

帕金森病前驱期诊断研究标准中国专家共识



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病专业委员会

通信作者:陈彪,Email:pbchan@hotmail.com;陈生弟,Email:chen_sd@medmail.com.cn

【摘要】 帕金森病是老年人常见的神经系统退行性疾病,其典型病理改变为 α -突触核蛋白聚集分布于全身多个器官和多巴胺能神经元缺失,从而导致运动和非运动症状。从患者出现第一个帕金森病非运动症状到符合临床诊断标准之间的前驱期阶段可长达 20 年。帕金森病病程发展不可逆,而目前所有药物和手术治疗均只能改善患者的临床症状,无法治愈疾病。已开展的针对发病患者的神经保护药物临床试验尚未获得确切的阳性结果,可能的原因之一是干预治疗的时间太晚,已错过疾病的代偿期。我国人群帕金森病相关基因的构成和危险程度与欧美人群存在较大差异;环境因素的暴露和生活习惯与欧美人群不同,因此有必要结合中国人相关研究数据制定适合中国人的帕金森病前驱期诊断研究标准,以便指导我国对帕金森病前驱期的相关研究。

【关键词】 帕金森病; 前驱期; 诊断

基金项目: 国家重点研发计划重点专项课题 (2017YFC0840100,2016YFC1306003);北京市科技计划课题 (Z161100000216140,Z171100000117013)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.08.001

Chinese expert consensus on research criteria for prodromal Parkinson's disease

Chinese Medical Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group
Chinese Medical Doctor Association, Society of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee

Correspondence: Piu Chan, Email: pbchan@hotmail.com; Sheng-Di Chen, Email: chen_sd@medmail.com.cn

【Key words】 Parkinson's disease; Prodromal; Diagnosis

Fund program: Key Research and Development Program (2017YFC0840100,2016YFC1306003), Program of Beijing Science and Technology (Z161100000216140, Z171100000117013)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.08.001

帕金森病(PD)是老年人常见的神经系统退行性疾病,其典型病理改变为 α -突触核蛋白聚集分布于全身多个器官和黑质多巴胺能神经元缺失,从而导致运动和非运动症状。结合病理改变和其发

展程度以及临床运动和非运动症状可将帕金森病分为 3 个阶段:(1)临床前期:仅有帕金森病病理改变而无任何相关症状;(2)前驱期:出现非运动症状,乃至轻微运动症状,但还不符合帕金森病临床诊断标准,未来 10 年内发展为帕金森病风险极高;(3)临床期:存在运动症状并达到临床诊断标准^[1-4]。据报道从出现第一个疾病相关的非运动症状到符合临床诊断标准被诊断为帕金森病的前驱期阶段可长达 20 年。帕金森病病程发展不可逆,而目前所有药物和手术治疗均只能改善患者的临床症状,无法治愈疾病。已开展的针对发病患者的神经保护药物临床试验尚未获得确切的阳性结果,可能的原因之一为干预治疗的时间太晚,已错过疾病的代偿期。因此,早期预测和诊断帕金森病前驱期患者并及时进行干预是延缓乃至阻断患者发病的关键。2015 年国际帕金森病及运动障碍病学会(MDS)正式发表了 MDS 帕金森病前驱期诊断研究标准,提供了研究和早期预警帕金森病的方向和标准工具^[2]。但是,我国人群帕金森病相关基因的构成和危险程度与欧美人群存在较大差异;环境因素的暴露和生活习惯与欧美人群不同。有必要结合中国人相关研究数据制定适合中国人的帕金森病前驱期诊断研究标准,更好地指导我国国内对帕金森病前驱期的相关研究。

一、中国帕金森病前驱期诊断研究标准制定和使用原则

1. 帕金森病前驱期诊断研究标准是基于概率的诊断共识:其关注帕金森病相关症状和体征是否已经出现,这些症状和体征组合准确指向帕金森病的概率;本诊断标准无法对某一患者由前驱期转化为临床期的时间做出预测。

2. 本诊断标准纳入遗传、环境和生活习惯等危险因素及前驱期相关症状和体征:其中症状和体征是构成前驱期诊断研究标准的必要条件,仅有遗传和环境风险因素,而未出现任何前驱期症状的患

