

· 国家“十二五”时期神经科学成果 ·

帕金森病发病机制及诊断与治疗转化研究进展

王刚 崔海伦 刘军 丁健青 肖勤 马建芳 陈生弟

【摘要】 帕金森病是中老年人群常见的神经变性病,其高患病率、高病残率和慢性病程的特点使帕金森病早期诊断、治疗和预防研究成为神经科学领域共同关注的焦点和热点。我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(简称“十二五”)时期,上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授研究团体利用前期已建立的帕金森病临床资源和应用基础研究平台,着眼帕金森病基础与临床研究进展,围绕发病机制和治疗,立足转化医学,获得许多创新性发现:(1)VPS35 基因参与线粒体分裂的新细胞机制,提示线粒体分裂失衡可能与家族性或散发性帕金森病发病密切相关。(2)自主神经功能障碍等帕金森病非运动症状和多巴胺转运体 PET 显像可以作为评价特发性快速眼动睡眠期行为障碍临床预后的生物学标志物,并进行帕金森病病死率和死因调查,对帕金森病预后和转归具有重要参考意义。(3)主持制定我国首部《中国帕金森病治疗指南(第一~三版)》和《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》,为进一步合理、规范我国帕金森病诊断与治疗发挥重要指导和推动作用。

【关键词】 帕金森病; 中国; 综述

Progress of translational research on the pathogenesis, diagnosis and treatment of Parkinson's disease

WANG Gang, CUI Hai-lun, LIU Jun, DING Jian-qing, XIAO Qin, MA Jian-fang, CHEN Sheng-di

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chen_sd@medmail.com.cn)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases. Because of its high prevalence, severe disability and chronic course of disease, it has become one of the most important research focuses in modern medicine ranging from early diagnosis and treatment to prevention. During the period of Twelfth Five-Year Plan for National Economic and Social Development, our team made use of previously established PD Clinical Database and applying basic research platform, focused on clinical and basic development of PD, and further extended our investigation into the field of pathogenesis, diagnosis and treatment in PD with characteristics of translational medicine. Several progresses have been made in a multiple of aspects: 1) a novel cellular mechanism of mitochondrial fission with the involvement of VPS35 gene, dysregulation of which might be involved in the pathogenesis of familial and sporadic PD. 2) The predictive value of autonomic dysfunction and dopamine transporter (DAT) PET in identifying patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) with a high risk of progressing into neurodegenerative synucleinopathy diseases could form a basis for future disease-prevention trials. Additionally, we initiated the research on PD mortality rate and analyzed the common reasons of death, which added to the evidence of clinical prognosis and progression. 3) We issued the first, second and third versions of "Chinese guidelines for treatment of Parkinson's disease", as well as the "Diagnostic criteria of Parkinson's disease in China (2016 edition)", which could help improve the diagnostic ability and optimize the clinical treatment of PD in China.

【Key words】 Parkinson disease; China; Review

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.01.003

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(项目编号:2011CB504100);国家自然科学基金重点资助项目(项目编号:81430022);国家自然科学基金重大研究计划项目(项目编号:91332107);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371407);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81129018)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科 上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

This study was supported by National Major Basic Research Development Program of China (973 Program, No. 2011CB504100), the Key Project of National Natural Science Foundation of China (No. 81430022), the Key Research Program of National Natural Science Foundation of China (No. 91332107), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81371407, 81129018).

帕金森病(PD)是中老年人群常见的神经变性病,我国 65 岁以上人群帕金森病患病率约为 1.7%,目前至少有 3×10^6 例帕金森病患者,且随着我国步入老龄化社会,病例数仍持续增多^[1-2]。由于帕金森病具有高患病率、高病残率和慢性病程等特点,目前正逐渐成为人口与健康领域中被广泛高度关注的重要科学和社会问题,因此,早期诊断、治疗和预防研究成为热点和焦点。然而,临床实践中仍存在诸多困惑,既无准确的早期客观诊断指标,也无预防和阻止疾病发生与发展的有效方法。我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(以下简称“十二五”)时期,上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授研究团队充分利用已建立的帕金森病临床资源和应用基础研究平台,着眼于转化医学特色,围绕帕金森病发病机制和临床治疗开展系统深入研究,并在国家重点基础研究发展计划(973 计划)和国家自然科学基金资助下取得一系列研究成果,本文对其主要方法和结果进行综述。

