

·临床研究·

## 中国南方地区亨廷顿患者不同运动分型的临床特征

林丽山<sup>1</sup>, 苏凤娟<sup>1</sup>, 吴腾腾<sup>2</sup>, 曾译萱<sup>3</sup>, 尤桦菁<sup>1</sup>, 陈定邦<sup>1</sup>, 李洵桦<sup>1</sup>, 裴中<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院神经科, 广东 广州 510080; 2. 复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032;

3. 深圳市第二人民医院神经内科, 广东 深圳 518035)

**摘要:**【目的】探讨中国南方地区亨廷顿病患者不同运动分型的临床特征, 便于个体化精准治疗。【方法】纳入自2014年3月至2021年5月在中国亨廷顿病协作网广州中心登记的亨廷顿病患者58例, 利用亨廷顿舞蹈症整体评估量表对患者进行运动分型, 精神状态、认知功能以及全面生活能力测试, 最后利用Kruskal-Wallis  $H$  检验方法对不同分型患者各组临床特征进行分析。【结果】中国南方地区亨廷顿患者运动分型以混合型为主, 共42例, 占比72.41%。不同分型临床特征不同, 运动机能减退-僵硬为主型患者全面生活能力低于舞蹈症状为主型患者[8.00 (4.00 ~ 11.00) vs 13.00 (11.00 ~ 13.00);  $P=0.037$ ]。【结论】中国南方地区亨廷顿患者运动症状复杂。精准的运动分型, 对药物治疗与预后评估有一定的意义。

**关键词:** 亨廷顿病; 运动分型; 药物治疗; 预后评估

中图分类号: R441 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2021)06-0944-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0618

## Clinical Characteristics of Different Motor Phenotypes in Patients with Huntington's Disease in Southern China

LIN Li-shan<sup>1</sup>, SU Feng-juan<sup>1</sup>, WU Teng-teng<sup>2</sup>, ZENG Yi-xuan<sup>3</sup>, YOU Hua-jing<sup>1</sup>,CHEN Ding-bang<sup>1</sup>, LI Xun-hua<sup>1</sup>, PEI Zhong<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Neurology, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Neurology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China)

Correspondence to: PEI Zhong; E-mail: peizhong@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:** 【Objective】 To explore clinical characteristics of different motor phenotypes in patients with Huntington's disease in southern China for individualized precise treatment. 【Method】 A total of 58 Huntington's disease (HD) patients were enrolled from Guangzhou Center of Chinese Huntington's Disease Network (CHDN) from March 2014 to May 2021. United Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) was used to assess patients' motor function, mental state, cognition and total functional capacity (TFC). The differences of clinical characteristics among different motor phenotypes were analyzed by Kruskal-Wallis test. 【Results】 In southern China, HD patients showed a predominant mixed-motor phenotype, with 72.41% (42/58) of all cases. The clinical characteristics among different motor phenotypes were different, and the TFC score in hypokinetic-rigidity phenotype was lower than that in choreatic motor phenotype [8.00 (4.00 ~ 11.00) vs 13.00 (11.00 ~ 13.00),  $P=0.037$ ]. 【Conclusion】 The symptoms of movement disorders in HD patients in southern China are complex. The precise classification of motor phenotype is helpful for the treatment and prognosis of HD.

**Key words:** Huntington's disease; motor phenotype; treatment; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(6): 944-949]

收稿日期: 2021-07-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFA0105104); 广州市民生科技攻关计划项目(201803010092)

作者简介: 林丽山, 学士, 硕士生, 研究方向: 神经退行性疾病的临床与基础研究, E-mail: linlsh6@mail2.sysu.edu.cn; 苏凤娟, 共同第一作者, 学士, 护理师, 研究方向: 神经退行性疾病的临床研究, E-mail: jisufengjuan@163.com; 裴中, 通信作者, 博士, 研究员, 研究方向: 神经退行性疾病的临床与基础研究, E-mail: peizhong@mail.sysu.edu.cn

