·综 述·

多系统萎缩的诊断和治疗的临床研究进展

周丽丽，王文昭*
（海军军医大学附属长征医院神经内科，上海 200003）

摘要：多系统萎缩（MSA）是一种中老年起病、进行性发展的神经系统变性疾病，其进展快、预后差。MSA 临床表现多样，主要为不典型的自主神经功能障碍和 /（或）睡眠障碍，以及运动症状。结合神经影像学、自主神经功能试验等检查有助于早期识别 MSA 与其他神经系统变性疾病。MSA 目前尚无特效疗法，适当的药物和理疗可改善患者的生活质量。本文综述 MSA 的临床诊断和治疗的相关临床研究。

关键词：多系统萎缩；诊断；治疗；临床研究
中图分类号：R742；R741.04；R741.05　**文献标志码：**A　**文章编号：**1672-9188（2018）07-0445-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.07.003

Clinical research progress in the diagnosis and treatment of multiple system atrophy

ZHOU Li-li, WANG Wen-Zhao*
(*Department of Neurology, Changzheng Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200003, China*)

Abstract: Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disease with onset and progressive development in the middle and old age, which has rapid progress and poor prognosis. MSA has various clinical manifestations, mainly atypical autonomic dysfunction or sleep disorders, and motor symptoms. Generally, the early identification of MSA and other neurodegenerative diseases can be performed through the combination of neuroimaging with autonomic nerve function tests. At present, the MSA has no specific treatment. However, some medication and physiotherapy can improve the life quality of patients. This article reviews the clinical diagnosis and treatment of MSA.

Key words: multiple system atrophy; diagnosis; treatment; clinical research

多系统萎缩（MSA）是一种中老年起病、进行性发展的神经系统变性疾病，其中以帕金森症状为主要表现并伴有自主神经功能障碍被归类为 MSA-P 型，以小脑性共济失调为主要表现并伴有自主神经功能障碍称为 MSA-C 型。MSA 的临床表现多样，只有 11% 患者的首发症状中包括自主神经功能障碍和运动症状，更多患者因早期单发自主神经功能障碍或运动症状而未得到明确诊断，且易被误诊为帕金森病（PD）或特发性晚发型小脑性共济失调（ILOCA）[1]。MSA 患者早期多出现尿频、尿潴留、性功能障碍、直立性低血压等自主神经功能异常，且这些患者多数伴有睡眠障碍的病史，并在数年后出现姿势异常、构音障碍、失平衡等运动症状。有研究报道，MSA 病情进展快，从运动症状开始出现到死亡病程约为 8 ～ 9 年 [2]。

国内外关于 MSA 流行病学的报道相对较少，既往研究报道 MSA 的患病率为（3.4 ～ 4.9）/10 万人 [3]。一项研究估测日本地区 MSA 的患病率高达 13/10 万人 [4]。截至目前，我国尚未有相关的 MSA 患者的流行病学数据报道。MSA 是一种致残性疾病，严重影

收稿日期：2018-03-29；**修回日期：**2018-05-29
作者简介：周丽丽，住院医师，研究方向：运动障碍性疾病、眩晕、脑血管病。
通信作者：王文昭，主任医师，副教授，研究方向：肌张力障碍，睡眠障碍，脑血管病。

响到患者的生活质量，早期识别，避免误诊，并及时给予对症治疗至关重要。目前 MSA 的临床诊断主要参考 2008 年 Gilman 等 [5] 提出的诊断标准。少突胶质细胞内 α- 突触核蛋白异常聚集形成的包涵体是确诊 MSA 的重要病理标志物。本文对 MSA 的临床诊断和治疗的相关临床研究作一综述。

1 临床诊断

1.1 临床症状

1.1.1 非运动症状

MSA 患者早期症状不典型。超过半数 MSA 患者病程早期即有泌尿系症状、性功能障碍、头晕、直立性低血压、出汗异常等自主神经功能障碍的表现 [6]。Ogawa 等 [7] 研究发现，排尿困难可见于 80% 的 MSA 患者，其中 74% 表现为夜尿增多，63% 为尿急，63% 尿失禁，8% 为尿潴留。男性患者的尿道症状常被误诊为前列腺增生。逼尿肌过度兴奋可以是 MSA 患者和 PD 患者早期共有的表现。排除膀胱或尿道、前列腺本身的病变，膀胱残余尿量大于 100 ml 的患者高度提示存在膀胱自主神经功能障碍，这些患者中 91.6% 可最终发展为 MSA[8]。