者不符合前驱期诊断研究标准。

3. 根据中国帕金森病诊断标准 2016 版^[5], 不再将路易体痴呆作为帕金森病的排除标准。因此在本诊断标准的预测结果中不区分帕金森病及路易体痴呆。

4. 本诊断标准的理论和方法学基础为朴素贝叶斯分类法。

5. 本诊断标准基于循证医学证据制定, 以科研为主要使用目的。

6. 由于部分相关危险因素或前驱期症状和体征尚无中国人群的相关数据, 我们目前暂套用欧美人群数据和标准。随着相关研究进展获得新的数据后, 我们将不断修改和调整本诊断研究标准。

二、中国帕金森病前驱期诊断研究标准

(一) 先验概率

先验概率是指不考虑任何因素时根据历史资料获得的患某疾病的可能性, 即未考虑其他任何因素时各人群前驱期帕金森病的患病率。我国 65 岁以上人群帕金森病患病率为 1 700/100 000^[6], 与欧美人群无差异^[6-8], 因此, 可直接采用 MDS 的先验概率。根据各年龄段帕金森病患病率, 以帕金森病平均前驱期 10 年计算, 可得各年龄段帕金森病前驱期的先验概率: 以 5 年为一个年龄组, 50~54 岁年龄段的先验概率为 0.40%, 55~59 岁先验概率为 0.75%, 60~64 岁先验概率为 1.25%, 65~69 岁先验概率为 2.00%, 70~74 岁先验概率为 2.50%, 75~79 岁先验概率为 3.50%, 80 岁及以上先验概率为 4.00%。

(二) 似然比值

似然比(LR)为诊断试验的某种结果在患病组中得到的概率和在未患病组中得到的概率之比, 可根据诊断结果分为阳性似然比(LR⁺)和阴性似然比(LR⁻)。根据循证医学数据种类的不同, 可使用 3 种方法计算 LR 值: (1) 对遗传、环境风险因素及有荟萃分析结果的前驱期症状可使用比值比(OR)、相对危险度(RR)或发生率/基因频率来构建四格表计算 LR 值; (2) 对基于社区队列或有对照组的前驱期症状前瞻性队列研究, 直接构建四格表计算 LR 值; (3) 如为无对照组的前瞻性队列研究, 则使用队列数据及前驱期症状发生率计算 LR 值。当遗传和环境风险因素频率小于 10% 时, 默认 LR⁻为 1。

1. 环境及生活习惯因素: (1) 性别: 我国男性患帕金森病的风险为女性的 1.29 倍(95% CI:

1.05~1.57)^[7], 因此男性 LR⁺ 为 1.13, 女性 LR⁻ 为 0.87。 (2) 职业接触杀虫除草剂: 杀虫除草剂职业接触史在我国人群中患帕金森病 OR 为 2.03 (95% CI: 1.48~2.79)^[9]; 因目前尚无中国人群杀虫除草剂职业接触史发生率的报道, 采用欧美人群报道的 5% 发生率计算得 LR⁺ 为 1.93, LR⁻ 为 1。 (3) 职业接触溶剂: 目前仅有一篇报道提示了我国人群溶剂职业接触史与帕金森病的关系^[10], 尚无中国人群溶剂职业接触史发生率的报道, 直接采用欧美人群的 LR⁺ 为 1.5, LR⁻ 为 1。 (4) 饮茶: 饮茶对帕金森病的保护作用为剂量依赖性^[11], 因此定义每天饮茶量大于等于一杯为饮茶习惯阳性。我国人群饮茶率(约 50%) 明显高于欧美人群, 而且多饮用含茶多酚较高的绿茶^[12-15]。我国饮茶者患帕金森病风险为非饮茶者的 0.38~0.73 倍^[9, 16, 17]。以此计算得饮茶的 LR⁺ 为 0.55, LR⁻ 为 1.46。 (5) 酒精: 定义每周饮酒量 ≥ 1 次为饮酒习惯阳性。我国 21% 的人有饮酒习惯^[18], 其患帕金森病的 OR 为 0.71 (95% CI: 0.56~0.90)^[9]。以此计算的饮酒的 LR⁺ 为 0.76, LR⁻ 为 1.06。 (6) 吸烟: 定义连续或累积吸烟 6 个月或以上者为吸烟习惯阳性。我国人群吸烟率为 24%^[19], 其患帕金森病的 OR 为 0.58 (95% CI: 0.49~0.68)^[9, 11]。以此计算的吸烟的 LR⁺ 为 0.65, LR⁻ 为 1.11。 (7) 脑外伤史: 定义为脑外伤后出现意识丧失为脑外伤史阳性。我国人群脑外伤发生率为 783.3/10 万^[20], 其患帕金森病的 OR 为 3.70 (95% CI: 2.36~5.81)^[9]。以此计算的脑外伤的 LR⁺ 为 3.63, LR⁻ 为 1。 (8) 奶制品: 定义每天食用 1 杯及以上牛奶为奶制品使用阳性。我国人群奶制品使用率约为 25%^[13, 15, 21-23], 其患帕金森病的 OR 为 2.01 (95% CI: 1.34~3.01, I² = 42%)^[24-26]。以此计算的使用奶制品的 LR⁺ 为 1.61, LR⁻ 为 0.80。 (9) 黑质经颅超声高回声信号: 使用经颅超声检测, 在平行于眶耳线的轴位扫描平面上, 黑质回声区域面积大于 0.20 cm² 以上定义为黑质高回声。一般人群中约 10% 者颞骨窗不适合进行此项检测, 同时黑质高回声现象机制不清, 不随帕金森病病程变化^[27-28], 目前倾向于将该现象归为风险因素而非前驱期症状。因我国尚无前瞻性黑质高回声用于预测帕金森病发生的证据, 直接使用欧美人群的 LR^[2], LR⁺ 为 4.7, LR⁻ 为 0.45。 (10) 未纳入的其他因素: 饮用咖啡在欧美人群中为帕金森病保护因素^[29], 但在我国人群中证据尚不充分(OR = 0.83, 95% CI: 0.21

