

文章编号:1003-2754(2022)01-0028-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2022.0007



帕金森病初诊患者的非运动症状特点及其性别差异

王雅洁¹, 刘卫国¹, 于翠玉¹, 闫磊¹, 张丽², 章文斌³, 徐评议⁴

摘要: **目的** 探讨初诊帕金森病(PD)患者非运动症状(NMS)的特点及其性别差异。**方法** 选取首次就诊的PD患者203例(男性102例,女性101例)及正常对照者255例(男性110例,女性145例),收集入组对象的临床资料并采用简易智能评估量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、统一PD评分量表(UPDRS)第Ⅲ部分及Hoehn-Yahr(H-Y)分期对PD患者进行评估。应用NMS问卷筛查量表(NMSQ)评定其非运动症状,比较不同性别的NMS的特点。采用多因素线性回归分析PD患者NMDQ总分的影响因素。**结果** 98.5%的PD患者均存在至少一项NMS,其中以记忆力下降(67.5%)、情绪低落(49.8%)最为常见。PD组NMS的总分及9个分域得分均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。PD组女性兴趣减退、情绪低落、焦虑及出汗增多的比率显著高于同组男性,而吞咽困难的比率显著降低(均 $P < 0.05$)。正常对照组(HC组)女性出汗增多的比率显著高于同组男性,记忆力下降的比率显著降低(均 $P < 0.05$)。PD男性及女性患者的NMS总分均受HAMD和PDSS影响(均 $P < 0.05$),而男性更易受病程影响($\beta = 0.181, P = 0.032$)。**结论** PD初诊患者的非运动症状发生率明显高于正常人且具有性别差异。

关键词: 帕金森病; 初诊; 非运动症状; 性别差异

中图分类号:R742.5 文献标识码:A

The characteristics and gender differences of non-motor symptoms in early diagnosed Parkinson's disease.

WANG Yajie, LIU Weiguo, YU Cuiyu, et al. (Department of Neurology, Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To explore the characteristics and gender differences of non-motor symptoms (NMS) in De Novo Parkinson's diseases (PD). **Methods** 203 newly diagnosed PD patients (102 males, 101 females) and 255 healthy controls (110 males, 145 females) were selected. The clinical data were collected and evaluated by mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Hamilton Depression Scale (HAMD), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Parkinson's disease Sleep Scale (PDSS), Unified PD Rating Scale Part III (UPDRS-III) and Hoehn Yahr (H-Y) stage. Non-motor questionnaire screening scale (NMSQ) was used to assess their non-motor symptoms, and compared the characteristics of NMS in different genders. Multivariate linear regression was used to analyze the influencing factors of NMDQ score in PD patients. **Results** 98.5% of PD patients had at least one NMS, among which forgetfulness (67.5%), depression (49.8%) were the most common. The total score and nine domains of NMS in PD group were significantly higher than those in healthy controls (all $P < 0.05$). The rates of interest decline, depression, anxiety and excessive sweating in female in PD group were significantly higher than those in male, while the rate of dysphagia was significantly lower (all $P < 0.05$). The rates of hallucination and sweating increase in female in healthy controls were significantly higher than those in male, the rate of memory decline was significantly lower (all $P < 0.05$). The total scores of NMS in male and female patients with PD were affected by HAMD and PDSS (all $P < 0.05$), while male patients were more likely to be affected by the disease duration ($\beta = 0.181, P = 0.032$). **Conclusion** The incidence of non motor symptoms in newly diagnosed PD patients is significantly higher than that in healthy controls and different in gender.

Key words: Parkinson's disease; Early diagnosed; Non-motor symptoms; Gender difference

帕金森病(PD)是中老年人常见的中枢神经系统变性疾病,临床表现包括运动症状和非运动症状(NMS)。长期以来,PD患者的治疗主要集中在改善运动症状上。然而,越来越多的证据表明^[1,2],非运动症状同样是整个病程的关键组成部分,即便在疾病早期也会显著影响患者的生活质量。既往研究^[3,4]发现PD患者在临床表现、疾病进展、治疗反应和病理学方面均存在性别差异。然而,长期使用

收稿日期:2021-09-21;修订日期:2021-12-19

基金项目:国家重点研发计划重点专项(2017YFC1310300);国家自然科学基金面上项目(81571348);江苏省科技计划项目重点项目(BE2019611);江苏省自然科学基金面上项目(2015省767)