睡眠障碍如快动眼睡眠行为障碍 (RBD)、喘鸣也时常早于运动症状出现 [9]。此外，喘鸣是 MSA 患者最常见的睡眠相关呼吸障碍类型，且可能为病程早期的主要特点。少数患者可出现强哭强笑、构音障碍、声带麻痹等假性球麻痹症状。部分患者认知功能下降、表情淡漠、情绪低落 [10-11]。有 60% 的 MSA 患者可发展为抑郁状态 [12]。

1.1.2 运动症状

多数 MSA 患者因头晕、行走不稳严重到影响日常生活才被重视，而此时疾病往往已进入中晚期阶段，预后较差。对左旋多巴反应差常被认为是鉴别 PD 和 MSA-P 的一个重要特征 [13-14]。研究显示，30% ～ 70% 的 MSA-P 型患者早期服用左旋多巴可改善帕金森症状，然而长期应用并不能取得满意疗效，且经常演变为左旋多巴诱导的肢体运动障碍 [15-16]。

1.2 辅助检查

1.2.1 神经影像学

1.2.1.1 MRI

MSA 患者可出现壳核、脑桥、脑桥臂、小脑、延髓、中脑萎缩并伴有第四脑室的扩大，颅脑 MRI 平扫见小脑体积缩小，脑池及脑室扩大，壳核外侧缘、脑桥、小脑中脚 T_2 加权像上对称或不对称的高信号 [17-18]。脑桥“十字征”和壳核“裂隙征”是 MSA 相对特异的影像学表现，但往往在疾病后期出现。研究认为，早期出现脑桥“十字征”的 MSA 患者大多进展为 MSA-C 型，而以双侧壳核“裂隙征”为特征的 MSA 患者转归为 MSA-P 型 [19]。然而，脑桥“十字征”亦可见于脊髓小脑共济失调、脑膜癌、血管炎等疾病，而壳核“裂隙征”亦可发生于其他神经系统疾病。研究报道，7.0T MRI 可更清晰地区分脑干解剖结构，并有望为早期鉴别 MSA 提供帮助 [20]。

1.2.1.2 ^{18}F- 脱氧葡萄糖正电子发射型计算机断层显像 (^{18}F-FDG-PET)

颅脑 ^{18}F-FDG-PET 检查对早期识别 MSA 非常重要，其在区分 PD、MSA 及其亚型的敏感性及准确率较 MRI 平扫更高。研究发现，MSA 患者壳核区域多呈低代谢，而 PD 患者壳核代谢多正常或升高，其鉴别 MSA-P 型和 PD 的敏感性 (95%) 和特异性 (100%) 高 [18]。此外，MSA 患者下丘脑、脑干、皮层区域代谢也是降低的。因此，壳核、中脑、小脑低代谢是支持诊断 MSA-P 型的重要标准。然而，壳核区低代谢并非是 MSA-P 型的特异性表现。Eckert 等 [21] 发现，MSA-C 患者在运动症状出现 1 年后不仅有小脑半球和蚓部的低代谢表现，且可伴有壳核的低代谢摄取，但前者表现更为突出。借助 ^{18}F-FDG-PET 或 ^{123}I- 间碘苄胍 (^{123}I-MIBG) 心肌显像技术研究发现，PD 患者心脏交感神经节后纤维的摄取能力降低，而 MSA 患者主要是心脏交感神经节前纤维的病变，节后纤维相对完整，虽可伴有失神经支配现象，但摄取能力无改变 [22-23]。

1.2.1.3 单光子发射计算机断层成像术 (SPECT)

基底节病变的患者突触前多巴胺能代谢均有不

同程度的损害[24]。SPECT 可发现突触前黑质纹状体多巴胺能失神经改变。完善多巴胺神经影像学功能检测能早期鉴别有自主神经症状而运动症状不突出的 MSA 患者并对其分型。而对于鉴别 MSA-P 型患者和 PD 患者则需同时完善突触后多巴胺能检测。Brooks 等[18] 研究报道超过半数的 MSA 患者突触后 D_2/D_3 受体结合力下降，而 PD 患者多巴胺受体结合力正常。