亨廷顿病(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病,发病率极低,亚洲人群中发病率约为百万分之五<sup>[1]</sup>。目前,亨廷顿病的临床诊治仍然面临着巨大的难题。首先,HD临床表现复杂多样,可表现为运动、认知以及精神行为损害。运动症状除了特征性的舞蹈样动作外,可能同时伴随着僵硬、肌张力障碍等各种表现<sup>[2]</sup>。其次,亨廷顿病的药物治疗非常局限。全球范围内仅有丁苯那嗪与氘丁苯那嗪两种药物具有适应症<sup>[3-5]</sup>,而丁苯那嗪尚未在中国上市。最后,亨廷顿病是慢性进展性疾病,然而对其疾病进展和预后评估依旧相当困难。为了解决这些问题,近年来,欧美学者尝试运用亨廷顿舞蹈症整体评估量表(United Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS)<sup>[6]</sup>,对亨廷顿病患者进行了运动分型,主要分为舞蹈症状为主型,运动机能减退-僵硬为主型以及介于两者之间的混合型<sup>[6]</sup>。目前尚未有研究报道对亚洲人群HD患者进行临床分型。我们将依托于中国亨廷顿舞蹈病协作网(Chinese Huntington's Disease Network, CHDN),首次尝试对中国南方地区的HD患者进行临床分型,探讨不同分型之间的临床特征,并与国外大型队列研究进行比较,为个体化精准治疗提供必要的依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

连续选取自2014年3月至2021年5月在中国亨廷顿病协作网广州中心登记的HD患者90例。入组标准:①符合亨廷顿病的诊断标准<sup>[5]</sup>,*Htt*基因检测多态性三核苷酸(cytosine-adenine-guanine, CAG)拷贝数 $\geq 36$ 次;②UHDRS中总运动评分 $> 5$ 分;③诊断置信度为4(具有明显的亨廷顿舞蹈症运动症状)。排除标准:①基线的人口学资料不完整;②合并帕金森病、多系统萎缩等其他肌张力障碍疾病。其中,符合入组标准的60例,排除2例基线资料不完整的患者,最终入组58例。

### 1.2 研究方法

本研究为回顾性研究,已通过中山大学附属第一医院伦理委员会审批。所有试验参与者均已提供手写的知情同意书。

### 1.3 研究变量

本研究指标包括UHDRS的运动评分,功能评

分(total functional capacity, TFC),认知评分,简易精神问题行为评估量表评分。人口学信息包括性别,年龄。临床特征包括起病年龄,病程,基因检测结果,疾病负担指数(即CAG年龄产物(CAG-Age Product, CAP),其算法为 $CAP = [(CAG) n - 33.66] \times age$ ,其中 $n$ 代表CAG拷贝次数<sup>[7]</sup>等。

1.3.1 亨廷顿患者运动分型 利用UHDRS的运动评分量表,我们将患者分为舞蹈症状为主型,运动机能减退-僵硬为主型以及介于两者之间的混合型。其中,舞蹈症状评分项目包括面部、舌-口-颊、躯干以及四肢七个部位的舞蹈动作,每个部位根据动作从少到多,评为0~4分,共28分。僵硬评分包括对指运动(左右),翻掌试验(左右),手臂强直(左右),运动迟缓等7个项目,共28分。当个体的舞蹈症状评分和僵硬评分相差至少4分时,可评定为对应的运动分型。差值在4分以内,则评定为混合型<sup>[8]</sup>。

1.3.2 精神行为症状评分 应用简易亨廷顿问题行为量表(Problem Behaviors Assessment for HD-short version, PBAs),我们将每个项目的严重程度(0~4)与发生频次(0~4)求积,得到一个评分,当分数 $> 2$ 分,代表患者有此类精神行为异常<sup>[9]</sup>。我们将亨廷顿病患者的精神行为分为5大类:①抑郁:包括抑郁情绪,自杀观念,焦虑3个项目,共48分;②易激惹/攻击性行为:包括易激惹,发怒或攻击性行为2个项目,共32分;③淡漠:16分;④强迫观念与行为:包括刻板思维或行为,强迫障碍2个项目,共32分;⑤精神分裂:包括幻觉,妄想或偏执行为2个项目,共32分。