作者单位:(1.南京医科大学附属脑科医院神经内科,江苏南京210029;2.南京医科大学附属脑科医院老年医学科,江苏南京210029;3.南京医科大学附属脑科医院神经外科,江苏南京210029;4.广州医科大学附属第一医院神经内科,广东广州510120)

通讯作者:刘卫国, E-mail: wglunbh@sina.com

抗 PD 药物会导致头晕、便秘、恶心或呕吐、认知损害、精神障碍等 NMS, 这些药物不良反应以及长期服药出现的症状波动均会导致 NMS 的变化, 对 PD 患者 NMS 的研究造成强烈干扰。目前有较多关于 NMS 的横断面研究, 但对于排除药物影响的 NMS 的性别差异性研究较少。本研究对 203 例初诊未服药的 PD 患者进行相关量表评估, 探讨其非运动症状的特点及性别差异。

1 对象与方法

1.1 对象

(1) PD 组: 2012 年 1 月 - 2019 年 12 月在本院神经内科初次就诊的 203 例 PD 患者, 男 102 例, 女 101 例; 年龄平均(64.5 ± 6.8) 岁, 病程平均(2.4 ± 2.7) 年。诊断符合英国脑库 PD 协会临床诊断标准, 经头 MRI 检查及基本信息筛查, 排除脑血管疾病、外伤、药物等所致的帕金森综合征及合并恶性肿瘤等严重疾病的患者。入组对象均经过至少 1 年的随访, 期间排除不符合 PD 诊断标准的患者。(2) 正常对照组(HC 组): 同期社区筛查的 255 例健康老年人, 男 110 例, 女 145 例; 年龄平均(65.9 ± 5.3) 岁, 两组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$), 入组者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集人口统计学资料, 包括年龄、发病年龄、教育年限。采用简易智能评估量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HA-

MA)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、统一 PD 评分量表(UPDRS)第 III 部分及 Hoehn-Yahr(H-Y)分期对 PD 患者进行评估。

1.2.2 非运动症状的评估 采用非运动症状问卷筛查量表(NMSQ)评定入组者 NMS 情况, NMS Quest 共 30 项, 每项设“是”和“否”两个选择, 以“是”计 1 分, NMSQ 总得分越高说明 NMS 越多。将 NMS 划分为 9 个分域: 心血管、睡眠、情绪/情感淡漠、感觉/幻觉、注意力/记忆力、胃肠道、泌尿、性功能和和其他。

1.2.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料用中位数(第一四分位数, 第三四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用例数(%)表示, 比较采用 χ^2 检验; 采用多因素线性回归分析 NMDQ 总分的影响因素, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组不同性别的临床资料的比较 见表 1, PD 组男性的教育年限、MoCA、PDSS 评分高于女性, HAMA 评分较低(均 $P < 0.05$), 而年龄、发病年龄、病程、MMSE、HAMD、UPDRS III、H-Y 分期、NMSQ 总分无差异(均 $P > 0.05$)。HC 男性的受教育程度高于女性($P < 0.05$), 而年龄、NMSQ 评分无差异(均 $P > 0.05$)。PD 组受教育程度及 NMSQ 总分均高于 HC 组(均 $P < 0.05$), 而年龄无差异($P > 0.05$)。

表 1 两组不同性别的临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

| 临床特征 | PD 组 | | | P 值 | HC 组 | | | P 值 |
|-----------|----------------------|----------------|---------------|--------|------------|------------|------------|--------|
| | 总计(203 例) | 男性(102 例) | 女性(101 例) | | 总计(255 例) | 男性(110 例) | 女性(145 例) | |
| 年龄 | 64.5 ± 6.8 | 64.7 ± 7.8 | 64.3 ± 5.6 | 0.789 | 65.9 ± 5.3 | 65.7 ± 4.6 | 66.0 ± 5.8 | 0.966 |
| 发病年龄 | 62.1 ± 6.8 | 61.9 ± 7.7 | 62.2 ± 5.9 | 0.352 | — | — | — | — |
| 病程 | 2(1,3) | 2(1,3) | 2(1,3) | 0.175 | — | — | — | — |
| 教育年限 | 9(6,12) [#] | 10(6,13) | 9(6,12) | 0.001* | 8(5,11) | 8(8,11) | 8(5,11) | 0.002* |
| MMSE | 28(25,29) | 28(26.5,29) | 28(23.5,29) | 0.057 | — | — | — | — |
| MoCA | 23(19,26) | 24(20,26) | 23(18,25) | 0.022* | — | — | — | — |
| HAMD | 8(5,13) | 7.5(4,12) | 9(5,13) | 0.083 | — | — | — | — |
| HAMA | 7(3,11) | 5(3,10) | 8(4,12) | 0.004* | — | — | — | — |
| PDSS | 130(111,140) | 131(131.5,142) | 122(108.5,37) | 0.037* | — | — | — | — |
| UPDRS III | 22(15,30) | 20.5(14,30) | 23(16,32) | 0.151 | — | — | — | — |
| H-Y 分期 | 1.5(1,2) | 1.5(1,2) | 1.5(1,2) | 0.729 | — | — | — | — |
| NMSQ 总分 | 8(5,12) [#] | 8(5,11) | 9(5,12) | 0.26 | 2(0,5) | 2.5(1,4) | 2(0,5) | 0.588 |

