

不同运动亚型帕金森病患者心脏自主神经调节功能存在差异^{*}

严嫚莉 熊永洁 闵喆 薛峥 毛志娟^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:比较震颤为主型和少动-强直为主型帕金森病(PD)患者心脏自主神经调节功能的差异。方法:收集 120 例 PD 患者(震颤为主型、少动-强直为主型各 60 例),招募同期健康者 60 例为对照组,分别进行 24 h 动态心电图检查,收集其一般资料及自主神经功能量表(SCOPA-AUT)评分等,比较各组的 SCOPA-AUT 评分及心率变异性(HRV)参数。结果:无论震颤为主型还是少动-强直为主型 PD 患者,其 SCOPA-AUT 评分高于对照组(P 均 <0.001),低频成分(LF)、相邻 NN 间期差异 ≥ 50 ms 占有 NN 间期总数的百分比(pNN50)均低于对照组(LF: $P=0.005$, $P=0.003$; pNN50: $P=0.049$, $P=0.002$),而少动-强直为主型 PD 患者的高频成分(HF)显著低于震颤为主型及对照组($P=0.019$, $P=0.001$),LF/HF 与震颤为主型存在差异,24 h 内全部相邻窦性 R-R 间期差值的均方根值(rMSSD)、24 h 内全部窦性 R-R 间期的标准差(SDNN)明显低于对照组($P=0.003$, $P=0.035$)。结论:帕金森病患者的自主神经功能普遍受损,少动-强直为主型 PD 患者的自主神经功能受损更严重,迷走神经活性明显降低。

关键词 帕金森病; 非运动症状; 心脏自主神经功能; 动态心电图; 心率变异性

中图分类号 R745

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230209

Differences in cardiac autonomic regulation in Parkinson disease patients with different motor subtypes YAN Man-li, XIONG Yong-jie, MIN Zhe, XUE Zheng, MAO Zhi-juan^{*}. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: MAO Zhi-juan, E-mail: zhijuanjoy@163.com

Abstract Objective: To compare the differences in cardiac autonomic nervous regulation between patients with Parkinson disease (PD) of tremor-dominated type and hypokinetic-rigidity-dominated type. Methods: A total of 120 PD patients (60 cases of tremor-dominated type and 60 cases of hypokinetic-rigidity-dominated type) were collected, and 60 healthy controls were recruited for 24h dynamic electrocardiogram examination. The general information and the Scale for Outcomes in Parkinson disease-Automotive (SCOPA-AUT) scores were recorded. The SCOPA-AUT scores and heart rate variability (HRV) parameters were compared between two groups. Results: The SCOPA-AUT scores of PD patients with either tremor-dominated or hypokinetic-rigidity-dominated type were higher than those of the healthy controls (all $P<0.001$), and low frequency(LF) and the percentage difference between adjacent NN intervals greater than 50 ms (pNN50) were lower than those of the control group (LF: $P=0.005$, $P=0.003$; pNN50: $P=0.049$, $P=0.002$). The high frequency (HF) of patients with hypokinetic-rigidity-dominated PD was significantly lower than that of tremor-dominated and healthy controls ($P=0.019$, $P=0.001$). LF/HF in hypokinetic-rigidity-dominated PD patients was different from that of tremor-dominated patients. The root mean square successive difference of normal R-R intervals(rMSSD) and standard deviation of normal R-R intervals(SDNN) were significantly lower in PD patients than those in the control group ($P=0.003$, $P=0.035$). Conclusion: The autonomic nerve function of patients with PD is generally impaired, and it is more severely impaired in PD patients with hypokinetic-rigidity-predominant, and vagal activity is significantly reduced.

Key words Parkinson disease; Non-motor symptoms; Cardiac autonomic nerve function; Holter examination; Heart rate variability

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No:81901303)

^{*} 通信作者:毛志娟,E-mail:zhijuanjoy@163.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见于老年人的神经退行性疾病,起病隐匿,缓慢进展,主要临床特征除了运动迟缓、静止性震颤、肌强直等运动症状外,还常伴各种非运动症状,如便秘、嗅觉减退、睡眠障碍、自主神经功能障碍等。据报道,心脏自主神经功能障碍在 PD 中很普遍^[1-3],一旦心脏自主神经调节能力受损,可能会增加该患者患 PD 的风险^[4]。此外,自主神经功能受损 PD 患者的运动功能可能会恶化更快。根据患者的主要临床表现,PD 可分为不同的运动亚型,不同运动亚型在病程、临床表现、疾病进展、对治疗的反应性、预后以及非运动症状中的表现不尽相同^[5],有研究发现具有姿势异常步态障碍型患者更易伴发抑郁及认知功能下降^[6]。本研究旨在观察并比较不同运动亚型 PD 患者在心脏自主神经功能障碍方面的差异性,为临床早期干预提供依据。

