

文章编号:1003-2754(2020)11-0989-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0504

# 帕金森病伴发抑郁的临床特征及性别差异

王雅敏<sup>1</sup>, 李二凤<sup>1</sup>, 姜莉<sup>1</sup>, 王怀明<sup>1</sup>, 李雪梅<sup>2</sup>

**摘要:** 目的 通过对帕金森伴发抑郁(dPD)进行量表评估,进一步研究其发病机制,指导特异性治疗。方法 应用PD相关量表对200例PD患者的运动及非运动症状进行评分。利用HAMD量表,将评分 $\geq 20$ 分的56例患者纳入dPD组,评分 $< 20$ 分的144例患者纳入ndPD组。所得评分进行统计分析。结果 ①PD患者女性抑郁的患病率高于男性,差异具有统计学意义。②dPD患者男性强直及运动迟缓得分均较女性高,震颤得分较女性低,差异具有统计学意义。③PD女性在情绪/情感淡漠 NMS 症状群、感觉问题/幻觉得分高于男性,差异具有统计学意义。④dPD患者的HAMA得分、HAMD得分、NMSQ总分均较ndPD患者得分高;dPD患者的PDSS得分较ndPD患者低;dPD患者的震颤得分、强直得分、姿势不稳得分、运动迟缓得分、UPDRS-III得分均较ndPD患者得分高,以上差异有统计学意义。⑤dPD患者的抑郁得分与左旋多巴等效剂量呈负相关,与H-Y分期、PD睡眠量表、强直评分呈正相关。结论 ①dPD患者运动症状具有性别差异。②dPD患者的运动症状及非运动症状均较ndPD患者严重。③dPD患者的抑郁得分与药物使用量、运动症状和非运动症状均有相关性。④针对存在的性别差异,研发性别特异性的治疗剂需引起特别的关注,以用来有效治疗PD及dPD患者。

**关键词:** 帕金森病; 帕金森伴发抑郁; 非运动症状; 性别差异; 运动症状

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**The Gender and Clinical Symptoms Difference in Depression of Parkinson's Disease** WANG Yamin, LI Erfeng, JIANG Li, et al. (Department of Neurology, Hospital of the 80th Group Army of PLA, Weifang 261041, China)

**Abstract:** **Objective** We aimed to analyze the gender differences by evaluating the motor and non-motor symptoms among the patients with parkinson's disease and the patients with depression of parkinson's disease, and to explore the possible pathogenesis further and make sex-specific therapeutic strategies. **Methods** Two hundred patients with parkinson's disease from both the outpatients department and the ward were included in this analysis. There were 56 patients whose HAMD scores exceeded 19, which were divided into the depression of parkinson's disease (dPD) group. There are 144 patients whose HAMD scores under 20, which were divided into the non-depression of parkinson's disease (ndPD) group. The scores from all the scales were analyzed using statistical software. **Results** ①The depression incidence of females was significantly higher than that of males in PD patients ( $P < 0.05$ ). ②Rigidity score and Bradykinesia score in males were significantly higher than that in females in dPD patients ( $P < 0.05$ ). Tremor score in males was significantly lower than that in females in dPD patients ( $P < 0.05$ ). ③A significantly higher score in mood/apathy and feel problem/hallucination domains were observed in female PD patients ( $P < 0.05$ ). ④The HAMA score, HAMD score, NMSQ total score of dPD patients were all significantly higher than that of ndPD patients ( $P < 0.05$ ). The PDSS score of dPD patients was significantly lower than that of ndPD patients ( $P < 0.05$ ). The tremor score, rigidity score, postural instability score, bradykinesia score, UPDRS-III score of dPD patients were all significantly higher than that of ndPD patients ( $P < 0.05$ ). ⑤The HAMD scores correlated with levodopa equivalent doses (Led) ( $r = -0.31, P = 0.01$ ), H-Y stage ( $r = 0.23, P = 0.03$ ), PDSS ( $r = 0.36, P = 0.01$ ) and rigidity ( $r = 0.27, P = 0.04$ ) scores. **Conclusion** ①There are gender differences between males and females in motor disorders in depression of parkinson's disease. ②The motor disorders and non-motor disorders were more severe in depression of parkinson's disease than in non-depression of parkinson's disease. ③The HAMD score in depression of parkinson's disease correlated with levodopa equivalent doses, the motor disorders and the non-motor disorders. ④The spectrum of motor and non-motor symptoms showed different gender distribution in PD and dPD patients. Gender-specific therapeutic agents hold particula attention for developing treatments with optimal efficacy in men and women in the future.

