DOI:10.16016/j.2097-0927.202304045

帕金森病患者发生比萨综合征的影响因素研究

黄 根,曹惠敏,聂湘涛,余 刚 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经内科

[摘要] **目的** 观察合并比萨综合征(Pisa syndrome,PS)的帕金森病(Parkinson's disease,PD)患者临床特征,探讨 PD 患者发生 PS 的影响因素。**方法** 采用巢式病例-对照研究设计方案。于 2020 年 9-12 月连续收集重庆医科大学附属第一医院神经内科住院治疗的确诊为 PD 且不合并脊柱侧向屈曲的患者 222 例。经过 2 年随访,筛选合并 PS 的 PD 患者 26 例作为观察组,以 1∶4比例按照性别和年龄匹配对照组患者 98 例。对比分析 2 组患者人口学、临床特征资料,改良 Hoehn-Yahr(H-Y)分级量表、8 项帕金森病生活质量问卷(Parkinson's disease questionnaire-8,PDQ-8)、统一帕金森病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)、视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)等评分结果。**结果** 2 组在病程、每日左旋多巴等效剂量、药物调整、半年内反复跌倒、H-Y 分级、UPDRS-Ⅲ评分、中轴症状评分、肌强直评分、VAS 评分、PDQ-8 评分、HAMA 评分、HAMD 评分、MoCA 评分上差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,PS 的发生与中轴症状评分($OR=1.402$,95%CI:1.050~1.872,$P=0.022$)、肌强直评分($OR=1.429$,95%CI:1.053~1.937,$P=0.022$)、VAS 评分($OR=1.772$,95%CI:1.089~2.883,$P=0.021$)密切相关。ROC 曲线分析结果显示中轴症状评分、肌强直评分、VAS 评分的曲线下面积分别为 0.899(95%CI:0.844~0.954)、0.835(95%CI:0.747~0.922)、0.827(95%CI:0.748~0.905),约登指数分别为 0.681、0.558、0.488。**结论** PD 患者中轴症状、肌强直以及腰背部疼痛的严重程度与 PS 的发生密切相关。

[关键词] 帕金森病;比萨综合征;姿势异常;运动症状;影响因素分析
[中图法分类号] R181.23; R442.8; R742.5 [文献标志码] A

Influencing factors for Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease

HUANG Gen, CAO Huimin, NIE Xiangtao, YU Gang Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the clinical characteristics of Parkinson's disease (PD) patients complicated with Pisa syndrome (PS), and to explore the influencing factors for PS occurrence in the PD patients. **Methods** A nested case-control study was conducted on 222 patients continuously diagnosed with PD but not with lateral spinal flexion admitted in our department from September 2020 to December 2020. After 2 years of follow-up, 26 PD patients complicated with PS were assigned into observation group, and 98 sex- and age-matched PD patients without PS complication were assigned into control group in a ratio of 1∶4. Their demographic and clinical data were collected, and the relevant scales and questionnaires were performed, including Hoehn and Yahr (H-Y) Staging Scale, Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Visual Analogue Scale (VAS), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale (HAMD). **Results** There were significant differences between the observation group and the control group

[通信作者] 余 刚,E-mail: yugangw@yahoo.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

in the course of the disease, equivalent daily dose of levodopa, drug adjustment, repeated falls within half a year, H-Y stage, UPDRS-III score, score of axial symptoms, rigidity score, VAS score, PDQ-8 score, HAMA score, HAMD score and MoCA score ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the occurrence of PS was closely correlated with score of axial symptoms ($OR=1.402$, 95%$CI=1.050\sim1.872$, $P=0.022$), rigidity score ($OR=1.429$, 95%CI: $1.053\sim1.937$, $P=0.022$) and VAS score ($OR=1.772$, 95%CI: $1.089\sim2.883$, $P=0.021$). ROC curve analysis indicated that the AUC value of score of axial symptoms, rigidity score and VAS score was 0.899, 0.835 and 0.827, with a Youden index of 0.681, 0.558 and 0.488, respectively. **Conclusion** The severities of axial symptoms, rigidity and low back pain in PD patients are closely associated with the occurrence of PS.