1.2.1.4 基于体素的形态学测量（VBM）

VBM 可发现脑组织灰质密度或体积的改变。测量脑区域体积的变化对于诊断 MSA 患者具有较高的敏感性和特异性。Ghaemi 等[25] 研究发现，MSA-P 患者壳核的体积较 PD 患者及健康者明显下降（约 50%），中脑体积稍下降（9%）；而后两者纹状体的体积差异无统计学意义。Paviour 等[26] 对比研究发现 MSA-P 患者显著萎缩的脑区位于脑桥、小脑，进行性核上性麻痹（PSP）患者主要是中脑、小脑上脚的萎缩。Burk 等[27] 发现 MSA-C 型和伴小脑外特征的特发性小脑性共济失调均存在显著的小脑萎缩，而 MSA-C 患者同时伴有显著的脑干萎缩，为偶发性小脑性共济失调亚型的早期鉴别提供了形态学依据。伴有认知功能障碍的 MSA 患者也会有 VBM 改变。此外，研究发现 MSA-P 患者皮质萎缩不同于 MSA-C 型或脊髓小脑性共济失调，前者较局限于运动皮质区附近及岛叶，而后者皮质萎缩范围较广。然而，由于基于体素的统计分析较复杂，其临床应用受到限制。

1.2.1.5 其他

大量研究发现，与 PD 患者相比，MSA-P 型患者的壳核弥散度是增加的[28-29]。近几年来 DTI 也被用于识别 MSA 和 PD 神经纤维束的构造。波谱分析对于进一步认识 MSA 可能有一定的帮助，而对于鉴别 MSA-P 型和 PD 并没有明显特异性。

1.2.2 自主神经功能试验

神经系统变性疾病常常合并自主神经功能异常。研究显示，43% 的 MSA-P 型患者，54% 的 MSA-C 型患者首发症状为自主神经功能障碍[30]。一些自主神经功能检测对早期识别 MSA 具有重要意义。

1.2.2.1 心血管自主神经功能试验

MSA 患者压力感受器反射效应降低，直立位时去甲肾上腺、交感神经递质的释放受到抑制，血管收缩不充分引起血压下降，出现直立性低血压症状[31]。研究报道，超过半数 MSA 患者伴有直立性低血压表现[1]。站立 3 min 收缩压下降≥ 30 mmHg 和 /（或）舒张压下降≥ 15 mmHg 被界定为直立性低血压。MSA 患者直立性低血压的比例高于 PD 患者（70% 对 50%）[32]。除直立性低血压外，24 h 动态血压监测夜间血压可能会发现 MSA 患者仰卧位时血压偏高，这些表现较 PD 患者更为明显[33]。一项前瞻性研究显示，以直立性低血压为首发孤立症状的患者中有 6% 的患者 4 年内可进展为 MSA[34]。此外，另一项研究报道，以直立性低血压为首发症状并伴有不典型运动或非运动症状患者 5 年内可发展为 MSA[6]。

1.2.2.2 体温调节和发汗试验（TST）

TST 可同时检测神经节前和神经节后神经元的泌汗功能。定量泌汗运动神经轴突反射试验（QSART）可用于检测神经节后泌汗功能是否正常。Iodice 等[35] 研究发现，80% 的 MSA 患者出汗减少，且 45% 的 MSA 患者合并无汗症，其严重程度明显高于 PD 患者。曾有研究认为，MSA 患者主要表现为神经节前损伤，而 Coon 等[36] 研究发现，30% 的 MSA 患者可有 QSART 的异常。病理研究发现，MSA 患者的 α- 突触核蛋白可沉积于汗腺调节神经，且神经节前和神经节后均可累及[37]。

1.2.2.3 肛门括约肌肌电图

肛门括约肌肌电图能够反映骶髓 Onuf 核变性导致的排尿功能障碍，研究认为，所检肛门括约肌神经源性损害的诊断价值可能优于直立性低血压[38]。而对于鉴别 PD 和 MSA，超声膀胱残余尿监测比肛门括约肌肌电图检测更有价值[39]。