**Key words:** Parkinson's disease; Depression of parkinson's disease; Non-motor symptoms; Gender differences; Motor symptoms

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统变性疾病,中老年患者多见,日前,世界人口老龄化正加速增长,帕金森病的发生率每年呈极速上升趋势。随着新一代治疗帕金森病药物及临床治疗技术的不断研发进展,帕金森病的运动症状已得到了明显的控制和改善。国内外研究发现PD除了上

收稿日期:2020-07-15;修订日期:2020-10-25

作者单位:(1. 中国人民解放军陆军第八十集团军医院神经内科,山东 潍坊 261041; 2. 潍坊医学院附属医院神经内科,山东 潍坊 261031)

通讯作者:李雪梅, E-mail:lixuemei8806@163.com

述的运动症状外,还存在非运动症状(non-motor symptoms, NMS),如抑郁、焦虑、嗅觉减退、感觉障碍、睡眠障碍、流涎、吞咽困难和便秘等。帕金森病伴发抑郁(Depression with parkinson's disease, dPD)是帕金森病常见的非运动症状之一,其发生率高达76%<sup>[1]</sup>。dPD不同于原发性抑郁,是PD患者功能障碍的一个重要原因,其不仅伴随疾病全程,使患者生活质量受到严重影响,且很多非运动症状为前驱症状,往往可提示着疾病的发生。本研究将通过分析dPD的危险因素及临床特点进行分析,深入探讨dPD的性别差异,为dPD的治疗提供有效的依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究材料

1.1.1 对象来源 选取2013年8月至2018年1月在陆军第八十集团军医院神经内科PD门诊及神经内科病房的200例原发性PD患者。男120例,女80例,年龄32~81岁,平均年龄为(56.8±9.1)岁,左旋多巴等效剂量(LED)34~1500 mg/d,平均(413.36±234.59) mg/d(LED换算等式<sup>[2]</sup>:100 mg左旋多巴=140 mg左旋多巴控释剂=50 mg吡贝地尔=1 mg普拉克索=10 mg司来吉兰)。

1.1.2 入组标准 (1)诊断均符合英国脑库PD诊断标准<sup>[3]</sup>;

(2)经头颅CT或MRI检查排除帕金森综合征及帕金森叠加综合征,显著的脑萎缩及脑梗死患者不纳入本次研究;

(3)患有恶性肿瘤、严重心血管、胃肠道及泌尿系统等躯体严重疾病者不纳入本次研究;

(4)所有患者既往均无精神疾病史或家族史,并排除痴呆<sup>[4]</sup>。

1.1.3 分组 (1)200例PD患者,其中男120例,纳入PD-M组,女80例,纳入PD-F组;(2)采用HAMD评估患者,总分≥20分认为存在抑郁,纳入dPD组,符合该标准者有56例患者,其中男27例,女29例,年龄32~81岁,平均年龄为(63.27±10.75)岁,左旋多巴等效剂量(LED)84~850 mg/d,平均(484.71±224.22) mg/d;(3)dPD组男性患者纳入dPD-M组,女性患者纳入dPD-F组。总分小于20分认为无抑郁,纳入ndPD组,共144例,其中男93例,女51例。

### 1.2 实验方法及程序

1.2.1 一般情况调查 包括研究对象的一般人口学资料、临床资料等。

1.2.2 临床诊断 由帕金森病门诊医生及病房医生根据英国脑库PD诊断标准诊断入组,诊断不一致者不入组。

1.2.3 临床症状评估 (1)应用统一PD评分量表(UPDRS)第Ⅲ部分和修订的Hoehn-Yahr(H-Y)分期评定200例PD患者的MS;