资料与方法

一般资料 收集 2018 年 11 月至 2019 年 12 月华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科收治的原发性 PD 患者 120 例,其中男 62 例,女 58 例,年龄 32~76 岁,平均(61.7±8.5)岁。震颤为主型和少动-强直为主型各 60 例,纳入标准:①满足中国 PD 诊断标准(2016 版)^[7]中原发性 PD 的诊断标准;②能完成 24 h 心电图检测;③能够配合完成临床评估。排除存在明显的精神疾病及严重的心血管系统等合并症患者。同期招募 60 名无明显神经系统及心血管系统等疾病的健康者为对照组。2 组性别、年龄匹配,所有入选者均未服用抗心律失常及影响自主神经系统功能的药物。本研究获得医院伦理委员会批准,所有研究对象及家属知情并签署同意书。

方法 收集所有研究对象的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、PD 自主神经功能量表(the scales for outcomes in Parkinson disease - autonomic, SCOPA-AUT)评分、病程等一般资料,然后由接受过 PD 量表专业培训的人员在患者开期(即症状缓解期)进行 PD 相关的临床评分,包括:改良的 Hoehn-Yahr (H-Y)分级,国际 PD 与运动障碍病协会(International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS)统一 PD 评估量表(unified Parkinson disease rating scale, MDS-UPDRS)。根据 MDS-UPDRS 评估的平均震颤(tremor-dominated, TD)评分与平均姿势不稳和步态异常(postural instability and gait

disorder, PIGD)评分的比率(MDS-UPDRS TD/PIGD 比率),将比率>1.15 的患者归为震颤为主型 PD,比率<0.9 的患者归为少动-强直为主型 PD^[8]。PIGD 评分为 0 的患者被分配到震颤为主型组,而 TD 评分为 0 的患者被分配到少动-强直为主型组。如果分数介于这些值之间,则将其视为不确定的,并从进一步的分析中排除。

采用同步 12 导联动态心电图检测仪记录所有研究对象 24 h 心率的动态变化,进行心率变异性(heart rate variability, HRV)时域和频域分析。频域指标包括:高频成分(high frequency, HF)、低频成分(low frequency, LF)、低频与高频成分的比值 LF/HF。时域指标包括:24 h 内全部窦性 R-R 间期的标准差(standard deviation of normal R-R intervals, SDNN)、24 h 内全部相邻窦性 R-R 间期差值的均方根值(root mean square successive difference of normal R-R intervals, rMSSD)、相邻 NN 间期差异≥50 ms 占 NN 间期总数的百分比(percentage difference between adjacent NN intervals that are greater than 50ms, pNN50)。

统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件进行分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料及临床特征 3 组年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。2 组 PD 患者之间的病程无明显差异,但运动障碍程度却不同。与震颤为主型 PD 相比,少动-强直为主型患者的 H-Y 分级、MDS-UPDRSIII 评分更高,意味着少动-强直为主型 PD 患者运动功能更差,见表 1。

HRV 参数 2 组 PD 患者的 SCOPA-AUT 评分高于对照组(P 均<0.001),提示 PD 患者存在自主神经功能障碍,但 2 组 PD 患者比较,差异无统计学意义($P = 0.625$)。2 组 PD 患者的 LF 均显著低于对照组($P = 0.005$ 或 $P = 0.003$),但震颤为主型以及少动-强直为主型 2 组间比较,差异无统计学意义($P = 0.903$);少动-强直为主型 PD 患者的 HF 显著低于震颤为主型及对照组($P = 0.019$, 或 $P = 0.001$);少动-强直为主型 PD 患者的 LF/HF 显著高于震颤为主型($P = 0.021$)。2 组 PD 患者,其 pNN50

均显著低于对照组 ($P = 0.049$ 或 $P = 0.002$), 但 2 组 PD 患者间比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.264$)。少动-强直为主型 PD 患者的 rMSSD、SDNN 明显低于对照组 ($P = 0.003$ 或 $P = 0.035$)。少动-强直为主型 PD 患者的 rMSSD 均值低于震颤为主型, 但无统计学差异, 见表 2。