注: 与同组男性比较 * $P < 0.05$, 与对照组比较[#] $P < 0.05$

2.2 两组 NMS 各分域得分比较 见图 1, PD 组 NMS 各分域得分均高于 HC 组 (均 $P < 0.05$)。

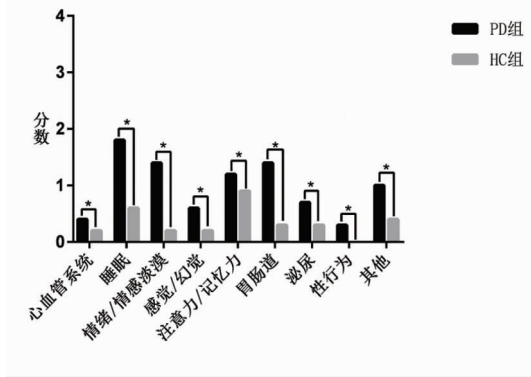


图 1 两组 NMS 各分域得分比较 (* $P < 0.05$)

2.3 两组不同性别的 PDNMS 评分的比较 见表 2, 98.5% 的 PD 患者均存在至少一项 NMS, 其中以记忆力下降 (67.5%)、情绪低落 (49.8%) 最常见。PD 组女性情绪/情感淡漠包括兴趣减退、情绪低落、焦虑及出汗增多的比率显著高于同组男性, 而吞咽困难的比率显著降低 (均 $P < 0.05$)。HC 组女性出汗增多的比率显著高于同组男性, 记忆下降的比率显著降低 (均 $P < 0.05$)。

2.4 PD 组男性女性 NMS 总分的影响因素分析 见表 3, 分别将男性和女性的 NMS 总分与临床资料纳入多因素线性回归分析。结果发现, PD 男性及女性患者的 NMS 总分均受 HAMD 和 PDSS 影响 (均 $P < 0.05$), 而男性更易受病程影响 ($\beta = 0.181, P = 0.032$)。

表 2 两组不同性别 NMSQ 评分比较 [M(P_{25}, P_{75}), 例 (%)]