(2)应用PD-NMS筛查问卷(NMSQ)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、PD睡眠量表(PDSS)、简易智能量表(MMSE)和蒙特利尔认知测验(MOCA),评定200例PD患者的NMS。NMSQ共30个项目,每项有“是”和“否”两个选项,“是”计1分,“否”计0分,总分30分。HAMD(24项)≥20分为抑郁;HAMA(14项)≥14分为焦虑,PDSS单项问题≥91分认为睡眠障碍,对于受教育年限≤12 y者MoCA评分加1分校正,MOCA评分<26分为认知障碍。

本研究获得解放军第八十九医院医学伦理委员会批准,并在入组时获得被试者签署的知情同意书。

1.3 数据处理及统计学分析 所有被试的人口学数据和临床量表数据采用SPSS19.0统计软件包进行分析处理,采用Kolmogorov-Smirnov检验,探讨各变量是否服从正态分布特征。连续正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 $t$ 检验;计数资料以率或构成比描述,不同分类变量率的比较采用 $\chi^2$ 检验。使用pearson相关分析各变量之间的相互关系。

## 2 结果

2.1 一般情况比较 PD-M组年龄(65.44±10.31)岁、LED(427.81±242.92) mg/d、发病年龄(56.74±10.89)岁、病程(8.69±4.52) y、HY分期(2.39±0.64)级和PD-F组年龄(64.78±11.14)岁、LED(393.28±220.34) mg/d、发病年龄(56.96±10.50)岁、病程(7.82±4.27) y、HY分期(2.34±0.81)级,差异均无统计学意义;受教育程度(11.1±3.1) y和(7.35±4.33) y,差异有统计学意义。dPD-M组年龄(63.48±10.81)岁、LED(465.89±199.85) mg/d、发病年龄(55.37±10.53)岁、病程(8.11±3.58) y、HY分期(2.59±0.75)级和dPD-F组年龄(64.78±11.14)岁、LED(393.28±220.34) mg/d、发病年龄(56.96±10.50)岁、病程(7.82±4.27) y、HY分期(2.45±0.91)级,差异均无统计学意义;受教育程度(10.37±4.12) y和(7.38±3.59) y,差异有统计学意义(见表1)。

2.2 非运动症状比较 (1)PD 患者女性抑郁的患病率(36.25%)高于男性(22.50%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表2)。

(2)PD 女性在情绪/情感淡漠 NMS 症状群(NMSQ-domain, NMSQ-D)得分( $1.83 \pm 1.12$ )分高于男性( $1.42 \pm 1.22$ )分,PD 女性在感觉问题/幻觉 NMSQ-D 中得分( $1.24 \pm 0.90$ )分高于男性( $0.87 \pm 0.90$ )分,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );dPD 男性、女性非运动症状差异无统计学意义(见表2)。

2.3 运动症状比较 PD 患者男性强直得分( $6.27 \pm 3.98$ )分较女性( $4.89 \pm 3.68$ )分高,女性震颤得分( $8.08 \pm 3.26$ )分较男性( $6.90 \pm 2.47$ )分高,其差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );dPD 患者男性强直得分( $8.78 \pm 4.72$ )分较女性( $5.10 \pm 3.64$ )分高,男性运动迟缓得分( $19.85 \pm 8.43$ )分较女性( $14.48 \pm 5.67$ )分高,女性震颤得分( $10.19 \pm 3.83$ )分较男性( $7.41 \pm 2.57$ )分高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表2)。

表1 各组临床基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床资料	PD-M 组	PD-F 组	dPD-M 亚组	dPD-F 组
患者数(例,%)	120(60)	80(40)	27(48.2)	29(51.8)
年龄(y)	$65.44 \pm 10.31$	$64.78 \pm 11.14$	$63.48 \pm 10.81$	$63.07 \pm 10.88$
发病年龄(y)	$56.74 \pm 10.89$	$56.96 \pm 10.50$	$55.37 \pm 10.53$	$54.31 \pm 9.95$
病程(y)	$8.69 \pm 4.52$	$7.82 \pm 4.27$	$8.11 \pm 3.58$	$8.76 \pm 4.89$
H-Y 分期(级)	$2.39 \pm 0.64$	$2.34 \pm 0.81$	$2.59 \pm 0.75$	$2.45 \pm 0.91$
LED(mg/d)	$427.81 \pm 242.92$	$393.28 \pm 220.34$	$465.89 \pm 199.85$	$502.24 \pm 246.99$
受教育程度(y)	$10.73 \pm 3.71$	$7.35 \pm 4.33^*$	$10.37 \pm 4.12^{**}$	$7.38 \pm 3.59$