[**Key words**] Parkinson's disease; Pisa syndrome; postural deformities; motor symptoms; analysis on influencing factors

Corresponding author: YU Gang, E-mail: yugangw@yahoo.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,其临床表现除典型的运动及非运动症状以外,还可以合并姿势异常[1-3]。比萨综合征(Pisa syndrome,PS)是冠状面姿势异常的一种类型,表现为可逆的不自主的躯干侧向屈曲,其发病机制尚不清楚,可能是中枢性与周围性因素共同作用的结果[4-7]。目前的研究显示,PD 患者发生 PS 可能与年龄、病程、服用的每日左旋多巴等效剂量(levodopa equivalent daily doses,LEDD)、运动症状、认知功能障碍等因素相关[8-10]。但是针对运动迟缓、震颤、肌强直等各项运动症状与 PS 发生之间的关系缺乏相关研究报道。本研究旨在探讨 PD 患者发生 PS 的影响因素,为制定防止或延缓 PS 发生的临床目标提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审查批准(2022-K492)。采用巢式病例-对照研究设计方案,于 2020 年 9-12 月连续收集重庆医科大学附属第一医院神经内科住院治疗不合并脊柱侧向屈曲的 PD 患者 222 例。由神经内科运动障碍性疾病亚专科医师在患者处于药物治疗"开期"状态下行相关量表评分。随访期 2 年,关注患者期间是否出现脊柱侧向屈曲。随访结束后,筛选出发生 PS 的 PD 患者作为观察组。纳入标准:①符合 2015 年国际运动障碍协会(movement disorder society, MDS)公布的 PD 诊断标准[11];②通过 NeuroPostureApp 软件[12]测量患者脊柱侧向屈曲角度≥10 °。排除标准:①既往有脊柱外伤、手术史,存在严重的脊柱退行性变;②合并有遗留肢体偏瘫的脑卒中后遗症;③存在其他可能导致脊柱畸形的疾病,如强直性脊柱炎、脊柱结核、脊柱肿瘤等;④在登记前 2 年内使用过可能导致 PS 的药物,如抗精神病药物或止吐药物。

于本组总体观察人群中以 1∶4比例按照性别和年龄匹配对照组。纳入标准:①符合 2015 年 MDS 公布的 PD 诊断标准;②不存在脊柱侧向屈曲或侧向屈曲 <10 °。排除标准同上。

1.2 方法

记录患者的一般情况,包括性别、年龄、体质指数(body mass index,BMI)、PD 起病年龄、PD 病程、PD 起病到开始服用抗 PD 药物的时间间隔、服用药物的种类及剂量、基础疾病(高血压病、糖尿病、脑血管病)、半年内反复跌倒病史(平均每周跌倒至少 1 次),并比较组间差异。对于出现 PS 的患者,随访结束后还需要记录患者脊柱侧向屈曲的角度及方向、PS 的病程、患者是否意识到存在脊柱侧向屈曲。

此外,涉及的评分量表主要包括以下 7 种:①改良 Hoehn-Yahr(H-Y)分级量表,该量表主要通过评估疾病是否累及双侧肢体以及对姿势平衡的影响,对 PD 疾病严重程度进行粗略分级;②8 项帕金森病患者生活质量问卷(Parkinson's disease questionnaire-8, PDQ-8),该量表主要通过对于患者生活自理能力以及日常交流能力的评估,了解 PD 对于患者生活质量的影响;③统一帕金森病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS),该量表包括对精神行为情绪(第 1~4 项)、日常生活活动(第 5~17 项)、运动检查(第 18~31 项)、治疗的并发症(第 32~42 项)等 4 个方面的评估,其中在运动检查项目中,震颤评分包括第 20~21 项,肌强直评分包括第 22 项,中轴症状评分包括第 18、19、22a、27~30 项,双侧症状的不对称性评分为 20~26 项中左右肢体评分差值;④视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),该量表主要评估患者腰背部疼痛严重程度;⑤蒙特利尔认知评估量表

