

重症肌无力与膈肌功能关系的研究进展

贺超^{1,2},张燕迪¹,毛春燕¹,朱利娜¹,袁远¹

摘要 重症肌无力(myasthenia gravis, MG)患者大约有15%~20%发展成为重症肌无力危象,累及呼吸肌,出现咳嗽无力、呼吸困难,不能维持正常通气功能。早期评估MG患者呼吸肌功能有助于为发生肌无力危象风险判断提供依据。膈肌是人体主要的呼吸肌,检查膈肌功能有利于早期评估MG患者呼吸功能。但以往有关膈肌功能研究的文献尚缺乏有效整合。本文将从MG抗体影响因素、临床分型、发生膈肌功能障碍的机制、表现、检查、诊断方法等方面进行归纳综述,为MG患者呼吸功能的深入研究和临床应用提供一定的参考。

关键词 重症肌无力;膈肌;呼吸功能;综述

中图分类号 R741;R741.02;R746 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20240032

本文引用格式:贺超,张燕迪,毛春燕,朱利娜,袁远.重症肌无力与膈肌功能关系的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2025,20(4):229-232.

Research Progress on the Relationship between Myasthenia Gravis and Diaphragm Function

HE Chao^{1,2}, ZHANG Yandi¹, MAO Chunyan¹, ZHU Lina¹, YUAN Yuan¹. 1. Department of Neurology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Neurology, Xiongan Xuanwu Hospital, Xiongan'anxinqu 070001, China

Abstract About 15% to 20% of patients with myasthenia gravis (MG) develop a myasthenic crisis, which involves the respiratory muscles, leading to weakness in coughing, difficulty breathing, and an inability to maintain normal ventilation. Early assessment of respiratory muscle function in MG patients helps provide a basis for judging the risk of developing a myasthenic crisis. The diaphragm is the main respiratory muscle, and examining diaphragmatic function is beneficial for early evaluation of respiratory function in MG patients. However, previous literature on diaphragmatic function research lacks effective integration. This article will summarize and review factors affecting MG antibodies, clinical classifications, mechanisms of diaphragmatic dysfunction occurrence, manifestations, examinations, diagnostic methods, etc., providing references for in-depth research and clinical applications of respiratory function in MG patients.

Keywords myasthenia gravis; diaphragm; respiratory function; review

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种自身免疫性疾病,由于机体产生自身抗体导致神经肌肉接头处电兴奋传递障碍而引起,全身骨骼肌均可受累,临床表现为波动性无力和易疲劳性,症状呈“晨轻暮重”,活动后加重、休息后可减轻。我国MG发病率约为0.68/10万,各年龄段均可发病,女性发病率略高;住院死亡率为14.69%,主要死亡原因包括呼吸衰竭、肺部感染等^[1]。MG患者大约有15%~20%发展成为重症肌无力危象,累及呼吸肌,出现咳嗽无力、呼吸困难,不能维持正常通气功能,必须用呼吸机辅助呼吸^[2]。因此防治MG患者呼吸衰竭仍然是MG临床诊治的重点。

多数MG患者起病隐袭,病情逐渐发展,部分患者短期内病情进展,出现肌无力危象。因此对MG患者早期进行呼吸功能评估有助于患者病情和预后判断。膈肌作为人体主要的呼吸肌,将胸腔和腹腔分开,检查膈肌功能有利于早期评估MG患者呼吸功能。但以往有关膈肌功能的相关研究尚缺乏系统整理。本文将从MG抗体影响因素、临床分型、发生膈肌功能障碍的机制、表现、检查、诊断方

法等方面进行归纳综述,为MG患者呼吸功能的深入研究和临床应用提供一定的参考。

1 MG分类及膈肌的概念

MG患者可根据抗体状态及其临床表现进行分类;主要由抗乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AChR-Ab)介导,随着对疾病研究的深入,发现与发病机制相关的自身抗体达10余种,临床上常检测的抗体有肌肉特异性受体酪氨酸激酶抗体(muscle specific kinase antibody, MuSK-Ab)、低密度脂蛋白受体相关蛋白4抗体(low density lipoprotein receptor related protein antibody, LRP4-Ab)、兰尼碱受体钙释放通道抗体(Ryanodine receptor antibodies, RyR-Ab)、连接素抗体(titin-Ab)等。根据其临床特点分类为:眼肌型MG(ocular MG, OMG)及全身型MG(generalized MG, GMG)。

