

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.07.0802

• 短篇论著 •

主诉为冻结步态的帕金森综合征诊治前瞻性研究

徐梦琦¹, 杨月嫦^{2*}, 庄建华², 吴惠涓², 赵忠新², 王文昭²

1. 海军军医大学(第二军医大学)基础医学院学员四大队12队, 上海200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院神经内科, 上海200003

[摘要] **目的** 观察以冻结步态为主诉的帕金森综合征(PDS)的诊疗过程, 为延缓该症状进展提供线索。**方法** 本研究为前瞻性研究。选择2010年11月至2016年1月在海军军医大学(第二军医大学)长征医院神经内科帕金森病专病门诊随访、以冻结步态为主诉的PDS患者, 跟踪随访2~6年。所有患者均采用阶梯性诊治措施, 即初始使用左旋多巴行基础治疗并观察疗效, 如无效则先后选用其他抗帕金森病药物、抗抑郁药物、其他治疗方案(包括药物和手术治疗等)。患者初诊时, 采用Hoehn-Yahr分级和统一帕金森病评分量表(UPDRS)的第二部分(II)、第三部分(III)评价运动功能, UPDRS的第一部分(I)评价总体精神、行为和情绪情况, 简易精神状态检查表(MMSE)评估认知功能, 分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评价抑郁、焦虑状态; 初诊和每次随访时均采用起立-行走计时测试(TUGT)评价冻结步态的严重程度。**结果** 15例冻结步态患者中帕金森病6例, 非帕金森病9例(包括2例进行性核上性麻痹、3例原发性进展型冻结步态、1例额颞叶痴呆、1例血管性PDS、1例药物性PDS、1例原因未明PDS)。两组患者年龄、性别, 以及初诊时Hoehn-Yahr分级、UPDRS-I总分、UPDRS-II总分、UPDRS-III总分、MMSE总分、HAMD-17总分、HAMA总分和TUGT时间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。基线时帕金森病组冻结步态病程为(7.50 ± 2.66)年, 长于非帕金森病组[(2.56 ± 0.88)年], 差异有统计学意义($P < 0.01$)。帕金森病组左旋多巴治疗有效率高于非帕金森病组(4/6 vs 0/9, $P = 0.01$)。**结论** 以冻结步态为主诉的PDS病因具有异质性, 冻结步态病程长短有助于诊断原发性帕金森病, 冻结步态严重程度对病因提示意义不大。增加左旋多巴剂量对帕金森病中晚期出现的冻结步态有效, 对其他原因导致的冻结步态疗效不确定。

[关键词] 冻结步态; 帕金森综合征; 帕金森病; 左旋多巴; 病程; 病因学**[中图分类号]** R 742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)07-0802-05

Diagnosis and treatment of parkinsonism with freezing of gait: a prospective study

XU Meng-qi¹, YANG Yue-chang^{2*}, ZHUANG Jian-hua², WU Hui-juan², ZHAO Zhong-xin², WANG Wen-zhao²

1. The Fourth Student Team, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Neurology, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To study the clinical diagnosis and treatment of parkinsonism (PDS) with freezing of gait (FoG), so as to provide clues to delay the progress of the symptom. **Methods** A prospective study was designed. The outpatients of PDS with the main complaint of FoG were included and followed up for 2-6 years in the Department of Neurology, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University) from Nov. 2010 to Jan. 2016. The patients were given L-dopa first, and then antidepressants and other therapies (including other medication and surgery) were given if the previous treatments were not effective. The motor function of patients was evaluated by Hoehn-Yahr staging scale and the second and third part of the unified Parkinson disease rating scale (UPDRS); the general mental, behavior and emotional state were evaluated by the first part of UPDRS; the cognition was evaluated by minimum mental state examination

[收稿日期] 2018-10-02 **[接受日期]** 2019-06-10**[基金项目]** 国家科技部“十二五”重大专项课题(2011ZXJ09202-015)。Supported by “12th Five-Year” Major Project of Ministry of Science and Technology (2011ZXJ09202-015).**[作者简介]** 徐梦琦, 海军军医大学(第二军医大学)海军临床医学专业2014级五年制本科学员。E-mail: xumengqi95@126.com***通信作者**(Corresponding author). Tel: 021-81885455, E-mail: yuechangyang@smmu.edu.cn