讨 论

PD 是一种异质性神经退行性疾病, 具有独特的病理生理和临床特征^[9]。震颤为主型表现为疾病进展缓慢和症状早发作, 主要特征是震颤的存在。相比之下, 少动-强直为主型表现为运动迟缓, 僵硬, 姿势不稳, 跌倒的风险更高, 认知能力明显下降, 疾病进展迅速和症状迟发^[10,11], 本研究发现在病程无明显差异的情况下, 少动-强直为主型 PD 患者的 H-Y 分级及 MDS-UPDRSIII 评分均高于震颤为主型, 表明少动-强直为主型 PD 患者的运动功能更差。但是, PD 中的神经变性不仅涉及大脑区域, 还累及中枢神经系统外部, 表现为伴随不同程度的非运动症状^[12,13], 心血管自主神经功能障碍便是其中之一, 通常发生在运动障碍之前^[14], 是 PD 中相对容易被忽视的问题。既往研究发现它与疾病的进展有关, 可能与患者的生活质量和寿命有关, 还可能会增加护理人员的负担^[14], 需要得到临床医生的重视, 早

期识别, 及早干预。本研究采用 SCOPA-AUT 评估个体的自主神经功能, 发现无论震颤为主型还是少动-强直为主型 PD 患者, 其 SCOPA-AUT 评分均高于对照组, 表明 PD 患者确实存在自主神经功能障碍, 与 Naranjo 等^[15]的结果一致。

HRV 参数反映了神经体液等因素对心血管系统的调节, 被认为是简单、无创的心血管自主神经功能的定量检测工具。在 HRV 研究中最常用的频域参数是 LF、HF、LF/HF。HF 主要受迷走神经系统的影响, 而 LF 同时受交感神经系统和迷走神经系统的双重调节, LF/HF 可能反映交感神经活性与迷走神经活性之间的平衡, LF、LF/HF 过高或过低均提示存在自主神经功能障碍^[16]。虽然一般频域参数更适用于短程(比如 5 min)的数据分析, 但是随着心电技术的发展, 越来越多的研究发现 24 h 心电图可以更好体现频域分析。SDNN、pNN50 和 rMSSD 是 HRV 分析的时域指标。SDNN 主要反映 24 h 自主神经功能的整体变化, 而 pNN50 和 rMSSD 主要反映迷走神经活动^[17]。本研究显示, 无论震颤为主型还是少动-强直为主型 PD 患者, 其频域参数 LF 均显著低于对照组, 表明 PD 患者的交感及迷走神经存在调节障碍; 少动-强直为主型 PD 患者的 HF 显著低于震颤为主型及对照组, 且 LF/HF 明显高于震颤为主型, 表明少动-强直为主型 PD 的自主神经调

表 1 3 组一般资料和临床特征的比较

项目	震颤为主型 PD 组 (<i>n</i> = 60)	少动-强直为主型 PD 组 (<i>n</i> = 60)	对照组 (<i>n</i> = 60)	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	28(46.67)	34(56.67)	36(60.00)	0.312
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.50 $\pm$ 8.60	62.80 $\pm$ 8.30	59.80 $\pm$ 8.80	0.138
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.29 $\pm$ 2.30	24.44 $\pm$ 1.01	23.96 $\pm$ 1.55	0.282
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	4.37 $\pm$ 3.49	3.30 $\pm$ 2.65	—	0.061
H-Y 分级(分, $\bar{x} \pm s$)	1.67 $\pm$ 0.63	2.23 $\pm$ 0.74 *	—	<0.001
MDS-UPDRSIII(分 $\bar{x} \pm s$)	21.77 $\pm$ 9.28	26.23 $\pm$ 7.07 *	—	0.004