(Montreal cognitive assessment scale,MoCA),该量表分为视空间与执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象思维、延迟回忆、定向力八大版块,从多个维度评估患者认知功能;⑥汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale,HAMA),该量表通过对患者情绪以及临床症状、体征进行综合评估,了解患者焦虑情况;⑦汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD),该量表主要通过对患者情绪、性格以及生活状态的评估,了解患者抑郁情况。比较两组患者各项评分之间的差异。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行统计学分析,采用 GraphPad Prism 9.4.1 进行图像绘制。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以及等级资料采用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间差异比较采用 Mann-Whitney U 检验。对于计数资料采用频数(%)表示,组间差异性比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。采用二元 Logistic 回归的方法研究 PD 患者发生 PS 的影响因素。最后,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,以分析各影响因素对于 PD 患者发生 PS 的预测价值。P<0.05 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组患者脊柱侧向屈曲的相关特征

研究最终纳入观察组患者 26 例,其中男性 14 例,女性 12 例,年龄(70.27±9.22)岁。脊柱侧向屈曲角度(12.62±1.92)°,PD 起病后出现 PS 的中位时间为 54.50(24.00,84.00)个月,PS 病程 5.00(1.75,12.00)个月,69.2%的患者感知到脊柱发生了侧向屈曲。分析脊柱侧向屈曲方向与 PD 症状较明显侧的相关性,但差异无统计学意义(表 1)。匹配获得对照组患者 98 例,其中男性 46 例,女性 52 例,年龄(68.93±7.64)岁。

表 1 合并 PS 的 PD 患者脊柱侧向屈曲方向与 PD 症状较明显侧的相关性分析(例)

脊柱侧向屈曲方向	PD 症状较明显侧		总计	P^a
	左	右		
左	6	4	10	0.228
右	5	11	16	
总计	11	15	26	

a:采用 Fisher 确切概率法

2.2 观察组与对照组患者人口学资料以及部分临床特征比较

观察组与对照组比较,PD 病程更长(P=0.007),服用 LEDD 药物更大(P=0.001),治疗过程中接受药物调整的比例更高(P=0.010),半年内反复跌倒的比例更高(P<0.001),腰背部疼痛(VAS 评分)的严重程度更高(P<0.001),生活质量(PDQ-8 评分)受影响更严重(P<0.001)。2 组患者在 BMI、PD 起病年龄、PD 起病到开始服用抗 PD 药物的时间间隔、多药联合使用比例,以及合并有高血压、糖尿病、脑血管病的比例方面的差异不具有统计学意义(表 2)。

2.3 观察组与对照组患者运动症状以及非运动症状比较

观察组与对照组比较,H-Y 分级更高(P<0.001),运动症状(UPDRS-Ⅲ)更严重(P<0.001)。2 组患者的运动症状评分中,中轴症状评分与肌强直评分的差异具有统计学意义(P<0.001),而双侧运动症状的不对称性评分、震颤评分的差异无统计学意义。对于非运动症状,观察组在焦虑(HAMA 评分)和抑郁(HAMD 评分)方面更加严重(P<0.05),并且在认知功能(MoCA 评分)评估上的表现更差(P<0.05,表 2)。

2.4 PD 患者发生 PS 的影响因素分析

在单因素分析中,2 组患者跌倒、中轴症状评分、肌强直评分、VAS 评分、PDQ-8 评分的差异具有统计学意义(P<0.001)。将上述 5 个因素作为自变量,以是否合并 PS 作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示 2 组患者中轴症状评分、肌强直评分与 VAS 评分差异具有统计学意义(P<0.05,表 3)。

2.5 ROC 曲线分析

选取多因素回归分析中筛选出的影响因素,绘制 ROC 曲线。结果显示中轴症状评分、肌强直评分、VAS 评分预测 PD 患者发生 PS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.899(95% CI:0.844~0.954)、0.835(95% CI:0.747~0.922)、0.827(95% CI:0.748~0.905),灵敏度分别为 0.885、0.885、0.692,特异度分别为 0.796、0.673、0.796,约登指数分别为 0.681、0.558、0.488(图 1)。

