doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.19.040

85 例多系统萎缩患者预后影响因素的分析 *

张 云 白 雅 管昭锐 郭 欣 刘学东△

（空军军医大学第一附属医院神经内科 陕西 西安 710032）

摘要 目的:探讨多系统萎缩(multiple system atrophy,MSA)患者预后的影响因素。**方法:**连续收集 2016 年 1 月到 2019 年 1 月空军军医大学第一附属医院神经内科住院及门诊收治的 85 名临床确诊 MSA 患者的临床资料,每隔 6 月对患者进行随访记录,直至需辅助行走时间,研究时限 3.5 年,筛选 10 个可能影响 MSA 独立行走的危险因素,应用 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素回归分析。**结果:**85 例 MSA 患者中,很可能 MSA38 例(44.7 %),可能 MSA47 例(55.3 %),以帕金森表现(MSA-P)43 例(50.6 %),以小脑性共济失调表现(MSA-C)42 例(49.4 %),男性 46 例(54.1 %),女性 39 例(45.9 %),起病年龄 54.7± 8.8 岁,首发运动症状 30 例(35.3 %),首发非运动症状 55 例(64.7 %)。起病至非运动症状合并运动症状中位时程 27.9(11.5, 40.5)月。截至本研究终止,28 例(32.9 %)患者独立行走,57 例(67.1 %)患者不能独立行走,起病至辅助行走中位时程 36.0(22.5, 54.0)月。Cox 比例风险回归模型显示起病年龄大(HR=1.041, 95 % CI 1.000-1.083, *P*=0.049)、H&Y 高分期(HR=2.015, 95 % CI 1.031-3.938,*P*=0.040)、起病至非运动症状合并运动症状短时程(HR=0.980, 95 % CI 0.967-0.993, *P*=0.003)是 MSA 患者发展至辅助行走状态的危险因素。**结论:**起病年龄大、H&Y 高分期、起病至非运动症状合并运动症状短时程是 MSA 患者辅助行走的不良预后因素。

关键词:多系统萎缩;辅助行走;预后;生存分析

中图分类号:R746.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)19-3772-04

Analysis of Prognostic Factors in 85 Patients with Multiple System Atrophy*

ZHANG Yun, BAI Ya, GUAN Zhao-rui, GUO Xin, LIU Xue-dong△

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relevant factors on the prognosis of patients with multiple system atrophy (MSA). **Methods:** The clinical data of 85 clinically diagnosed MSA patients admitted to the Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University was collected from January 2016 to January 2019. These MSA patients were followed up every 6 months until they needed aid to walk. The study time limit is 3.5 years. 10 factors that may affect independent walking of MSA patients were screened for survival analysis. These factors were studied by Cox proportional hazard regression model for univariate and multivariate regression analysis. **Results:** In this study, there were 38 cases of probable MSA patients (44.7 %), 47 cases (55.3 %) of possible MSA patients, 43 cases (50.6 %) with Parkinson's disease-like symptoms (MSA-P), 42 cases (49.4 %) with cerebellar syndrome (MSA-C). Among them, 46 patients (54.1 %) were male, 39 patients (45.9 %) were female, with onset age of 54.7 ± 8.8 years. 30 patients (35.3 %) suffered from the onset of motor symptoms, 55 patients (64.7 %) suffered from the onset of non-motor symptoms. The median time between onset of MSA and non-motor symptoms combined with motor symptoms was 27.9 (11.5, 40.5) months. As of the end of the study, 28 patients (32.9 %) were able to walk independently, and 57 patients (67.1 %) were unable to walk independently. The median time between onset of MSA and dependent ambulation was 36.0 (22.5, 54.0) months. The Cox proportional hazard regression model suggested an old age (HR=1.041, 95 % CI 1.000 to 1.083, *P*=0.049), H&Y high-stage (HR=2.015, 95 % CI 1.031 to 3.938, *P*=0.040), short duration from onset of MSA to non-motor symptoms combined with motor symptoms (HR=0.980, 95 % CI 0.967 to 0.993, *P*=0.003) were independent risky factors for predicting the development of MSA patients to dependent ambulation. **Conclusions:** The old age, H&Y high- stage, short duration from onset of MSA to non-motor symptoms combined with motor symptoms are prognostic risk factors for MSA patients.