~3.34, $I^2=88\%$)^[26,30-32], 因此未纳入本前驱期诊断共识。患病率较高的高尿酸血症在我国人群中神经保护证据同样不充分($OR=0.50, 95\%CI: 0.12\sim2.16, I^2=96\%$)^[33-36]。其他未纳入的因素尚包括服用非甾体类抗炎药或钙通道阻滞剂, 生活在农村地区等。

2. 遗传风险因素: 家族史和特定相关基因位点携带状态均提供患病风险, 但它们之间为非独立关系, 根据朴素贝叶斯分类法的原则, 不能同时使用阳性家族史和携带相关基因位点用于计算某个体的 LR 值。对于单基因病致病基因(如 PARKIN)的携带者, 即使该基因外显率 100%, 可能得到较高的 LR 值; 但如未出现任何前驱期症状则携带者尚处于临床前期, 不符合前驱期诊断研究标准。(1)阳性家族史: 我国帕金森病患者家族史阳性率约为 8.9%^[37], 其患帕金森病的 OR 为 5.31, 95% CI 为 3.16~8.92^[9], 以此计算的 LR^+ 为 3.90, LR^- 为 1。(2)致病基因及易感基因: 我国人群的遗传背景与欧美人群差异明显, 如富亮氨酸重复激酶(LRRK2)基因高外显率致病位点 G2019S 在我国罕见, 而欧美人中罕见的易感位点 G2385R 在中国人群中的携带率高达 6.9%^[38]。根据已发表的相关信息计算出的我国人群帕金森病相关基因突变或特定易感位点频率及所对应的

LR 值, 见表 1。因帕金森病相关基因及位点众多, 此处只列出了争议较少及中国人常见的基因位点。此外, 有证据表明各易感基因位点间存在交互作用^[42,44]。如在计算个体 LR 值时考虑交互作用, 则不符合朴素贝叶斯分类的因素间相互独立的前提假设。此时的一种解决办法为计算一次阳性位点和交互作用的总 LR , 在计算个体 LR 时仅使用一次基因信息。但在现实中不可能穷尽所有已知基因排列组合的 LR 值, 因此在本前驱期诊断研究标准中不考虑基因交互作用的影响。

3. 前驱期症状、体征及检查: 目前我国对帕金森病前驱期患者非运动症状及运动症状、体征及检查的相关研究较少, 尤其是前瞻性研究, 尚无法提供满足本诊断标准所需的标准数据。因此, 此次中国帕金森病前驱期诊断研究标准将使用 MDS 标准中欧美人群的数据^[2]。在实践中, 如前驱期症状、体征及检查结果不能准确判定为阳性或阴性时, 可将 LR 值记为 1, 不对最终结果产生影响。(1)快动眼睡眠期行为障碍(RBD): 为快动眼睡眠期的异态睡眠, 表现为不愉悦的梦境、患者在睡眠中演绎梦境而出现喊叫、大幅度肢体活动等^[50]。本项目依据多导睡眠图(PSG)确诊判断为阳性的 LR^+ 为 130, LR^- 为 0.62; 如无 PSG 确诊结果, 经由权威量表筛查阳性的 RBD 其 LR^+ 为 2.3, LR^- 为

表 1 家族史及基因风险因素似然比(LR)