其中,OMG型仅仅累及眼肌,无其他肌群受累,故不会影响膈肌功能;GMG各类型中均可能出现膈肌功能障碍,症状轻重不同,对于重症急进型、

作者单位

1. 北京大学人民医院
神经内科

北京 100044

2. 雄安宣武医院神
经内科

河北 雄安新区

070001

稿件投审时间

投稿时间

2024-01-14

修回时间

2024-03-20

录用时间

2024-06-09

网络首发时间

2024-09-03

通讯作者

袁远

nauyuan@126.

com

注:贺超和张燕迪

为共同第一作者。

迟发重症型(Osserman III、IV型)症状更明显,其膈肌、呼吸肌可出现较严重损害,导致肌无力危象危及生命。另外,部分MG患者合并胸腺占位,因解剖关系,占位性病变可压迫或侵犯到膈神经从而导致膈肌功能障碍,故MG患者要做胸腺影像学检查,对于有膈肌功能障碍的患者需考虑到这方面原因。

膈肌将胸腔和腹腔分开,是主要的呼吸肌,由起源于C₃~C₅脊髓神经根的膈神经支配。影响膈神经及其支配的收缩肌或与胸壁的机械耦合的疾病均可引起膈肌功能障碍。膈肌功能障碍与呼吸困难、运动不耐受、睡眠障碍、嗜睡有关,对生存有潜在影响^[3]。这些疾病包括:影响上运动神经元(中枢)的延髓梗死、颈髓病变等;影响下运动神经元的肌萎缩侧索硬化、膈神经麻痹等;影响神经肌肉接头的MG、Lambert-eaten综合征等;影响膈肌自身的膈肌萎缩、创伤、感染以及其毗邻组织病变如慢性阻塞性肺疾病、哮喘等。膈肌功能障碍根据其受损程度分为膨隆、肌无力和膈肌麻痹。膨隆是由于膈肌变薄引起的全部或部分膈肌永久性抬高;膈肌无力是指部分肌肉力量的丧失,无法产生足够的通气所需的压力;膈肌麻痹是指完全没有这种能力^[4]。MG患者的膈肌功能障碍因机制不同而程度各异。

2 MG患者发生膈肌功能障碍机制

膈肌功能障碍的定义为:膈肌最大收缩能力的丧失,从而导致吸气能力下降及呼吸肌耐力受损^[5],膈肌功能障碍可包括膈肌收缩能力部分丧失(膈肌无力)和膈肌收缩功能完全丧失(膈肌瘫痪)。MG患者累及膈肌时表现为膈肌功能障碍,该病变既是MG患者的主要死因,也可能是激素冲击治疗的致命性反应。研究发现在MG患者中,I型、IIa型和IIb型部分患者中存在临床下的呼吸肌神经-肌肉接头损害^[6],对于此类早期膈肌功能障碍应尽早给予重视。归纳MG患者膈肌功能障碍的发生机制,主要为以下4类因素:①原发性损伤。MG损伤神经肌肉接头,当累及膈神经-膈肌肌肉接头时,会出现膈肌功能障碍,表现为膈肌无力。Lunteren等^[7]给大鼠肌注AChR-Ab后模拟人类MG,然后对其膈肌收缩功能进行体外研究,发现无论其肢体症状的轻重有无,其膈肌收缩功能均较正常大鼠减退,研究说明MG会引起膈肌功能障碍。MG会引起呼吸功能障碍,尤其对于GMG患者,而呼吸功能的维持需要除膈肌以外的肋间肌、腹肌等其他组织、器官的共同参与,不能仅说明其对膈肌功能的影响,而以上大鼠模型很好的排除了其他因素的干扰。②并发症引起损伤(压迫或侵犯),多见于MG合并胸腺占位的病例。MG中约5%合并胸腺增生、胸腺瘤、甚至恶性胸腺瘤,一般胸腺瘤很少侵犯膈神经,但胸腺瘤可累及膈神经。膈神经麻痹的病因一般可分为创伤性、压迫性、炎性、神经病理性和特发性5大类。约5%的支气管源性或纵隔肿瘤,尤其是11%的III期胸腺瘤可引起膈神经麻痹^[8]。Kurihara^[9]报道2例胸腺瘤合并MG患者,其中1例女性患者随访发现其肿瘤侵犯膈神经,切除后经病理证实为胸腺鳞状细胞癌。胸腺瘤可伴发MG,且很有可能由最初的胸腺瘤发展而来,具体转变时间难以确定,在其癌变前发现并进行彻底切除至关重要。③医源性损伤。研究发现,有创或无创

