

文章编号:1003-2754(2021)02-0122-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2021.0029

早发型和晚发型帕金森病患者疼痛的比较及影响因素分析

杨 晨, 杨海婷, 郑醒醒, 吴 蕾, 丁小灵

摘 要: **目的** 比较早发型帕金森病(young-onset Parkinson's disease, YOPD)患者和晚发型帕金森病(late-onset Parkinson's disease, LOPD)患者疼痛的部位和程度等资料,分析影响各自疼痛发生的因素。**方法** 选取2018年10月-2020年7月至安徽医科大学附属省立医院神经内科门诊及病房就诊的PD患者,并根据年龄、PD的Hoehn-Yahr(H-Y)分期标准分为YOPD和LOPD患者各70例,收集其性别、年龄等一般资料,采用The King's Parkinson's disease pain scale(KPPS)、统一PD评定量表运动症状部分(UPDRS-III)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)等评估患者的疼痛、运动功能、抑郁状况等,并分析它们各自对疼痛的影响。**结果** YOPD患者的年龄小于LOPD患者,病程较LOPD患者长,焦虑障碍评分低于LOPD患者,抑郁评分高于LOPD患者,疼痛发生率和KPPS评分、MMSE评分均较LOPD患者高,便秘发生率、合并高血压病的比例均低于LOPD患者($P < 0.05$)。YOPD伴疼痛患者腰疼痛的比例高于LOPD患者,下肢疼痛的比例低于LOPD患者($P < 0.05$)。伴有疼痛的YOPD患者的UPDRS-III评分、抑郁和焦虑障碍评分及PD运动障碍分期均高于不伴疼痛的患者($P < 0.05$)。伴有疼痛的LOPD患者的抑郁和焦虑障碍评分、PD运动障碍严重程度均高于不伴疼痛的患者($P < 0.05$)。**结论** YOPD患者较LOPD患者PD疼痛的发生率高,疼痛程度更严重。情绪障碍和运动症状越严重,PD患者疼痛的发生率越高。临床医生应当依据PD患者疼痛类型及部位等规范临床疼痛的治疗,改善患者的生活质量。

关键词: 帕金森病; 早发型; 晚发型; 疼痛; 非运动症状

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

Comparison of pain in patients with young-onset and late-onset Parkinson's disease and analysis of influencing factors YANG Chen, YANG Haiting, ZHENG Xingxing, et al. (Department of Neurology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

Abstract: **Objective** To compare pain in patients with young-onset (YOPD) and late-onset (LOPD) Parkinson's disease and analyze influencing factors. **Methods** Seventy participants who visiting outpatient and inpatient of the neurology department of the Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University from October 2018 to July 2020 were selected and divided into YOPD and LOPD group according to age and Hoehn-Yahr (H-Y) Scale. General data were collected. The king's Parkinson's disease pain scale (KPPS), part 3 of the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS-III). The hamilton rating scale for depression (HAMD) were used to assess the item of pain, motor function and prevalence of depression. And further analyses of their effects on pain were made. **Results** Compared with LOPD patients, YOPD patients had lower mean age, HAMA score and prevalence of hypertension and constipation, longer mean duration of disease, higher mean HAMD score, MMSE score, KPPS score and incidence of pain ($P < 0.05$). Compared with LOPD patients with pain, YOPD patients with pain had higher prevalence of pain occurring in the waist, lower prevalence of pain occurring in the legs ($P < 0.05$). YOPD patients with pain had higher mean UPDRS-III score, HAMD score, HAMA score and dyskinesia stage than those without pain ($P < 0.05$). LOPD patients with pain had higher mean HAMD score, HAMA score and dyskinesia stage than those without pain ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with YOPD have a higher incidence of PD pain and more severe pain than those with LOPD. The more severe the emotional disorders and motor symptoms are, the more likely they will suffer from pain. Clinicians should standardize the treatment of pain according to the type and location of pain in PD patients, so as to improve the quality of life of patients.