项目	阳性定义	频率(%)	LR^+	LR^-	文献
家族史	1 人以上患病	8.9	3.90	1.00	9,37
LRRK2	G2385R,GA+AA	6.9	2.41	1.00	39
	R1628P,CG	1.6	1.95	1.00	40
GBA	L444P,TC	0.2	11.49	1.00	41
SNCA	Rep1-CA repeat	7.2	1.43	1.00	42
	rs894278,GG+TG	55.3	1.11	0.87	43
	rs11931074,TT+TG	73.8	1.10	0.72	43
	rs356219,GG	27.3	1.38	0.86	42
	rs356165,AA	26.2	1.25	0.91	44
MAPT	rs242562,GG+GA	59.5	1.08	0.87	42
	rs2435207,AA	4.9	1.34	1.00	42
BST1	rs4273468,AG+GG	61.7	1.08	0.87	42
	rs469412,GG	79.6	1.05	0.78	42
PARK16	rs823128,AG	22.0	0.84	1.05	45
	rs947211,AA	17.1	0.83	1.04	45
	rs823156,AG	31.7	0.83	1.08	45
	rs823144,AA	29.2	1.26	0.89	42
PARKIN	纯和突变	—	400.00	1.00	46,47
	杂合突变	2.5	3.69	1.00	
PINK1	纯和突变	—	400.00	1.00	46,48,49
	杂合突变	约 1	1.57	1.00	

0.76。(2)日间嗜睡:依据医师诊断判断为阳性的 LR^+ 为 2.2, LR^- 为 0.88。(3)嗅觉障碍:依据客观嗅觉检测结果判断为阳性的 LR^+ 为 4.0, LR^- 为 0.43。嗅觉障碍预测帕金森病的敏感性较高而特异性较低^[51],因此建议慎重判断嗅觉检测阳性结果。(4)抑郁:依据医师诊断判断的阳性 LR^+ 为 1.8, LR^- 为 0.85。在帕金森病患者中抑郁与焦虑常为共病,当受试者存在焦虑但无抑郁时 LR 为 1。(5)便秘:阳性定义为每周需使用药物一次以上或自主排便次数 <1 次/2 d,符合上述标准的 LR^+ 为 2.2, LR^- 为 0.80。(6)直立性低血压:依据客观指标如卧立位血压判断阳性:当存在典型直立性低血压症状且排除该症状是由过度降压治疗引起,判断直立性低血压阳性;卧立位血压检测收缩压下降 >20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或舒张压 >10 mmHg 进一步支持该判断。 LR^+ 为 2.1, LR^- 为 0.90;如无症状但卧立位血压检测异常时的 LR 为 1。(7)严重性功能障碍:依据医师诊断及性功能障碍程度是否需药物干预判断阳性, LR^+ 为 2.0, LR^- 为 0.90。(8)排尿功能障碍:依据医师诊断判断,当出现典型排尿功能异常症状且排除女性病程 10 年以上的压力性尿失禁时,可判断为排尿功能障碍。阳性的 LR^+ 为 1.9, LR^- 为 0.90。(9)轻微运动症状、体征:依据运动障碍专科查体或定量运动检测判断阳性。在排除体位性或动作性震颤及可能的干扰因素后,统一帕金森病评定量表第三部分(UPDRS III)评分超过 3 分或新版统一帕金森病评定量表第三部分(MDS-UPDRS III)超过 6 分时判断为阳性的 LR^+ 为 10, LR^- 为 0.7。而客观定量运动检测结果低于正常人数值 1 个标准差及以下时判断为阳性的 LR^+ 为 3.5, LR^- 为 0.6。上述判断指标间不独立,当患者同时具备上述两种检测结果,UPDRS III 量表、定量检测均为阳性时, LR^+ 为 10;UPDRS III 量表、定量检测均为阴性时, LR^- 为 0.6;如 UPDRS III 量表阳性,定量检测阴性, LR 经过计算后为 6;同理如 UPDRS III 量表阴性,定量检测阳性, LR 为 2.45。(10)多巴胺能神经突触前末梢功能显像:依据单光子发射计算机断层显像(SPECT)或正电子发射计算机断层显像(PET)检查表明存在明确多巴胺能神经突触前摄取降低(低于正常人群 2 个标准差及以下)时判断为功能受损阳性的 LR^+ 为 40, LR^- 为 0.65。