机械通气均可导致膈肌纤维废用性萎缩和损伤,进一步导致膈肌功能下降。对于已行机械通气的MG患者,膈肌损伤难以避免。另一方面,手术可致膈肌功能障碍,MG患者经胸骨胸腺切除术后膈神经麻痹的发生率为2%,胸腺瘤或胸腺癌因神经浸润或手术切除后膈神经麻痹的发生率为7%^[3]。④合并症引起损伤。一些MG合并心肺疾病,而这些合并症严重时会引起膈肌功能障碍,已有严重新冠、心衰、呼吸衰竭等患者合并膈肌功能障碍的报导。临床上需要鉴别是MG肌无力危象引起的膈肌功能障碍还是合并症引起的,从而给予针对性治疗。

3 MG患者发生膈肌功能障碍表现

膈肌功能障碍可以发生在MG患者,尤其是GMG患者的各个阶段,若为OMG患者出现膈肌功能障碍需要排除有无其他引起膈肌功能障碍的病因,如心肺疾病等。

单侧或者双侧轻症膈肌功能障碍患者通常无症状或者仅表现为呼吸睡眠障碍,如失眠、打鼾、白天嗜睡、晨起头痛、抑郁、注意力记忆力下降等。因上述症状均无特异性,容易被忽略,建议对有上述症状患者行整夜多导睡眠图监测(polysomnography, PSG)。

膈肌主要功能是参与呼吸运动,其受累后的主要表现为呼吸困难,可以表现为端坐呼吸、劳力性呼吸困难,查体时可发现发绀、呼吸音低、呼吸浅快、腹壁反常运动,以上特点均无特异性。对于MG患者,当病情稳定的患者突发上述症状、体征时,会考虑肌无力危象。但需关注腹壁反常运动,正常的呼吸时吸气膈肌下移,腹壁隆起;而当膈肌功能障碍时,可以出现腹式呼吸减弱甚至消失,更有甚者,吸气时由于扩张的胸廓导致胸腔内负压,进而对薄弱的膈肌及腹部脏器产生“抽吸作用”而上移,从而产生腹负压,使得腹壁非但不会隆起反而出现塌陷,即腹壁反常运动。腹膜炎、腹部创伤等也会出现腹壁反常运动,需要仔细鉴别。若怀疑存在膈肌功能损伤,可通过以下检查手段来证实。

4 膈肌功能相关检查

4.1 X线、CT检查

MG患者膈肌损伤多为无创伤性,常规胸部X线图像诊断和CT检查诊断起来通常比较困难。胸腹部的CT检查及多平面后处理成像有助于膈肌损伤的诊断,大大提高了对创伤性膈肌损伤的诊断正确率。但由于膈膜的解剖位置、损伤后复杂的病理及生理过程,使得影像诊断仍然比较困难^[10]。

4.2 膈肌超声

是评估膈肌解剖结构和功能的有用技术,特别是膈肌偏移和增厚。进行膈肌超声检查所需的设备并不复杂,并且在医疗机构中广泛使用;由于超声设备的便携性,膈肌超声可以在门诊实施,也可以在病房、ICU或急诊室的床边进行。由于仰卧位的变异性较小且可重复性较高,因此膈肌超声体位为仰卧位。膈肌超声也有一些局限性,需要检查医生熟知各种临床情况下膈肌损伤的超声表现,以及对超声在评估膈肌方面的有用性和可能的临床意义^[11,12]。

4.3 神经电生理检查

4.3.1 重复神经电刺激(repetitive nerve stimulation, RNS) 在MG患者的研究中,通常会受影响的周围神经进行重复的超强电刺激,以检测神经肌肉接头处的异常传输。GMG患者的RNS异常率为50%~70%,但OMG者多为正常。膈神经和肋间神经的运动纤维分别支配膈肌和肋间肌,司呼吸运动。膈神经重复电刺激(phrenic RNS, PRNS)和肋间神经重复电刺激(intercostal RNS, IRNS)是检测MG患者的呼吸状态的有效电神经生理学方法,PRNS和IRNS波幅降低超过15%时为异常。PRNS和IRNS是反映MG患者呼吸肌损伤情况的神经生理学指标,有助于正确评估临床病情和进行MG分类^[13]。