Key words: Parkinson's disease; Young-onset; Late-onset; Pain; Nonmotor symptom

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种终身进展的神经系统退行性疾病,且随着人口老龄化,我国目前正处于PD患者数急剧上升阶段。据推测,至2030年,我国PD患者人数将达到500万左右,约占世界患者总数的50%左右^[1]。疼痛是PD最常见的非运动症状之一,发生率为40%~85%,平均

收稿日期:2020-10-11;修订日期:2020-11-29

基金项目:2017年安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(17040804011)

作者单位:(安徽医科大学附属省立医院神经内科,安徽 合肥 230000)

通讯作者:吴 蕾, E-mail: wulei78@126.com; 丁小灵, E-mail: meryding@163.com

67.6%,严重降低了患者的日常活动能力及生活质量^[2]。相关研究和证据表明,疼痛等非运动症状的主要病理基础是路易体在非黑质部位的形成,且其分布及形成的严重程度与PD的发病年龄相关^[3],这提示发病年龄不同的PD患者,其疼痛的发生可能存在差异。虽然目前尚无明确的定义,但大部分学者支持把50岁及之后发病者称为晚发型帕金森病(LOPD),50岁前发病者称为早发型帕金森病(YOPD)^[4]。已有报道支持PD患者的运动障碍Hoehn-Yahr(H-Y)分级越高,患者有可能患疼痛的风险越大,且两种类型患者的平均H-Y分级均在2~3期之间并且无显著性的差异^[5],故本研究将主要对H-Y分级在1.5~4级的PD患者进行疼痛评估,并采用唯一针对PD患者疼痛的最新分级工具——The King's Parkinson's disease pain scale(KPPS)^[6]评估两种类型患者的疼痛资料,进一步分析运动异常、情绪障碍等多种因素对各自疼痛的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年10月~2020年7月于安徽医科大学附属省立医院神经内科门诊及病房就诊的PD患者共140例。入选标准:(1)PD的诊断符合2015年国际运动障碍学会(MDS)帕金森病临床诊断标准^[7],且由两名神经内科副主任医师或以上医师独立诊断;(2)Hoehn-Yahr(H-Y)分级在1.5~4级之间的受试者;(3)征得受试者及其家属的知情同意,且该研究已通过中国科学技术大学伦理委员会审批(伦理批件号:2018KY 伦理第30号)。排除标准:(1)认知功能障碍者(简易精神状态检查量表MMSE<24分);(2)存在其他明确病因导致的相应疼痛患者(如风湿系统疾病、外伤、骨科疾病)。根据PD患者的发病年龄是否在50岁之前分为两组:YOPD患者和LOPD患者,每组各70例。

1.2 方法 收集患者的性别、年龄、共患病、病程等一般临床资料。同时运用相应量表收集疼痛发生、运动障碍、抑郁状况等其他临床资料。

1.2.1 运动障碍 根据修正版Hoehn-Yahr(H-Y)^[8]分级工具评估PD运动障碍等级,分期越高,PD患者运动障碍越严重。0期:无体征;1.0期:单侧患病;1.5期:单侧患病并影响到躯干中轴肌肉,或另一侧肢体可疑受累;2.0期:双侧患病但未损害平衡;2.5期:轻度双侧患病,姿势反应稍差但自身可纠正;3.0期:双侧患病,姿势平衡障碍且后拉实验阳性;4.0期:严重的残疾,但能自己站立或行走;5.0期:不能行走或生活在轮椅上。

1.2.2 运动功能 依据统一帕金森病评定量

表运动检查部分(UPDRS-III)^[9]评估运动功能,包括言语表达、面部表情、多部位震颤、平衡能力等共33个项目,每个项目评分包括0~4分,得分越高,患者运动功能受损越严重。

1.2.3 抑郁和焦虑 分别根据The hamilton rating scale for depression(HAMD)^[10]、The hamilton anxiety scale(HAMA)^[11]评估患者的情绪障碍。HAMD包括17个项目,总分在0~52分之间,得分越高,抑郁情绪越严重;HAMA包括14个项目,总分在0~56分之间,得分越高,焦虑障碍越严重。