(三)帕金森病前驱期患病概率计算方法

在系统评估受试者上述各项信息指标后,根据每项检查结果阳性与否将所对应的 LR 值相乘以获得该受试者总 LR 值。例如:一例 64 岁男性,有杀虫剂职业接触史,有饮茶习惯,无吸烟习惯,经 PSG 确诊患 RBD,有嗅觉缺失,有便秘,无抑郁及焦虑,定量运动检测结果阴性。根据年龄查找表 1,该男性处于帕金森病前驱期的先验概率为 1.25%;计算受试者总 LR 值 = 1.13 (男性) $\times 1.93$ (杀虫剂) $\times 0.55$ (茶) $\times 1.11$ (不吸烟) $\times 130$ (RBD) $\times 4.0$ (嗅觉障碍) $\times 2.2$ (有便秘) $\times 0.85$ (无抑郁及焦虑) $\times 0.6$ (定量运动阴性) = 777。根据朴素贝叶斯分类法,验前比 = 先验概率/(1 - 先验概率),验后比 = 验前比 $\times LR$,验后概率 = 验后比/(1 + 验后比)。因此计算得该男性处于帕金森病前驱期的概率为 $0.0125/(1 - 0.0125) \times 777/1 + [0.0125/(1 - 0.0125) \times 777] \times 100\% = 91\%$ 。

当受试者符合帕金森病前驱期的概率大于 80% 以上时,其未来患帕金森病的风险极高,满足前驱期诊断研究标准。因各年龄段先验概率固定,一旦受试者总 LR 值达到该年龄段帕金森病前驱期 LR 阈值即可认为达到符合帕金森病前驱期诊断研究标准。各年龄段老年人群 LR 阈值分别为:50~54 岁年龄段阈值 1 000,55~59 岁阈值 515,60~64 岁阈值 300,65~69 岁阈值 180,70~74 岁阈值 155,75~79 岁阈值 110,80 岁及以上阈值 95。

目前已知帕金森病病程发展不可逆,如何干预其临床前期转化过程,延缓其发展是帕金森病研究及治疗的重要目标。针对发病患者进行神经保护治疗临床结论不确切的可能原因之一即是干预治疗的时间过晚,已错过疾病的代偿期。因此,尽早制定及使用前驱期诊断研究标准对今后实现疾病的早期诊断、早期治疗尤为重要。

执笔:陈彪、刘疏影

专家委员会成员(按姓氏笔画排序):万新华(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、王丽娟(广东省人民医院神经内科)、王坚(复旦大学附属华山医院神经内科)、王青(南方医科大学珠江医院神经内科)、王振福(解放军总医院神经内科)、王晓平(上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科)、王涛(华中科技大学同济医学院协和医院神经内科)、王铭维(河北医科大学第一医院神经内科)、卢晓东(杭州师范大学附属医院神经内科)、叶民(南京医科大学附属明基医院神经内科)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院神经内科)、乐卫东(大连医科大学附属第一医院神经内科)、冯涛(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、刘卫国(南京脑科医院神经内科)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院神经内科)、刘军(上海交通大学