| 项目 | PD 组 | | | HC 组 | | |
|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|---------|
| | 男性(102 例) | 女性(101 例) | P 值 | 男性(110 例) | 女性(145 例) | P 值 |
| 心血管 | 0(0,1) | 0(0,1) | 0.69 | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.271 |
| 21 跌倒 | 6(5.9) | 9(8.9) | 0.41 | 3(2.7) | 8(5.5) | 0.277 |
| 20 头晕 | 36(35.5) | 39(38.6) | 0.624 | 18(16.4) | 28(19.3) | 0.544 |
| 睡眠 | 1(1,3) | 2(1,3) | 0.244 | 0(0,1) | 0(0,1) | 0.39 |
| 22 白日嗜睡 | 24(23.5) | 22(21.8) | 0.766 | 4(3.6) | 8(5.5) | 0.482 |
| 23 入睡困难 | 37(36.3) | 44(43.6) | 0.289 | 22(20) | 30(20.7) | 0.892 |
| 24 夜梦增多 | 46(45.1) | 52(51.5) | 0.363 | 18(16.4) | 28(19.3) | 0.544 |
| 25 梦游 | 37(36.3) | 35(34.7) | 0.809 | 4(3.6) | 4(2.8) | 0.69 |
| 26 不宁腿 | 27(26.5) | 34(33.7) | 0.264 | 10(9.1) | 17(11.7) | 0.499 |
| 情绪/情感淡漠 | 1(0,2) | 2(1,3) | 0.003 * | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.596 |
| 13 丧失兴趣 | 38(37.3) | 52(51.5) | 0.041 * | 6(5.5) | 9(6.2) | 0.8 |
| 16 情绪低落 | 41(40.2) | 60(59.4) | 0.006 * | 5(4.5) | 8(5.5) | 0.727 |
| 17 焦虑 | 43(42.2) | 57(56.4) | 0.042 * | 3(2.7) | 8(5.5) | 0.277 |
| 感觉/幻觉 | 0(0,1) | 0(0,1) | 0.696 | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.777 |
| 14 幻觉 | 7(6.9) | 11(10.9) | 0.313 | 1(0.9) | 0(0,0) | 0.25 |
| 2 味嗅觉 | 30(29.4) | 22(21.8) | 0.213 | 5(4.5) | 2(1.4) | 0.125 |
| 29 复视 | 20(19.6) | 21(20.8) | 0.834 | 17(15.5) | 20(13.8) | 0.709 |
| 30 错觉 | 4(3.9) | 4(4.0) | 0.989 | 0(0,0) | 1(0.7) | 0.383 |
| 注意力/记忆力 | 1(0.75,2) | 1(0,2) | 0.802 | 1(0,2) | 0(1,2) | 0.49 |
| 12 近记忆力减退 | 66(64.7) | 71(70.3) | 0.395 | 76(69.1) | 79(54.5) | 0.018 * |
| 15 注意力下降 | 53(52.0) | 44(43.6) | 0.231 | 31(28.2) | 53(36.6) | 0.159 |
| 胃肠道 | 1(0,2) | 1(0,2) | 0.948 | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.888 |
| 1 白天流涎 | 26(25.5) | 17(16.8) | 0.131 | 3(2.7) | 5(3.4) | 0.744 |
| 3 吞咽困难 | 33(32.4) | 20(19.8) | 0.042 * | 9(8.2) | 7(4.8) | 0.274 |
| 4 恶心或呕吐 | 5(4.9) | 10(9.9) | 0.173 | 3(2.7) | 3(2.1) | 0.731 |
| 5 便秘 | 45(44.1) | 52(51.5) | 0.293 | 7(6.4) | 17(11.7) | 0.147 |
| 6 大便失禁 | 3(2.9) | 5(5.0) | 0.462 | 4(3.6) | 3(2.1) | 0.448 |
| 7 排便不尽 | 34(33.3) | 41(40.6) | 0.284 | 9(8.2) | 7(4.8) | 0.274 |
| 泌尿 | 1(0,1) | 0(0,1) | 0.178 | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.313 |
| 8 尿急 | 42(41.2) | 32(31.7) | 0.16 | 14(12.7) | 12(8.3) | 0.245 |
| 9 夜尿增多 | 32(31.4) | 27(26.7) | 0.467 | 21(19.1) | 19(13.1) | 0.193 |
| 性行为 | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.553 | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.251 |
| 18 性欲改变 | 17(16.7) | 15(14.9) | 0.723 | 1(0.9) | 0(0,0) | 0.25 |
| 19 性生活困难 | 15(14.7) | 10(9.9) | 0.298 | 1(0.9) | 0(0,0) | 0.25 |
| 其他 | 1(0,1.5) | 1(0,2) | 0.168 | 0(0,0) | 0(0,1) | 0.337 |
| 10 疼痛 | 32(31.4) | 27(26.7) | 0.22 | 16(14.5) | 21(14.5) | 0.989 |
| 11 体重改变 | 21(20.1) | 17(16.8) | 0.493 | 2(1.8) | 7(4.8) | 0.197 |
| 27 腿肿胀 | 17(16.7) | 16(15.8) | 0.873 | 3(2.7) | 6(4.1) | 0.545 |
| 28 出汗增多 | 23(22.5) | 37(36.6) | 0.028 * | 8(7.3) | 25(17.2) | 0.019 * |

注:各分域得分用中位数(第一四分位数,第三四分位数) [M(P_{25}, P_{75})] 表示,比较用 Mann-Whitney U 检验;各细项用例数 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验。同组男女比较 * $P < 0.05$

表 3 PD 患者 NMSQ 总分的影响因素分析

| 影响因素 | 非标准化系数 | | 标准化系数 β | T 值 | P 值 | 95% CI | |
|------|--------|-------|---------------|--------|---------|--------|--------|
| | B | SE | | | | 下限 | 上限 |
| 男性 | | | | | | | |
| 病程 | 0.275 | 0.126 | 0.181 | 2.179 | 0.032 * | 0.024 | 0.526 |
| HAMD | 0.266 | 0.076 | 0.431 | 3.496 | 0.001 * | 0.115 | 0.417 |
| PDSS | -0.051 | 0.021 | -0.236 | -2.412 | 0.018 * | -0.093 | -0.009 |
| 女性 | | | | | | | |
| HAMD | 0.187 | 0.089 | 0.314 | 2.103 | 0.038 * | 0.01 | 0.364 |
| PDSS | -0.053 | 0.02 | -0.249 | -2.668 | 0.009 * | -0.093 | -0.014 |