(MMSE); depression and anxiety were evaluated by 17-item Hamilton depression scale (HAMD-17) and Hamilton anxiety scale (HAMA); and the severity of FoG was evaluated by the timed up and go test (TUGT). **Results** Six of the 15 cases with FoG were diagnosed as Parkinson disease (PD), and 9 had other disorders (2 with progressive supranuclear palsy, 3 with primary progressive FoG, 1 with frontotemporal dementia, 1 with vascular PDS, 1 with drug-induced PDS, and 1 with unknown-cause PDS). There were no significant differences in age, gender, severity of symptom or mental state (Hoehn-Yahr stage, UPDRS-I score, UPDRS-II score, UPDRS-III score, MMSE score, HAMD-17 score, HAMA score and TUGT time) between PD group and non-PD group (all $P>0.05$). At the baseline, the FoG duration of PD patients ($[7.50\pm 2.66]$ years) was longer than that of non-PD patients ($[2.56\pm 0.88]$ years, $P<0.01$). After treatment with increasing dose of *L*-dopa, 4 PD patients were improved while non-PD patients had no responses (4/6 vs 0/9, $P=0.01$). **Conclusion** The causes of PDS with FoG are heterogeneous. The duration of FoG is helpful for diagnosis of idiopathic PD, while the severity of FoG has little value for etiological analysis. Increasing the dose of *L*-dopa is effective for FoG in advanced PD, while it has uncertain effect for FoG of other reasons.

[Key words] freezing of gait; parkinsonism; Parkinson disease; *L*-dopa; course of disease; etiology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(7): 802-806]

冻结步态是一种以短暂的行进迟滞或极短步伐为特征的发作性运动功能障碍, 常发生在步伐启动时或行进方向改变时^[1]。患者常描述为当试图抬脚前行时脚被“卡住”, 好似被粘在地面^[2]。冻结步态常见于帕金森病晚期、其他帕金森综合征 (parkinsonism, PDS) 和微血管缺血性病损等, 主要损害患者的运动功能, 严重影响患者生活质量。研究提示冻结步态的发生与额叶皮质、基底节、中脑运动区异常有关^[1]。然而, 冻结步态的具体发病机制不甚明了, 经验性治疗的效果并不乐观。本研究通过分析以冻结步态为主诉的 PDS 患者的临床表现及诊治效果, 为延缓该症状的进展、改善患者生活质量提供线索。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2010 年 11 月至 2016 年 1 月 在海军军医大学 (第二军医大学) 长征医院神经内科帕金森病专病门诊随访、诊断不明的患者为研究对象, 所有患者均以冻结步态为主诉, 并伴有动作迟缓、肌张力增高等表现, 临床诊断为 PDS。帕金森病的诊断依据 1992 年英国脑库帕金森病诊断标准^[3]。非帕金森病患者中进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP) 的诊断参照 1996 年美国国立神经系统疾病与脑卒中研究所与进行性核上性麻痹学会联合推荐的 PSP 诊断标准^[4], 原发性进展型冻结步态 (primary progressive freezing gait, PPFG) 的诊断参照 2002 年 Factor 等^[5]发表在 *Arch Neurol* 的 PPFG 诊断标准, 额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD) 的诊断参照 2001 年 McKhann 等^[6]发表在 *Arch Neurol* 的 FTD 诊断标准, 血管性帕金

森综合征 (vascular parkinsonism, VPDS) 的诊断参照 2004 年国际运动障碍学会提出的 VPDS 诊断标准^[7]。纳入患者均自愿参加本研究并签署知情同意书, 本研究通过海军军医大学 (第二军医大学) 长征医院伦理委员会审批。