大学医学院附属瑞金医院神经内科)、刘春风(苏州大学附属第二医院神经内科)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院神经内科)、孙圣刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、孙相如(北京大学第一医院神经内科)、杨新玲(新疆医科大学附属第一医院神经内科)、肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、邹海强(中国人民解放军南部战区总医院神经内科)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、张振馨(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、陈先文(安徽医科大学第一附属医院神经内科)、陈海波(北京医院神经内科)、陈彪(首都医科大学宣武医院神经内科)、邵明(四川省八一康复医院神经内科)、罗晓光(中国医科大学附属第一医院神经内科)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院神经内科)、承欧梅(重庆医科大学附属第一医院神经内科)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科)、徐评议(广州医科大学附属第一医院神经内科)、唐北沙(中南大学湘雅医院神经内科)、陶恩祥(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科)、黄卫(南昌大学附属第二医院神经内科)、商慧芳(四川大学华西医院神经内科)、梁秀龄(中山大学第一附属医院神经内科)、彭国光(重庆医科大学附属第一医院神经内科)、蒋雨平(复旦大学附属华山医院神经内科)、程焱(天津医科大学总医院神经内科)、谢安木(青岛大学附属医院神经内科)、靳令经(同济大学附属同济医院神经内科)、薛峥(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (4): 454-462. DOI: 10.1002/mds.25844.
- [2] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30 (12): 1600-1611. DOI: 10.1002/mds.26431.
- [3] Salat D, Noyce AJ, Schrag A, et al. Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (6): 637-648. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00060-0.
- [4] 刘疏影, 陈彪. 帕金森病早期预警预测的现状和建议 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (11): 1015-1019. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.11.019.
Liu SY, Chen P. Current strategies for the early prediction of Parkinson's disease [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48 (11): 1015-1019.
- [5] 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委员会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
Chinese Medical Association Neurology Branch Parkinson's Disease and Movement Disorders Group; Chinese Medical Doctor Association of Neurology, Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee. Chinese diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48 (11): 1015-1019. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
- [6] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17909-4.
- [7] Ma CL, Su L, Xie JJ, et al. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121 (2): 123-134. DOI: 10.1007/s00702-013-1092-z.
- [8] 刘疏影, 陈彪. 帕金森病流行现状 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16 (2): 98-100. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.00. DOI: 10.1007/s00702-013-1092-z.
Liu SY, Chan P. Epidemiology of Parkinson's disease. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2016, 16 (2): 98-100.
- [9] 叶芳, 易刚, 肖军. 中国人群帕金森病危险因素及保护性因素的 Meta 分析 [J]. *临床神经病学杂志*, 2014, 27 (2): 111-115.
Ye F, Yi G, Xiao J. Meta-analysis of risk factors and protective factors for Parkinson disease in Chinese population [J]. *J Clin Neurol*, 2014, 27 (2): 111-115.
- [10] 杨仕林. 生活方式、环境因素与帕金森病发病风险的病例对照研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012: 39.
Yang SL. Case-control study on lifestyle, environmental factors and risk of Parkinson's disease [J]. Beijing: Peking Union Medical College, 2012: 39.
- [11] Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese [J]. *J Neurol Sci*, 2003, 216 (1): 163-167.
- [12] 董媛, 张福东, 王涛, 等. 京、沪、穗三地居民饮茶习惯 [J]. *环境与职业医学*, 2012, 29 (9): 569-571.
Dong Y, Zhang FD, Wang T, et al. Tea drinking habits among residents in Beijing, Shanghai, and Guangzhou [J]. *Journal of Environmental & Occupational Medicine*, 2012, 29 (9): 569-571.
- [13] 赵金辉, 叶研, 陈华洁, 等. 北京地区部分居民饮水习惯调查及其影响因素分析 [J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29 (10): 942-944.
Zhao JH, Ye Y, Chen HJ, et al. Investigation on drinking habits of some residents in Beijing area and analysis of its influencing factors [J]. *J Environment Health*, 2012, 29 (10): 942-944.
- [14] 陈忠伟, 王长义, 赵锦, 等. 深圳市南山区居民饮水习惯调查 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2011, 15 (10): 891-895.
Chen ZW, Wang CY, Zhao J, et al. The survey on drinking water habits among residents in Nanshan District, Shenzhen [J]. *Chin J Dis Control*, 2011, 15 (10): 891-895.
- [15] 张桂斌, 吴为, 张金艳, 等. 北京朝阳区部分老年人饮水习惯调查 [J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29 (10): 945-946.
Zhang GB, Wu W, Zhang JY, et al. Survey on drinking habits of some elderly people in Chaoyang District, Beijing [J]. *J Environment Health*, 2012, 29 (10): 945-946.
- [16] Barranco Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, et al. Parkinson's disease and tea: a quantitative review [J]. *J Am Coll Nutr*, 2009, 28 (1): 1-6.