注: 与震颤为主型 PD 组比较, * $P < 0.05$

表 2 3 组 SCOPA-AUT 评分及 HRV 参数的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	震颤为主型 PD 组 (<i>n</i> = 60)	少动-强直为主型 PD 组(<i>n</i> = 60)	对照组 (<i>n</i> = 60)	<i>P</i> 1 值	<i>P</i> 2 值	<i>P</i> 3 值
SCOPA-AUT 评分(分)	30.50 $\pm$ 5.44	31.00 $\pm$ 4.75	25.50 $\pm$ 6.44	<0.001	<0.001	0.625
LF(ms ²)	3253.78 $\pm$ 1737.38	3212.41 $\pm$ 1789.55	4226.30 $\pm$ 2038.47	0.005	0.003	0.903
HF(ms ²)	404.08 $\pm$ 212.53	310.50 $\pm$ 199.77	445.02 $\pm$ 236.56	0.302	0.001	0.019
LF/HF	9.88 $\pm$ 6.05	15.56 $\pm$ 15.52	13.75 $\pm$ 16.16	0.116	0.460	0.021
SDNN(ms)	117.17 $\pm$ 38.26	109.43 $\pm$ 31.63	122.97 $\pm$ 34.40	0.363	0.035	0.226
rMSSD(ms)	32.97 $\pm$ 13.47	29.20 $\pm$ 17.25	38.23 $\pm$ 18.18	0.081	0.003	0.211
pNN50	8.53 $\pm$ 7.63	6.80 $\pm$ 7.07	11.60 $\pm$ 10.35	0.049	0.002	0.264

注: P1:震颤为主型 PD 组 vs 对照组;P2:少动-强直为主型 PD 组 vs 对照组;P3:震颤为主型 PD 组 vs 少动-强直为主型 PD 组

节障碍可能更严重。在时域参数方面,无论震颤为主型还是少动-强直为主型 PD 患者,其 pNN50 均显著低于对照组,表明 PD 患者普遍存在迷走神经活性降低,加之少动-强直为主型 PD 患者的 HF 显著低于、rMSSD 略低于震颤为主型,3 个参数综合提示少动-强直为主型 PD 患者的迷走神经活性低于震颤为主型。加之少动-强直为主型 PD 患者的 rMSSD、SDNN 明显低于对照组,提示少动-强直为主型 PD 患者的自主神经系统平衡障碍可能更严重,与 Solla 等^[18]的研究结果基本一致。还有研究发现 HRV 可以将富含亮氨酸的重复激酶 (leucine-rich repeat kinase, LRRK2) PD 与特发性 PD 区别开来^[19],可以区分 PD 伴有或不伴有快速眼动期睡眠行为障碍的患者^[20]以及特发性震颤和早期震颤性 PD 患者^[21],LRRK2-PD 型的副交感神经功能障碍比非 LRRK2-PD 型更明显^[22],提示 HRV 在区分 PD 亚型时可能有用。少动-强直为主型 PD 患者的运动功能较差,自主神经功能也较差,从侧面印证了运动功能差的患者自主神经功能也更差。

黑质多巴胺能神经元进行性变性缺失及路易体沉积是 PD 典型的病理特征,不同亚型之间多巴胺能神经元的缺失和路易体沉积是不同的^[23]。既往研究发现迷走神经背侧运动核和支配心脏的交感神经中路易体、路易神经轴突的沉积等病理变化是许多 PD 患者发生 HRV 变化的原因之一^[24]。本研究显示不同亚型 PD 患者的自主神经调节功能存在差异,可能是因为迷走神经和交感神经中路易体、路易神经轴突的沉积不同所致。此外,非多巴胺能神经递质的丢失在 PD 的非运动症状的病理生理中起着重要作用^[6],不同亚型 PD 患者的自主神经调节功能存在差异,也可能与不同亚型之间的非多巴胺能神经递质的丢失存在差异有关,这均支持了临床亚型的生物学相关性,表明不同亚型之间不同的病理生理过程。这些差异不仅对于 PD 患者之间更好的分类非常重要,还表明不同的亚型也可能对治疗的反应或可能产生的多巴胺能药物的心血管副作用不同。本研究发现少动-强直为主型 PD 患者的自主神经功能受损更严重,迷走神经活性明显降低,这可能与该亚型 PD 患者的路易体异常沉积、非多巴胺能神经递质的异常丢失有关。

本研究的不足之处是招募的患者数量少,未严格控制患者抗帕金森药物的种类及剂量。此外,以震颤为主型 PD 患者可以转化为具有疾病进展的少

动-强直为主型,表明这些亚型可能属于 PD 的不同阶段,而不是不同的生物学实体^[25]。

自主神经功能障碍在 PD 患者中很常见,但往往容易被忽视。不同亚型 PD 患者的运动症状有差异,心脏自主神经功能障碍也存在差异。临床医师应善于运用 HRV 评估 PD 患者的心血管自主神经症状,尤其是运动功能较差的患者,早期识别患者的心血管自主神经功能障碍,为疾病的诊断、分型、治疗、预后提供依据。