4.3.2 膈神经电图 多采用皮肤电极,记录电极置于两侧腋前线第8、9肋间,刺激电极置于胸锁乳突肌后缘中点、甲状软骨水平;以方波脉冲电流进行超强刺激,测定复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅及潜伏期,评估膈肌功能^[14]。但是膈肌波幅及潜伏期正常参考值范围各文献报导波动较大,且受胸围大小、性别、年龄等多方面影响,限制了其临床应用价值。在一些神经肌肉疾病(即脱髓鞘性多发性神经病)中,潜伏期由于神经传导缓慢(健康成人潜伏期为6~8 ms)而延迟。在其他情况下(神经创伤),肌肉动作电位的振幅可以降低(正常振幅值平均为500~800 mV)。膈肌刺激后缺乏肌肉动作电位提示膈肌麻痹,病变位于神经肌肉接头处或其附近^[9]。

4.3.3 膈肌针极电图及经颅磁刺激 膈肌针极电图可评估周围性膈肌功能,因有创,不易操作,风险高等因素临床较少应用。经颅磁刺激通常使用磁刺激器进行,以测量膈肌的响应时间。将该时间与直接刺激膈神经后的潜伏期进行比较,从而产生中枢传导时间。经颅磁刺激非选择性特点,很难应用于呼吸系统评估。

4.4 肺功能检查

肺功能检测可以了解患者是否存在肺部疾病,也可以了解膈肌损伤的严重程度。通常通过卧位肺功能进行评估。膈肌麻痹患者仰卧位肺活量较直立位下降约50%。另外,最大吸气压和呼气压也可作为评估手段,但在重症监护室中,这种方法有一定限制。

4.5 多导睡眠图(polysomnography, PSG)监测

PSG可直接记录膈肌肌电活动,有助于膈肌功能障碍诊断。普遍认为,膈肌无力时,PSG多表现为快速眼动期“伪中枢事件”(既不属于阻塞性也不属于中枢性睡眠障碍的特点)和肺泡低通气。当膈肌功能正常,若上气道肌肉(咽喉肌)或肋间肌无力时,更易发生阻塞型低通气或呼吸暂停^[9]。以此区别是膈肌无力还是其他呼吸肌无力引起的呼吸睡眠障碍,也有助于发现MG患者早期膈肌功能障碍。

5 MG患者发生膈肌功能障碍治疗

MG的治疗包括对症治疗(乙酰胆碱酯酶抑制剂)、免疫抑制药物(糖皮质激素或非类固醇类免疫抑制剂)、免疫调节治疗(包括血浆置换、静脉注射免疫球蛋白、胸腺切除术及近年研究

较多的新兴生物制剂)。虽经过规范治疗,随病情进展或者合并症、并发症的出现,患者会出现膈肌功能障碍的表现。迫切需要评估膈肌功能。

患者一旦确诊为危象前状态或肌无力危象,应积极给予快速起效的免疫调节治疗(静脉注射免疫球蛋白或血浆置换),同时评估其呼吸功能,监测动脉血气,并进一步判断肌无力危象的类型(胆碱能还是肌无力危象)。当呼吸肌受累时,深呼吸的能力会受到影响,导致肺容量减少和限制性通气障碍。吸气肌、呼气肌和延髓肌无力也会影响咳嗽,从而阻碍分泌物清除。无创通气是治疗通气不足和呼吸衰竭的既定且不可或缺的疗法^[15]。同时应积极筛查危象诱因,如是否由感染、手术或使用加重肌无力的药物所致^[16],并积极采取相应控制措施,控制感染、停用加重病情的药物等。若为肌无力危象,酌情增加胆碱酯酶抑制剂剂量,直到安全剂量范围内(全天量<480 mg)肌无力症状改善满意为止;若为胆碱能危象,应停用胆碱酯酶抑制剂,酌情使用阿托品,一般5~7 d后再次使用,从小剂量开始逐渐加量,目前胆碱能危象已很少见。机械通气的患者需加强气道护理,定时翻身、拍背、吸痰及雾化,积极控制肺部感染,逐步调整呼吸机模式,尽早脱机,减少呼吸机相关膈肌功能障碍的发生^[17]。一项前瞻性队列研究结果显示,在治疗肌无力危象时,血浆置换比免疫球蛋白起效更为迅速。但2种治疗方法的效果持续时间相当,且均会造成血红蛋白下降,提示在治疗过程中需要监测血红蛋白变化情况^[18]。