Key words: Multiple system atrophy; Dependent Ambulation; Prognosis; Survival analysis

Chinese Library Classification (CLC): R746.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)19-3772-04

前言

多系统萎缩(multiple system atrophy,MSA)是一种散发性神经退行性疾病[1],其特征为自主神经衰竭、帕金森综合征、小

* 基金项目:国家重点研发计划项目、神经系统疾病专病队列研究(2017YFC0907700)

作者简介:张云(1977-),女,本科,副主任医师,主要研究方向:神经病学,电话:18092836912,E-mail:bbzydcc@163.com

△ 通讯作者:刘学东(1971-),男,博士,副教授,主要研究方向:神经病学,E-mail:dongxg0752@163.com,电话:029-84771055

(收稿日期:2019-07-01 接受日期:2019-07-25)

脑性共济失调、锥体束征的各种组合。目前,该病病因、病机仍然不清[2,3],以主要的运动特征分为两种临床亚型:帕金森综合征(MSA-P)和小脑性共济失调(MSA-C)。早期与帕金森病等鉴别困难[4],最终确诊需要病理学证据,临床诊断分为 " 很可能 MSA" 和 " 可能的 MSA"。该病尚无特异性治疗[5],患者发病后平均存活 6 至 10 年[6]。目前,MSA 的预后研究多来自国外,而国内的研究较少,样本量较小,部分为回顾性研究[7,8],且不同研究之间的结果尚存分歧[9]。为进一步探讨该病的预后影响因素,本研究前瞻性收集 85 例 MSA 患者的临床资料,采用生存分析方法探索了影响 MSA 患者预后的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2016 年 1 月 -2019 年 1 月在空军军医大学第一附属医院神经内科帕金森及运动障碍专病门诊及病房的 MSA 患者。入选标准:符合 2008 年 Gilman 等[10]提出的可能及很可能 MSA 诊断标准;排除标准:① 不愿配合随访;② 严重认知功能障碍;③ 既往因脑卒中或其他原因遗留肢体偏瘫或影响肢体活动者。家属对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经空军军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准同意执行。

1.2 研究方法

详细记录患者临床特征,包括:性别、起病年龄、分型、诊断分级、首发症状(运动、非运动)、入组时其他症状(喘鸣、睡眠呼吸暂停)、锥体束征、左旋多巴反应、起病至非运动症状合并运动症状时程、起病至辅助行走时程、起病至首诊时程及 Hoehn-Yahr(H&Y)。首发症状定义为:患者或家属提供最早出现的运动症状或非运动症状。起病至非运动症状合并运动症状时程:首发症状至同时出现运动症状和非运症状的时间,其中运动症状包括帕金森或小脑症状,非运动症候包括泌尿系统功能障碍、体位性低血压、性功能障碍。左旋多巴有反应定义:患者自觉或家属观察运动症状改善率或左旋多巴冲击试验改善率>30 %[11]。每 6 月进行门诊或电话随访,用代表日常生活活动能力(activities of daily living,ADL)的第 2 个里程碑事件[12],即辅助行走(使用手杖,助行器或同伴的手臂随时提供支撑)作为预后评估终点事件。为提高随访率,每位患者留 3 个联系电话。

1.3 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计学软件进行统计分析。计量资料进行正态性检验,符合正态分布用($\bar{x}\pm s$)的方式表示,采用 t 检验,不符合正态分布以中位数(P25,P75)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用 n (%)表示,采用 x^2 检验。应用 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素回归分析,协变量进入和剔除模型的检验水准分别为 0.05 和 0.10。P<0.05 代表有统计学意义的差异。

2 结果

2.1 MSA 患者的基线临床特征

本研究共纳入 85 例 MSA 患者,其中很可能 MSA38 例(44.7 %),可能 MSA47 例(55.3 %)。男性 46 例(54.1 %),女性 39 例 (45.9 %),起病年龄 54.7± 8.8 岁,MSA-P43 例 (50.6 %),MSA-C42 例(49.4 %)。首发运动症状 30 例(35.3 %),首发非运动症状 55 例(64.7 %),起病至非运动症状合并运动症状中位时程 27.9(11.5, 40.5)月。截止研究结束,2 例患者失访,可能与电话变更或不愿后续随访有关,作为删失数据纳入生存分析。28 例(32.9 %)独立行走,57 例(67.1 %)不能独立行走[47 例(55.3 %)需辅助行走,8 例(9.4 %)依赖轮椅,2 例(2.4 %)长期卧床]。起病至辅助行走中位时程 36.0(22.5, 54.0)月。见表 1。