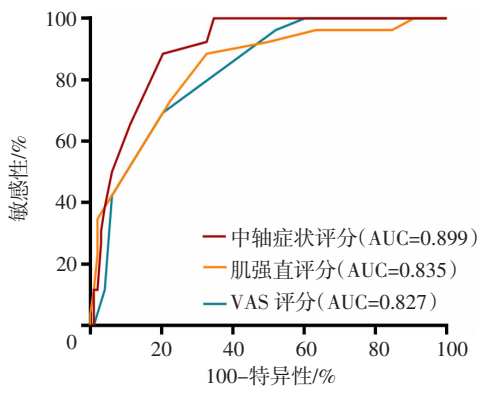


图 1 不同指标对 PD 患者发生 PS 预测价值的 ROC 曲线

表 2 观察组与对照组 PD 患者的临床特征 [$\bar{x}\pm s$,例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

项目	观察组(n=26)	对照组(n=98)	检验值	P
年龄/岁	70.27±9.22	68.93±7.64	t=0.761	0.448
BMI/(kg/m^2)	22.32±2.90	23.13±3.19	t=-1.166	0.246
男性/例	14(53.8)	46(46.9)	χ^2=0.393	0.531
起病年龄/岁	63.77±10.07	65.21±8.18	t=-0.761	0.448
病程/年	5.00(2.75,8.00)	2.05(1.00,5.00)	Z=2.711	0.007
起病到用药时间间隔/月	11.00(4.50,24.00)	12.00(3.00,24.00)	Z=0.455	0.649
LEDD/(mg/d)	400.00(300.00,668.75)	300.00(150.00,450.00)	Z=3.480	0.001
伴有药物调整	18(69.20)	40(40.80)	χ^2=6.664	0.010
多药联合使用	20(76.90)	59(60.20)	χ^2=2.484	0.115
合并高血压	8(30.80)	41(41.80)	χ^2=1.053	0.305
合并糖尿病	5(19.20)	25(25.50)	χ^2=0.442	0.506
合并脑血管病	8(30.80)	17(17.30)	χ^2=2.300	0.129
跌倒	15(57.70)	21(21.40)	χ^2=13.115	<0.001
H-Y 分级	3.00(2.50,3.25)	2.00(1.50,2.50)	Z=4.532	<0.001
UPDRS-Ⅲ评分/分	34.42±8.39	23.18±9.07	t=5.704	<0.001
运动症状不对称性评分/分	3.00(1.00,4.25)	2.00(0.75,6.00)	Z=0.205	0.838
中轴症状评分/分	13.15±2.72	7.65±3.53	t=7.383	<0.001
震颤评分/分	3.77±2.93	3.47±3.06	t=0.448	0.655
肌强直评分/分	6.77±2.36	3.61±2.23	t=6.349	<0.001
VAS 评分/分	3.00(2.00,4.00)	2.00(0.00,2.00)	Z=5.283	<0.001
PDQ-8 评分/分	11.42±3.18	7.72±3.88	t=4.476	<0.001
HAMA 评分/分	15.88±3.75	12.41±5.67	t=2.956	0.004
HAMD 评分/分	18.54±5.18	15.15±6.48	t=2.461	0.015
MoCA 评分/分	17.35±3.11	19.69±3.95	t=-2.805	0.006

表 3 PD 患者发生 PS 的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
跌倒	0.735	0.639	1.323	2.085	0.596~7.294	0.250
中轴症状评分	0.338	0.147	5.253	1.402	1.050~1.872	0.022
肌强直评分	0.357	0.155	5.266	1.429	1.053~1.937	0.022
VAS 评分	0.572	0.248	5.309	1.772	1.089~2.883	0.021
PDQ-8 评分	-0.172	0.120	2.039	0.842	0.666~1.066	0.153

3 讨论

本研究探讨了合并 PS 的 PD 患者临床特征以及 PD 患者发生 PS 的影响因素。研究结果表明,PD 患者发生 PS 与患者中轴症状、肌强直以及腰背部疼痛的严重程度密切相关,且这部分影响因素对于 PS 的发生均具有一定的预测价值。