- [17] 鄂蒙,蔡翔,朱道建,等.中国人群中饮茶与帕金森病关系的 Meta 分析[J].江苏预防医学,2016,27(2):167-169.DOI:10.13668/j.issn.1006-9070.2016.02.013
E M, Cai X, Zhu DJ, et al. A Meta-analysis on tea drinking and Parkinson's Disease prevalence in chinese population[J]. Jiangsu J Prevent Med, 2016, 27(2):167-169.DOI:10.13668/j.issn.1006-9070.2016.02.013
- [18] 马冠生,朱丹红,胡小琪,等.中国居民饮酒行为现状[J].营养学报,2005,27(5):362-365.DOI:10.3321/j.issn:0512-7955.2005.05.003.
Ma GS, Zhu DH, Hu XQ, et al. The drinking practice pf people in China[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2005, 27(5):362-365.DOI:10.3321/j.issn:0512-7955.2005.05.003.
- [19] 马冠生,孔灵芝,栾德春,等.中国居民吸烟行为的现状分析[J].中国慢性病预防与控制,2005,13(5):195-199.DOI:10.3969/j.issn.1004-6194.2005.05.002.
Ma GS, Kong LZ, Luan DC, et al. The descriptive analysis of the smoking pattern of people in China[J]. Chin J Prevent Control Chronic Non-communicable Dis, 2005, 13(5):195-199.DOI:10.3969/j.issn.1004-6194.2005.05.002.
- [20] 王忠诚,程学铭,李世倬,等.中国六城市居民神经系统疾病的流行病学调查[J].中华神经外科杂志,1985,1(1):2-8.
Wang ZC, Chen XM, Li SZ, et al. Epidemiological survey of neurological diseases in residents of six cities in China[J]. Chin J Neuro Surg, 1985, 1(1):2-8.
- [21] 邱泉,栾玉明,冯维杰,等.广州某区 15 岁以上人群奶制品摄入及影响因素[J].现代预防医学,2014,41(14):2532-2534.
Qiu Q, Luan YM, Feng WJ, et al. The consumption of dairy products and its influencing factors among individuals over the age of 15 in a district in Guangzhong[J]. Modern Prevent Med, 2014, 41(14):2532-2534.
- [22] 张黎,梁明辉,等.吉林省农村居民食物摄入频率及摄入量调查[J].中国农村卫生事业管理,2014,34(1):58-60.
Zhang L, Liang MH, et al. Food frequency and intake of rural residents in Jilin province[J]. Chinese Rural Health Service Administration, 2014, 34(1):58-60.
- [23] 苏莹,闫宏,李省三,等.齐齐哈尔市居民奶及奶制品摄入情况及其与慢性病的关系[J].实用预防医学,2016,23(3):377-379.DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2016.03.041.
Su Y, Yan H, Li SS, et al. Milk and dairy product intake and its relationship with chronic diseases among residents in Qiqihar City[J]. Pract Prevent Med, 2016, 23(3):377-379.DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2016.03.041.
- [24] 郭素良.帕金森病危险因素及患者生活质量影响因素研究[D].北京:北京协和医学院,2008:30.
Gu SL. Study on risk factors of Parkinson's disease and factors influencing patients' quality of life[J]. Beijing: Peking Union Medical College, 2008:30.
- [25] 董建群.原发性帕金森病的危险因素研究[D].北京:北京协和医学院,2003:30,32.
Dong JQ. Study on risk factors of primary Parkinson's disease[J]. Beijing: Peking Union Medical College, 2003:30.
- [26] 陈彪,刘焯霖,梁秀龄,等.帕金森病因研究[J].中山医科大学学报,1991,12(2):143-147.
Chen P, Liu ZL, Liang XL, et al. A study on etiology of Parkinson's disease[J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Sciences), 1991, 12(2):143-147.
- [27] Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(11):1044-1055. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70239-4.
- [28] Godau J, Hussl A, Lolekha P, et al. Neuroimaging: current role in detecting pre-motor Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2012, 27(5):634-643. DOI: 10.1002/mds.24976.
- [29] Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2012, 72(6):893-901. DOI:10.1002/ana.23687.
- [30] 李桂花,张震中,杨新玲.新疆维汉帕金森病患者发病危险因素的分析[J].神经疾病与精神卫生,2015,15(4):376-379. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2015.04.015.
Li GH, Zhang ZZ, Yang XL. Analysis of risk factors in Parkinson disease patients in Xinjiang Uyghur and Han[J]. J Nerv Mental Health, 2015, 15(4):376-379. DOI:10.3969/j.issn.1009-6574.2015.04.015.
- [31] 张建龙.新疆伊犁地区新源县不同民族帕金森患病率及相关因素分析[D].新疆:新疆医科大学,2014:10-12.
Zhang JL. Prevalence and related factors of Parkinson's disease in different ethnic groups in Xinyuan County, Yili Prefecture [D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2014:10-12.
- [32] 王鲁宁.乌鲁木齐市年龄 ≥ 35 岁人群帕金森患病率及相关因素分析[D].新疆:新疆医科大学,2014:9-10.
Wang LN. Prevalence and related factors of Parkinson's disease in people aged ≥ 35 years in Urumqi [D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2014:9-10.
- [33] Lu X, Li X, Zhao Y, et al. Contemporary epidemiology of gout and hyperuricemia in community elderly in Beijing[J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(4):400-407. DOI:10.1111/1756-185x.12156.
- [34] Shen C, Guo Y, Luo W, et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis[J]. Can J Neurol Sci, 2013, 40(1):73-79.
- [35] 缪桂华.高血压、高尿酸血症及生活方式与帕金森病发病风险的病例对照研究[D].江苏:苏州大学,2015:16.
Miu GH. Case-control study on hypertension, hyperuricemia, lifestyle and risk of Parkinson's disease[D]. Jiangsu: Suzhou University, 2015:16.
- [36] 邹永明.中国老年退伍军人帕金森病的流行病学调查[D].天津:南开大学,2014:29.
Zhou YM. Epidemiological survey of Chinese elderly veterans with Parkinson's disease[D]. Tianjin: Nankai University, 2014:29.
- [37] 吴江.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2010:261.
Wu J. Neurology [D]. Beijing: People's Medical