注:与 PD-M 组比较 \*  $P < 0.05$ ,与 dPD-F 组比较 \* \*  $P < 0.05$

表2 各组临床症状的比较(例,%)或( $\bar{x} \pm s$ ,分)

临床症状	PD-M 组	PD-F 组	dPD-M 组	dPD-F 组
患者数	120(60)	80(40)	27(48.2)	29(51.8)
D1 心血管系统	$0.57 \pm 0.66$	$0.69 \pm 0.77$	$0.70 \pm 0.72$	$0.83 \pm 0.85$
D2 睡眠/疲劳感	$2.16 \pm 1.50$	$2.51 \pm 1.41$	$2.78 \pm 0.50$	$3.14 \pm 1.30$
D3 情绪/情感淡漠	$1.42 \pm 1.22$	$1.83 \pm 1.12^*$	$2.11 \pm 1.09$	$2.48 \pm 0.79$
D4 感觉问题/幻觉	$0.87 \pm 0.90$	$1.24 \pm 0.90^*$	$1.22 \pm 0.97$	$1.41 \pm 1.05$
D5 注意力/记忆	$1.27 \pm 0.80$	$1.35 \pm 0.71$	$1.44 \pm 0.58$	$1.69 \pm 0.54$
D6 胃肠道症状	$2.03 \pm 1.35$	$1.88 \pm 1.37$	$2.37 \pm 1.25$	$2.41 \pm 1.30$
D7 排尿障碍	$1.0 \pm 0.82$	$0.95 \pm 0.84$	$1.37 \pm 0.80$	$1.17 \pm 0.89$
D8 性行为障碍	$0.61 \pm 0.90$	$0.55 \pm 0.85$	$0.48 \pm 0.80$	$0.55 \pm 0.87$
D9 其它	$1.28 \pm 1.03$	$1.64 \pm 1.00$	$1.81 \pm 0.96$	$2.00 \pm 1.93$
总分	$11.26 \pm 5.20$	$12.83 \pm 5.15$	$14.30 \pm 4.56$	$15.69 \pm 4.48$
HAMD	$13.86 \pm 9.64$	$15.7 \pm 9.43$	$28.48 \pm 7.17$	$25.03 \pm 7.78$
HAMA	$11.7 \pm 7.43$	$12.87 \pm 7.38$	$19.44 \pm 6.69$	$17.66 \pm 6.44$
MMSE	$27.46 \pm 3.81$	$26.00 \pm 4.42$	$27.33 \pm 3.36$	$25.86 \pm 4.43$
MOCA	$24.38 \pm 4.55$	$22.19 \pm 6.69$	$23.63 \pm 4.70$	$22.41 \pm 5.42$
PDSS	$113.5 \pm 22.33$	$109.22 \pm 21.48$	$96.44 \pm 16.81$	$103.59 \pm 21.47$
震颤	$6.90 \pm 2.47$	$8.08 \pm 3.26^*$	$7.41 \pm 2.57^\#$	$10.19 \pm 3.83$
强直	$6.27 \pm 3.98$	$4.89 \pm 3.68^*$	$8.78 \pm 4.72^\#$	$5.10 \pm 3.64$
姿势不稳	$3.17 \pm 2.45$	$3.33 \pm 2.52$	$4.37 \pm 2.68$	$3.76 \pm 2.69$
运动迟缓	$14.09 \pm 7.10$	$13.68 \pm 6.12$	$19.85 \pm 8.43^\#$	$14.48 \pm 5.67$
UPDRS-III	$34.40 \pm 13.39$	$31.68 \pm 12.23$	$46.48 \pm 15.54^\#$	$33.86 \pm 12.50$