1.2.4 疼痛 采用The king's Parkinson's disease pain scale(KPPS)评估疼痛的类型、部位和程度,其做为最新评定PD疼痛的分级工具,有效性和可靠性一定程度上已得到国际认证^[6]。该量表共包括7个领域:骨骼肌疼痛、慢性疼痛、症状波动相关性疼痛、夜间疼痛、口面部疼痛、胀痛/水肿和神经根性疼痛,每个领域分别含1~3项不等的具体症状,每条症状评分均由疼痛的严重程度(0~3分)和发作频率(0~4分)乘积获得,即单项疼痛评分在0~12分之间,总分在0~168分之间,总评分越高,PD患者的疼痛程度越严重。

1.2.5 智力 采用the MiniMental State Examination(MMSE)^[12]评估患者的智力水平。MMSE包括30个项目,总分在0~30分之间,得分越低,智力水平受损越严重。

1.2.6 其它非运动症状及合并疾病 分别采用罗马Ⅲ功能性便秘诊断标准^[13]、2017年最新发布的成人高血压病诊断标准^[14]和糖尿病诊断标准^[15],评估患者有无便秘及是否合并高血压病及糖尿病。

1.3 统计学分析 采用SPSS 24.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,符合正态分布时采用成组t检验,非正态分布采用非参数检验;计数资料以率表示并采用 χ^2 检验,当 $P < 0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 YOPD和LOPD患者临床资料比较

YOPD和LOPD患者在性别、UPDRS-III评分、H-Y分期、合并糖尿病的比例等方面的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。YOPD患者的年龄小于LOPD患者,病程较LOPD患者长,焦虑障碍评分低于LOPD患者,抑郁评分高于LOPD患者,疼痛发生率和KPPS评分、MMSE评分均较LOPD患者高,便秘的发生率、合并高血压病的比例均低于LOPD患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,见表1)。

2.2 YOPD 和 LOPD 患者疼痛部位的比较

YOPD 患者其他疼痛分别为口腔烧灼感、胃部周围疼痛、下腹部疼痛和夜间在床上翻身困难相关的疼痛,LOPD 患者其他疼痛分别为咀嚼时疼痛、下腹部疼痛和“关”期疼痛。两者在性别、背、关节、颈、上肢和其他疼痛部位的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。YOPD 疼痛患者的年龄小于 LOPD 疼痛患者,病程较 LOPD 疼痛患者长,腰疼痛的发生率高于 LOPD 患者,下肢疼痛的发生率低于 LOPD 患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,见表 2)。

2.3 伴有和不伴疼痛的 YOPD 患者临床资料比较 伴有和不伴疼痛的 YOPD 患者在性别、年龄、

发病年龄、病程和 MMSE 评分等方面的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。伴有疼痛的 YOPD 患者的 UPDRS-III 评分、抑郁和焦虑障碍评分及疾病运动障碍分期均高于不伴疼痛的患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,见表 3)。

2.4 伴有和不伴疼痛的 LOPD 患者临床资料比较 伴有和不伴疼痛的 LOPD 患者在性别、年龄、发病年龄、病程和 UPDRS-III 评分等方面的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。伴有疼痛的 LOPD 患者的抑郁、焦虑障碍评分及 H-Y 分期均高于不伴疼痛的患者,MMSE 评分低于不伴疼痛的 LOPD 患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,见表 4)。

表 1 YOPD 和 LOPD 患者临床资料比较

	YOPD	LOPD	检验统计量值	P 值
总数(例)	70	70		
男/女(例)	37/33	39/31	0.115 ^a	0.734
年龄(岁)	53.3 ± 6.4	66.8 ± 6.2	-12.645	<0.001
病程(年)	7(4,10.3)	3(2,6)	-5.175 ^b	<0.001
H-Y 分级	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.7	-0.8	0.425
疼痛率(%)	32(45.7)	50(71.4)	4.480 ^a	0.034
KPPS 评分	5.8 ± 5.7	3.8 ± 5.1	2.116	0.036
MMSE 评分	27.8 ± 1.4	26.0 ± 1.0	9.092	<0.001
UPDRS-III 评分	27.4 ± 10.2	28.4 ± 14.2	-0.478	0.633
抑郁评分	7.3 ± 2.7	6.1 ± 3.4	2.403	0.018
焦虑评分	5.3 ± 2.5	6.3 ± 1.9	-2.790	0.006
便秘(%)	32(45.7)	50(71.4)	9.537 ^a	0.002
高血压病(%)	18(25.7)	33(47.1)	6.640 ^a	0.008
糖尿病(%)	7(10.0)	4(5.7)	0.888 ^a	0.346