1.2 研究设计 采用前瞻性研究, 每例患者跟踪随访 2~6 年, 随访截止日期为 2017 年 12 月 15 日。研究对象采用阶梯性诊治措施: 初始用药均使用左旋多巴, 基础剂量为 600 mg/d, 分 3 次餐后口服, 若疗效不佳则逐渐增加剂量至 1 000 mg/d; 如症状控制不佳逐步加用其他抗帕金森病药物至最大耐受量, 如盐酸普拉克索 1.5 mg/d 和 (或) 盐酸司来吉兰 10 mg/d; 如症状还是控制不佳则再选用抗抑郁药物选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI; 代表药物为帕罗西汀、氟西汀、西酞普兰、舍曲林) 或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI; 代表药物为度洛西汀、文拉法辛); 如果再无效选择其他治疗方案, 包括其他药物和 (或) 脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 等。首次就诊时进行病史采集、神经系统体格检查和头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查, 定期门诊随访, 每年至少随访 1 次, 每次随访时进行诊治方案评定、运动症状评价及病因论证。病因诊断均由 5 名副主任医师共同诊断, 其中至少 3 名提出相同的第一诊断, 再经 5 名医师共同商议才可确定最终诊断。

1.3 评价指标 采用 Hoehn-Yahr 分级^[8]和统一帕金森病评分量表 (unified Parkinson disease rating scale, UPDRS)^[8]的第二部分 (II)、第三部分

(Ⅲ) 评价运动症状, 帕金森病组以“关”期时运动症状为评价标准。采用 3 m 起立-行走计时测试 (timed up and go test, TUGT)^[9] 评价冻结步态的严重程度。采用 UPDRS 的第一部分 (I) 评价患者的总体精神、行为和情绪情况。采用简易精神状态检查表 (minimum mental state examination, MMSE)^[10] 评估认知功能。分别采用汉密尔顿抑郁量表 (17-item Hamilton depression scale, HAMD-17)^[11] 和汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA)^[12] 评价抑郁、焦虑状态。

患者初诊时行上述量表的全面评定, 每次随访时进行 TUGT。以末次随访时 TUGT 时间较基线时缩短为症状改善, 较基线时延长为症状恶化。

1.4 统计学处理 采用 Stata 12.0 软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若方差齐两组间比较采用 *t* 检验, 若方差不齐采用 Wilcoxon 秩和检验; 呈偏态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例数和百分数表示, 两组间比较采用 Fisher 确切概率法。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 15 例冻结步态患者, 随访时间为 (3.73 ± 1.39) 年。帕金森病 6 例、非帕金森病 9 例, 包括 2 例 PSP、3 例 PFFG、1 例 FTD、1 例 VPDS、1 例药源性 PDS、1 例原因未明 PDS。随访过程中无病例脱落, 1 例 PSP 患者随访 3 年并发肺部感染死亡, 1 例 PSP 患者随访 4 年因哽噎窒息死亡, 1 例 PFFG 患者随访 2 年跌倒后卧床并发肺部感染死亡, 1 例帕金森病患者随访 2 年并发肺部感染死亡。

2.2 帕金森病组与非帕金森病组患者基线资料比较 帕金森病组和非帕金森病组患者年龄、性别构成比差异均无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。初诊时, 两组患者的 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-I 总分、UPDRS-II 总分、UPDRS-III 总分、MMSE 总分、HAMD-17 总分、HAMA 总分和基线时 TUGT 时间差异均无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。帕金森病组患者冻结步态病程平均为 (7.50 ± 2.66) 年, 非帕金森病组为 (2.56 ± 0.88) 年, 两组间差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 帕金森病组和非帕金森病组患者基线资料比较

