

帕金森病诊断与治疗新进展

高中宝 王洁 王炜 陈彤 孙虹 王振福

【摘要】 帕金森病是进行性神经变性病,早期症状不典型,诊断困难,当出现典型运动症状时,病情已进展至中晚期,对患者日常生活和工作均产生明显影响。如果能够早期明确诊断并及时予以干预,有可能延缓帕金森病进程,提高患者生活质量和改善预后。本文重点阐述近年来帕金森病诊断与治疗方面的新进展。

【关键词】 帕金森病; 综述

Advances in the diagnosis and treatment of Parkinson's disease

GAO Zhong-bao, WANG Jie, WANG Wei, CHEN Tong, SUN Hong, WANG Zhen-fu
Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: WANG Zhen-fu (Email: zhenfuw@sina.com)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder. It is hard to diagnose PD in its early stage because its primary clinical presentation is mild and atypical. However, when the typical motor symptoms are enough to identify PD, the disorder has already progressed into its mediate or advanced state and had a severe impact on the movement function and quality of life. If the early PD can be timely diagnosed and treated, the treatment will possibly slow down PD progression, improve patients' quality of life and prognosis. Here this paper reviews the advances in the diagnosis and treatment of PD in recent years.

【Key words】 Parkinson disease; Review

帕金森病(PD)是一种隐匿起病、缓慢进展的神经变性病,临床表现为进行性加重的运动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿势步态平衡障碍。神经病理改变主要是以黑质致密部多巴胺能神经元选择性变性、缺失,神经胶质增生,神经元 α -突触共核蛋白(α -Syn)沉积和出现路易小体(LB)为特征。帕金森病早期症状并不典型,明确诊断困难,当出现典型运动症状时,疾病已进展至中晚期,对患者日常生活和工作均产生明显影响;而且帕金森病进展速度与发病时间并不呈线性关系,疾病早期进展速度快、疾病晚期进展速度慢^[1]。因此,早期诊断、及时干预,对提高疗效、改善生活质量和预后极为重要。然而,帕金森病的诊断至今尚无明确标准,仍以临床症状与体征、帕金森病测验量表、左旋多巴药物试验反应辅助诊断。帕金森病实验室检查无

特异性;CT检查除具有非特异性脑萎缩外,尚可见基底节区钙化;MRI检查也可见脑室扩大等脑萎缩表现,T₂WI在基底节区和脑白质内常可见多发斑点状高信号,二者均无特异性。PET显像有助于与其他神经变性病相鉴别。本文重点阐述帕金森病检测新方法和药物治疗新动态。

一、帕金森病早期诊断标志物

1. 生物学标志物 关于帕金森病早期诊断的生物学标志物研究涉及免疫反应、炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等多个领域,由于 α -突触共核蛋白是路易小体的主要成分,且帕金森病患者黑质-纹状体存在 α -突触共核蛋白异常聚集和功能失调^[2]。因此,如果在脑脊液,甚至外周血、唾液、皮肤中检测到 α -突触共核蛋白,可为帕金森病的早期诊断提供重要依据。Borghi等^[3]首次在帕金森病患者脑脊液中检测到 α -突触共核蛋白。一项发表于2011年 *Lancet Neurol* 的研究显示,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定帕金森病、路易体痴呆(DLB)、多系统萎缩(MSA)患者脑脊液 α -突触共核蛋白表达水平,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.003

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼神经内科

通讯作者:王振福(Email:zhenfuw@sina.com)

均低于其他中枢神经系统疾病患者^[4]。尽管该项指标特异性不高,但对突触共核蛋白病型帕金森综合征具有较高的阳性预测值,提示可用于帕金森病的临床分型。晚近 Mollenhauer 等^[5]报告 78 例未行药物治疗的帕金森病患者,脑脊液总 α -突触共核蛋白水平明显低于正常对照者。此外,对脑脊液和外周血 α -突触共核蛋白寡聚体的研究结果也令人振奋。Tokuda 等^[6]对帕金森病患者脑脊液 α -突触共核蛋白表达水平的研究显示,帕金森病患者脑脊液 α -突触共核蛋白寡聚体及寡聚体/总量比值均明显高于正常对照者,以英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准作为“金标准”,其诊断灵敏度为 90.60%、特异度为 89.30%。由于以脑脊液为样本检测 α -突触共核蛋白取材不便、易污染,难以在临床大样本应用,因此应积极寻找新的样本来源。Beach 等^[7]对 28 例帕金森病尸检患者的颌下腺进行大块组织取材和针刺组织取材,再行 α -突触共核蛋白免疫组织化学染色,结果显示,28 例大块标本均检出 α -突触共核蛋白,19 例针刺取材患者中 17 例检出 α -突触共核蛋白。此后,Adler 等^[8]对 15 例病程 5 年以上的帕金森病患者进行颌下腺穿刺活检和唾液腺穿刺活检,结果显示,12 例颌下腺穿刺有效标本中 9 例检出 α -突触共核蛋白,15 例唾液腺穿刺标本中仅 1 例检出 α -突触共核蛋白。尽管此项研究样本量较小,但显示了颌下腺活检术作为帕金森病早期诊断手段的可行性和可靠性。晚近 Donadio 等^[9]对帕金森病和帕金森综合征患者进行脊神经根区域皮肤活检术,结果显示,21 例明确诊断的散发型帕金森病患者均检测到磷酸化 α -突触共核蛋白,而 20 例帕金森综合征患者和 30 例正常对照者均未检测到,提示磷酸化 α -突触共核蛋白与周围细小神经纤维损伤有关,皮肤活检检出磷酸化 α -突触共核蛋白可以作为帕金森病早期诊断的生物学标志物。Devic 等^[10]首次进行唾液 α -突触共核蛋白水平测定,结果显示,与正常对照者相比,帕金森病患者唾液 α -突触共核蛋白水平降低,提示唾液有可能是新的体液样本来源,成为帕金森病早期诊断的生物学标志物,为帕金森病的流行病学调查提供新的途径。

2. 经颅超声成像 是一种用于检测脑实质的超声成像技术,帕金森病患者表现为黑质回声增强。有文献报道,约 90% 的帕金森病患者可于疾病早期检测到黑质高回声^[11-12]。一项单盲对照临床试验显示,经颅超声成像(TCS)诊断帕金森病的阳性预测

值 85.70%、阴性预测值 82.90%^[13]。2013 年,欧洲神经病协会联盟(EFNS)和国际运动障碍学会(MDS)公布的帕金森病诊断指南推荐经颅超声成像作为早期诊断和高危人群筛查的手段(A 级证据)^[14]。然而,上述研究多为病例对照研究,纳入的帕金森病患者已明确诊断且病程较长。Bouwman 等^[15]纳入 196 例可疑帕金森病患者,随访 2 年,由 2 位运动障碍性疾病专家作出帕金森病临床评价并作出临床诊断,与之相比,经颅超声成像早期诊断帕金森病的灵敏度仅为 40%、特异度为 61%。因此,他们认为经颅超声成像的准确性不高,不宜作为临床常规检查。Liu 等^[16]以多巴胺转运蛋白(DAT)PET 显像作为诊断“金标准”,发现经颅超声成像早期诊断帕金森病的灵敏度仅为 68.75%、特异度为 40%,二者的诊断一致性较差,因此,他们认为经颅超声成像阳性不足以诊断帕金森病、阴性亦不能排除帕金森病。但是,该项检测方法具有无创、无辐射、患者易接受等优点,对早期诊断帕金森病仍具有一定的临床价值。

3. MRI 随着 MRI 技术的发展,磁共振波谱(MRS)、fMRI、扩散张量成像(DTI)和神经黑色素敏感 MRI(neuromelanin sensitive MRI)均有可能发现细微的解剖结构改变和多巴胺能神经功能减退,有助于帕金森病的早期诊断。(1)MRS:是利用 MRI 和化学位移作用,反映活体组织器官能量代谢、生化改变和特定化合物定量分析的技术。目前用于检测的核素包括¹H、¹³C、¹⁹F、²³Na、³¹P,其中¹H 和³¹P 临床应用最为广泛。¹H-MRS 可用于检测脑组织 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、磷酸肌酸(PCr)、胆碱(Cho)和乳酸(Lac)等表达变化。¹H-MRS 或定量¹H-MRS 是一种无创性测定体内代谢物的技术,通过对脑组织相关区域神经生化代谢物进行测定,揭示疾病在发生与发展过程中的特征性改变,故临床常用于评价神经变性病神经元缺失和神经胶质增生程度,为功能影像学提供有力依据。目前已知,MRS 显示黑质和纹状体 NAA/Cr 比值明显下降、Cho/Cr 比值明显升高,可以较敏感地反映帕金森病线粒体新陈代谢。(2)DTI:通过测量脑组织内扩散的部分各向异性(FA)值以提高 MRI 对黑质结构变化的敏感性^[17]。一项对 40 例帕金森病患者进行的影像学研究显示,帕金森病患者黑质尾部、纹状体 FA 值均显著低于正常对照者^[18],提示通过观察黑质和纹状体 FA 值变化可能有助于预测帕金森病的早期发病。

(3) 神经黑色素敏感 MRI: 研究显示, 含黑色素的黑质和蓝斑呈现特异性高信号, 有助于帕金森病的早期诊断^[19]。Ohtsuka 等^[20]采用 3.0T 神经黑色素敏感 MRI 观察 37 例早期帕金森病患者 (Hoehn-Yahr 分级 1~2 级)、31 例中晚期帕金森病患者 (Hoehn-Yahr 分级 3~5 级) 和 22 例正常对照者, 其结果显示, 帕金森病患者黑质外侧和蓝斑信号与周围白质信号比值明显降低, 该比值的诊断灵敏度和特异度分别为 78% 和 87% (黑质外侧)、82% 和 90% (蓝斑)。Ohtsuka 等^[21]的最新研究结果显示, 帕金森病和多系统萎缩帕金森综合征为主 (MSA-P) 型患者黑质外侧和蓝斑信号与周围白质信号比值明显低于进行性核上性麻痹 (PSP) 患者和正常对照者, 该比值鉴别早期帕金森病与多系统萎缩帕金森综合征为主型的灵敏度为 60%、特异度 90%, 鉴别早期帕金森病与进行性核上性麻痹的灵敏度为 63%~80%、特异度 77%~92%。(4) 磁敏感加权成像 (SWI): 利用组织之间、铁沉积与正常组织之间不同磁化率, 在外磁场中引起磁敏感效应的差异成像。帕金森病使基底节神经核团内神经元选择性变性、缺失, 神经胶质增生, 黑质、红核、苍白球等解剖结构变化和铁沉积, 铁沉积越多、相位值负值越大。SWI 通过测量相位值评价脑组织内铁沉积, 有助于我们对帕金森病和亚临床型帕金森病的诊断。

4. PET 显像 PET 显像是研究帕金森病患者黑质-纹状体多巴胺能神经元生化改变和示踪剂代谢变化的重要功能影像学方法之一, 包括多巴胺能神经元末梢突触前膜和突触后膜功能显像。(1) 突触前膜功能显像: 包括多巴胺能神经元显像、多巴胺转运蛋白显像和微囊泡单胺转运蛋白 2 (VMAT2) 显像等^[17]。¹⁸F-多巴胺 (¹⁸F-dopa) PET 主要检测纹状体左旋芳香族氨基酸脱羧酶 (AADC) 活性以评价多巴胺能神经元功能。多巴胺转运蛋白是多巴胺能神经元突触前膜的 Na⁺、Cl⁻ 依赖性蛋白, 与突触后膜多巴胺能受体相互作用, 将细胞间隙中的多巴胺泵回突触前膜神经元, 胞质中的多巴胺则会被微囊泡单胺转运蛋白转运至囊泡内储存。微囊泡单胺转运蛋白分为两型, 其中微囊泡单胺转运蛋白 1 主要表达于神经内分泌细胞、微囊泡单胺转运蛋白 2 主要密集分布于中枢神经系统。(2) 突触后膜功能显像: 主要为多巴胺受体显像, 包括多巴胺 D1 和 D2 受体。¹¹C-SCH23390 是 D1 受体显像的主要分子探针。目前关于 D1 受体的显像技术尚不成熟。部分

关于 ¹¹C-SCH23390 PET 显像的研究显示, 其在帕金森病患者尾状核和壳核的分布无明显变化。D2 受体显像的分子探针主要有 ¹²³I-苯甲酰胺 (¹²³I-IBZM) 和 ¹¹C-雷氯必利 (¹¹C-ralopride) 等。PET 显像有望在帕金森病早期诊断、疾病进展等方面取得重大突破, 并已开展有意义的探索。PET 显像可用于帕金森病的诊断, 可作为帕金森病高危人群早期筛查、病情严重程度评价的客观指标, 对了解多巴胺制剂疗效、鉴别原发性与继发性帕金森病有重大意义。

二、帕金森病治疗

目前, 帕金森病的治疗手段不断发展, 包括药物治疗、手术治疗、基因治疗、康复训练和饮食治疗等。抗帕金森病药物已发展至第 3 代, 第 1 代为抗胆碱能药物、第 2 代为左旋多巴、第 3 代为多巴胺能受体激动剂, 其他药物新剂型有: (1) 腺苷 A2A 受体阻断剂。(2) 新一代单胺氧化酶 B (MAO-B) 抑制剂: 雷沙吉兰。(3) 加速吸收药: 左旋多巴乙酯等。(4) 持续多巴胺能受体激动剂: 罗替戈汀、盐酸普拉克索缓释片、左旋多巴甲酯等。辅助药物包括普萘洛尔、L-脯氨酸-L-亮氨酸-甘氨酸 (PLG) 三肽、纳洛酮、神经节苷脂、拉莫三嗪、维生素 E、维生素 C、吡拉西坦等。

1. 针对 α -突触共核蛋白的药物 2008 年, Kordower 等^[22]和 Li 等^[23]先后报告 3 例接受胚胎脑移植治疗后生存 11~18 年的帕金森病患者, 尸检结果显示, 移植的神经元内可检出路易小体, 提示 α -突触共核蛋白具有迁移特性, 可从宿主多巴胺能神经元迁移至植入的神经元, 对其可溶性 α -突触共核蛋白发挥“模板作用”, 进而促进其错误折叠形成寡聚体。Volpicelli-Daley 等^[24]认为, 体外合成的 α -突触共核蛋白原纤维可进入非转基因小鼠神经元, 并启动内源性 α -突触共核蛋白形成路易小体的病理过程。多项研究显示, 错误折叠的 α -突触共核蛋白可以进入相毗邻的神经元并播散至邻近区域, 进而诱发 α -突触共核蛋白病理改变^[25-26]。Luk 等^[27]研究发现, 将体外合成的 α -突触共核蛋白原纤维植入非转基因小鼠神经元, 可诱发其病理改变, 从而导致小鼠运动障碍和黑质致密部多巴胺能神经元缺失。鉴于植入的 α -突触共核蛋白可以在宿主细胞间传播进而导致宿主内源性 α -突触共核蛋白形成和释放, 针对这种类似“朊蛋白”传播机制, 通过免疫治疗在细胞间隙去除 α -突触共核蛋白可能成为预防与治疗帕金森病等神经变性病的新思路^[28]。Tran 等^[29]进

一步研究显示, α -突触共核蛋白单克隆抗体通过阻断其原纤维, 被体外培养的神经元摄取, 经细胞间传递, 减少路易小体形成和黑质致密部多巴胺能神经元缺失, 从而改善运动功能。

2014 年 8 月, 首个用于帕金森病治疗的疫苗在奥地利维也纳进行单中心 I 期临床试验, 并获得初步成功。由奥地利 Pharmaceutical 公司研发的疫苗 PD01A 可刺激机体产生针对 α -突触共核蛋白的抗体, 以结合和清除多余的 α -突触共核蛋白。在此项研究中, 该疫苗耐受性和安全性良好; 17 例注射疫苗的患者中 6 例脑脊液检测到 α -突触共核蛋白抗体, 且免疫应答功能改善。尽管本研究并未获得最终临床结果, 也未进行统一帕金森病评价量表 (UPDRS) 运动功能评分和非运动性症状评价, 如认知功能、生活质量, 但所获得的结果仍令人振奋。

2. 针对多巴胺能系统的药物 抗帕金森病药物大致可以分为作用于多巴胺能系统和非多巴胺能系统两类, 前者的研发重点主要是剂型改善和更利于药物持续发挥作用。IPX066 是一种新型卡比多巴/左旋多巴制剂, 因兼有即释和缓释两种剂型, 既能迅速有效地控制运动症状, 又能延长药物起效时间。一项评价 IPX066 有效性和安全性的随机双盲安慰剂对照试验, 纳入 381 例平均病程为 2 年的早期帕金森病患者, 均未服用左旋多巴和多巴胺能受体激动剂, 与对照组相比, IPX066 145 mg(3 次/d)、245 mg(3 次/d)、390 mg(3 次/d) 均能有效改善患者 UPDRS、日常生活活动力量表 (ADL) 和 39 项帕金森病调查表 (PDQ-39) 评分, 尽管有一定量效趋势, 但 3 组间疗效差异无统计学意义; 主要不良反应包括恶心、头痛、眩晕、失眠, 而且随着药物剂量的增加, 不良反应加重^[30]。提示 IPX066 145 mg(3 次/d) 具有最佳风险-效益比。Safinamide 具有抑制单胺氧化酶 B、多巴胺再摄取和谷氨酸盐等多重作用。Stocchi 等^[31] 纳入 172 例未治疗或接受稳定剂量多巴胺能受体激动剂治疗的早期帕金森病患者, 分别予安慰剂和 Safinamide(0.50 和 1 mg/kg), 结果显示, 与安慰剂相比, Safinamide(1 mg/kg) 能够显著提高帕金森病患者 UPDRS 运动功能评分, 亦可提高服用多巴胺能受体激动剂患者的 UPDRS 运动功能评分。另一项研究显示, 在服用多巴胺能受体激动剂的早期帕金森病患者中, 加服 Safinamide(100 mg/d) 即可显著提高 UPDRS 运动功能评分^[32]。最新研究显示, Safinamide 50 和 100 mg/d 均可有效改善帕金森

病患者运动症状, 增加“开”期时间, 且不导致严重的运动障碍^[33]。目前, 欧洲、冰岛、挪威等国家和地区已批准 Safinamide 单独或与其他药物共同作为中晚期帕金森病患者波动症状的辅助治疗, 并已申请美国食品与药品管理局 (FDA) 用于治疗早期和中晚期帕金森病。

Pardoprunox 是 5-羟色胺 1A 受体 (5-HT_{1A}R) 和部分多巴胺能受体激动剂。一项纳入 139 例未接受治疗的早期帕金森病患者的研究显示, 与安慰剂相比, Pardoprunox 可以显著提高患者 UPDRS 运动功能评分^[34]。Rascol 等^[35] 研究显示, 与安慰剂相比, Pardoprunox 可以显著增加“开”期时间、减少“关”期时间, 且不引起明显的运动障碍。

随着人口老龄化, 帕金森病患病率逐年升高。尽管目前尚无有效方法治愈帕金森病, 我们仍应尽量实现早期诊断、及时干预, 以提高疗效、改善患者生活质量和延长生存期。

参 考 文 献

- [1] Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, Rudolf J, Herholz K, Heiss WD. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol*, 2005, 62:378-382.
- [2] Marques O, Outeiro TF. Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell Death Dis*, 2012, 3:E350.
- [3] Borghi R, Marchese R, Negro A, Marinelli L, Forloni G, Zaccaro D, Abbruzzese G, Tabaton M. Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neurosci Lett*, 2000, 287:65-67.
- [4] Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Doring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2011, 10:230-240.
- [5] Mollenhauer B, Trautmann E, Taylor P, Manninger P, Sixel-Doring F, Ebentheuer J, Trenkwalder C, Schlossmacher MG. Total CSF alpha-synuclein is lower in de novo Parkinson patients than in healthy subjects. *Neurosci Lett*, 2013, 532:44-48.
- [6] Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2010, 75:1766-1772.
- [7] Beach TG, Adler CH, Dugger BN, Serrano G, Hidalgo J, Henry-Watson J, Shill HA, Sue LI, Sabbagh MN, Akiyama H; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72:130-136.
- [8] Adler CH, Dugger BN, Hinni ML, Lott DG, Driver-Dunckley E, Hidalgo J, Henry-Watson J, Serrano G, Sue LI, Nagel T, Duffy A, Shill HA, Akiyama H, Walker DG, Beach TG. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*, 2014, 82:858-864.

- [9] Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, Capellari S, Avoni P, Baruzzi A, Liguori R. Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*, 2014, 82:1362-1369.
- [10] Devic I, Hwang H, Edgar JS, Izutsu K, Presland R, Pan C, Goodlett DR, Wang Y, Armaly J, Tumas V, Zabetian CP, Leverenz JB, Shi M, Zhang J. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*, 2011, 134: E178.
- [11] Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*, 2001, 248:684-689.
- [12] Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm*, 2010, 117:1287-1292.
- [13] Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21:1763-1765.
- [14] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2013, 20:16-34.
- [15] Bouwmans AE, Vlaar AM, Mess WH, Kessels A, Weber WE. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open*, 2013, 3: E002613.
- [16] Liu P, Li X, Li FF, Ou-Yang QH, Zhang HX, Feng T. The predictive value of transcranial sonography in clinically diagnosed patients with early stage Parkinson's disease: comparison with DAT PET scans. *Neurosci Lett*, 2014, 582:99-103.
- [17] Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2011, 95:614-628.
- [18] Du G, Lewis MM, Sen S, Wang J, Shaffer ML, Styner M, Yang QX, Huang X. Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27:1636-1643.
- [19] Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Kudo K, Endoh J, Otsuka K, Sakai A. Monoamine neurons in the human brain stem: anatomy, magnetic resonance imaging findings, and clinical implications. *Neuroreport*, 2008, 19:1649-1654.
- [20] Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, Koide M, Kato K, Takahashi J, Takahashi S, Kudo K, Yamashita F, Terayama Y. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett*, 2013, 541:93-98.
- [21] Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, Kato K, Takahashi J, Yamashita F, Terayama Y. Differentiation of early-stage parkinsonisms using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20:755-760.
- [22] Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*, 2008, 14:504-506.
- [23] Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, Lashley T, Quinn NP, Rehncrona S, Bjorklund A, Widner H, Revesz T, Lindvall O, Brundin P. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*, 2008, 14:501-503.
- [24] Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, Tanik SA, Riddle DM, Stieber A, Meaney DF, Trojanowski JQ, Lee VM. Exogenous α -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron*, 2011, 72:57-71.
- [25] Costanzo M, Zurzolo C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanisms and implication in neurodegeneration. *Biochem J*, 2013, 52:1-17.
- [26] Guo JL, Lee VM. Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nat Med*, 2014, 20:130-138.
- [27] Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*, 2012, 338:949-953.
- [28] Prusiner SB. Cell biology: a unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science*, 2012, 336:1511-1513.
- [29] Tran HT, Chung CH, Iba M, Zhang B, Trojanowski JQ, Luk KC, Lee VM. A-synuclein immunotherapy blocks uptake and templated propagation of misfolded alpha-synuclein and neurodegeneration. *Cell Rep*, 2014, 7:2054-2065.
- [30] Pahwa R, Lyons KE, Hauser RA, Fahn S, Jankovic J, Pourcher E, Hsu A, O'Connell M, Kell S, Gupta S; APE - PD Investigators. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20:142-148.
- [31] Stocchi F, Arnold G, Onofri M, Kwiecinski H, Szczudlik A, Thomas A, Bonuccelli U, Van Dijk A, Cattaneo C, Sala P, Fariello RG; Safinamide Parkinson's Study Group. Improvement of motor function in early Parkinson disease by safinamide. *Neurology*, 2004, 63:746-748.
- [32] Stocchi F, Borgohain R, Onofri M, Schapira AH, Bhatt M, Lucini V, Giuliani R, Anand R; Study 015 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 2012, 27:106-112.
- [33] Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, Stocchi F, Lucini V, Giuliani R, Forrest E, Rice P, Anand R; Study 016 Investigators. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*, 2014, 29:229-237.
- [34] Bronzova J, Sampaio C, Hauser RA, Lang AE, Rascol O, Theeuwes A, van de Witte SV, van Scharrenburg G; Bruegel Study Group. Double-blind study of pramipexole, a new partial dopamine agonist, in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25:738-746.
- [35] Rascol O, Bronzova J, Hauser RA, Lang AE, Sampaio C, Theeuwes A, van de Witte SV. Pramipexole as adjunct therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18: 370-376.

(收稿日期:2015-08-18)