注:YOPD 为早发型帕金森病;LOPD 为晚发型帕金森病;UPDRS-III 为统一帕金森病评定量表运动检查部分;KPPS 为 King's 帕金森病疼痛量表;MMSE 为简易智力量表。a 为 χ^2 值;b 为 Z 值,其余检验统计量值为 t 值

表 2 YOPD 和 LOPD 患者疼痛部位的比较

	YOPD	LOPD	检验统计量值	P 值
总数(例)	51	39		
男/女(例)	24/27	20/19	1.580	0.691
年龄(岁)	54.1 ± 6.3	66.3 ± 5.7	-9.418 ^a	<0.001
病程(年)	7(4,11)	3(2,6)	-4.751 ^b	<0.001
KPPS 评分	26.9 ± 1.9	27.1 ± 1.8	-0.535	0.594
腰(%)	18(35.2)	6(15.4)	4.480	0.034
下肢(%)	15(29.4)	20(51.3)	4.448	0.035
上肢(%)	7(14.3)	4(10.3)	0.322	0.570
背(%)	12(23.5)	9(23.1)	0.003	0.960
关节(%)	11(21.6)	12(30.8)	0.983	0.321
颈(%)	8(15.7)	5(12.8)	0.147	0.702
其他(%)	4(7.8)	3(7.7)	0.001	0.979

注:a 为 t 值;b 为 Z 值,其余检验统计量值为 χ^2 值

表 3 伴有和不伴疼痛的 YOPD 患者临床资料比较

	伴有疼痛	不伴疼痛	检验统计量值	P 值
总数(例)	51	19		
男/女(例)	24/27	13/6	2.535 ^a	0.111
年龄(岁)	54.1 ± 6.3	51.2 ± 6.5	1.672	0.099
发病年龄(岁)	46.2 ± 3.0	44.4 ± 4.1	1.758	0.091
病程(年)	7(4,11)	7(2,11)	-0.749 ^b	0.454
H-Y 分级	2.4 ± 0.7	1.7 ± 0.3	5.400	<0.001
MMSE 评分	27.9 ± 1.4	27.5 ± 1.5	1.083	0.283
UPDRS-III 评分	28.9 ± 9.6	23.4 ± 11.0	2.032	0.046
抑郁评分	7.8 ± 2.2	6.1 ± 3.5	2.478	0.016
焦虑评分	5.9 ± 2.5	3.5 ± 1.8	3.882	<0.001

注:a 为 χ^2 值;b 为 Z 值,其余检验统计量值为 t 值

表 4 伴有和不伴疼痛的 LOPD 患者临床资料比较

	伴有疼痛	不伴疼痛	检验统计量值	P 值
总数(例)	39	31		
男/女(例)	20/19	19/12	0.701 ^a	0.402
年龄(岁)	66.3 ± 5.7	67.5 ± 6.8	-0.804	0.424
发病年龄(岁)	62.5 ± 5.5	64.1 ± 7.4	-0.988	0.327
病程(年)	3(2,6)	3(1,5)	-0.174 ^b	0.862
H-Y 分级	2.5 ± 0.6	2.2 ± 0.7	2.102	0.039
MMSE 评分	26.5 ± 1.4	27.1 ± 1.3	-1.78	0.080
UPDRS-III 评分	30.0 ± 13.7	26.4 ± 14.8	1.076	0.286
抑郁评分	7.0 ± 3.2	5.0 ± 3.4	2.525	0.014
焦虑评分	6.9 ± 1.7	5.6 ± 1.8	3.295	0.002