1.2.3 多导睡眠监测

几乎所有 MSA 患者在病程的不同阶段会出现 RBD[9]。利用多导睡眠监测仪可分析受试者睡眠障碍的类型及程度。有研究报道，MSA 患者的睡眠结构改变以睡眠时长减少、睡眠效率减低为主，各期睡眠比例变化不明显；MSA-P 患者的睡眠主观体验与运动症状相关，且较 MSA-C 患者更差[40]。

2 治疗措施

目前 MSA 的治疗主要是对症治疗，并尽可能改善患者的生活质量。

尽管对多巴胺反应差是 MSA-P 型患者的显著临床特征，但目前针对帕金森症状仍推荐选用多巴胺，应用统一的多系统萎缩评估量表（UMSARS）能够客观地评价患者在应用多巴胺治疗后临床症状的改善情况[41]。但是，突然撤药可能会导致运动症状恶化。康复理疗、平衡训练、言语功能锻炼可改善患者的肢体运动和构音障碍。此外，借助于拐杖、轮椅、助行器等会改善患者的生活质量并避免发生意外损伤。

泌尿生殖功能受限可严重影响 MSA 患者的生活质量。个别研究提出，肉毒素注射逼尿肌可改善尿失禁，该结果尚需更多研究佐证[42]。夜尿增多的 MSA 患者可考虑试用鼻内喷雾醋酸去氨酸加压素[43]。排尿困难者可辅助导尿或膀胱造瘘引流尿液，早期应用 α 受体阻断剂哌唑嗪亦可能会减少尿潴留。研究认为，枸橼酸西地那非能够抑制海绵体内分解环磷酸鸟苷的 5- 磷酸二酯酶从而增强一氧化氮的释放，改善勃起功能障碍，但需要同时注意防治直立性低血压[44]。

合并直立性低血压的 MSA 患者建议高钠饮食、多饮水，避免湿热环境，可辅助医用弹力袜和腰束带增加心脑血供。短期应用去甲肾上腺素前体可能改善直立性低血压相关头晕、肢体力弱等表现，但长期疗效尚未被证实[45]。PD 患者应用氟氢可的松后直立性低血压症状可改善，但对于 MSA 患者的疗效尚未有相关研究报道。

氯硝西泮是治疗 RBD 的一线临床药物。二线药物包括褪黑素、加巴喷丁、普瑞巴林等[46]。伴有喘鸣的 MSA 患者采用无创性呼吸道正压通气多能显著改善氧饱和度，减少夜间致死率。病程后期 MSA 患者生活自理能力多下降，多数患者合并焦虑抑郁状态，适当的抗焦虑或抗抑郁药可一定程度减缓病情。

3 总结

MSA 进展快、预后差。病程早期主要为不典型的自主神经功能障碍和 /（或）睡眠障碍，运动症状的出现对于 MSA 分型有帮助，结合颅脑 MRI、PET、肛门括约肌肌电图、卧立位血压等检查有助于早期识别 MSA 与其他神经系统变性疾病。MSA 目前尚无特效疗法，适当的药物和理疗可改善患者的生活质量。

参考文献：

[1] Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, *et al*. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy[J]. Brain, 2015, 138(Pt 12): 3623-3631.

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

[3] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: across-sectional study[J]. Lancet, 1999, 354 (9192): 1771-1775.

[4] Osaki Y, Morita Y, Kuwahara T, *et al*. Prevalence of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes in a rural Japanese district[J]. Acta Neurol Scand, 2011, 124(3): 182-187.

[5] Gilman S, Wenning GK, Low PA, *et al*. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. Neurolology, 2008, 71(9): 670-676.

[6] Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, *et al*. Natural history of pure autonomic failure: a United States prospective cohort[J]. Ann Neurol, 2017, 81(2): 287-297.

[7] Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, *et al*. Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(2): 79-89.

[8] Hahn K, Ebersbach G. Sonographic assessment of urinary retention in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's

disease[J]. Mov Disord Soc, 2005, 20(11): 1499-1502.

[9] Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, *et al.* Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis[J]. Clin Auton Res, 2015, 25(1): 69-75.

[10] Stankovic I, Krismer F, Jesic A, *et al*. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) study group[J]. Mov Disord, 2014, 29(7): 857-867.

[11] Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA. Reply to "pure autonomic failure vs. manifest CNS synucleinopathy: relevance of stridor and autonomic biomarkers"[J]. Ann Neurol, 2017, 81(6): 910-911.

