息,不能确定该结果是否是由于女性体重较低所致。有研究显示,年龄是 LID 发生的高危因素。Stephen 等<sup>[5]</sup>对 109 例 PD 患者服用左旋多巴药物治疗 5 年的随访研究显示,LID 发生的例数随着年龄的增加而减少。本研究结果与之一致,但是 LID 发生比例偏低,可能是因为本研究采用是横断面的研究方法,入组的 PD 患者服药时间较短,病例主要来源于门诊的就诊患者,病情相对较轻,而 Stephen 等采用是前瞻性的研究方法,随访服用左旋多巴药物治疗  $\geq 5$  年的 PD 患者,记录为 LID 发生的累积比例。

慢性药物治疗及 PD 病情发展相关的多巴胺神经元损害程度是 LID 形成的关键因素<sup>[6]</sup>,本项横断面研究显示 PD 病程,左旋多巴用药疗程和剂量,反映疾病严重程度的 H-Y 分期评分及 UPDRS 量表第 3 部分评分是 LID 发生的危险因素。目前,国内普遍应用的“帕金森病诊疗指南”,是在 PD 患者已经出现临床症状,但是还没有对日常生活和工作能力造成显著影响,建议可以采用功能锻炼配合物理治疗的方法,能够推迟使用左旋多巴类药物治疗。Hauser 的研究发现<sup>[9]</sup>,LID 在 PD 疾病早期的出现是药物的蓄积的结果,也就是说与左旋多巴的用药剂量相关。对 LID 发病机制的研究也表明,非生理性左旋多巴的摄入干扰体内正常的生理机制,导致神经元联系的重构,突触可塑性发生了近乎持久的变化<sup>[7]</sup>,而 LID 则是这种突触可塑性异常变化的后果。

对于 PD 发病的临床亚型,先前 Kipfer 等<sup>[8]</sup>的研究结果显示,以静止性震颤为最初临床表现是 LID 发病的负向预测因子。本组患者中,发生 LID 与未发生 LID 患者的组间比较结果,是以震颤为主的亚型发生 LID 的病例较少,与 Kipfer 等的研究结果一

致。对于以震颤为主的临床亚型较少发生 LID 的原因,可能是由于 PD 特定的临床亚型参与不同的疾病生物学过程。以震颤或僵硬为主要临床表现的亚型有着不同的形态学损失模式<sup>[9]</sup>。最近一项研究称在 PD 患者的脑脊液中,与震颤患者比较,以姿势-步态不稳为主要表现的患者老年斑中的核心成分 A $\beta$  标志物的水平低<sup>[20]</sup>。有证据表明,PD 患者脑脊液中低水平的 A $\beta$  预示着运动功能及认知的减退<sup>[21]</sup>。从该方面来看,以震颤为主的临床亚型病情进展相对平稳,所以 DA 神经元的损害程度相对较轻,发生 LID 的患者较少。

PD 患者发生 LID 的临床表现较为复杂,不同 PD 患者发生 LID 的部位不同,对于症状严重的患者,该部位的不自主动作可同时出现。本研究参照 Hauser 等<sup>[9]</sup>设计的 PD 治疗日记,通过问卷的形式记录 PD 患者发生 LID 与服药的时间,将部分发生 LID 的患者分为 PDSK 及 DDSK,其中不包括关期肌张力障碍(off-period dystonia)。有些患者虽然在就诊时有过 LID 的经历,但仔细询问或是观察一段时间(数小时-数天),对于 LID 出现时间与服药浓度之间没有发现确切规律。笔者考虑其中的原因,除了有些患者服药不规范外,鉴于 LID 复杂的发病机制,不能排除同一位患者可以兼有 PDSK 及 DDSK 的表现形式。对于 LID 这种复杂的临床表现形式,就需要有客观的方法进行评价。然而专业的评估往往会因为种种因素的制约不能实行。对于 LID 病情严重程度的影响因素,以及不同 PD 患者在服药早期、或晚期出现 LID 的原因,尚需要随访更多病例进行深入的分析。

本研究收集的病例全部为汉族,在研究异动症发病原因时具有一定的局限性。在已有的研究中,刘宇庆等<sup>[22]</sup>对于新疆地区维族和汉族 PD 患者进行研究,在其实验组中,维族组患者相比较汉族组而言,剧烈强度的运动明显增多,而汉族组患者脑力劳动者较多。这对于异动症的发病也起到一定的影响。需要在将来的研究中扩大研究范围,深入随访,以期获得更明确的结果。

由于收集的病例资料主要是来源于门诊的 PD 患者,而且主要是通过回顾性的问卷随访、查阅患者就诊资料,以及临床量表的评价,造成在操作的过程中,获得的临床资料信息有限。这提示在随后的研究中,设计更为周密的临床试验方案,进行前瞻性的病例对照研究,系统分析 PD 患者出现 LID 的发病特

点、可以影响或改变其转归的因素。

#### 参 考 文 献:

- [1] Cenci MA, Lindgren HS. Advances in understanding L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17(6): 665-671.
- [2] Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology[J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318(1): 121-134.
- [3] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases[J]. *Psychiatry*, 1992, 55: 181-184.
- [4] Judith AS, Arif D, Fredy J, et al. Genotype and smoking history affect risk of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21: 654-659.
- [5] Lin JJ, Yueh KC, Lin SZ, et al. Genetic polymorphism of the angiotensin converting enzyme and L-dopa-induced adverse effects in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 252: 130-134.
- [6] Mariana R, Artur FS, Vivian A, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13: 1701-1710.
- [7] Rajput AH, Voll A, Rajput ML, et al. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study[J]. *Neurology*, 2009, 73: 206-212.
- [8] Fahn S, Marsden CD, Calne DB, et al. Unified Parkinson's disease rating scale[J]. New Jersey: Macmillan, 1987: 153-163.
- [9] Hauser RA, Zesiewicz TA, Factor SA, et al. Clinical trials of add-on medications in Parkinson's disease: Efficacy versus usefulness[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 1997, 3: 1-6.
- [10] Gub W. AIMS: ECDEU assessment manual for psychopharmacology[J]. US Washington, DC: Government Printing Office, 1976.
- [11] Barb L, Wendy B, Eileen F. Assessment of Treatment Patterns and Patient Outcomes in Levodopa-Induced Dyskinesias (ASTROID): A US Chart Review Study [J]. *American Health & Drug Benefits*, 2012, 5(6): 347-357.
- [12] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic Review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25: 2649-2653.
- [13] Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1756-1760.
- [14] Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62: 601-605.
- [15] Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia[J]. *Mov Disord*, 2010, 25: 1177-1182.
- [16] Bonuccelli U, Pavese N. Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2006, 6: 81-89.
- [17] Linazasoro G. New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity, Trends[J]. *Pharmacol Sci*, 2005, 26: 391-397.
- [18] Kipfer S, Stephan MA, Schüpbach WM, et al. Resting tremor in Parkinson disease: a negative predictor of Levodopa-induced dyskinesia[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(8): 1037-1039.
- [19] Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm Suppl*, 2002, 62: 347-376.
- [20] Alves G, Pedersen KF, Bloem BR, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84: 537-543.
- [21] Buongiorno M, Compta Y, Martí MJ. Amyloid- $\beta$  and  $\tau$  biomarkers in Parkinson's disease-dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310: 25-30.
- [22] 刘宇庆, 关淑凤. 新疆地区维、汉族帕金森病患者运动症状和非运动症状的特点[J]. *临床神经病学杂志*, 2014, 27(2): 88-90.

(王荣兵 编辑)