3 讨论

PD 在我国是仅次于 Alzheimer 病的神经系统变性疾病,病理改变^[5]为黑质多巴胺能神经元的丢失及 α -突触核蛋白的异常聚集。Braak^[6]指出 PD 可累及与运动并非直接相关的蓝斑、迷走神经背核、脑干背核、下丘脑、嗅球及其他区域,可导致相应的 NMS。国内外关于 NMS 发生率的报道一致发现 PD 患者几乎都存在某些 NMS^[7-9]。本研究也发现 98.5% 的 PD 患者都有至少一项 NMS,其中记忆力下降(67.5%)及情绪低落(49.8%)最常见,PD 组 NMS 的总分及 9 个分域得分均显著高于对照组。NMS 在疾病早期具有隐匿性易被运动症状掩盖,有研究^[10]认为 NMS 研究的一个重要前景是对 PD 人群的筛查。大脑结构和功能、年龄相关的身体变化和社会态度的性别差异可能导致 PD 的临床表达差异^[8]。本研究在排除药物相关的 NMS 干扰后,发现男女 NMS 分布存在不同,这表明性别参与了 PD 患者 NMS 的临床表型,对制定针对不同性别的干预措施和治疗手段是有一定意义的。

此次入组的男性和女性 PD 患者在运动症状相关评分 UPDRS III 和疾病严重程度 H-Y 分期上均无显著差异,在此基础上发现 NMS 存在不同。然而,本研究显示 PD 组男性和女性的 NMSQ 总分并无差异,这与既往某些研究^[6,11]结果一致,但这些研究均表明男性和女性的 NMS 细项的发生率存在不同。我们发现 PD 组男性吞咽困难比率高于女性,既往一些研究^[12-14]也有类似报道,其中 Cereda 等表明男性 PD 患者更容易有吞咽障碍等中轴症状可能与吞咽功能相关神经系统退化的不同模式有关,认为性别可能是患有吞咽障碍的一项危险因素。本研究发现女性更容易有出汗增多与 Martinez-martin 等^[15]研究

结果一致。此外,Hirayama 等^[16]认为出汗增多与自身焦虑、性激素水平及自主神经功能紊乱有关。本组 PD 女性焦虑发生率较高(65.4%),不排除自身焦虑导致多汗的可能;既往研究^[17]认为路易小体在疾病早期可于延髓迷走神经背侧核等自主神经相关部位沉积,而雌激素可以减少神经毒素引起的神经元的缺失,对自主神经的功能起保护作用。此次入组女性多处于围绝经期或绝经后年龄(64.5 ± 6.8)岁,雌激素的波动及下降导致自主神经功能障碍加重,可能造成女性更易有出汗增多的困扰。关于女性较男性更易出现情绪问题,既往研究^[3,6]认为可能与内分泌、应激因素、应对方式的男女差异有关。Cullity 等^[18]表明男性和女性 PD 患者在发育过程中多巴胺受体 1(D1)和 2(D2)的分布也不同,其中女性 D1/D2 比值在除岛叶皮质以外的所有区域均高于男性,这种差异可能会导致女性免受成瘾等困扰,但更易有焦虑症状。近年来,国外有研究^[19]认为炎症机制也可能导致女性的情绪问题,女性促炎细胞因子(即 TNF- α ,IL-6)的增加使其表现出更大的炎症反应、对社会环境更敏感、更易出现抑郁及焦虑。

本研究显示 HC 组中男性记忆力下降比率高于同组女性,而出汗增多比率较低。Liu 等^[20]也发现正常人中男性记忆力下降明显。既往一些研究因缺乏对照组而忽略了正常人本身的性别差异也会导致 NMS 的临床表现存在不同,我们发现 PD 患者和正常对照均存在女性更易有出汗增多的情况,由于老年人本身也会存在一些散发的 NMS^[21],因此对于正常对照组中的男性和女性 NMS 的差异,可能是内在的性别差异^[20],而 PD 的发生使其中某些 NMS 的差异变得更加显著,并出现了其他新的 NMS。