注:与 PD-M 组比较 \*  $P < 0.05$ ;与 dPD-F 组比较# $P > 0.05$

2.4 dPD 患者与 ndPD 患者症状比较 dPD 患者的 led( $484.71 \pm 224.22$ ) mg/d 较 ndPD ( $385.61 \pm 233$ ) mg/d 大, 差异有统计学意义, dPD 患者的 HAMA 得分( $18.52 \pm 6.56$ )分、HAMD 得分( $26.20 \pm 8.14$ )分、NMSQ 总分( $15.02 \pm 4.53$ )分均较 ndPD 患者( $9.63 \pm 6.08$ )分、( $9.88 \pm 5.04$ )分、( $10.67 \pm 4.97$ )分高, 差异有统计学意义; dPD 患者的 PDSS 得分( $100.14 \pm 19.52$ )分较 ndPD 患者( $116.75 \pm 21.14$ )分低, 差异有统计学意义; dPD 患者的震颤得分( $8.75 \pm 3.50$ )分、强直得分( $6.88 \pm 4.55$ )分、姿势

不稳得分( $4.05 \pm 2.68$ )分、运动迟缓得分( $17.07 \pm 7.57$ )分、UPDRS-III 得分( $39.95 \pm 15.30$ )分均较 ndPD 患者( $7.17 \pm 2.70$ )分、( $5.26 \pm 3.55$ )分、( $4.05 \pm 2.68$ )分、( $17.07 \pm 7.57$ )分、( $39.95 \pm 15.30$ )分高, 差异有统计学意义(见表3)。

2.5 抑郁相关分析 dPD 患者的抑郁得分与左旋多巴等效剂量呈负相关( $r = -0.31, P = 0.01$ ), 与 Hoehn-Yahr (H-Y)分期、PD 睡眠量表 (PDSS)、强直评分呈正相关[ ( $r = 0.23, P = 0.03$ ) ( $r = 0.36, P = 0.01$ ) ( $r = 0.2, P = 0.04$ ) ](见表4)。

表3 dPD 与 ndPD 临床症状比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床症状	dPD 组	ndPD 组	T 值	P 值
患者数	56(60)	144(40)	27(48.2)	29(51.8)
led(mg/d)	$484.71 \pm 224.22$	$385.61 \pm 233$	2.73	0.01
HAMA(分)	$18.52 \pm 6.56$	$9.63 \pm 6.08$	9.08	<0.01
HAMD(分)	$26.20 \pm 8.14$	$9.88 \pm 5.04$	17.1	<0.01
PDSS(分)	$100.14 \pm 19.52$	$116.75 \pm 21.14$	-5.09	<0.01
MOCA(分)	$23.00 \pm 5.17$	$23.11 \pm 5.78$	-0.81	0.42
震颤(分)	$8.75 \pm 3.50$	$7.17 \pm 2.70$	3.42	<0.01
强直(分)	$6.88 \pm 4.55$	$5.26 \pm 3.55$	2.65	0.01
姿势不稳(分)	$4.05 \pm 2.68$	$2.91 \pm 2.32$	3	<0.01
运动迟缓(分)	$17.07 \pm 7.57$	$12.70 \pm 5.94$	4.31	<0.01
UPDRS-III(分)	$39.95 \pm 15.30$	$30.73 \pm 10.97$	4.75	<0.01
H-Y 分期(级)	$2.52 \pm 0.83$	$2.30 \pm 0.67$	1.94	0.05
NMSQ 总分	$15.02 \pm 4.53$	$10.67 \pm 4.97$	5.69	<0.01

表4 dPD 患者 HAMD 总分相关分析

	r	P
Led(mg/d)	-0.31	0.01
H-Y 分期(级)	0.23	0.03
PDSS(分)	0.36	0.01
强直(分)	0.27	0.04

注:  $P < 0.05$ , 有统计学意义,  $r$ : 相关系数,  $P$ : pearson 相关分析的  $P$  的值

### 3 结论

(1) PD 患者的运动和运动非运动症状具有性别差异。

(2) dPD 患者运动症状具有性别差异, 非运动症状性别差异无显著性。

(3) dPD 患者的运动症状及非运动症状均较 ndPD 患者严重。

(4) dPD 患者的抑郁得分与药物使用量、运动症状和非运动症状均有相关性。

(5) 针对存在的性别差异, 研发性别特异性的治疗剂需引起特别的关注以用来有效治疗 PD 及 dPD 患者。

### 4 讨论

2015 年国际运动障碍中心 (MDS) 推出了新的帕金森病临床诊断标准<sup>[5]</sup>后, PD 患者的诊断比较明确, 特别是针对典型的运动症状如静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓和姿势步态障碍等, 对于评估疾病的严重程度、评价临床药物的治疗效果已比较明确, 随着新一代治疗帕金森病药物及临床治疗技术的不断研发进展, 帕金森病的运动症状已得到了明显的控制和改善。