1.3.3 认知评分 简易精神状态评价量表(mini mental state examination, MMSE)用于评估患者整体的认知功能。此外,我们重点关注HD的3个认知域:①执行功能:利用字母连线测试(Trail B Test)所用时间以及Stroop干扰测试(Stroop Interference Test, SIT)中总正确数来表示;②处理速度和工作记忆:利用数字符号转化测试(Symbol Digit Modality Test, SDMT)中总正确数以及数字连线测试(Trail A Test)所用总时间来表示;③语言能力:利用分类流畅性测试(Category Fluency Test)总正确数来表示。

### 1.4 统计学

统计学分析软件为SPSS 25.0。对于服从正态分布的指标,统计描述用 $\bar{x} \pm s$ 的形式,组间对比的

统计学检验用参数检验的方法,三组间对比用方差分析辅以最小显著性差异法进行两两比较;对于不服从正态分布的指标,统计描述用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 的形式,三组间对比的统计学检验用非参数检验的Kruskal Wallis  $H$ 检验方法, $H$ 检验差异有统计学意义时,两两比较采用 Bonferroni 法。定性资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

本研究共纳入了 58 例成年 HD 患者,其中男性 37 例,女性 21 例,起病年龄从 17~62 岁不等,平均病程为 5 年。患者的 HTT 基因检测 CAG 拷贝数从 40~58 次不等,患者的全面生活能力评分平均为 8.8 分,提示本次研究纳入的患者大部分为早期患者,整体功能状态较好(表 1)。

表 1 中国南方亨廷顿患者临床特征描述  
Table 1 Clinical characteristics of Huntington's disease patients in southern China

Demographics and clinical characteristics	$M(P_{25} \sim P_{75})$
Age	40.5 (36.0 ~ 52.3)
Age of onset	39.5 (32.0 ~ 45.0)
CAG repeat	45.0 (43.8 ~ 49.0)
TMS	49.0 (33.8 ~ 67.3)
Chorea score	12.0 (8.0 ~ 16.0)
Rigid score	11.0 (8.0 ~ 16.0)
CAP	515.0 (470.6 ~ 556.8)
Disease duration	4.0 (2.0 ~ 7.8)
TFC	9.0 (5.0 ~ 12.0)

TMS: total motor score; CAP: CAG age product; TFC: Total functional capacity.

### 2.2 亨廷顿病患者运动分型以及不同分型临床特征比较

基于 UHDRS 的运动评估,我们将 58 例 HD 患者分为 3 型,其中舞蹈症状为主型 9 例,运动机能减退-僵硬为主型 7 例,混合型 42 例。临床分型以混合型为主,占比 72.41%。

不同运动分型,患者临床特征也不相同。舞蹈

症状为主型相较于其他两型而言,全面生活能力评分增高,差异有统计学意义( $P=0.009$ )。运动机能减退-僵硬为主型患者发病年龄有低于舞蹈症状为主型的趋势;运动机能减退-僵硬为主型患者的总运动评分有高于其他两型的趋势( $P=0.142$ ;表 2)。

精神行为方面,运动机能减退-僵硬为主型的患者易激惹攻击性行为评分有高于舞蹈症状为主型的趋势(表 2),但差异尚未有统计学意义( $P=0.693$ )。

认知方面,运动机能减退-僵硬为主型的患者 MMSE 得分,分类流畅性正确数,SDMT 正确数有低于舞蹈症状为主型的趋势,运动机能减退-僵硬为主型的患者数字连线测试、字母连线测试所用时间有长于舞蹈症状为主型的趋势,但差异尚未有统计学意义( $P > 0.05$ ;表 2)。

### 2.3 亨廷顿病患者不同运动分型生活能力比较

2.2 部分的统计结果提示,三种运动分型的 TFC 差异具有统计学意义( $H=9.391, P=0.009$ )。我们进一步对这三种运动分型的 TFC 进行了两两比较,发现舞蹈症状为主型的 TFC [13.00 (11.00 ~ 13.00)] 分别高于运动机能减退-僵硬为主型 [8.00 (4.00 ~ 11.00)] 和混合型 [8.00 (5.00 ~ 12.00)], 差异均有统计学意义( $P=0.037, P=0.011$ )。运动机能减退-僵硬为主型的 TFC 和混合型的 TFC 相比没有统计学差异(图 1)。