自体干细胞移植有望成为难治、复发MG患者治疗的重要手段之一,但目前仅有小样本病例报道^[19],距离广泛临床应用还需进一步研究。

6 总结

MG作为一种自身免疫性疾病,最先出现上睑下垂症状。部分眼肌型患者可自愈,大多数3年内进展为全身型,中度以上全身型患者、急性重症型和迟发重度型最终会累及呼吸肌,患者大多不能自理,影响生活质量,不治疗甚至会危及生命。应尽早通过膈肌检查对呼吸功能进行评估,对存在膈肌损伤的患者进行预防性干预,对于高危膈肌功能障碍的患者尝试正确及规范的膈肌功能锻炼,如缩唇呼吸、腹式呼吸等。戒烟、控制体重也是必要的保护膈肌功能的方法,从而减少呼吸困难或肌无力危象的发生。

由于膈肌解剖特点,评估其功能方法、技术等方面的限制,一些研究停留在动物模型实验室阶段,具有一定局限性。鉴于膈肌功能对MG患者呼吸功能的重要性,未来应更加深入探索临床可行性膈肌功能评估方法在不同临床类型MG、不同抗体类型MG患者呼吸功能方面的作用,以期为MG患者预测肌无力危象提供更有效的评估手段。

【利益冲突】所有作者声明无利益冲突。

【作者贡献】袁远负责课题设计、指导、审核文章撰写;贺超、张燕迪负责检索文献、撰写文章;毛春燕、朱利娜协助收集、分析文献及文章撰写。

参考文献

- [1] Chen J, Tian DC, Zhang C, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: Anationwide population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 5: 100063.
- [2] Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis[J]. *Muscle Nerve*, 2023, 68(1): 8-19.
- [3] Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, et al. Diaphragmatic dysfunction[J]. *Pulmonology*, 2019, 25(4): 223-235.
- [4] Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, et al. Imaging of the diaphragm: anatomy and function[J]. *Radiographics*. 2012, 32(2): E51-70.
- [5] Sferazza Papa GF, Pellegrino GM, Di Marco F, et al. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice[J]. *Respiration*, 2016, 91(5): 403-411.
- [6] 庄立, 汤晓芙, 许贤豪, 等. 重症肌无力的膈神经和肋间神经重复电刺激[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(8): 536-538.
- [7] van Lunteren E, Moyer M, Kaminski HJ. Adverse effects of myasthenia gravis on rat phrenic diaphragm contractile performance[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2004, 97(3): 895-901.
- [8] Ishibashi H, Takasaki C, Okubo K. Phrenic nerve paralysis from recurrence of stage I thymoma with myasthenia gravis 10 years after complete resection[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(6): 365-368.
- [9] Kurihara N, Saito H, Nanjo H, et al. Thymic carcinoma with myasthenia gravis: Two case reports[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2016, 27: 110-112.
- [10] 吴圣峰, 夏云宝. 外伤性膈肌损伤的X线及CT诊断价值[J]. *医疗卫*
- 生装备, 2017, 38(11): 72-74.
- [11] 袁文蓉, 陈立娜, 刘洋洋, 等. 呼吸肌抗阻训练联合反馈式呼吸电刺激对脑卒中患者膈肌功能及肺功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2023, 45(2): 114-118.
- [12] 李枝, 王景刚, 负国俊, 等. 儿童膈肌功能障碍的超声评估研究进展[J]. *中国康复*, 2023, 38(4): 253-256.
- [13] Zhuang L, Tang X, Fan D, et al. Phrenic and intercostal repetitive nerve stimulation: a useful electroneurophysiological method to detect the respiratory status of myasthenia gravis patients[J]. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2003, 43(1): 9-16.
- [14] 祖丽皮努尔·阿卜杜萨迪克, 王宝兰. 体外膈肌起搏联合肺康复对慢阻肺急性加重期患者膈肌和外周骨骼肌功能的影响[J]. *中国康复*, 2023, 38(5): 291-295.
- [15] Sheers N, Howard ME, Berlowitz DJ. Respiratory adjuncts to NIV in neuromuscular disease[J]. *Respirology*, 2019, 24(6): 512-520.
- [16] 张扬, 曾芳, 刘易慧. 卡瑞利珠单抗致肌炎心肌炎肝损伤及重症肌无力1例[J]. *医药导报*, 2023, 42(9): 1421-1423.
- [17] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1): 1-12.
- [18] 王苑, 还道, 高青梅, 等. 血浆置换与静脉免疫球蛋白在重症肌无力危象治疗中的比较: 一项对前瞻性队列的回顾性研究[C]. *中国输血协会第11届输血大会论文汇编(2022.09大连)细胞治疗专题*: 691.
- [19] 郭菁, 雍波, 钱忆家, 等. 重症肌无力合并其他自身免疫性疾病的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(7): 413-418.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第206页)