注:a 为 χ^2 值;b 为 Z 值,其余检验统计量值为 t 值

3 讨论

疼痛作为可能导致患者残疾的 PD 症状之一,其在本研究中的总发生率为 64.3%,这与既往研究结果相符合。目前关于 PD 疼痛的机制尚未完全明确,但有研究表明伴有疼痛的 PD 患者颅内调节疼痛的系统功能障碍,进而导致疼痛信号的放大(中枢致敏),同时中枢神经系统内痛觉处理过程的变化也造成了疼痛的发生^[16,17],因此存在几种潜在的机制可能导致 PD 患者中枢内对疼痛信号的处理增强。一方面,颅内从腹侧被盖区到伏核的多巴胺能通路是一种重要的抗伤害性感受通路,其在 PD 患者中发生退化^[18]。另一方面,某些神经元如脑干 5-羟色胺能和去甲肾上腺素能神经元等,是颅内强大的上行和下行抗伤害感受通路的来源,它们在 PD 运动症状出现之前就已经发生了退化,这些均进一步导致疼痛信号的中枢敏化。此外,这些神经元的退化也被认为是 PD 患者产生情感障碍和自主症状的原因之一^[19~21],这提示一些患者在 PD 运动症状出现之前就可能产生,如抑郁、焦虑障碍和嗅觉减退等一系列

非运动症状。另外有研究报道 PD 患者存在疼痛阈值的降低、疼痛诱发电位反应的改变以及疼痛诱发皮质网络激活的增加^[22~25],这也进一步证明疼痛中枢处理的改变可能是 PD 疼痛发生的一个重要影响因素。

本研究表明 YOPD 和 LOPD 患者的疼痛发生率分别为 72.9% 和 55.7%,前者的疼痛评分高于后者,这与 Silverdale^[26]、Negre-Pages^[27] 等人认为 YOPD 患者更容易发生疼痛相一致。虽然暂无明确的病理生理学等证据对其进行明确说明,但有新研究发现 PD 患者脑脊液中 tau 蛋白的含量与其发病年龄相关,且随发病年龄的增加而含量升高,即 YOPD 患者脑脊液中 tau 蛋白含量低于 LOPD 患者^[28],这可能与 PD 的致病级联中 tau 蛋白和 α -突触核蛋白之间的分子相互作用有关^[29]。同时有些学者认为选择性纹状体区域的多巴胺消耗以及特异性非多巴胺能皮质下区域的路易体病理学的发展引起颅内感受系统异常、抗伤害作用减弱,使 PD 患者出现疼痛^[30],而路易体形成的基础为 α -突触核蛋白

异常聚集。由此我们可以认为, YOPD 患者颅内 α -突触核蛋白的含量区别于 LOPD 患者, 从而使前者更容易发生疼痛。受研究样本量的限制, 本研究没有对疼痛和其他疾病特点做相关性分析, 但 Silverdale^[26] 等人的一项大样本临床研究表明疼痛与 PD 病程无关, 故虽然 YOPD 病程较 LOPD 长, 但其不能解释前者疼痛程度高于后者这一现象。

既往有报道称肌肉骨骼的疼痛是最常见和最容易识别的 PD 疼痛类型^[31], 本研究中 YOPD 和 LOPD 患者最常见的疼痛部位分别位于腰部和下肢, 均属于 KPPS 中骨骼肌疼痛的领域。骨骼肌疼痛的发生通常被认为是受影响的关节或肢体姿势改变、肌肉僵硬或痉挛造成的, 并可因 PD 的少动、强直等而加重, 因加强运动而减轻, 其本身也可作为 PD 的前驱症状^[32]。尽管已有研究表明 PD 疼痛最容易出现在腰部、背部及关节等部位, 但对于 YOPD 和 LOPD 患者最易疼痛的部位尚无明确报道。本研究的结果与通常认为的年龄越大, 腰痛发生率越高这一认知不相符, 有报道认为抑郁障碍是 PD 患者常见的非运动症状之一, 虽然暂无证据表明其对 PD 慢性腰痛发展的影响, 但 Ozturk EA 等人表示抑郁症可作为 PD 慢性腰痛的预测风险之一, 且两者之间存在密切关系^[33]。在本研究中, YOPD 患者较容易并发抑郁障碍, 这在一定程度上可以解释 YOPD 患者较 LOPD 患者容易产生腰痛, 并进一步提示改善患者抑郁情绪可能对 PD 疼痛尤其是腰部疼痛有重要意义。