一、帕金森病发病机制研究

基于临床样本的一系列研究显示,相关基因突变在帕金森病的发生过程中发挥重要作用,对不同致病基因突变特性和功能进行研究有助于进一步了解帕金森病发生规律和发病机制;同时,作为环境因素的免疫机制和(或)炎症反应机制在多巴胺(DA)能神经元选择性死亡过程中的作用越来越受到高度重视,线粒体功能障碍和小胶质细胞异常激活发挥重要作用。

1. 临床样本库建立 帕金森病患者的生物样本如血液、脑脊液甚至脑组织等可以真实反映疾病发生与发展过程,不仅有助于中国人群帕金森病遗传学特征的研究,而且有助于基因功能的探讨和生物学标志物的发现。我们课题组已经建立 50 余个帕金森病家系和数千例散发性帕金森病患者的生物样本库,为后续帕金森病危险因素、发病机制和治疗新靶点的研究提供坚实的平台。

2. 帕金森病分子遗传学机制 我们课题组对 484 例中国汉族男性帕金森病患者进行研究,结果

显示,线粒体 DNA(mtDNA)5178A/C 突变频率明显减少,提示该位点基因多态性可能与帕金森病抵抗相关^[3]。而富亮氨酸重复序列激酶 2(LRRK2)基因突变作为常见的晚发型帕金森病危险因素,见于许多原发性帕金森病患者;在已知的致病基因突变位点中,位于激酶结构域的 G2019S 位点突变最为常见,而 G2385R 位点突变则主要见于我国人群^[4-6]。我们课题组的帕金森病基因突变研究显示,LRRK2 G2385R 突变是帕金森病出现运动症状波动、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)等的危险因素,进一步证实 LRRK2 基因的致病机制^[7]。基于基因多态性,我们课题组对相关基因突变进行分析,其结果显示, α -突触核蛋白基因(SNCA)与帕金森病发病年龄和运动症状进展密切相关,而微管相关蛋白 tau 蛋白(MAPT)基因与帕金森病严重程度有关,有助于未来个体化治疗的发展^[8-9]。此外,我们课题组还发现,DJ-1 基因通过调节细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)-Elk1 信号转导通路以调控超氧化物歧化酶 1(SOD1)表达变化,从而对氧化应激发挥神经保护作用,阐明 DJ-1 基因在帕金森病发病机制中的作用^[10]。帕金森病和特发性震颤(ET)是中枢神经系统常见的运动障碍性疾病,二者在临床诸多方面具有相似性,我们课题组对亚洲 436 例帕金森病患者、327 例特发性震颤患者和 499 例正常对照者进行研究发现,帕金森病和特发性震颤与富亮氨酸重复序列和免疫球蛋白结构域 Nogo 受体相互作用蛋白 2(Lingo2)基因 rs7033345 位点多态性有关,提示该基因是二者共同的易感基因,但未发现丝氨酸蛋白酶家族 HTRA2 基因和跨膜蛋白 230(TMEM230)基因与帕金森病和特发性震颤的发病有关^[11]。

3. 线粒体功能障碍及免疫机制和(或)炎症反应机制与帕金森病 线粒体功能正常是脑组织活动供能的保证,如果线粒体呼吸链损伤,可以生成氧自由基,引起氧化应激反应,导致神经细胞损伤和 ATP 生成减少。正是由于线粒体对中枢神经系统功能的重要性使得越来越多的研究着眼于线粒体功能障碍与帕金森病之间的关系。研究显示,VPS35

基因是继 *SNCA* 基因和 *LRRK2* 基因的第 3 位常染色体显性遗传性帕金森病致病基因,其表达产物——VPS35 蛋白作为囊泡转运复合物 Retromer 的核心成分,可以识别需转运的膜蛋白并将其从内体向反面高尔基网状结构(TGN)和质膜逆向转运^[12-13],使这些蛋白质重复再利用,有助于细胞内蛋白代谢平衡。我们课题组与美国祝雄伟课题组合作研究帕金森病发病机制,结果显示,帕金森病相关性 *VPS35* 基因突变可以导致线粒体破裂和细胞死亡^[14]。通过抑制线粒体分裂可以阻止 *VPS35* 基因诱导的线粒体功能障碍和神经元功能障碍。*VPS35* 基因突变体还显示出与类动力蛋白 1(DLP1)复合物的相互作用,通过线粒体来源囊泡将其运输至溶酶体进行降解,促进线粒体-类动力蛋白 1 复合物的周转。值得注意的是,氧化应激可以增强 *VPS35* 蛋白与类动力蛋白 1 的相互作用。上述研究结果揭示 *VPS35* 蛋白参与线粒体分裂的新细胞机制,提示线粒体分裂失衡可能与家族性或散发性帕金森病发病机制密切相关^[14]。中枢系统小胶质细胞异常激活导致的免疫炎症性损伤在帕金森病发病机制中具有重要作用。我们课题组探讨帕金森病发病机制,发现神经元可以通过其表达的细胞表面糖蛋白 CD200 与小胶质细胞表面受体 CD200R 相互作用以调控小胶质细胞的免疫激活;通过抗 CD200R 封闭抗体可以加重 6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的帕金森病大鼠临床症状并减少单胺类神经递质释放;小胶质细胞和免疫炎症因子释放增加与多巴胺能神经退行性变密切相关,提示 CD200/CD200R 信号异常可能参与帕金森病的发病^[15]。此外,我们课题组的前期研究显示, P2Y6 受体可以参与 Toll 样受体 1/2(TLR1/2)诱导的中性粒细胞游走和趋化过程;帕金森病患者外周血单个核细胞(PBMC)P2Y6 受体表达上调,并通过 ERK1/2 信号转导通路参与中枢神经系统免疫炎症反应,表明 P2Y6 受体封闭可能成为帕金森病治疗的新靶点^[16]。