3.1 药物对 PS 发生的影响

在本研究中,合并 PS 的 PD 患者与普通 PD 患者比较,病程更长,服用 LEDD 药物更大,这与国内外两项大样本研究结果一致[8-9]。首先,增加多巴胺能药物可能导致多巴胺能与非多巴胺能神经递质间的失衡[5];此外,PD 患者黑质多巴胺能神经元大量变性丢失,黑质-纹状体通路失神经支配,导致多巴胺能递质的受体处于超敏状态,更高剂量的多巴胺能暴露可能导致纹状体出现更敏感的反应,从而促进 PS 的发生[13]。但是,国内一项研究显示,较高的 LEDD 并非 PS 发生的独立危险因素[14]。此外,部分 PS 患者通过增加多巴胺能药物剂量可改善姿势异常。因此,可能有其他机制共同参与了 PS 的发生。

3.2 疼痛对 PS 发生的影响

本研究还发现,合并 PS 的 PD 患者腰背部疼痛的严重程度较普通 PD 患者更高,经过多因素 Logistic 回归分析,该因素与 PS 的发生密切相关。PD 患者可能会由于某些周围性因素如腰肌劳损、脊椎退行性变等产生腰背部疼痛,部分患者会暂时采取代偿姿势以缓解疼痛,这可能会对本体感觉和前庭系统产生负面影响,导致身体模式异常[5,15]。此外,在慢性疾病中,疼痛可能与肌肉间活动的重新分配以及机械行为的改变有关,短期可以防止进一步的疼痛或损伤,但是长期后

果包括外周运动系统变化,如肢体运动范围、灵活度降低,脊柱负荷增加。在持续的慢性疼痛下,肌肉痉挛发展为一种保护机制,以防止骨骼肌在受损的关节周围移动,促进异常姿势的形成。此外,我们发现合并 PS 的 PD 患者存在高跌倒风险。既往研究提示姿势异常使患者对躯干及姿势的控制不足[16-17],因此更易出现步态障碍及平衡障碍,导致跌倒的发生,且与患者生存质量下降密切相关,这提示 PS 患者需要辅以相应康复训练[18]。

3.3 严重的运动症状会促进 PS 的发生

本研究结果进一步支持了严重的运动症状是 PS 发生的危险因素这一重要观点。目前的研究表示基底神经节功能异常可能在 PS 的发病机制中起主要作用,而严重的运动症状通常出现在 PD 晚期,随着疾病进展,神经环路的功能障碍更加严重,对姿势反射的调节减弱,促进了姿势异常的发生。在本研究中,严重的中轴症状和肌强直与 PS 的发生密切相关。既往有研究发现,PS 患者的中轴肌肉缺乏肌肉间的连贯性,这与运动迟缓有关,表明中轴肌肉运动迟缓可能是 PS 发生的一个促发因素[19]。一项前瞻性研究表明更严重的中轴症状可以预测 PS 的发生[14]。这一系列的研究强化了 PS 是由中轴肌肉运动功能障碍所引起的假设。肌强直被认为是 PD 患者发生姿势异常的常见机制之一。有研究发现在姿势受到干扰时,通常发生肌肉激活的应激反应来防止发生姿势异常,这导致持续异常的肌肉募集和激活。此外,患者中轴肌肉的肌张力明显增高,躯干绕中轴线的运动范围显著缩小,节段间的灵活性和对外部抗干扰的反应能力降低,这些缺陷可能通过矢状面或冠状面的活动来补偿,导致姿势异常的发生[1]。此外,有观点称多巴胺能系统参与了站立时肌张力的调节,站立状态下多巴胺耗竭导致肌张力增加[20],这可能是姿势变化的原因,也进一步解释了 PS 患者在站立位时脊柱侧向屈曲存在,而在卧位时症状缓解。本研究 ROC 曲线分析结果提示,中轴症状、肌强直以及腰背部疼痛对于 PD 患者发生 PS 具有一定的预测价值,并且中轴症状的预测价值优于肌强直以及腰背部疼痛这两项指标。此外,本研究并未发现脊柱侧向屈曲方向与 PD 症状较明显侧存在相关性。虽然既往有报道称,PD 患者冠状面脊柱的侧向屈曲通常偏向 PD 症状较轻的一侧,这主要与 PD 患者基底神经节功能失调、双侧多巴胺能水平不平衡有关[4]。但部分研究表示 PS 患者脊柱侧向屈曲方向并不明确,并且脑组织活检[21]以及脑功能单光子发射计算机断层成像术(Single-Photon Emission Computed Tomography,SPECT)[22]等检查并未发现 PS 患者双侧基底神经节区有明显的不对称性损害的病理学及影像学证据。因此,我们推测基底神经节区输出的不平衡不是 PS 发生的唯一病理生理学机制。