指标	帕金森病组 <i>N</i> =6	非帕金森病组 <i>N</i> =9	统计值	<i>P</i> 值
年龄 (岁), $\bar{x} \pm s$	66.00 ± 6.90	71.11 ± 6.20	<i>t</i> = 1.50	0.16
男 <i>n</i> (%)	4 (66.67)	7 (77.78)	Fisher 确切概率法	> 0.99
冻结步态病程 <i>t</i> /年, $\bar{x} \pm s$	7.50 ± 2.66	2.56 ± 0.88	<i>Z</i> = -3.17	< 0.01
Hoehn-Yahr 分级 <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	3.50 (3.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)	<i>Z</i> = -0.41	0.68
UPDRS-I 总分 $\bar{x} \pm s$	6.17 ± 4.40	4.67 ± 1.73	<i>Z</i> = -0.30	0.76
UPDRS-II 总分 <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	20.00 (14.75, 45.25)	18.00 (15.50, 19.50)	<i>Z</i> = -0.71	0.48
UPDRS-III 总分 $\bar{x} \pm s$	34.50 ± 14.61	21.89 ± 2.93	<i>Z</i> = -1.95	> 0.05
MMSE 总分 $\bar{x} \pm s$	26.33 ± 3.72	26.22 ± 3.30	<i>t</i> = -0.06	0.95
HAMD-17 总分 <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	18.00 (13.50, 20.50)	6.00 (4.50, 19.00)	<i>Z</i> = -1.37	0.17
HAMA 总分 <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	9.00 (6.50, 13.00)	6.00 (4.50, 19.00)	<i>Z</i> = -0.77	0.44
TUGT <i>t/s</i> , <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)	37.00 (28.50, 71.25)	40.00 (30.00, 47.00)	<i>Z</i> < 0.01	> 0.99

UPDRS: 统一帕金森病评分量表; MMSE: 简易精神状态检查表; HAMD-17: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; TUGT: 起立-行走计时测试; *M* (*Q_L*, *Q_U*): 中位数 (下四分位数, 上四分位数)

2.3 帕金森病组与非帕金森病组患者冻结步态阶梯性治疗前后比较 6 例帕金森病患者中, 1 例病程 5 年时行 DBS 治疗后出现冻结步态, 加用左旋多巴治疗无效; 1 例中晚期出现冻结步态患者加用左旋多巴治疗无效, 行 DBS 治疗后症状改善; 4 例帕金森病患者在增加左旋多巴使用剂量后冻结步态改善。9 例非帕金森病患者增加左旋多巴使

用剂量后症状均无改善。两组间左旋多巴治疗有效率差异有统计学意义 (4/6 vs 0/9, Fisher 确切概率法, *P* = 0.01)。1 例帕金森病患者病程 5 年时行 DBS 治疗后出现冻结步态, 加用舍曲林治疗后症状改善; 6 例非帕金森病患者 (2 例 PFFG、1 例 FTD、1 例 VPDS、1 例药源性 PDS、1 例 PSP) 加用 SSRI 或 SNRI 药物治疗后冻结步态均改善

(1例PPFG加用度洛西汀治疗后改善, 1例PPFG加用氟西汀治疗后改善, 1例FTD加用西酞普兰治疗后改善, 1例VPDS加用舍曲林治疗后改善, 1例药源性PDS加用草酸艾司西酞普兰治疗后改善, 1例PSP加用帕罗西汀治疗1年内改善)。两组间SSRI或SNRI治疗有效率差异无统计学意义(Fisher确切概率法, $P=0.12$)。1例帕金森病患者药物治疗无效行DBS后冻结步态改善。1例PPFG患者使用抗精神药物和苯二氮草类(利培酮和阿普唑仑)治疗后冻结步态改善; 1例PPFG患者使用盐酸司来吉兰治疗后冻结步态改善; 1例原因未明PDS患者经各种药物治疗均无效, 冻结步态症状仍呈缓慢进行性加重。

3 讨论

本研究纳入的15例以冻结步态为主诉的PDS病例中帕金森病占40%, 稍低于Macht等^[13]报道的47%和Amboni等^[14]报道的54.3%, 可能与纳入标准、随访病程及研究对象等不同有关。Browner和Giladi^[15]报道冻结步态不仅发生在帕金森病, 亦可见于其他疾病, 如PSP、纯运动不能综合征、多系统萎缩、皮质基底节变性和VPDS等。本研究在随访2~6年过程中, 发生冻结步态的非帕金森病有PSP、PPFG、FTD、VPDS、药源性PDS及1例随访时间为4年的原因不明PDS, 提示以冻结步态为主诉的PDS的病因具有异质性。