表 1 85 例 MSA 患者的基线临床特征

Table 1 Baseline clinical features of 85 patients with MSA

Clinical features	Overall(n)	MSA-P(n)	MSA-C(n)	Test value	P value
Sub-type	85(100.0)	43(50.6)	42(49.4)		
Diagnostic certainty					
Possible	38(44.7)	21(48.8)	17(40.5)		
Probable	47(55.3)	22(51.2)	25(59.5)	0.601[1)]	0.438
Sex					
Male	46(54.1)	23(53.5)	23(54.8)		
Female	39(45.9)	20(46.5)	19(45.2)	0.014[1)]	0.906
Age at onset(years)	54.7± 8.8	56.0± 9.5	52.9± 6.4	1.771[2)]	0.080
Symptoms onset					
Motor	30(35.3)	15(34.9)	15(35.7)		
Non-motor	55(64.7)	28(65.1)	27(64.3)	0.006[1)]	0.936
Symptoms when Study entry					
Stridor	9(10.6)	3(7.0)	6(14.3)	1.199[1)]	0.679
Sleep apnea	15(17.6)	5(11.6)	10(23.8)	2.169[1)]	0.141
Pyramid	52(61.2)	27(62.8)	25(59.5)	1.095[1)]	0.757

Levodopa beneficial response					
Yes	31(36.5)	23(53.5)	8(19.0)		
No	54(63.5)	20(46.5)	34(81.0)	10.877[1)]	0.001[4)]
H&Y					
Stage1-2	33(38.8)	23(53.5)	10(23.8)		
Stage3-5	52(61.2)	20(46.5)	32(76.2)	7.880[1)]	0.005[4)]
Time from onset to appearance of concomitant non-motor and motor symptoms(months)	27.9(11.5,40.5)	18.0(11.3,40.5)	17.0(12.0,46.5)	0.411[3)]	0.681
Time from onset to dependent ambulation(months)	36.0(22.5,54.0)	36.5(24.0,64.5)	36.0(20.0,48.0)	0.585[3)]	0.559
Time from onset to the first clinical visit(months)	19.5(2.0,18.0)	12.0(2.0,24.0)	8.5(2.8,16.5)	0.557[3)]	0.577
Walk independently					
Yes	28(32.9)	15(34.9)	13(31.0)		
No	57(67.1)	28(65.1)	29(69.0)	0.149[1)]	0.700

注：1) x^2 值；2)t 值；3)U 值；4)P<0.05；H&Y：Hoehn-Yahr。

Note: 1) 2 value; 2) t value; 3) U value;4) P<0.05; H&Y: Hoehn-Yahr.

2.2 影响 MSA 患者预后的生存分析结果

根据既往国内外相关研究，将临床分型、性别、起病年龄、H&Y 分期、锥体束征、左旋多巴反应、首发非运动症状、起病至非运动症状合并运动症状时程、喘鸣、睡眠呼吸暂停 10 个变量纳入 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素分析。多因素分析结果显示：起病年龄大 (HR=1.041, 95 % CI 1.000-1.083, P=0.049)、H&Y 高分期 (HR=2.015, 95 % CI 1.031-3.938, P=0.040)、起病至非运动症状合并运动症状短时程(HR=0.980, 95 % CI 0.967-0.993, P=0.003) 是影响 MSA 患者发展至辅助行走的危险因素。见表 2。

表 2 85 例 MSA 患者 COX 单因素及多因素回归分析

Table 2 Single factor and multivariate regression analysis of COX in 85 patients with MSA

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	P value	HR (95.0 % CI)	P value	HR (95.0 % CI)
Sub-type	0.404	1.249(0.741-2.104)	0.149	1.653(0.835-3.272)
Sex	0.203	0.713(0.423-1.201)	0.757	.905(0.482-1.701)
Age at onset	0.004[1)]	1.044(1.014-1.075)	0.049[1)]	1.041(1.000-1.083)
H&Y	0.002[1)]	2.617(1.445-4.739)	0.040[1)]	2.015(1.031-3.938)
Pyramid	0.256	1.378(0.793-2.397)	0.171	1.519(0.835-2.764)
Levodopa beneficial response	0.876	0.958(0.558-1.643)	0.720	1.119(0.604-2.074)
Non-motor symptoms onset	0.451	0.803(0.455-1.419)	0.706	1.130(0.599-2.131)
Time from onset to appearance of concomitant non-motor and motor symptoms	0.001[1)]	0.980(0.969-0.992)	0.003[1)]	0.980(0.967-0.993)
Stridor	0.498	1.301(0.608-2.784)	0.596	1.270(0.524-3.079)
Sleep apnea	0.825	1.081(0.544-2.148)	0.737	.871(0.388-1.955)

Note: [1)]P<0.05; H&Y: Hoehn-Yahr.