3.4 非运动症状对 PS 发生的影响

针对 PD 的非运动症状,本研究发现合并 PS 的 PD 患者存在更严重的焦虑、抑郁、认知功能障碍,但它们并未被证实为 PS 发生的独立危险因素。但是,VITALE 等[10]采用了更加精确的认知功能评估量表进行研究,结果显示 PD 患者姿势控制改变与认知缺陷(主要是额叶功能)之间具有较强的关联性。其可能的原因是,姿势控制需要复杂的运动-认知相互作用,这依赖于高度注意力资源和执行功能,而 PS 患者的探索执行功能和感知视觉空间功能显著降低,导致对于姿势控制的能力减弱,促成 PS 的发生[7]。因此,关于认知功能对于 PS 的发生的影响,还需要进一步探索。

3.5 常见内科疾病对 PS 发生的影响

既往研究显示某些合并疾病如关节疾病和骨质疏松可能是 PS 发生的危险因素[8],而针对心脑血管疾病、代谢疾病等尚无临床资料。本研究主要针对高血压、糖尿病、脑血管病等中老年人群常见的内科疾病进行分析,但 2 组患者在这些因素上的差异并无统计学意义。此外,合并 PS 的 PD 患者的生活质量更低,这可能还与病程、运动并发症等其他因素有关。因此,针对疾病早期多方面干预对于患者的预后改善和生活质量提高具有重要意义[23]。

本研究也存在一定的局限性。首先,研究样本量较小,且来源较为单一;其次,主要采用量表法评估患者各项临床症状严重程度,存在一定的评估误差,且缺乏影像学、电生理学等证据支持。未来仍需要扩大样本量,补充更加准确的评估方案进一步验证研究结果。

综上所述,本研究初步探讨了合并 PS 的 PD 患者的临床特征以及 PS 的发生与 PD 部分运动症状、非运动症状之间的关系。结果表明,中轴症状、肌强直、腰背部疼痛的严重程度为 PD 患者发生 PS 的影响因素,并对 PS 的发生具有一定预测价值,这为进一步探索 PS 的发生机制、优化 PS 的治疗方案提供了依据。

参考文献:

[1] DOHERTY K M, VAN DE WARRENBURG B P, PERALTA M C, *et al*. Postural deformities in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(6): 538-549. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70067-9.

[2] CAO S S, CUI Y S, JIN J N, *et al*. Prevalence of axial postural abnormalities and their subtypes in Parkinson's

disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2023, 270(1): 139-151. DOI: 10.1007/s00415-022-11354-x.

[3] PONGMALA C, ARTUSI C A, ZIBETTI M, *et al*. Postural abnormalities in Asian and Caucasian Parkinson's disease patients: a multicenter study[J]. Park Relat Disord, 2022, 97: 91-98. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.03.006.

[4] BARONE P, SANTANGELO G, AMBONI M, *et al*. Pisa syndrome in Parkinson's disease and Parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(10): 1063-1074. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30173-9.

[5] TINAZZI M, GEROIN C, GANDOLFI M, *et al*. Pisa syndrome in Parkinson's disease: an integrated approach from pathophysiology to management[J]. Mov Disord, 2016, 31(12): 1785-1795. DOI: 10.1002/mds.26829.

[6] PISCICELLI C, CASTRIOTO A, JAEGER M, *et al*. Contribution of basal Ganglia to the sense of upright: a double-blind within-person randomized trial of subthalamic stimulation in Parkinson's disease with Pisa syndrome[J]. J Park Dis, 2021, 11(3): 1393-1408. DOI: 10.3233/jpd-202388.