## 3 讨论

通过本研究,我们发现:①中国南方的亨廷顿患者临床表现复杂多样,舞蹈动作与僵硬症状并存,临床分型以混合型为主。②不同运动分型,疾病严重程度不同。其中,僵硬为主型患者运动、认知、精神行为、整体功能损害均较严重。

亨廷顿病症状复杂多样。本研究 and 国外研究均表明,患者的临床分型以混合型为主,并且,无论归属于何种运动分型,几乎所有患者都是舞蹈样动作和僵硬症状并存<sup>[8-10]</sup>。从本研究也可以看到,在中国南方亨廷顿病患者中,运动机能减退-僵硬为主型的患者全面生活能力较低,其起病年龄较早,总运动评分较高。精神行为方面,运动机能减退-僵硬为主型的患者易激惹情况较严重,其全面认知能力以及执行功能、处理速度、语言能力等不同认知域的认知能力也较差,这与大型队列 Enroll-HD

表2 中国南方亨廷顿患者不同运动分型临床特征比较

Table 2 Clinical characteristics of HD patients with different motor phenotypes in southern China [M (P<sub>25</sub> ~ P<sub>75</sub>)]

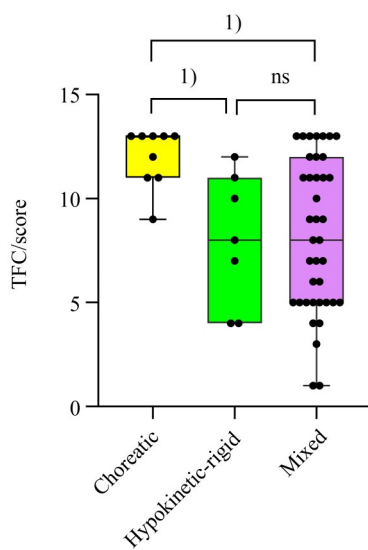
	Choreatic	Hypokinetic-rigid	Mixed	H	P
N	9	7	42		
Age	42.00 (36.00~60.00)	40.00 (37.00~59.00)	41.50 (36.00~51.25)	0.642	0.726
Age of onset	40.50 (31.50~58.50)	36.50 (33.25~51.25)	40.00 (32.00~44.25)	0.809	0.667
CAG repeat	47.00 (42.50~48.50)	45.00 (43.00~46.00)	45.00 (43.75~49.00)	0.264	0.876
TFC	13.00 (11.00~13.00)	8.00 (4.00~11.00)	8.00 (5.00~12.00)	9.391	0.009
TMS	46.00 (31.50~49.50)	60.00 (47.00~85.00)	49.50 (33.75~68.25)	3.909	0.142
Chorea score	14.00 (12.50~18.00)	9.00 (7.00~13.00)	12.00 (8.00~16.25)	3.840	0.147
Rigid score	7.00 (6.00~10.50)	17.00 (16.00~21.00)	11.00 (8.75~14.25)	12.459	0.002
Disease duration	4.00 (1.25~9.00)	6.00 (2.50~9.00)	4.00 (2.00~7.25)	0.327	0.849
CAP	543.16 (497.24~594.84)	492.06 (419.58~551.06)	514.97 (470.61~555.59)	1.849	0.397
Neuropsychiatric clusters					
Depression	2.00 (0.00~7.50)	3.00 (2.00~6.00)	1.00 (0.00~5.25)	2.210	0.331
Apathy	2.00 (0.00~6.00)	0.00 (0.00~1.00)	0.00 (0.00~1.00)	4.463	0.107
Irritability/Aggression	2.00 (0.00~11.50)	4.00 (0.00~18.00)	1.00 (0.00~7.25)	0.733	0.693
Obsessive-compulsive behaviors	8.00 (1.00~10.00)	1.00 (0.00~10.00)	0.00 (0.00~4.00)	4.327	0.115
Psychosis	0.00 (0.00~0.00)	0.00 (0.00~0.00)	0.00 (0.00~0.00)	1.437	0.487
Neuropsychological performance					
MMSE	27.50 (22.50~28.00)	19.50 (13.00~28.25)	23.50 (18.00~26.00)	3.833	0.147
SIT	25.00 (0.00~37.00)	2.00 (0.75~31.50)	11.50 (6.00~18.50)	1.775	0.412
SDMT	32.50 (5.25~40.00)	0.50 (0.00~18.00)	19.00 (9.50~26.50)	4.508	0.105
Category fluency test	10.00 (7.00~15.50)	5.00 (3.00~14.50)	8.00 (6.50~11.50)	1.533	0.465
Trail A test	79.50 (35.25~177.75)	171.00 (71.75~240.00)	108.00 (68.00~187.00)	1.806	0.405
Trail B test	125.00 (48.00~240.00)	240.00 (200.50~240.00)	240.00 (162.00~240.00)	2.941	0.230