二、帕金森病临床诊断与评估研究

遗传因素和免疫炎症性因素在帕金森病发病机制中的作用研究不仅提高对帕金森病发生与发展规律的认识,明确疾病发生与发展过程中的异常代谢和信号转导通路,为诊断技术的革新以及细胞和(或)基因治疗提供理论基础和实验依据,而且为帕金森病的临床治疗寻找到潜在的治疗靶点和新的治疗途径。我们课题组采用体液生化检测和神经

影像学检查等辅助手段提高帕金森病早期诊断与鉴别诊断的准确性。

1. 体液生物学标志物 脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)和表皮生长因子(EGF)等神经营养因子在帕金森病病程中具有一定作用。我们课题组检测帕金森病患者外周血表皮生长因子水平,发现其在帕金森病早期表达水平降低,至中晚期表达水平逐渐恢复正常的特点,提示表皮生长因子在疾病后期的代偿作用,可能具有阻止和调节中脑多巴胺能神经元变性的作用^[15]。我们课题组还发现,早期帕金森病患者外周血表皮生长因子与运动症状[统一帕金森病评价量表(UPDRS)第三部分]和非运动症状[改良 Rankin 量表(mRS)]严重程度呈正相关,进一步证实表皮生长因子作为帕金森病诊断与鉴别诊断生物学标志物的潜在价值^[17]。相同的,血浆胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达变化亦与帕金森病发病和认知功能障碍密切相关^[18]。我们课题组评价黑质纹状体多巴胺能神经元功能,结果显示,帕金森病患者唾液 DJ-1 水平与多巴胺转运体(DAT)示踪剂 ^{99m}Tc-TRODAT-1 摄取量有关;Hoehn-Yahr 分级 4 级患者 DJ-1 水平高于 Hoehn-Yahr 分级 1~3 级患者,提示 DJ-1 可以作为评价帕金森病病程的生物学标志物^[19]。微小 RNA(miRNA)-4639 是人 *DJ-1* 基因表达的转录后调节因子。当机体受到外界氧化应激刺激时,细胞内异常高表达的 miRNA-4639 通过下调 *DJ-1* 基因表达使抗氧化应激功能受损,加剧氧化应激产物的生成且细胞存活率显著下降。我们课题组对帕金森病患者和正常对照者血浆 miRNA 表达谱进行检测,结果显示,二者具有显著差异,帕金森病患者血浆 miRNA 表达谱异常上调,表明血浆 miRNA-4639 可以有效区分早期散发性帕金森病患者与正常对照者,提示血浆 miRNA-4639 具有作为帕金森病早期诊断生物学标志物的潜力^[20]。 α -突触核蛋白(α -Syn)作为路易小体(LB)的重要组成部分,认为是潜在的生物学标志物并可在血清和(或)血浆、脑脊液和唾液中检出^[21]。我们课题组对帕金森病患者唾液 α -Syn 水平进行检测,结果显示,帕金森病患者唾液总 α -Syn 水平与正常对照者差异无统计学意义;除年龄因素外, *SNCA* 基因 rs894278 和 rs11931074 基因型分布可能影响帕金森病患者唾液总 α -Syn 水平;帕金森病患者 α -Syn 寡聚体水平高于正常对照者,提示唾液 α -Syn 寡聚体可以作为潜在

的帕金森病诊断生物学标志物^[22]。

2. 神经影像学 我们课题组通过 fMRI 研究发现,背侧壳核功能障碍与帕金森病患者学习能力有关,且此类患者主要是左侧肢体起病,而右侧肢体起病的患者学习能力与正常对照者差异无统计学意义,表明 fMRI 有助于增进帕金森病临床症状的识别和评价^[23]。目前,经颅脑实质超声(TCS)已广泛应用于帕金森病的诊断过程中并展现出良好的鉴别诊断价值。我们课题组对帕金森病患者进行^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT 显像和黑质 TCS 超声,结果显示,TCS 超声的阳性预测值约为 91.67%,展现出 TCS 超声作为临床常规辅助诊断技术的前景^[24]。我们课题组还发现,嗅觉测验与黑质 TCS 超声相结合可以提高帕金森病与特发性震颤的鉴别诊断能力:嗅觉减退和回声增强单独或同时存在对帕金森病与特发性震颤的鉴别诊断灵敏度为 78.4% 和 29.7%、特异度为 80.8% 和 100%,阳性预测值为 85.3% 和 100%、阴性预测值为 72.4% 和 50.0%^[25]。

三、帕金森病临床规范与指南

针对许多地区和临床医师普遍存在的帕金森病治疗不合理、不规范现状,我们课题组主持制定我国首部《中国帕金森病治疗指南(第一~三版)》,显著提高我国帕金森病的诊断与治疗水平,形成“临床-基础-临床”的转化医学研究过程,即针对临床存在的帕金森病发病机制不明和治疗难题,进行实验室研究,探寻答案,再应用于临床实践,推动临床诊断与治疗水平的提高和完善^[26-28]。

1. 运动并发症和非运动症状 我们课题组在全国范围内牵头对帕金森病患者运动症状和非运动并发症发生率和临床特点进行多中心调查,结果显示,剂末现象发生率与国外文献报道接近,而异动症发生率明显低于国外研究,这可能与提出并推广的小剂量缓慢滴定治疗帕金森病的理念密切相关^[26-28]。我们课题组采用 Sniffin' Sticks 法发现,约 66.4% 的中国帕金森病患者存在嗅觉障碍,推测嗅觉减退可能与自主神经功能障碍有关,且 Sniffin' Sticks 法鉴别诊断帕金森病与正常对照者的灵敏度为 86%、特异度为 81%^[29]。此外,我们课题组对特发性快速眼动睡眠期行为障碍(iRBD)向 α -突触核蛋白病的进展进行 5 年研究,结果显示,非运动症状问卷(NMSQuest)和帕金森病预后量表-自主神经功能部分(SCOPA-AUT)严重患者进展为 α -突触核蛋白病的倾向较高,而且,多巴胺转运体功能障碍患

者亦具有类似趋势,证实自主神经功能障碍等非运动症状和 DAT-PET 显像作为特发性快速眼动睡眠期行为障碍患者临床预后评价指标的重要性^[30]。

2. 临床诊断与治疗现状 我们课题组对我国帕金森病病死率和临床医师诊断与治疗现状进行调查,对连续入组的 157 例帕金森病患者进行 5 年随访研究,结果显示,病死率为 7%,死因以呼吸道感染(54.5%)和消化系统疾病(18.2%)为主;病死的危险因素包括简易智能状态检查量表(MMSE)评分较低和 Epworth 嗜睡量表(ESS)评分较高^[31],有助于指导今后临床工作的开展。基于上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授主持制定的《中国帕金森病治疗指南》,我们课题组在全国范围内开展针对普通内科医师和全科医师、神经内科专科医师和运动障碍性疾病专病医师的诊断与治疗现状调查,获取大量第一手数据,对目前我国帕金森病诊断与治疗具有一定认识,与左旋多巴试验和常规 MRI 相比,fMRI、磁敏感加权成像(SWI)和 TCS 超声在我国帕金森病诊断中运用较少;不同专业背景的临床医师诊断与治疗方法不同;《中国帕金森病治疗指南》的学习可以在很大程度上帮助和指导临床医师诊断与治疗工作,有效改善我国许多地区和临床医师普遍存在的帕金森病治疗不合理、不规范现状^[32]。

3. 诊断与治疗指南的制定 为规范和优化我国帕金森病诊断与治疗水平,与国际帕金森病临床研究接轨,我们课题组通过一系列临床研究数据和临床实践经验的分析与总结,在对帕金森病发病机制等深入研究的基础上,制定并修订帕金森病规范化综合治疗方案,主持制定我国首部《中国帕金森病治疗指南(第一~三版)》、《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》,以及相关的《帕金森病痴呆的诊断与治疗指南》、《帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南》、《中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识》,着眼于运动症状和非运动症状,提出小剂量缓慢滴定的治疗原则,明显提高诊断的准确率和治疗的改善率,降低异动症的发生率,以及显著促进神经内科与功能神经外科合作,显著提高脑深部电刺激术(DBS)治疗帕金森病的临床疗效^[26-28,33]。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Xu ZM, Wang G, Chen SD. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18:446-452.