参考文献

- 1 Katagiri A, Asahina M, Araki N, et al. Myocardial (123)I-MIBG uptake and cardiovascular autonomic function in Parkinson's disease [J]. *Parkinsons Dis*, 2015, 2015: 805351.
- 2 Kasanuki K, Iseki E, Fujishiro H, et al. Impaired heart rate variability in patients with dementia with Lewy bodies: Efficacy of electrocardiogram as a supporting diagnostic marker [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(7): 749-754.
- 3 Li Y, Wang J, Li X, et al. Association between heart rate variability and Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(17): 2056-2067.
- 4 Lucetti C, Gambaccini G, Del Dotto P, et al. Long-term clinical evaluation in patients with Parkinson's disease and early autonomic involvement [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006, 12(5): 279-283.
- 5 Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- 6 Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 499-504.
- 7 刘军. 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.
- 8 Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5): 668-670.
- 9 Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group [J]. *Neurology*, 1990, 40(10): 1529-1534.
- 10 Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46813.
- 11 van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(8): 969-978.
- 12 Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(4): 591-596.
- 13 Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 235-245.
- 14 De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, et al. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(8): 970-976.

- 6 Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study [J]. *Lancet*, 2007, 369(9558):275-282.
- 7 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究 [J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(12):871-874.
- 8 Tisserand M, Seners P, Turc G, et al. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis [J]. *Stroke*, 2014, 45(12):3527-3534.
- 9 Simonsen CZ, Schmitz ML, Madsen MH, et al. Early neurological deterioration after thrombolysis: Clinical and imaging predictors [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(7):776-782.
- 10 Seners P, Turc G, Oppenheim C, Baron JC. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(1):87-94.
- 11 Seners P, Hurford R, Tisserand M, et al. Is Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis Associated With Thrombus Extension? [J]. *Stroke*, 2017, 48(2):348-352.
- 12 Deng QW, Huang S, Li S, et al. Inflammatory factors as potential markers of early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving endovascular therapy - the AISRNA study [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:4399-4407.
- 13 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知·化学药和生物制品卷 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017:1169-1172.
- 14 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(10):1034-1044.
- 15 张玉青, 赵竹, 胡秀芳, 等. 替罗非班降低急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后 PTX3 及 CD11b 表达 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(6):472-476.
- 16 Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II) [J]. *Stroke*, 2008, 39(1):87-99.
- 17 Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9843):731-737.

(2021-10-24 收稿 2022-06-27 修回)

(上接第 136 页)

- 15 Naranjo CC, Marras C, Visanji NP, et al. Short-term deceleration capacity of heart rate: a sensitive marker of cardiac autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease [J]. *Clin Auton Res*, 2021, 31(6):729-736.
- 16 卢佳佳, 宋旷蓉, 李雪松, 等. 不同静息心率的原发性高血压患者自主神经昼夜平衡变化规律 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(3):220-222.
- 17 Brisinda D, Sorbo AR, Di Giacompo R, et al. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 336(1-2):197-202.
- 18 Solla P, Cadeddu C, Cannas A, et al. Heart rate variability shows different cardiovascular modulation in Parkinson's disease patients with tremor dominant subtype compared to those with akinetic rigid dominant subtype [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(10):1441-1446.
- 19 Visanji NP, Bhudhikanok GS, Mestre TA, et al. Heart rate variability in leucine-rich repeat kinase 2-associated Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(4):610-614.
- 20 Salsone M, Vescio B, Fratto A, et al. Cardiac sympathetic index identifies patients with Parkinson's disease and REM behavior disorder [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 26:62-66.
- 21 Yoon JH, Kim MS, Lee SM, et al. Heart rate variability to differentiate essential tremor from early-stage tremor-dominant Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368:55-58.
- 22 Nasri A, Kacem I, Farhat N, et al. Heart rate variability and sympathetic skin response for the assessment of autonomic dysfunction in leucine-rich repeat kinase 2 associated Parkinson's disease [J]. *Neurophysiol Clin*, 2022, 52(1):81-93.
- 23 Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, et al. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation [J]. *Neurology*, 2008, 70(16 Pt 2):1403-1410.
- 24 Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109(6):583-588.
- 25 Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(7):957-961.

(2021-08-01 收稿 2022-05-22 修回)