在该研究中, 焦虑障碍及便秘等非运动症状在 LOPD 患者中更加常见。同时有报道表明脑脊液 tau 蛋白的增加与大脑网络连接的中断和黑质的进行性退化有关^[34,35], 这为本研究中 LOPD 患者 MMSE 评分较 YOPD 患者低, 以及相关报道说明的 LOPD 患者获得痴呆的风险更高做出了部分解释^[36]。研究采用了 MMSE 做为筛查患者认知功能的工具, 且两种类型患者间存在认知差异这一结论与大部分研究一致, 但陈伶^[37] 等人报道过在 MMSE 正常的 PD 患者中仍存在部分患者蒙特利尔认知评估 (MoCA) 评分异常, 故针对 PD 患者更加适合的智力评估工具需进一步探讨。虽然 LOPD 较 YOPD 患者容易并发上述多种非运动症状, 且 Galagher 等已证明了其是 PD 患者获得较差与健康相关的生活质量的主要因素^[38], 但 YOPD 患者的生活质量却明显低于 LOPD 患者且与 PD 的严重程度无关^[39], 除了抑郁等情绪障碍在 YOPD 患者更常见这一因素外, 提示还存在其他与疾病无关的因素对 YOPD 患者的生活质量较 LOPD 患者有更深远的影响。

关于缓解 PD 疼痛治疗方面, 本研究有 4 例患者因下肢、髋关节等部位疼痛在本研究前寻求过骨科医生帮助并服用非甾体抗炎药物, 3 例患者使用了罗替戈丁贴剂缓解疼痛。纳入该研究的几乎所有患者都使用了改善帕金森症状的药物, 但只有接近 1/5 的患者表示其对改善疼痛有积极作用。有临床观察发现, PD 患者经常在“关”期出现疼痛, 而左旋多巴可以在“开”期通过提高疼痛阈值逆转已经改变的患者疼痛感知力^[40]。因此, 多巴胺能药物治疗的优化可以作为治疗 PD 疼痛的第一步, 特别是对于伴发运动症状波动相关疼痛的患者。在非药物治疗方面, 经颅磁刺激是一种非侵入性的脑刺激技术, 有证据表明其通过调节与疼痛处理有关的大脑区域的活动改善 PD 疼痛, 同时患者也可通过适度的体育锻炼及理疗等调节疼痛体验^[41,42]。

该研究也存在一些不足之处, YOPD 和 LOPD 患者疼痛发生率均较高, 与既往研究结果一致, 故未与性别、年龄相匹配的健康人群比较。同时作为一个横断面观察和回顾性研究, 其纳入的样本量较少, 无法对不同疼痛部位的患者进一步分析, 后续可再此基础上扩大样本量, 继续研究不同疼痛部位及类型的患者运动及非运动症状等方面的差异。

综上所述, 该研究发现, YOPD 和 LOPD 患者均容易发生疼痛, 且 YOPD 患者较 LOPD 疼痛的发生率高、疼痛程度较重, 前者多发生于腰和下肢而后者以下肢和关节处发生率高。由于目前 PD 疼痛的机制未完全明确及临床中患者的主动报告率低, 疼痛治疗尚未系统化及规范化, 这有待临床医生加强对 YOPD 和 LOPD 患者疼痛的及时识别, 并针对性地制定帮助缓解疼痛的方案。

[参考文献]

- [1] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(1): 155-162.
- [2] Broen MP, Braaksma MM, Patijn J, et al. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool[J]. Mov Disord, 2012, 27(4): 480-484.
- [3] Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study[J]. Brain, 2010, 133(Pt 6): 1755-1762.
- [4] Mehanna R, Moore S, Hou JG, et al. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(5): 530-534.
- [5] 王志荣, 商梦晴, 冯涛, 等. 早发型与晚发型帕金森病患者临床异质性的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(3): 178-181.
- [6] Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation[J]. Mov Disord, 2015, 30: 1623-1631.