3 讨论

MSA 是一种以帕金森综合征、小脑性共济失调、自主神经功能紊乱和锥体束功能障碍为特征的 α- 突触核蛋白病 [13]，较帕金森病更早出现行动能力受限[14]，包括失去独立行走能力、依赖轮椅和长期卧床。因此，探讨 MSA 患者预后的影响因素十分有必要。MSA 患者中超过 50 %以非运动症状起病[15]，可以出现在运动症状前数月至数年[16]。这些患者多首诊于泌尿外科、心内科等其他科室，导致患者长时间误诊。本研究首发非运动症状 55 例(64.7 %)，起病至非运动症状合并运动症状中位时程 27.9(11.5，40.5)月，起病至首诊中位时程 19.5(2.0, 18.0)月，均显示早期 MSA 诊断困难[17]。因此，关注早期的非运动症状特征有助早期 MSA 诊断。

有关 MSA 患者预后影响因素的研究较少，且结论不一致[18]，主要原因可能有以下几方面：① MSA 为罕见病，许多研究样本量较小，不同地域人群的临床分型有差异[6,19,20]，且部分为回顾性研究，要进行多中心大样本前瞻性研究较为困难；② MSA 表现复杂涉及多器官及系统，起病隐匿，多数以非运动症状起病，

不易被患者重视,误诊率高[21-23],导致起病时间不易确定;⓪ 最终确诊为病理诊断,临床缺乏特异的诊断方法,不同研究者对诊断标准的把握尺度不同; ⓪ 研究中筛选的预后影响因素不同,混杂因素较多影响研究结论。日本大型研究显示从发病到需要帮助行走、对轮椅的依赖、卧床不起状态及死亡的中位数间隔分别为 3 年、5 年、8 年和 9 年[12]。本研究时限为 3.5 年,28 例(32.9 %)独立行走,57 例(67.1 %)失去独立行走能力,起病至辅助行走中位时程 36.0(22.5, 54.0)月。多因素分析结果显示起病年龄大、H&Y 高分期、起病至非运动症状合并运动症状短时程是影响 MSA 患者发展至辅助行走的危险因素。

起病年龄对 MSA 预后影响的研究结论尚有分歧。Watanabe 等[12]对日本 208 例很可能 MSA 及 22 例病理确诊的 MSA 病例进行回顾性分析,平均发病年龄 55.4 岁,较大的起病年龄增加了 ADL 功能恶化和死亡的风险。Ben-Shlomo 等[24]对 433 例病理确诊的 MSA 病例进行 meta 分析, 平均起病年龄 54.2 岁, 起病年龄晚的 MSA 患者生存期短。然而,Low 等人 [25]对 175 例很可能 MSA 患者的北美前瞻性研究显示, 平均年龄为 63.4 岁,没有发现起病年龄与预后死亡相关。Tada 等[26]的研究也认为发病年龄与 MSA 预后无关。本研究平均起病年龄 54.7 岁,起病年龄大是影响 MSA 患者发展至辅助行走的危险因素。目前,起病年龄影响 MSA 预后的机制不明,有待病理学进一步研究。

大多数研究显示起病至非运动症状合并运动症状时程越短,MSA 预后越差。Watanabe 等人[12]表明 MSA 从初始症状到运动症状和自主神经功能障碍合并出现的中位时间为 2 年,起病后第 2、4 和 6 年出现运动症状和自主神经功能障碍合并症状的频率分别为 57.4 %、83.5 %和 96.5 %,起病至运动症状和自主神经功能障碍合并出现的时程越短,ADL 功能进展和死亡越快。王志伟[7]等对国内 123 例 MSA 患者进行回顾性研究,从起病到运动和自主功能障碍合并出现的时间越短, 特别是 <3 年时,进展为 ADL 各里程碑事件的速度越快。起病至非运动症状合并运动症状时程越短, 可能表明 α- 突触核蛋白的广泛积累范围越广泛,涉及器官系统损害越多[27,28]。本研究显示起病至非运动症状和运动症状合并出现的中位时程 27.9 月,起病至非运动症状和运动症状合并出现时间越短,患者发展至辅助行走越快。

H&Y 是反映运动症状累及范围和程度的重要标志之一,随着 MSA 的进展,H&Y 会逐渐恶化。Seppi 等人[29]的一项前瞻性研究显示 H&Y 恶化程度为每年 27.6 %。Krim 等[30]对法国 19 例可能 MSA 及 67 例很可能 MSA 患者进行回顾性研究,入组时 73.2 %的患者 H&Y 为 1 或 2 期,5 年后仅 12.8 %的患者 H&Y 为 1 或 2 期,83.7 %的患者≥ 3 期,高 H&Y 分期是 MSA 不良预后的危险因素。Wenning 等[31]对 100 例可能的 MSA 研究显示超过 50 %的患者起病 5 年内 H&Y≥ 4 期, 起病与辅助行走之间的平均时间为 3 年,低 H&Y 分期总病程更长。本研究时限为 3.5 年,61.2 %的患者 H&Y≥ 3 期,H&Y 高分期是影响 MSA 患者发展至辅助行走的危险因素。

还有一些因素可能是影响 MSA 进展和存活的风险因素,包括临床分型、锥体束征、性别、喘鸣、首发非运动症状、睡眠呼吸暂停[26],但结论上存在争议[12]。本研究仅提示起病年龄大、H&Y 高分期、起病至非运动症状合并运动症状短时程,是预测 MSA 患者病情进展的危险因素。由于样本来自单个三甲医院,且样本量少,下一步应进行大样本、前瞻性、多中心的队列研究,尽可能考虑到各方面因素,尤其要重视患者早期的非运动症状,才能得出客观可靠的结论。

参 考 文 献(References)

[1] Farooq S, Chelimsky T C. Clinical neurophysiology of multiple system atrophy[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 161: 423-428

[2] Jellinger K A. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy1[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3): 1141-1179

[3] Monzio C G, Di Fonzo A. Understanding the pathogenesis of multiple system atrophy: state of the art and future perspectives [J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1): 113

[4] Palma J A, Kaufmann H. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension [J]. Mov Disord Clin Pract, 2017, 4(3): 298-308

[5] Perez-Lloret S, Flabeau O, Fernagut P O, et al. Current Concepts in the Treatment of Multiple System Atrophy [J]. Mov Disord Clin Pract, 2015, 2(1): 6-16

[6] Fanciulli A, Wenning G K. Multiple-system atrophy[J]. N Engl J Med, 2015, 372(3): 249-263

[7] 王志伟, 吴兴华, 邱峰, 等. 影响多系统萎缩患者独立行走能力的因素分析[J].中华内科杂志, 2017, 56(2): 94-98

[8] 王博, 张朝东, 李昭. 多系统萎缩的临床特征与疾病进展的特点[J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(6): 407-410

[9] Cao B, Zhang L, Zou Y, et al. Survival analysis and prognostic nomogram model for multiple system atrophy [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 54: 68-73

[10] Gilman S, Wenning G K, Low P A, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy [J]. Neurology, 2008, 71 (9): 670-676

[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

[12] Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients [J]. Brain, 2002, 125(Pt 5): 1070-1083

[13] Valera E, Masliah E. The neuropathology of multiple system atrophy and its therapeutic implications[J]. Auton Neurosci, 2018, 211: 1-6

[14] Miki Y, Foti S C, Asi Y T, et al. Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: a clinicopathological study[J]. Brain, 2019

[15] McKay J H, Cheshire W P. First symptoms in multiple system atrophy[J]. Clin Auton Res, 2018, 28(2): 215-221

[16] Stemberger S, Scholz S W, Singleton A B, et al. Genetic players in multiple system atrophy: unfolding the nature of the beast [J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(10): 1924-1925

[17] Watanabe H, Riku Y, Hara K, et al. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis[J]. J Mov Disord, 2018, 11(3): 107-120

[18] 王志伟, 戚晓昆. 多系统萎缩的自然病史和预后相关因素研究进展[J].中华医学杂志, 2015, 95(21): 1710-1712

[19] Gatto E, Rodriguez-Violante M, Cosentino C, et al. Pan-American Consortium of Multiple System Atrophy (PANMSA). A Pan-American multicentre cohort study of multiple system atrophy [J]. J Parkinsons Dis, 2014, 4(4): 693-698