- Idiopathic Parkinson Disease: Utility of Nigrosome 1 with 3-T Imaging[J]. *Radiology*, 2016, 279(3): 849-858.
- [4] Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 572976.
- [5] Maltais DD, Jordan LG, Min HK, et al. Confirmation of (123)I-FP-CIT SPECT Quantification Methods in Dementia with Lewy Bodies and Other Neurodegenerative Disorders[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(11): 1628-1635.
- [6] Kimber TE. Approach to the patient with early Parkinson disease: diagnosis and management[J]. *Intern Med J*, 2021, 51(1): 20-26.
- [7] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.
- [8] Lee PH, Kim JS, Shin DH, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with drug induced parkinsonism[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(3): 372-374.
- [9] 王坚, 邬剑军, 常颖, 等. 中国帕金森疾病蓝皮书[J]. *中国临床神经科学*, 2024, 32(S1): 1-41.
- [10] Santos-García D, Suárez-Castro E, Hernandez J, et al. Predictors of Mortality in Nondemented Patients With Parkinson Disease: Motor Symptoms Versus Nonmotor Symptoms[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31(1): 19-26.
- [11] Temmingh HS, van den Brink W, Howells F, et al. Methamphetamine Use and Antipsychotic-related Extrapyrmidal Side-effects in Patients with Psychotic Disorders[J]. *J Dual Diagn*, 2020, 16(2): 208-217.
- [12] Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49(7): 538-544.
- [13] Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis[J]? *Mov Disord*, 2015, 30(6): 780-785.
- [14] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 235-245.
- [15] Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(5): 775-783.
- [16] Leite Silva ABR, Gonçalves de Oliveira R W, Diógenes G P, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101834.
- [17] 林昭, 赵虹, 刘旺, 等. 帕金森病膀胱功能障碍治疗的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(1): 51-54.
- [18] Ghosh P, Imbriani P, Caputi N, et al. A Dual Centre Study of Pain in Parkinson's Disease and Its Relationship with Other Non-Motor Symptoms [J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(4): 1817-1825.
- [19] Martínez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(11): 1623-1629.
- [20] 刘旺, 赵虹, 夏兆云, 等. 帕金森病相关病理演变研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(3): 148-151.
- [21] 彭小倩, 王云甫. 帕金森非运动症状研究进展[J]. *湖北医药学院学报*, 2019, 38(2): 186-191.
- [22] Cong S, Xiang C, Zhang S, et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 141: 104749.
- [23] Goldman J G, Sieg E. Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease [J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(2): 365-377.
- [24] Elgh E, Domellöf M, Linder J, et al. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(12): 1278-1284.
- [25] 李威威, 刘晓亮, 杨俊丽, 等. 不同临床分期帕金森病抑郁状态的比较分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18(7): 432-434.
- [26] Greenfield SA, Cole GM, Coen CW, et al. A novel process driving Alzheimer's disease validated in a mouse model: Therapeutic potential[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2022, 8(1): e12274.
- [27] Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study[J]. *Mov Disord*, 2000, 15(4): 669-677.
- [28] Zhou C, Wang L, Cheng W, et al. Two distinct trajectories of clinical and neurodegeneration events in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9(1): 111.

(本文编辑:唐颖馨)