TFC: total functional capacity; TMS: total motor score; Neuropsychiatric Clusters: assessment according to Problem Behaviors Assessment for HD-short version; MMSE: Mini Mental State Examination; SIT: Stroop Interference Test; SDMT: Symbol Digit Modality Test.

研究结果是相一致的<sup>[8-11]</sup>。因此,对不同患者进行运动分型,对指导精神与认知行为干预有着一定的指导意义。但是,与国外研究不同的是,本研究中发现僵硬为主型的HD患者CAG拷贝数与疾病负担指数均低于其他两型,其可能的原因是本研究中,运动机能减退-僵硬为主型的HD患者就诊年龄明显早于舞蹈症状为主型患者,患者尚处于疾病较早期。另一方面是本研究样本量较小,需要在后续的研究中进一步补充样本量加以证实。

亨廷顿病的治疗依旧十分困难,修饰药物治疗目前尚处于临床试验阶段,对症治疗方面,国内药物中,目前仅有氘丁苯那嗪一种药物具有HD治疗

的适应症,其余都是依据疾病临床表现的病理机制,合理选择超适应症药物。虽然HD致病机制尚未完全明确,但其与体内多巴胺(dopamine, DA)相关为大家所公认<sup>[12]</sup>。HD患者大多数为混合型,舞蹈样动作与僵硬症状并存。根据2011年中华医学会亨廷顿病诊断与治疗指南,临床上主要依据患者疾病分期,根据相应症状选择合适的药物<sup>[5]</sup>。舞蹈症状为主时,脑内DA含量相对增高,最新欧洲国际指南首先推荐丁苯那嗪作为一线治疗药物<sup>[3]</sup>;僵硬症状为主时,脑内DA含量相对降低,指南推荐常用苯二氮卓类药物。因此,根据患者不同临床表现,对其进行运动分型,对用药选择有着一定的指导意义。



Statistic graph shows difference of TFC among different motor phenotypes. Patients of choreatic group ( $n=9$ ) have higher TFC than hypokinetic-rigid ( $n=7$ ) or mixed group ( $n=42$ ),  $P<0.05$ . There is no difference between hypokinetic-rigid group and mixed group. TFC: total functional score. 1) Represents  $P<0.05$ ; ns represents  $P\geq 0.05$ .

图1 中国南方亨廷顿患者不同运动分型全面生活能力比较  
Fig. 1 Comparison of Total Functional Capacity among HD patients with different motor phenotypes in Southern China

亨廷顿病的疾病进展和预后评估仍是一大难题。目前HD临床试验在纳入受试者时,基本上都以TFC和CAP为两个最重要的指标。反义寡核苷酸药物IONIS-HTTRx,单胺囊泡转运体2抑制剂氘丁苯那嗪,线粒体膜稳定剂Latrepirdine,腺病毒药物AMT-130<sup>[4, 13-15]</sup>等药物的临床试验的入组标准,均纳入了这两个指标。然而,这两个指标具有一定