(下转第 3800 页)

dicting retention in the military, the workplace, school and marriage [J]. Frontiers in Psychology, 2014, 5(2): 125-135

[9] Kelly DR, Matthews MD, Bartone PT, et al. Grit and hardiness as predictors of performance among west cadets [J]. Military Psychology, 2014, 26(4): 327-342

[10] Duckworth AL, Quinn PD. Development and validation of the short grit scale (Grit-S) [J]. Journal of Personality Assessment, 2009, 91(2): 166-174

[11] Robertsonkraft C, Duckworth A L. True grit: trait level perseverance and passion for long-term goals predicts effectiveness and retention among novice teachers [J]. Teachers College Record, 2014, 116(3): 1-27

[12] Greenwald AG, Mcghee DE, Schwartz JLK. Measuring individual differences in implicit cognition: The implicit association test [J]. Journal of Personality and Social Psychology, 1998, 74(6): 1464-1480

[13] Greenwald AG, Banaji MR. Implicit social cognition: Attitudes, self-esteem, and stereotypes [J]. Psychological Review, 1995, 102(1): 4-27

[14] Wang S, Dai J, Li J, et al. Neuroanatomical correlates of grit: Growth mindset mediates the association between gray matter structure and trait grit in late adolescence [J]. Human Brain Mapping, 2018, 39(4): 1688-1699

[15] 蔡华俭. 内隐自尊效应及内隐自尊与外显自尊的关系 [J]. 心理学报, 2003, 35(6): 796-801

[16] 张琰, 王紫薇, 黄鹏, 等. 坚毅量表修订及其在军校大学生中的信效度检验[J].第二军医大学学报, 2017, 38(12): 1532-1536

[17] Li J G, Zhao Y J, Kong F, et al. Psychometric Assessment of the Short Grit among Chinese Adolescents [J]. Journal of Psychoeducational Assessment, 2016, 36(3): 291-296

[18] Greenwald AG, Nosek BA, Banaji MR. Understanding and using the Implicit Association Test: An improved scoring algorithm [J]. Journal of Personality and Social Psychology, 2003, 85(2): 197-216

[19] 赵仑. ERPs 实验教程[M]. 东南大学出版社, 2010

[20] Kutas M, Hillyard S. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity [J]. Science, 1980, 207(4427): 203-205

[21] Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: Finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP) [J]. Annual Review of Psychology, 2011, 62(1): 621-647

[22] Benjamin S, Moritz K, Thomas G. Coherence in general and personal semantic knowledge: functional differences of the posterior and centro-parietal N400 ERP component [J]. Experimental Brain Research, 2018, 236: 2649-2660

[23] Biswal B B. Resting state fMRI: A personal history [J]. NeuroImage, 2012, 62(2): 938-944

（上接第 3775 页）

[20] Ozawa T, Onodera O. Multiple system atrophy: clinicopathological characteristics in Japanese patients[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2017, 93(5): 251-258

[21] Kim J M, Jeong H J, Bae Y J, et al. Loss of substantia nigra hyperintensity on 7 Tesla MRI of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 26: 47-54

[22] Palma J, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy [J]. Autonomic Neuroscience Basic & Clinical, 2017: S587129094

[23] Koga S, Aoki N, Uitti R J, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients[J]. Neurology, 2015, 85(5): 404-412

[24] Ben-Shlomo Y, Wenning G K, Tison F, et al. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis [J]. Neurology, 1997, 48(2): 384-393

[25] Low P A, Reich S G, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(7): 710-719

[26] Tada M, Onodera O, Tada M, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy[J]. Arch Neurol, 2007, 64(2): 256-260

[27] Tu P H, Galvin J E, Baba M, et al. Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein[J]. Ann Neurol, 1998, 44(3): 415-422

[28] Dickson D W, Liu W, Hardy J, et al. Widespread alterations of alpha-synuclein in multiple system atrophy [J]. Am J Pathol, 1999, 155(4): 1241-1251

[29] Seppi K, Yekhlef F, Diem A, et al. Progression of parkinsonism in multiple system atrophy[J]. J Neurol, 2005, 252(1): 91-96

[30] Krim E, Yekhlef F, Chrysostome V, et al. Multiple system atrophy: prognostic factors in the "MSA-Aquitaine" cohort [J]. Rev Neurol (Paris), 2007, 163(1): 54-65

[31] Wenning G K, Ben S Y, Magalhaes M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases [J]. Brain, 1994, 117(Pt 4): 835-845