本研究中, 初诊时帕金森病组和非帕金森病组患者的Hoehn-Yahr分级、UPDRS-II总分、UPDRS-III总分差异均无统计学意义, TUGT时间差异亦无统计学意义, 表明运动症状严重程度对病因的提示并无明显意义。然而, 帕金森病组冻结步态的病程长于非帕金森病组, 与Forsaa等^[16]在一项持续12年的基于人口学的帕金森病冻结步态的研究结果一致。Forsaa等^[16]研究表明, 在基线水平, 帕金森病患者冻结步态的发生率为27%, 随访8年时冻结步态发生率达到峰值(75%)。此外, 本研究随访的2例以冻结步态为主诉的PSP患者, 首诊时1例冻结步态病程为2年, 另1例冻结步态病程为3年, 由UPDRS评分结果可见其他症状的病程短于冻结步态, 与Osaki等^[17]研究发现冻结步态是PSP的早期临床特征一致。因此, 不明原因PDS患者出现冻结步态的早晚可能有助于

鉴别原发性帕金森病与其他继发性PDS。

本研究也比较了帕金森病组和非帕金森病组患者治疗后冻结步态症状的改善情况, 结果显示帕金森病中晚期出现的冻结步态在使用左旋多巴剂量调整治疗后改善, 其他原因导致的冻结步态左旋多巴治疗效果不确定。Suppa等^[18]报道左旋多巴可以明显改善中晚期帕金森病患者的冻结步态, 主要体现在减少冻结步态持续时间和改善步频、步长2个参数方面。

本研究中帕金森病组和非帕金森病组患者初诊时HAMD-17总分、HAMA总分差异均无统计学意义, 非帕金森病组SSRI或SNRI药物治疗有效率虽高于帕金森病组但差异无统计学意义($P=0.119$)。目前越来越多的证据表明, 焦虑、注意力和冻结步态之间存在着行为上的联系。Gilat等^[19]的研究提示额叶-纹状体-边缘系统功能紊乱加强了冻结步态和焦虑之间的联系。在静息状态时冻结步态不仅增加了纹状体-边缘系统的负荷, 同时也降低了大脑高级系统对低级系统自上而下的注意力的控制。因此, 在多任务情况下更容易发生冻结步态。另外, Morgante和Fasano^[20]报道SNRI对冻结步态有一定疗效。中枢神经系统在控制运动平衡环路中, 除了多巴胺参与外, 5-羟色胺、去甲肾上腺素、胆碱、 γ -氨基丁酸、谷氨酸等多种神经递质也参与其中。动物实验中5-羟色胺能神经元是最初刺激运动的神经元, 同时也参与运动的过程, 而5-羟色胺能通路在人冻结步态中作用机制仍不清楚^[1]。本研究结果显示, 虽然两组SSRI或SNRI治疗有效率差别较大, 非帕金森病组疗效显著, 但两组间差异无统计学意义, 可能与研究样本量小有关。

研究表明冻结步态是由运动、认知和情感因素之间复杂的相互作用引起的, 而不是纯粹的运动障碍现象。虽然本研究帕金森病组和非帕金森病组初诊时MMSE总分差异无统计学意义, 但Yao等^[21]研究提示冻结步态与帕金森病患者的认知功能受损有关, 进一步理解帕金森病患者认知功能障碍可为治疗冻结步态提供依据。本研究两组病例的认知水平差异无统计学意义, 可能与非帕金森病组的病因差异较大等混杂因素有关。

虽然DBS术与左旋多巴相比疗效差, 但是其在大多数帕金森病患者中可改善冻结步态症状, 尤其是在帕金森病“关”期^[22]。本研究中1例帕金森病

患者中晚期出现冻结步态,行DBS术后冻结步态改善。本研究中亦有1例帕金森病患者病程5年时行DBS术后出现冻结步态,加用舍曲林治疗后冻结步态改善,提示DBS手术可影响整个运动环路,亦可能增加新的运动症状,其病理机制需进一步研究。

冻结步态仍是未被完全了解的、难以治疗的,并严重影响患者的生活质量,其临床特征、发病机制、诊疗及预后还需进一步关注和研究。本研究样本量小,今后将开展多中心、大样本量临床研究进一步观察。

[参考文献]

- [1] NUTT J G, BLOEM B R, GILADI N, HALLETT M, HORAK F B, NIEUWBOER A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 734-744.
- [2] OKUMA Y. Freezing of gait and falls in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4: 255-260.
- [3] HUGHES A J, DANIEL S E, KILFORD L, LEES A J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 181-184.
- [4] LITVAN I, AGID Y, CALNE D, CAMPBELL G, DUBOIS B, DUVOISIN R C, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop[J]. *Neurology*, 1996, 47: 1-9.
- [5] FACTOR S A, JENNINGS D L, MOLHO E S, MAREK K L. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59: 1778-1783.
- [6] MCKHANN G M, ALBERT M S, GROSSMAN M, MILLER B, DICKSON D, TROJANOWSKI J Q; Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1803-1809.
- [7] ZIJLMANS J C, DANIEL S E, HUGHES A J, RÉVÉSZ T, LEES A J. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis[J]. *Mov Disord*, 2004, 19: 630-640.
- [8] MARTINEZ-MARTIN P, SKORVANEK M, ROJO-ABUIN J M, GREGOVA Z, STEBBINS G T, GOETZ C G; members of the QUALPD Study Group. Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS[J]. *Mov Disord*, 2018, 33: 651-652.
- [9] MANCINI M, PRIEST K C, NUTT J G, HORAK F B. Quantifying freezing of gait in Parkinson's disease during the instrumented timed up and go test[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 2012: 1198-1201.
- [10] HOOPS S, NAZEM S, SIDEROWF A D, DUDA J E, XIE S X, STERN M B, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 73: 1738-1745.
- [11] TORBEY E, PACHANA N A, DISSANAYAKA N N. Depression rating scales in Parkinson's disease: a critical review updating recent literature[J]. *J Affect Disord*, 2015, 184: 216-224.
- [12] KUMMER A, CARDOSO F, TEIXEIRA A L. Generalized anxiety disorder and the Hamilton Anxiety Rating Scale in Parkinson's disease[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68: 495-501.
- [13] MACHT M, KAUSSNER Y, MÖLLER J C, STIASNY-KOLSTER K, EGGERT K M, KRÜGER H P, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients[J]. *Mov Disord*, 2007, 22: 953-956.
- [14] AMBONI M, STOCCHI F, ABBRUZZESE G, MORGANTE L, ONOFRJ M, RUGGIERI S, et al; DEEP Study Group. Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: the DEEP FOG study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21: 644-649.
- [15] BROWNER N, GILADI N. What can we learn from freezing of gait in Parkinson's disease?[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, 10: 345-351.
- [16] FORSAA E B, LARSEN J P, WENTZEL-LARSEN T, ALVES G. A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21: 254-258.
- [17] OSAKI Y, MORITA Y, MIYAMOTO Y, FURUTA K, FURUYA H. Freezing of gait is an early clinical feature of progressive supranuclear palsy[J]. *Neurol Clin Neurosci*, 2017, 5: 86-90.
- [18] SUPPA A, KITA A, LEODORI G, ZAMPOGNA A, NICOLINI E, LORENZI P, et al. l-DOPA and freezing of gait in Parkinson's disease: objective assessment through a wearable wireless system[J/OL]. *Front Neurol*, 2017, 8: 406. doi: 10.3389/fneur.2017.00406.
- [19] GILAT M, EHGOETZ MARTENS K A, MIRANDA-DOMÍNGUEZ O, ARPAN I, SHINE J M, MANCINI M, et al. Dysfunctional limbic circuitry underlying freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2018, 374: 119-132.
- [20] MORGANTE F, FASANO A. Improvement with duloxetine in primary progressive freezing gait[J]. *Neurology*, 2010, 75: 2130-2132.
- [21] YAO Z, SHAO Y, HAN X. Freezing of gait is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 656: 126-130.
- [22] FERRAYE M U, DEBÛ B, FRAIX V, XIE-BRUSTOLIN J, CHABARDÈS S, KRACK P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2008, 70(16 Pt 2): 1431-1437.