随着人们对帕金森病非运动症状的认识和不断

深入研究,NMS(Non-motor symptoms)是目前临床研究的重点关注对象,目前研究发现非运动症状为致残的主要因素<sup>[6]</sup>,同时决定着帕金森病患者的生活质量高低<sup>[7]</sup>。了解帕金森病的非运动症状,可进一步了解影响帕金森病(Parkinson's disease,PD)的重要因素,从而进行更好的诊断及治疗。PD患者比一般老年人群,甚至是患有慢性病或者致残性疾病(比如糖尿病、骨关节病)的老年人群更容易出现抑郁<sup>[8]</sup>。帕金森病伴发抑郁(depression of parkinson's disease,dPD)发病机制不清,其病理生理过程与运动症状的病理生理过程并不平行,有较多研究在探讨其机制,可能的机制有老龄化、遗传因素、神经递质功能障碍、炎症反应、应激、社会心理因素等诸多因素的影响。研究发现<sup>[8]</sup>,dPD患者在晚期罹患抑郁症的可能性是其它PD患者的6倍。dPD的发生不是继发于社会心理压力及运动障碍,而是PD本身的一种疾病,其原因为:抑郁症状早于典型的运动障碍,且与PD病程及严重性无关。PD与患有同等致残疾病的患者比较,其抑郁的发病率更高<sup>[8~10]</sup>。左旋多巴和抗PD药物能够缓解运动症状,却不能减轻抑郁症状,甚至能够诱发或加重抑郁症状。大量研究在寻找dPD的发病机制,目前仍不清楚。dPD患者较单纯的PD患者有如下特点:启动多巴胺治疗的时间更早,更严重的功能障碍,认知功能减退更快,生活质量降低,同时还会增加照料者的负担<sup>[11~13]</sup>。一项国际多中心研究显示<sup>[14]</sup>,dPD患者中接受抗抑郁剂治疗的患者中仍有近半数患者抑郁症状不能随治疗消失。因此,对dPD的及时诊断及治疗对PD患者来说有非常重要的意义。本文探讨了PD及dPD的患病率及临床表现的性别差异,许多研究发现神经精神疾病的发生、病理生理及症状均存在性别差异<sup>[15]</sup>,强调了性别这一生物因素的重要性。关于疾病的治疗,目前没有可治愈的方法,大多采用药物对症治疗暂时缓解严重程度,无法阻止疾病进展。因此,今后需制定性别特异性的、基于性激素的治疗剂以有效治疗具有性别偏向的神经精神疾病患者。

#### [参考文献]

- [1] Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(8): 833-842.
- [2] Minguéz C, astellanos A, Escamilla-Sevilla F, et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(1): 34-39.
- [3] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-184.
- [4] Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level [J]. *JAMA*, 1993, 269(18): 2386-2391.
- [5] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [6] Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 2001, 104(5): 312-315.
- [7] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling [J]. *Neurology*, 2002, 59(3): 408-413.
- [8] Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2002, 106(3): 202-211.
- [9] Menza MA, Mark MH. Parkinson's disease and depression: the relationship to disability and personality [J]. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*, 1994, 6(2): 165-169.
- [10] Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(11): 1862-1868.
- [11] Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(5): 377-382.
- [12] Müller B, Assmus J, Herlofson K, et al. Importance of motor- vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(11): 1027-1032.
- [13] Ravina B, Camicioli R, Como PG, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2007, 69(4): 342-347.
- [14] 李鹏. 帕金森病相关抑郁症状的独特特征及其治疗 [J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(11): 767.
- [15] Loke H, Harley V, Lee J. Biological factors underlying sex differences in neurological disorders [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 65(8): 139-150.

[1] Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis