

帕金森病康复治疗及其作用机制研究进展

刘瑾 杨新新 项洁

【摘要】 帕金森病是渐进性黑质致密部多巴胺能神经元退行性变导致的疾病,康复治疗可以延缓病情进展,改善运动症状和非运动症状,提高患者日常生活活动能力。康复训练改善帕金森病症状的机制复杂,涉及多种分子学机制,本文系统阐述康复训练对帕金森病症状的改善作用,以及神经递质、营养因子、突触可塑性和免疫系统等方面的分子学机制。

【关键词】 帕金森病; 康复; 综述

Research progress of rehabilitation therapy in Parkinson's disease and its mechanism

LIU Jin¹, YANG Xin-xin², XIANG Jie³

¹Grade 2014, Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu, China

²Department of Neurology, ³Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China

Corresponding author: XIANG Jie (Email: xj1111@163.com)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is characterized by the progressive degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta. Rehabilitation therapy can delay the development of disease, improve motor symptoms and non-motor symptoms (NMS), and consequently improve the activities of daily living (ADL) in patients with PD. The mechanism of rehabilitation improving the symptoms of PD is very complex, involving a variety of molecular mechanisms. Thus, this review will focus on the effect of rehabilitation therapy on PD and the underlying molecular mechanism including neurotransmitters, trophic factors, synaptic plasticity and immune system.

【Key words】 Parkinson disease; Rehabilitation; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671269) and "Six Peaks of Talents" Support Program of Jiangsu Province, China (No. 2015-WSN-064).

帕金森病(PD)是黑质纹状体多巴胺能神经元退行性变导致的疾病,典型症状为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常,除上述运动症状外,还可以表现为认知功能障碍(主要是额叶执行功能障碍)、抑郁、疼痛、睡眠障碍等非运动症状(NMS)^[1-4]。病理改变主要为神经元 α -突触核蛋白(α -Syn)沉积形成路易小体(LB)^[5],累及中枢和周围神经系统多巴胺能神经元。病因尚不明确,可能与遗传因素、环境因素、免疫因素和基因突变等有关^[6-7],发生机制涉及线粒体功能障碍、氧化应激损

伤、蛋白质错误折叠、细胞内钙稳态失衡和神经炎症反应等病理过程^[8-11]。除多巴胺能神经元缺失外,也可以发生非多巴胺能神经元变性,后者可以导致帕金森病非运动症状^[12]。治疗方法主要有药物治疗、外科手术、脑深部电刺激术(DBS)、康复治疗等^[13-15]。目前,帕金森病治疗研究重点主要集中于疾病改善和神经保护,以延缓疾病进展,然而迄今尚无药物可以逆转病程。研究显示,有目的的康复训练可以增强神经可塑性,改善帕金森病症状,一定强度的运动训练具有神经保护和神经修复作用,此外,运动对脑结构和功能的维持也有一定潜在益处^[3]。本文拟对近年来帕金森病康复治疗及其作用机制研究进展进行综述。

一、康复治疗改善帕金森病症状

1. 帕金森病运动症状 研究显示,康复训练可以改善帕金森病运动症状,从而减少平衡障碍和步

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.06.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671269);江苏省“六大人才高峰”资助项目(项目编号:2015-WSN-064)

作者单位:221004 徐州医科大学研究生学院2014级(刘瑾);221002 徐州医科大学附属医院神经内科(杨新新),康复科(项洁)

通讯作者:项洁(Email:xj1111@163.com)

态异常导致的跌倒、提高总体生活质量^[16-17]。运动可以有效改善帕金森病患者平衡障碍、冻结步态和运动障碍,而不同类型的康复训练(如平衡功能训练、足离地训练、体位转移训练、减重步行训练等)对早中期帕金森病患者有积极作用,主要表现在肌力、步态、运动功能和平衡功能等方面。近年研究显示,高强度康复训练疗效更佳^[15,18-20]。一项关于非药物治疗帕金森病的系统评价显示,心理障碍如对跌倒的恐惧、结果预期偏低等,可能阻止帕金森病患者参与康复训练,因此,基于运动的心理干预在以规律的康复训练为基础的同时,应进行放松训练,包括呼吸调节法、肌肉放松法、意象放松法、冥想放松法和自主放松法等,不仅有助于保持平衡功能和移动能力,而且可以增加健康感。此外,这种训练方法可以增强健康意识和应对压力的能力,即通过一系列有目的的运动训练和心理干预,增强帕金森病患者身心协调和意识,从而更有效改善运动功能,提高日常生活活动能力(ADL)^[21]。

2. 帕金森病非运动症状 睡眠障碍是帕金森病最常见的非运动症状,患病率为40%~90%,包括失眠、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)、不宁腿综合征(RLS)和睡眠呼吸暂停综合征(SAHS)等^[22]。仅极少数睡眠障碍可予拟多巴胺类药物治疗,且存在诸多不良反应,如睡眠昼夜节律中断、白天过度嗜睡(EDS)、夜间频繁觉醒等,与多巴胺受体激动剂增加有关^[23]。越来越多的研究显示,不同类型和强度的运动组合模式可以有效减少帕金森病患者睡眠障碍的发生^[24-25],提示康复训练也是较好的治疗方法。帕金森病患者进展为痴呆的风险比非帕金森病患者高6倍,总体发生率约为30%^[26]。认知功能障碍在帕金森病早期即已十分常见,主要表现为信息加工处理减慢(智力减退),伴情感淡漠、注意力转移、解决问题能力下降和注意力波动等^[24,27-28]。有目的的康复训练可以改善帕金森病患者认知功能,研究显示,有氧运动可以明显改善帕金森病患者执行功能特别是额叶执行功能,可能与有氧运动增加脑血流灌注、促进生长因子释放或血管再生有关。值得注意的是,帕金森病患者无论是前额叶萎缩还是执行功能障碍均发生于疾病早期,此时进行康复训练可以有效改善认知功能^[29-30]。抑郁症状也是帕金森病患者常见的非运动症状,外侧缰核谷氨酸能系统变化,包括突触传递和可塑性损伤、谷氨酸转运体(GLT)表达下调和N-甲基-D-天冬氨酸

(NMDA)受体激动剂D-丝氨酸水平降低,以及背侧海马5-羟色胺(5-HT)受体功能障碍均与抑郁症状相关;同时,黑质纹状体多巴胺能神经元变性致中缝核5-羟色胺转运体(SERT)活性降低也可以引起神经精神障碍^[21,31]。有研究显示,耐力训练可以保护脑组织免受压力,提高单胺能系统反应效率,从而缓解帕金森病患者抑郁症状,主要归因于脑组织5-羟色胺水平升高^[32-33]。嗅觉障碍与脑组织多巴胺能神经元变性缺失有关,研究显示,运动可以使脑结构和功能重塑,嗅球多巴胺能神经元建立一定数目的功能性突触,修复嗅神经^[34]。总之,康复训练对帕金森病患者非运动症状有一定改善作用。

二、康复治疗改善帕金森病症状的作用机制

康复治疗可以改善帕金森病运动症状和非运动症状,所涉及的作用机制复杂,本文拟从以下几方面阐述康复治疗改善帕金森病症状的可能机制。

1. 神经递质 (1)多巴胺能神经递质:帕金森病主要病理改变是中脑黑质致密部多巴胺能神经元变性缺失,导致投射至纹状体的纤维损害,多巴胺释放减少。基底神经节尾状核多巴胺枯竭后,基底神经节输出通路损害,即纹状体-丘脑-皮质间接通路驱动受到抑制,从而减少多巴胺D2受体活化,这种抑制作用增强,导致运动障碍和运动迟缓,由此可见,多巴胺能神经递质缺失是帕金森病运动症状的主要原因^[3,35]。康复训练可以使囊泡释放多巴胺增加、突触数目增多、多巴胺清除减少和多巴胺转运体(DAT)表达上调,从而升高多巴胺能神经递质水平。跑步机训练是临床常用的康复治疗方法,可以根据运动功能和康复训练的需要改变运动强度,亦可以量化运动量,从而改善帕金森病患者平衡功能和步态,如步速、步长、节奏、姿势稳定性、步态节律和关节移动等^[36-37]。研究显示,康复训练可以使背侧纹状体多巴胺D2受体表达上调,促进神经功能重塑,进而改善帕金森病运动症状^[38]。此外,基底神经节多巴胺能神经元缺失不仅导致运动症状,也与认知功能障碍特别是执行功能障碍有关。下丘脑和边缘系统多巴胺能通路损害与帕金森病患者情绪障碍、认知功能障碍和睡眠障碍等相关。康复训练可以调节多巴胺能和谷氨酸能神经传递表达变化,从而降低基底神经节兴奋性。Fisher等^[37]和Hood等^[39]对帕金森病模型动物进行康复训练,发现与不运动大鼠相比,有氧运动大鼠可以增加黑质致密部多巴胺合成、减少多巴胺能神经元抑制。

Frazzitta 等^[2]和 Kim 等^[25]研究显示,经电动跑步机高强度训练可以使帕金森病模型小鼠多巴胺水平增加,多巴胺更新率降低,尤其是背侧纹状体。临床研究显示,有氧运动通过增加多巴胺释放和多巴胺 D2 受体表达而使多巴胺信号增强^[36]。总之,康复治疗通过调节多巴胺能神经递质及其受体表达而改善帕金森病症状。(2)非多巴胺能神经递质:帕金森病认知功能障碍和睡眠障碍通常对拟多巴胺类药物治疗无反应,提示这些非运动症状可能系非多巴胺能神经递质作用机制所致,此外,5-羟色胺与抑郁症状密切相关,其代谢异常甚至早于多巴胺消耗。研究显示,康复训练除影响多巴胺外,还对非多巴胺能神经递质有广泛作用,包括 5-羟色胺、去甲肾上腺素和 γ -氨基丁酸(GABA),这些神经递质与抑郁、焦虑和睡眠障碍有关^[40-42]。5-羟色胺释放对间脑和大脑发挥关键抑制作用,促进睡眠,其机制可能是脊髓纤维的主动抑制作用。研究显示,有氧运动可以升高脑组织 5-羟色胺和去甲肾上腺素水平,改善睡眠障碍,特别是帕金森病早期^[41]。动物实验显示,予以帕金森病模型大鼠每周 5 天、连续 10 周的游泳训练,海马组织 5-羟色胺和去甲肾上腺素水平升高^[42]。因此,5-羟色胺是诱发海马神经元生成不可或缺的神经递质,提示康复训练通过影响非多巴胺能神经递质的代偿改善认知功能。临床研究显示,高强度(高重复、高速、高复杂)有氧训练可以改善执行功能和空间记忆力、延缓认知功能减退,且与运动类型、强度和持续时间密切相关,而且,联合训练(有氧训练、体力和精神训练、认知记忆训练、心理训练和抗阻训练等)作用更明显^[37-38]。总之,规律的康复训练通过增加 5-羟色胺和去甲肾上腺素等非多巴胺能神经递质的释放,改善帕金森病患者情感障碍、认知功能障碍和睡眠障碍等非运动症状。

2. 神经营养因子 脑源性神经营养因子(BDNF)作为神经因子和神经调节剂,是调节大脑可塑性和分布的关键蛋白,广泛存在于脑组织。体外实验显示,脑源性神经营养因子可以阻止多巴胺能神经元自发性死亡,以脑源性神经营养因子培养神经元,可以促进突起生长和突触传递^[2,42],提示脑源性神经营养因子对多巴胺能神经元具有保护作用。帕金森病患者脑源性神经营养因子受到抑制,使多巴胺能神经元数目减少;脑源性神经营养因子呈高表达,则可以提高认知功能。研究显示,血清

脑源性神经营养因子水平在运动后升高,且帕金森病运动症状改善,可能是由于脑源性神经营养因子易跨越血-脑屏障,从而发挥神经保护作用,促进神经和血管再生^[42-43]。Rhodes 等^[44]制备帕金森病动物模型,发现有氧训练可以升高纹状体脑源性神经营养因子水平,进而改善运动症状并延缓病情进展,同时升高海马脑源性神经营养因子水平,由于脑源性神经营养因子具有保护和增强大脑之间相互联系的作用,因此,有氧运动可能通过上调脑源性神经营养因子表达而改善海马功能、促进海马恢复,最终改善认知功能。临床研究显示,有氧运动可以增加脑组织脑源性神经营养因子生成,特别是前额叶,有助于改善认知功能^[5,38]。Reynolds 等^[42]和 Fiatarone Singh 等^[38]采用 PET 显像对帕金森病患者进行研究,发现前额叶功能障碍可以导致转换困难,经过 1 年有氧运动,短时记忆改善、脑功能连接增强,可能与相关生长因子[如脑源性神经营养因子、相关胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血管内皮生长因子(VEGF)]表达上调有关。总之,康复训练可以活化脑源性神经营养因子、相关胰岛素样生长因子-1、血管内皮生长因子及其他神经营养因子,从而改善帕金森病症状。此外,康复训练不仅可以诱导神经营养因子表达,而且可以通过影响相关信号转导通路以促进神经功能,提高脑组织代谢或增强抗氧化应激能力。多项研究显示,运动后活化的脑源性神经营养因子及其受体参与的信号转导通路参与脑组织损伤的神经保护作用^[5,17]。长期的适度运动可以激活内源性抗氧化应激系统,降低活性氧(ROS)水平、保护多巴胺能神经元,从而发挥神经保护作用^[24]。

3. 突触可塑性 神经可塑性是大脑通过体验和学习新的行为而进行编码的过程,定义为行为或环境变化时,中枢神经系统通过增加或改变突触应答以实现现有的神经网络改变。神经可塑性结构和生理机制范围广泛,包括突触、神经突起以及神经元再生、突触强度增强等,均可使神经环路功能增强,从而促进神经元修复和再生。更重要的是,康复训练可以为神经重塑提供最适宜环境。既往动物实验和临床试验显示,运动可以改善帕金森病症状,支持其具有改变神经可塑性作用的观点^[3,43],例如,动物实验显示,运动可以诱导运动区结构和功能重塑,导致神经可塑性改变,包括运动皮质、基底神经节、小脑和红核。由于帕金森病的主要原因是

基底神经节多巴胺能神经递质变性缺失,对于多巴胺能神经传导阻滞发生的区域(如基底神经节-丘脑、小脑、丘脑皮质及相关运动、感觉和丘脑结构),神经可塑性改变有助于改善帕金森病症状。研究显示,经康复训练后,帕金森病模型动物大脑运动区和边缘系统功能活化,恢复运动功能并发生基底神经节-丘脑皮质回路、辅助运动区(SMA)等功能重塑,以及小脑、丘脑和中脑边缘多巴胺能通路神经功能重塑^[8,38]。亦有研究显示,运动训练不仅使损伤的脑组织发生功能重塑,同时增加纹状体(背侧、前内侧)、苍白球(内部、外部)、丘脑(网状、腹前侧、腹外侧、腹侧、腹后外侧和内侧)、脚桥核(PN)和辅助运动区脑血流量,促进肌肉或脂肪组织神经末梢释放信号分子,包括脑源性神经营养因子、相关胰岛素样生长因子-1、血管内皮生长因子、缺氧诱导因子(HIF)、瘦素等^[28,45]。临床研究显示,脑源性神经营养因子、相关胰岛素样生长因子-1和血管内皮生长因子可以通过有氧运动影响神经功能的重要途径,如脑源性神经营养因子通过增加突触形成和树突棘密度以改善神经功能连接性和突触可塑性,高强度有氧训练可能对促进包括基底神经节在内的受损脑组织的活动依赖性神经可塑性发挥重要作用^[45-47]。总之,有氧运动和有目的的康复训练可以促进神经可塑性,这个过程可能是通过增加脑血流量,从而促进生理结构和功能恢复。

4. 免疫系统 康复训练对免疫系统也有益处,但鲜见关于运动与免疫系统相关性的研究。神经炎症反应在帕金森病发病机制中起重要作用,通过激活小胶质细胞和招募外周巨噬细胞,从而释放神经毒素,如炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子- κ B(NF- κ B)、活性氧、一氧化氮合酶(NOS)等,导致神经元死亡,促进神经退行性变^[11,48-49]。康复训练对免疫系统的作用可能是通过对髓系细胞的调控实现,髓系细胞包括单核细胞、巨噬细胞和小胶质细胞,这些细胞可以与中枢神经系统其他众多细胞发生相互作用。研究显示,抑制小胶质细胞活化是脑组织损伤和神经变性病的重要目标,跑步机训练通过这一机制阻止多巴胺能神经元变性缺失,从而缓解帕金森病症状^[50],提示康复训练对免疫系统具有调节作用。此外,有目的的康复训练可以升高血清炎症因子如IL-10表达水平,改善帕金森病运动功能。除炎症因子外,研究显示,经典炎症反应途径激活的骨髓细胞,称为

M1型骨髓细胞,具有促进帕金森病神经退行性变作用,但是通过康复训练则转换为M2型骨髓细胞,可以分泌抑制性因子[包括IL-10和1受体阻断剂、转化生长因子- β (TGF- β)等],促进神经可塑性^[11-12,47],从而扭转不利影响。

综上所述,康复训练对多巴胺能神经元具有保护作用,其作用机制包括上调多巴胺能神经递质及其受体表达、促进5-羟色胺、去甲肾上腺素等非多巴胺能神经递质释放,增加神经保护因子、提高突触传递可塑性、促进神经再生、减少活性氧、抑制自由基、维持线粒体功能、促进免疫系统激活等。此外,运动还诱导基底神经能量调节、细胞代谢、细胞内信号转导和细胞骨架相关蛋白改变^[29,43]。因此,康复训练可以作为一种潜在的低成本且高效的帕金森病干预措施,逐步延缓病情进展。

参 考 文 献

- [1] Chen H. Are we ready for a potential increase in Parkinson incidence? *JAMA Neurol*, 2016, 73:919-921.
- [2] Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *Am J Phys Med Rehabil*, 2013, 92:523-532.
- [3] Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2013, 12:716-726.
- [4] Tambosco L, Percebois-Macadré L, Rapin A, Nicomette-Bardel J, Boyer FC. Effort training in Parkinson's disease: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014, 57:79-104.
- [5] Patki G, Lau YS. Impact of exercise on mitochondrial transcription factor expression and damage in the striatum of a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2011, 505:268-272.
- [6] Gorton LM, Vuckovic MG, Vertelkina N, Petzinger GM, Jakowec MW, Wood RI. Exercise effects on motor and affective behavior and catecholamine neurochemistry in the MPTP-lesioned mouse. *Behav Brain Res*, 2010, 213:253-262.
- [7] Shi C, Zheng Z, Wang Q, Wang C, Zhang D, Zhang M, Chan P, Wang X. Exploring the effects of genetic variants on clinical profiles of Parkinson's disease assessed by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale and the Hoehn-Yahr Stage. *PLoS One*, 2016, 11:E0155758.
- [8] Le Douaron G, Ferrié L, Sepulveda-Diaz JE, Amar M, Harfouche A, Séon-Méniel B, Raisman-Vozari R, Michel PP, Figadère B. New 6-aminoguanidine derivatives with neuroprotective effect on dopaminergic neurons in cellular and animal Parkinson disease models. *J Med Chem*, 2016, 59:6169-6186.
- [9] Perez-Lloret S, Rascol O. Piribedil for the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson disease. *CNS Drugs*, 2016, 30:703-717.
- [10] Tsai KL, Cheng YY, Leu HB, Lee YY, Chen TJ, Liu DH, Kao CL. Investigating the role of Sirt1-modulated oxidative stress in relation to benign paroxysmal positional vertigo and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2015, 36:2607-2616.

- [11] Ye M, Chung HS, Lee C, Hyun Song J, Shim I, Kim YS, Bae H. Bee venom phospholipase A2 ameliorates motor dysfunction and modulates microglia activation in Parkinson's disease alpha-synuclein transgenic mice. *Exp Mol Med*, 2016, 48:E244.
- [12] Agosta F, Canu E, Stojkovic T, Pievani M, Tomic A, Sarro L, Dragašević N, Copetti M, Comi G, Kostic VS, Filippi M. The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. *Human Brain Map*, 2013, 34:2798-2807.
- [13] Cozac VV, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, Hatz F, Meyer A, Monsch AU, Schuepbach M, Taub E, Fuhr P. Older candidates for subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease have a higher incidence of psychiatric serious adverse events. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:132.
- [14] Wu ZH, Cui LQ, Xu QF, Lin J, Liu L, Wu YJ, Tan HY, Li SM, Shao M. The application of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of Parkinson's disease patients. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:601-605. [吴卓华, 崔立谦, 许启锋, 林杰, 刘磊, 吴宜娟, 谭红愉, 李少明, 邵明. 低频重复经颅磁刺激在帕金森病康复治疗中的应用价值. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:601-605.]
- [15] Yang YB, Wang MB, Duan HG. Advance of the rehabilitation in Parkinson's disease. *Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian*, 2010, 16:837-840. [杨远滨, 王茂斌, 段红光. 康复治疗在帕金森病治疗中的作用及进展. *中国康复理论与实践*, 2010, 16:837-840.]
- [16] Baptista PP, de Senna PN, Paim MF, Saur L, Blank M, do Nascimento P, Ilha J, Vianna MR, Mestriner RG, Achaval M, Xavier LL. Physical exercise down-regulated locomotor side effects induced by haloperidol treatment in Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 104:113-118.
- [17] Tsou YH, Shih CT, Ching CH, Huang JY, Jen CJ, Yu L, Kuo YM, Wu FS, Chuang JI. Treadmill exercise activates Nrf2 antioxidant system to protect the nigrostriatal dopaminergic neurons from MPP⁺ toxicity. *Exp Neurol*, 2015, 263:50-62.
- [18] Giardini A, Pierobon A, Callegari S, Bertotti G, Maffoni M, Frazzitta G. Towards proactive active living: patients with Parkinson's disease experience of a multidisciplinary intensive rehabilitation treatment. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, 53:114-124.
- [19] Moore CG, Schenkman M, Kohrt WM, Delitto A, Hall DA, Corcos D. Study in Parkinson disease of exercise (SPARX): translating high-intensity exercise from animals to humans. *Contemp Clin Trials*, 2013, 36:90-98.
- [20] Ma C, Wu SL, Zeng HH, Lu SH, Mai MQ. Effect of comprehensive rehabilitation training on balance and walking ability of patients with Parkinson's disease. *Zhongguo Kang Fu Yi Xue Za Zhi*, 2006, 21:624-625. [马超, 伍少玲, 曾海辉, 陆士红, 麦明泉. 综合康复训练对帕金森病患者平衡和步行能力的影响. *中国康复医学杂志*, 2006, 21:624-625.]
- [21] Kwok JY, Choi KC, Chan HY. Effects of mind-body exercises on the physiological and psychosocial well-being of individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*, 2016, 29:121-131.
- [22] Frazzitta G, Maestri R, Ferrazzoli D, Riboldazzi G, Bera R, Fontanesi C, Rossi RP, Pezzoli G, Ghilardi MF. Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease. *J Clin Mov Disord*, 2015, 2:11.
- [23] Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23:35-41.
- [24] Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2009, 256 Suppl 3:293-298.
- [25] Kim KS, Zhao TT, Shin KS, Park HJ, Cho YJ, Lee KE, Kim SH, Lee MK. Gynostemma pentaphyllum ethanolic extract protects against memory deficits in an MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease treated with L-DOPA. *J Med Food*, 2017, 20:11-18.
- [26] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based prospective study. *Neurology*, 2011, 56:730-736.
- [27] Gerecke KM, Jiao Y, Pani A, Pagala V, Smeyne RJ. Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Brain Res*, 2010, 1341:72-83.
- [28] Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*, 2015, 14:518-531.
- [29] David FJ, Robichaud JA, Leurgans SE, Poon C, Kohrt WM, Goldman JG, Comella CL, Vaillancourt DE, Corcos DM. Exercise improves cognition in Parkinson's disease: the PRET-PD randomized, clinical trial. *Mov Disord*, 2015, 30:1657-1663.
- [30] Moriguchi S, Yabuki Y, Fukunaga K. Reduced calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity in the hippocampus is associated with impaired cognitive function in MPTP-treated mice. *J Neurochem*, 2012, 120:541-551.
- [31] Liu KC, Li JY, Tan HH, Du CX, Xie W, Zhang YM, Ma WL, Zhang L. Serotonin₆ receptors in the dorsal hippocampus regulate depressive-like behaviors in unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned Parkinson's rats. *Neuropharmacology*, 2015, 95:290-298.
- [32] Carneiro LS, Mota MP, Vieira-Coelho MA, Alves RC, Fonseca AM, Vasconcelos-Raposo J. Monoamines and cortisol as potential mediators of the relationship between exercise and depressive symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 267:117-121.
- [33] Gómez-Galán M, Femenía T, Åberg E, Graae L, Van Eeckhaut A, Smolders I, Brené S, Lindskog M. Running opposes the effects of social isolation on synaptic plasticity and transmission in a rat model of depression. *PLoS One*, 2016, 11:E0165071.
- [34] Lazarini F, Gabellec MM, Moigneu C, de Chaumont F, Olivio-Marin JC, Lledo PM. Adult neurogenesis restores dopaminergic neuronal loss in the olfactory bulb. *J Neurosci*, 2014, 34:14430-14442.
- [35] Arnold JC, Salvatore MF. Exercise-mediated increase in nigral tyrosine hydroxylase is accompanied by increased nigral GFR-alpha and EAAC1 expression in aging rats. *ACS Chem Neurosci*, 2016, 7:227-239.
- [36] Arcolin I, Pisano F, Delconte C, Godi M, Schieppati M, Mezzani A, Picco D, Grasso M, Nardone A. Intensive cycle ergometer training improves gait speed and endurance in patients with Parkinson's disease: a comparison with treadmill training. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 34:125-138.
- [37] Fisher BE, Li Q, Nacca A, Salem GJ, Song J, Yip J, Hui JS, Jakowec MW, Petzinger GM. Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *Neuroreport*, 2013, 24:509-514.
- [38] Fiatarone Singh MA, Gates N, Saigal N, Wilson GC, Meiklejohn J, Brodaty H, Wen W, Singh N, Baune BT, Suo C, Baker MK, Foughi N, Wang Y, Sachdev PS, Valenzuela M. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study: resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15:873-880.
- [39] Hood RL, Liguore WA, Moore C, Pflibsen L, Meshul CK. Exercise intervention increases spontaneous locomotion but fails

- to attenuate dopaminergic system loss in a progressive MPTP model in aged mice. *Brain Res*, 2016, 1646:535-542.
- [40] DeBoer LB, Powers MB, Utschig AC, Otto MW, Smits JA. Exploring exercise as an avenue for the treatment of anxiety disorders. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12:1011-1022.
- [41] Melancon MO, Lorrain D, Dionne IJ. Exercise and sleep in aging: emphasis on serotonin. *Pathologie Biol (Paris)*, 2014, 62: 276-283.
- [42] Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, Cronin - Golomb A. The therapeutic potential of exercise to improve mood, cognition, and sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2016, 31:23-38.
- [43] Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, Wang F, Baba T, Tayra JT, Morimoto T, Jing M, Kikuchi Y, Kuramoto S, Agari T, Miyoshi Y, Fujino H, Obata F, Takeda I, Furuta T, Date I. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res*, 2010, 1310:200-207.
- [44] Rhodes JS, Gammie SC, Garland T Jr. Neurobiology of mice selected for high voluntary wheel-running activity. *Integr Comp Biol*, 2005, 45:438-455.
- [45] Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Szabo A, Phillips SM, Wójcicki TR, Mailey EL, Olson EA, Gothe N, Vieira - Potter VJ, Martin SA, Pence BD, Cook MD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Neurobiological markers of exercise - related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun*, 2013, 28:90-99.
- [46] Wang Z, Myers KG, Guo Y, Ocampo MA, Pang RD, Jakowec MW, Holschneider DP. Functional reorganization of motor and limbic circuits after exercise training in a rat model of bilateral parkinsonism. *PLoS One*, 2013, 8:E80058.
- [47] Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J, Cen S, Gordon J, Jakowec M, Petzinger G. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89:1221-1229.
- [48] Palit S, Kar S, Sharma G, Das PK. Hesperetin induces apoptosis in breast carcinoma by triggering accumulation of ROS and activation of ASK1/JNK pathway. *J Cell Physiol*, 2015, 230:1729-1739.
- [49] Tobiume K, Matsuzawa A, Takahashi T, Nishitoh H, Morita K, Takeda K, Minowa O, Miyazono K, Noda T, Ichijo H. ASK1 is required for sustained activations of JNK/p38 MAP kinases and apoptosis. *EMBO Rep*, 2011, 2:222-228.
- [50] Sung YH, Kim SC, Hong HP, Park CY, Shin MS, Kim CJ, Seo JH, Kim DY, Kim DJ, Cho HJ. Treadmill exercise ameliorates dopaminergic neuronal loss through suppressing microglial activation in Parkinson's disease mice. *Life Sci*, 2012, 91:1309-1316.

(收稿日期:2017-05-04)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 多药耐药相关蛋白 multidrug resistance protein(MRP)
- 多药耐药性 multidrug resistance(MDR)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 反射性交感神经萎缩症 reflex sympathetic dystrophy(RSD)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 非运动症状 non-motor symptom(NMS)
- 辅助运动区 supplementary motor area(SMA)
- 甘油醛-3-磷酸脱氢酶
glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)
- 功能性电刺激术 functional electrical stimulation(FES)
- 谷氨酸转运体 glutamate transporter(GLT)
- 灌注成像 perfusion-weighted imaging(PWI)
- 光密度 optical density(OD)
- 国际颅内外动脉搭桥试验
Extracranial-Intracranial Bypass Trial(EC-IC)
- 国际运动障碍学会
International Parkinson and Movement Disorder Society
(MDS)
- 核因子-κB nuclear factor-κB(NF-κB)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 回波平面成像 echo planar imaging(EPI)
- 回波时间 echo time(TE)
- Glasgow昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 激励次数 number of excitation(NEX)
- 脊髓损伤 spinal cord injury(SCI)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 肩手综合征 shoulder-hand syndrome(SHS)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 降钙素原 procalcitonin(PCT)
- 胶质瘤干/祖细胞 glioma stem/progenitor cells(GSPCs)
- 脚桥核 pedunclopontine nucleus(PPN)
- ATP结合盒转运子B1
ATP binding cassette subfamily B member 1(ABC1)
- 经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)
- 经颅多普勒超声 transcranial Doppler ultrasonography(TCD)
- 颈动脉闭塞外科研究
Carotid Occlusion Surgery Study(COSS)
- 静息运动阈值 resting motor threshold(RMT)
- 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)
- 快速眼动睡眠期 rapid eye movement(REM)