多因素线性回归分析发现 PD 组男女 NMSQ 总

分均受 HAMD 及 PDSS 影响,而男性患者更易受病程影响。既往有研究^[14,21]支持男性患者对病情进展更敏感,认为男性可能是流涎、排尿障碍、吞咽困难、性功能障碍等 NMS 的危险因素。Nicoletti 等^[21]也发现男性对大部分 NMS 表现出显著的相关性。近年来,也有研究^[22]发现随着药物治疗和疾病进一步进展,女性的 NMS 更易出现波动甚至加重。

本实验尚存在不足:首先,本研究为单中心横断面研究,虽然进行随访调查,但仍不能完全排除非典型帕金森症患者,需继续长期随访。另外,我们研究发现正常老年人也存在某些散发的 NMS,不同性别的 NMS 差异可能与疾病本身和内在性别差异均有关,然而目前尚未真正了解这种差异的根源,在今后的研究中,仍需进一步探索。

综上所述,PD 患者在疾病早期就比正常人存在更多的 NMS,故应尽早重视并干预,总体目标是制定针对性别的个体化治疗方案,提高患者生活质量。另外,在早期未经治疗的 PD 患者中,男性的 NMS 可能更易受病程影响,需长期随访,进一步了解治疗及病情进展对 NMS 影响。

[参考文献]

- [1] Huang X, Ng S, Chia N, et al. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease with different motor subtypes and their associations with quality of life[J]. *European journal of neurology*, 2019, 26(3):400-406.
- [2] Durcan R, Wiblin L, Lawson R, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease [J]. *European journal of neurology*, 2019, 26(7):979-985.
- [3] Cerri S, Mms L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference [J]. *Journal of Parkinson's Disease*, 2019, 9(3):501-515.
- [4] Jurado-Coronel J, Cabezas R, VILA RODRIGUEZ M, et al. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics [J]. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2018, 50:18-30.
- [5] Fayyad M, Salim S, Majbour N, et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein [J]. *Journal of neurochemistry*, 2019, 150(5):626-36.
- [6] Guo X, Song W, Chen K, et al. Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease-A study from Southwest China [J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013, 19(11):961-965.
- [7] Yoon JE, Kim JS, Jang W, et al. Gender Differences of Nonmotor Symptoms Affecting Quality of Life in Parkinson Disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17(6):276-80.
- [8] Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, et al. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 38:54-60.
- [9] Hu T, Ou R, Liu H, et al. Gender and onset age related-differences of non-motor symptoms and quality of life in drug-naive Parkinson's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 175:124-129.
- [10] 冯裕星, 王义兰, 李梁蜜, 等. 早期初诊帕金森病患者非运动症状的临床特征及影响因素分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 11(11):12-15.
- [11] Picillo M, Amboni M, Erro R, et al. Gender differences in non-motor symptoms in early, drug naive Parkinson's disease [J]. *Journal of neurology*, 2013, 260(11):2849-55.
- [12] 谢朝艳, 丁雪萍, 高吉祥, 等. 帕金森病患者流涎与吞咽困难的关系研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(11):856-863.
- [13] 秦晓凌, 辛在娥, 李雪, 等. 帕金森病患者消化系统相关症状及影响因素分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(8):607-612.
- [14] Cereda E, Cilia R, Klersy C, et al. Swallowing disturbances in Parkinson's disease: a multivariate analysis of contributing factors [J]. *Parkinsonism & related disorders*, 2014, 20(12):1382-1387.
- [15] Martin P, Pecurariu C, Odin P, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2012, 259(8):1639-1647.
- [16] Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2006, 253 Suppl 7:42-47.
- [17] 李蒙燕, 郑浩, 陈浩博. 帕金森病异质性与自主神经症状关联分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(23):14-18.
- [18] Cullity E, Madsen H, Perry C, et al. Postnatal developmental trajectory of dopamine receptor 1 and 2 expression in cortical and striatal brain regions [J]. *The Journal of comparative neurology*, 2019, 527(6):1039-1055.
- [19] Moieni M, Irwin MR, Jevtic I, et al. Sex Differences in Depressive and Socioemotional Responses to an Inflammatory Challenge: Implications for Sex Differences in Depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(7):1709-1716.
- [20] Liu R, Umbach DM, Peddada SD, et al. Potential sex differences in nonmotor symptoms in early drug-naive Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2015, 84(21):2107-2115.
- [21] Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, et al. Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk [J]. *Parkinsonism & related disorders*, 2017, 35:69-74.
- [22] Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, et al. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review [J]. *Journal of neurology*, 2017, 264(8):1583-1607.