的局限性。已有研究报道,不同运动分型疾病进展速度不同<sup>[16]</sup>。此外欧洲TRACK--HD大型队列对症状前和早期的HD患者进行了为期36个月的随访评估,发现除了CAP可以预测患者疾病进展外,尾状核、壳核体积,运动评分,认知评分等都对疾病的进展有一定的预后评估价值<sup>[17]</sup>。因此,在TFC和CAP基础上,结合其他指标进行更准确的临床分组,有助于判断疾病进展和预后评估。

精准治疗是运动障碍疾病的一大探索方向。帕金森病作为一种症状复杂多变的慢性进展性运动障碍疾病,根据症状进行分型和治疗由来已久。依据临床表现不同,可以分为震颤型,僵硬型和混合型<sup>[18]</sup>,临床分型不同,疾病进展和预后也不一样,研究表明,僵硬型患者相较于震颤型患者,疾病进展更快,致残性更高<sup>[18]</sup>。HD同样作为一种运动障碍疾病,依据症状分型,也有利于精准治疗。

本研究仍有许多不足之处。首先,本研究选取的是中国南方地区的亨廷顿病患者,样本数较少,因此推广本研究的结论需要格外谨慎。其次,受限于回顾性研究本身的局限性,我们无法分析不同临床分型的真实疾病进展情况。最后,本研究未探究不同运动分型患者使用不同药物之后的症状变化情况,这将在以后的研究中进一步的补充。

总之,中国南方地区亨廷顿病患者临床表现复杂多样,诊治困难。根据亨廷顿舞蹈症整体评估量表,依据客观的指标对不同的HD患者进行精准的临床分型,对药物选择、个体化精准治疗以及判断疾病进展都有着一定的指导价值。

#### 参考文献

- [1] Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(9): 1083-1091.
- [2] Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(4): 204-216.
- [3] Bachoud-Lévi A, Ferreira J, Massart R, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 710.
- [4] Frank S, Testa CM, Stamler D, et al. Effect of deutet-rabenazine on chorea among patients with Huntington disease [J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 40-50.
- [5] 翁加俊, 于文娟, 李华芳. 单胺类囊泡转运体2抑制剂治疗迟发性运动障碍研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(2): 125-128.  
Weng JJ, Yu WJ, Li HF. Research progress of monoamine vesicle transporter 2 inhibitors in the treatment of tardive dyskinesia [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2018, 44(2): 125-128.
- [6] Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability

- and consistency. Huntington Study Group[J]. *Mov Disord*, 1996, 11(2): 136-142.
- [7] Zhang Y, Long JD, Mills JA, et al. Indexing disease progression at study entry with individuals at-risk for Huntington disease[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156(7): 751-763.
- [8] Hart EP, Marinus J, Burgunder J, et al. Better global and cognitive functioning in choreatic versus hypokinetic-rigid Huntington's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(8): 1142-1145.
- [9] Julayanont P, Heilman KM, Mcfarland NR. Early-motor phenotype relates to neuropsychiatric and cognitive disorders in Huntington's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(5): 781-788.
- [10] Achenbach J, Hein SM, Saft C. Functional and cognitive capacity differ in dystonic motor subtypes when compared to choreatic and hypokinetic-rigid motor subtypes in Huntington's disease [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(8): e01704.
- [11] Carlozzi NE, Schilling SG, Boileau NR, et al. How different aspects of motor dysfunction influence day-to-day function in huntington's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(12): 1910-1914.
- [12] Insight into the emerging role of striatal neurotransmitters in the pathophysiology of Parkinson's disease and Huntington's disease: a review [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(2): 165-175.
- [13] Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, et al. Targeting huntingtin expression in patients with Huntington's disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2307-2316.
- [14] HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of latrepirdine in patients with mild to moderate Huntington disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(1): 25-33.
- [15] Rodrigues FB, Wild EJ. Huntington's disease clinical trials corner: April 2020 [J]. *J Huntingtons Dis*, 2020, 9(2): 185-197.
- [16] Jacobs M, Hart EP, van Zwet EW, et al. Progression of motor subtypes in Huntington's disease: a 6-year follow-up study[J]. *J Neurol*, 2016, 263(10): 2080-2085.
- [17] Tabrizi SJP, Scahill RIP, Owen GP, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 637-649.
- [18] Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2002, 249(2): 138-145.

(编辑 孙慧兰)