- [7] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12):1591-1601.
- [8] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement disorder society task force report on the hoehn and yahr staging scale: status and recommendations[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9):1020-1028.
- [9] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15):2129-2170.
- [10] Hamilton M. A rating scale for depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1):56-62.
- [11] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating[J]. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1):50-55.
- [12] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):189-198.
- [13] 魏 玮, 史海霞, 刘 永, 等. 肠易激综合征罗马Ⅲ诊断标准与中医辨证分型的关系[J]. *中国消化内镜*, 2008, 2(12):11-15.
- [14] 王燕春, 林 华, 林 岚. 2017 美国《成人高血压预防、检测、评估和处理指南》解读[J]. *护理研究*, 2018, 32(12):1827-1828, 1838.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [16] Brown CA, El-Dereby W, Jones AKP. When the brain expects pain: common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39:663-672.
- [17] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32:1-32.
- [18] Hirsch EC. Biochemistry of Parkinson's disease with special reference to the dopaminergic systems[J]. *Mol Neurobiol*, 1994, 9:135-142.
- [19] Braak H, Del Tredici K, Rab U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2):197-211.
- [20] Grinberg LT, Rueb U, Heinsen H. Brainstem pathology and nonmotor symptoms in PD[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289:81-88.
- [21] Millan MJ. Descending control of pain[J]. *Prog Neurobiol*, 2002, 66:355-474.
- [22] Defazio G, Tinazzi M, Berardelli A. How pain arises in Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20:1517-1523.
- [23] Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2007, 69:2162-2169.
- [24] Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effects of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study[J]. *Mov Disord*, 2005, 20:1557-1563.
- [25] Forkmann K, Grashorn W, Schmidt K, et al. Altered neural responses to heat pain in drug-naïve patients with Parkinson disease[J]. *Pain*, 2017, 158:1408-1416.
- [26] Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Iliyya L, et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 56:27-32.
- [27] Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(10):1361-1369.
- [28] Schirinzi T, Di Lazzaro G, Sancesario GM, et al. Young-onset and late-onset Parkinson's disease exhibit a different profile of fluid biomarkers and clinical features[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 90:119-124.
- [29] Mollenhauer B, Parnetti L, Rektorova I, et al. Biological confounders for the values of cerebrospinal fluid proteins in Parkinson's disease and related disorders[J]. *J Neurochem*, 2016, 139(Suppl 1):290-317.
- [30] Tseng MT, Lin CH. Pain in early-stage Parkinson's disease: Implications from clinical features to pathophysiology mechanisms[J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(8):571-581.
- [31] Kim YE, Jeon BS. Musculoskeletal problems in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2013, 120(4):537-542.
- [32] 李 俊, 朱本藩, 许二赫. 帕金森病相关骨骼肌肉疼痛的中枢机制及治疗研究现状[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2019, 36(7):669-672.
- [33] Ozturk EA, Kocer BG. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 164:190-195.
- [34] Comperts SN, Locascio JJ, Makarets SJ, et al. Tau positron emission tomographic imaging in the lewy body diseases[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11):1334-1341.
- [35] Abbasi N, Mohajer B, Abbasi S, et al. Rajimehr relationship between cerebrospinal fluid biomarkers and structural brain network properties in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3):431-439.
- [36] Chaudhary S, Joshi D, Pathak A, et al. Comparison of cognitive profile in young-and late-onset Parkinson's disease patients[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2018, 21(2):130-132.
- [37] 陈 伶, 刘卫国, 赵燕燕, 等. 蒙特利尔认知评估量表在帕金森病认知障碍患者中的应用价值[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(3):200-202.
- [38] Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15):2493-2500.
- [39] Schrag A, Hovris A, Morley D, et al. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(11):1250-1256.
- [40] Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(10):1140-1142.
- [41] Ginnerup-Nielsen E, Christensen R, Thorborg K, et al. Physiotherapy for pain: a meta-epidemiological study of randomised trials[J]. *Br J Sports Med*, 2016, 50(16):965-971.
- [42] Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, et al. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(7):1950-1962.