- Publishing House, 2010; 261.
- [38] Wang C, Cai Y, Gu Z, et al. Clinical profiles of Parkinson's disease associated with common leucine-rich repeat kinase 2 and glucocerebrosidase genetic variants in Chinese individuals[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(3): 721-726. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.01.
- [39] Xie CL, Pan JL, Wang WW, et al. The association between the LRRK2 G2385R variant and the risk of Parkinson's disease; a meta-analysis based on 23 case-control studies [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35 (10): 1495-1504. DOI: 10.1007/s10072-014-1878-2.
- [40] Wu X, Tang KF, Li Y, et al. Quantitative assessment of the effect of LRRK2 exonic variants on the risk of Parkinson's disease; a meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (6): 722-730. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.013.
- [41] Chen J, Li W, Zhang T, et al. Glucocerebrosidase gene mutations associated with Parkinson's disease: a meta-analysis in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e115747. DOI: 10.1371/journal.pone.0115747.
- [42] Wang C, Cai Y, Zheng Z, et al. Penetrance of LRRK2 G2385R and R1628P is modified by common PD-associated genetic variants [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (8): 958-963. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.05.003.
- [43] Han W, Liu Y, Mi Y, et al. Alpha-synuclein (SNCA) polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease; a meta-analysis [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168b(2): 123-134. DOI: 10.1002/ajmg.b.32288.
- [44] Guo JF, Li K, Yu RL, et al. Polygenic determinants of Parkinson's disease in a Chinese population [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4): 1765.e1761-1766. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.030.
- [45] Chang KH, Chen CM, Chen YC, et al. Association between PARK16 and Parkinson's disease in the Han Chinese population: a meta-analysis [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(10): 2442.e2445-2449. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.028.
- [46] Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, et al. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (7): 652-662. DOI: 10.1016/s1474-4422(07)70174-6.
- [47] Wang Y, Clark LN, Louis ED, et al. Risk of Parkinson disease in carriers of parkin mutations: estimation using the kin-cohort method[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(4): 467-474. DOI: 10.1001/archneur.65.4.467.
- [48] Marongiu R, Ferraris A, Ialongo T, et al. PINK1 heterozygous rare variants: prevalence, significance and phenotypic spectrum[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29 (4): 565. DOI: 10.1002/humu.20719.
- [49] Abou-Sleiman PM, Muqit MM, McDonald NQ, et al. A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(4): 414-419. DOI: 10.1002/ana.20960.
- [50] Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (4): 405-419. DOI: 10.1016/s1474-4422(16)00057-0.
- [51] Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(Suppl 1): S199-S202. DOI: 10.1016/s1353-8020(11)70062-1.

(收稿日期: 2018-12-31)

(本文编辑: 孟丽)

· 消息 ·

《中华老年医学杂志》网站

为适应当今期刊网络化、数字化的发展趋势,更好地为广大作者、读者以及专家提供高质量的服务,本刊已建立自己的网站(<http://www.zhllyxzz.yiigle.com>),欢迎广大老年医学工作者登录此网站,进行相关浏览和操作。

该系统中英文版包括现刊和过刊浏览、作者在线投稿、专家在线审稿、作者投稿指导、编委会和中华医学会老年医学分会动态以及作者编者互动等主要功能,实现了作者、读者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理。该系统的使用可以更加方便作者和读者、进一步规范稿件的处理流程、缩短审稿周期、拉近编辑部和作者、读者的距离,为编读双方的沟通提供了一个方便快捷的渠道。

值此网站开通之际,衷心感谢各位编委长期以来给予的指导和关心,衷心感谢各位审稿专家长期以来给予的支持与帮助,衷心感谢广大作者和读者长期以来给予的信任和关爱。今后,我们将顺应科技期刊网络化、数字化发展的趋势,积极调整办刊模式,进一步依托网络平台提高办刊质量,更好地服务于老年医学的发展。

我们真诚希望广大使用者多提宝贵意见,以便我们进一步改善和提高工作质量。网站及系统修改建议请发送到编辑部邮箱:zhllyx1982@126.com;编辑部电话:010-85111151。