[12] Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, *et al*. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2010, 25(8): 1077-1081.

[13] Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, *et al*. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease[J]. Arch Neurol, 1995, 52(3): 294-298.

[14] Kollensperger M, Geser F, Seppi K, *et al*. Red flags for multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2008, 23(8): 1093-1099.

[15] Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, *et al*. Dystonia in multiple system atrophy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(3): 300-303.

[16] Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, *et al*. The dopaminergic response in multiple system atrophy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55(11): 1009-1013.

[17] Seppi K, Schocke MF, Wenning GK, *et al*. How to diagnose MSA early: the role of magnetic resonance imaging[J]. J Neural Trans (Vienna), 2005, 112(12): 1625-1634.

[18] Brooks DJ, Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2009, 24 (7): 949-964.

[19] Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, *et al*. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy- when do the findings appear, and what is the course?[J]. J Neurol, 2002, 249(7): 847-854.

[20] Kim JM, Jeong HJ, Bae YJ, *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.

[21] Eckert T, Barnes A, Dhawan V, *et al*. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders[J]. Neuroimage, 2005, 26(3): 912-921.

[22] Goldstein DS. Sympathetic neuroimaging[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 117: 365-370.

[23] Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, *et al*. Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2010, 25(11): 1744-1747.

[24] Arbizu J, Luquin MR, Abella J, *et al*. Functional neuroimaging in the diagnosis of patients with Parkinsonism: update and recommendations for clinical use[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2014, 33(4): 215-226.

[25] Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, *et al*. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73(5): 517-523.

[26] Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, *et al*. Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations[J]. Mov Disord, 2006, 21(7): 989-996.

[27] Burk K, Globas C, Wahl T, *et al*. MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia[J]. Brain, 2004, 127(1): 175-181.

[28] Pellecchia MT, Barone P, Mollica C, *et al*. Diffusion-weighted imaging in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes[J]. Mov Disord, 2009, 24(5): 689-696.

[29] Barbagallo G, Sierra-Pena M, Nemmi F, *et al*. Multimodal MRI assessment of nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease[J]. Mov Disord, 2016, 31(3): 325-334.

[30] Roncevic D, Palma JA, Martinez J, *et al*. Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival[J]. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121(5): 507-512.

[31] Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy[J]. Auton Neurosci, 2018, 211: 15-25.

[32] Baschieri F, Calandra-Buonaura G, Doria A, *et al*. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(5): 477-482.

[33] Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, *et al*. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and heart rate profiles in diagnosing orthostatic hypotension in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(1): 90-97.

[34] Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, *et al*. Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei[J]. J Neruol, 2017, 264(11): 2249-2257.

[35] Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, *et al*. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(4): 453-459.

[36] Coon EA, Fealey RD, Sletten DM, *et al*. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre- and postganglionic sudomotor dysfunction[J]. Mov Disord, 2017, 32(3): 397-404.

[37] Provitera V, Nolano M, Caporaso G, *et al*. Postganglionic sudomotor denervation in patients with multiple system atrophy[J]. Neurology, 2014, 82(24): 2223-2229.

[38] Paviour DC, Williams D, Fowler CJ, *et al*. Is sphincter electromyography a helpful investigation in the diagnosis of multiple system atrophy? A retrospective study with pathological diagnosis[J]. Mov Disord, 2005, 20(11): 1425-1430.

[39] Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, *et al*. The utility of post-void residual volume versus sphincter electromyography to distinguish between multiple system atrophy and Parkinson's disease[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169405-e0169405.

[40] 赵馨, 张玉虎, 冯淑君, 等. 多系统萎缩患者的主客观睡眠障碍[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 294-298.

[41] Wenning GK, Tison F, Seppi K, *et al*. Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS)[J]. Mov Disord, 2004, 19(12): 1391-1402.

[42] Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, *et al*. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. J Urol, 2009, 182(4): 1453-1457.

[43] Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, *et al*. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria[J]. Clin Auton Res, 2009, 13(2): 106-108.

[44] Wenning GK, Geser F, Krismer F, *et al*. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(3): 264-274.

[45] Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A, *et al*. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension[J]. Circulation, 2003, 108(6): 724-728.

[46] St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies[J]. Mov Disord, 2017, 32(5): 645-658.

（责任编辑：赵绪韬）