[7] FLORIAN B, JULIA W, STEFAN H L, *et al*. Decreased grey matter in the postural control network is associated with lateral flexion of the trunk in Parkinson's disease[J]. Neuroimage Clin, 2020, 28(prepublish): 102469.

[8] TINAZZI M, FASANO A, GEROIN C, *et al*. Pisa syndrome in Parkinson disease: an observational multicenter Italian study[J]. Neurology, 2015, 85(20): 1769-1779. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002122.

[9] LIU K C, OU R W, WEI Q Q, *et al*. Pisa syndrome in Chinese patients with parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2019, 10: 651. DOI: 10.3389/fneur.2019.00651.

[10] VITALE C, FALCO F, TROJANO L, *et al*. Neuropsychological correlates of Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease[J]. Acta Neurol Scand, 2016, 134(2): 101-107. DOI: 10.1111/ane.12514.

[11] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, *et al*. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601. DOI: 10.1002/mds.26424.

[12] SCHLENSTEDT C, BOBE K, GAVRILIUC O, *et al*. Quantitative assessment of posture in healthy controls and patients with Parkinson's disease[J]. Park Relat Disord, 2020, 76: 85-90. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.01.012.

[13] VITALE C, MARCELLI V, FURIA T, *et al*. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion[J]. Mov Disord, 2011, 26(8): 1458-1463. DOI: 10.1002/mds.23657.

[14] LIU K C, OU R W, HOU Y B, *et al*. Predictors of Pisa syndrome in Chinese patients with Parkinson's disease: a prospective study[J]. Park Relat Disord, 2019, 69: 1-6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.010.

[15] PAPALIA R, TORRE G, PAPALIA G, *et al*. Frozen shoulder or shoulder stiffness from Parkinson disease?[J]. Musculoskelet Surg, 2019, 103(2): 115-119. DOI: 10.1007/s12306-018-0567-3.

[16] ZAK M, SIKORSKI T, WASIK M, *et al*. Pisa syndrome: Pathophysiology, physical rehabilitation and falls risk[J]. Neuro Rehabilitation, 2021, 49(3): 363-373. DOI: 10.3233/NRE-210167.

[17] GEROIN C, SMANIA N, SCHENA F, *et al*. Does the Pisa syndrome affect postural control, balance, and gait in patients with Parkinson's disease? An observational cross-sectional study[J]. Park Relat Disord, 2015, 21(7): 736-741. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.020.

[18] ETOOM M, ALWARDAT M, ABURUB A S, *et al*. Therapeutic interventions for Pisa syndrome in idiopathic Parkinson's disease. A scoping systematic review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 198: 106242. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106242.

[19] FORMAGGIO E, MASIERO S, VOLPE D, *et al*. Lack of inter-muscular coherence of axial muscles in Pisa syndrome[J]. Neurol Sci, 2019, 40(7): 1465-1468. DOI: 10.1007/s10072-019-03821-7.

[20] BURLEIGH A, HORAK F, NUTT J, *et al*. Levodopa reduces muscle tone and lower extremity tremor in Parkinson's disease[J]. Can J Neurol Sci, 1995, 22(4): 280-285. DOI: 10.1017/s0317167100039470.

[21] SOLLA P, GRAU-RIVERA O, GELPI E, *et al*. Pisa syndrome in a patient with pathologically confirmed Parkinson's disease[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2016, 42(7): 654-658. DOI: 10.1111/nan.12324.

[22] HUNG C J J, WANG S C, CHENG Y Y, *et al*. Brain imaging findings in Parkinson disease with Pisa syndrome[J]. Medicine, 2021, 100(6): e24631. DOI: 10.1097/md.0000000000024631.

[23] LAUDISIO A, LO MONACO M R, VETRANO D L, *et al*. Association of Pisa syndrome with mortality in patients with Parkinson's disease[J]. J Am Med Dir Assoc, 2019, 20(8): 1037-1041.e1. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.01.141.

(**收稿**:2023-04-11;**修回**:2023-07-07)

(编辑 吴培红)