- [2] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, Wu CB, Qu QM, Huang JB, Zhou B, Geng ZP, Wu JX, Wen HB, Zhao H, Zahner GE. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365:595-597.
- [3] Gusdon AM, Fang F, Chen J, Mathews CE, Li W, Chu CT, Ding JQ, Chen SD. Association of the mt-ND2 5178A/C polymorphism with Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 587:98-101.
- [4] Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease: state of the art, 2013 [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1:23-28.
- [5] Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, Brice A, Aasly J, Zabetian CP, Goldwurm S, Ferreira JJ, Tolosa E, Kay DM, Klein C, William DR, Marras C, Lang AE, Wszolek ZK, Berciano J, Schapira AH, Lynch T, Bhatia KP, Gasser T, Lees AJ, Wood NW; International LRRK2 Consortium. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7:583-590.
- [6] Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, Shaw K, Bhatia KP, Bonifati V, Quinn NP, Lynch J, Healy DG, Holton JL, Revesz T, Wood NW. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2005, 365:415-416.
- [7] Sun Q, Wang T, Jiang TF, Huang P, Li DH, Wang Y, Xiao Q, Liu J, Chen SD. Effect of a leucine-rich repeat kinase 2 variant on motor and non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients[J]. *Aging Dis*, 2016, 7:230-236.
- [8] Wang G, Huang Y, Chen W, Chen S, Wang Y, Xiao Q, Liu J, Fung VS, Halliday G, Chen S. Variants in the SNCA gene associate with motor progression while variants in the MAPT gene associate with the severity of Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24:89-94.
- [9] Huang Y, Wang G, Rowe D, Wang Y, Kwok JB, Xiao Q, Mastaglia F, Liu J, Chen SD, Halliday G. SNCA gene, but not MAPT, influences onset age of Parkinson's disease in Chinese and Australians[J]. *Biomed Res Int*, 2015;ID135674.
- [10] Wang Z, Liu J, Chen S, Wang Y, Cao L, Zhang Y, Kang W, Li H, Gui Y, Chen S, Ding J. DJ-1 modulates the expression of Cu/Zn-superoxide dismutase -1 through the Erk1/2 - Elk1 pathway in neuroprotection[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70:591-599.
- [11] Wu YW, Prakash KM, Rong TY, Li HH, Xiao Q, Tan LC, Au WL, Ding JQ, Chen SD, Tan EK. Lingo2 variants associated with essential tremor and Parkinson's disease[J]. *Hum Genet*, 2011, 129:611-615.
- [12] Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L, Bozi M, Barcikowska M, Crosiers D, Clarke CE, Facheris MF, Farrer M, Garraux G, Gispert S, Auburger G, Vilarinho-Güell C, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon BS, Jamrozik Z, Krygowska-Wajs A, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Libioulle C, Murata M, Mok V, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Meitinger T, Zimprich A, Opala G, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogava E, Ross OA, Stefanis L, Stockton JD, Satake W, Silburn PA, Strom TM, Theuns J, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Van Broeckhoven C, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Yomono HS, Yueh KC, Zhao Y, Gasser T, Maraganore D, Krüger R; GEOPD Consortium. A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants[J]. *J Med Genet*, 2012, 49:721-726.
- [13] Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, Graf E, Eck SH, Offman MN, Haubenberger D, Spielberger S, Schulte EC, Lichtner P, Rossle SC, Klopp N, Wolf E, Seppi K, Pirker W, Presslauer S, Mollenhauer B, Katzenschlager R, Foki T, Hotzy C, Reinthaler E, Harutyunyan A, Kralovics R, Peters A, Zimprich F, Brücke T, Poewe W, Auff E, Trenkwalder C, Rost B, Ransmayr G, Winkelmann J, Meitinger T, Strom TM. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89:168-175.
- [14] Wang W, Wang X, Fujioka H, Hoppel C, Whone AL, Caldwell MA, Cullen PJ, Liu J, Zhu X. Parkinson's disease-associated mutant VPS35 causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP1 complexes[J]. *Nat Med*, 2016, 22:54-63.
- [15] Zhang S, Wang XJ, Tian LP, Pan J, Lu GQ, Zhang YJ, Ding JQ, Chen SD. CD200 - CD200R dysfunction exacerbates microglial activation and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8:154.
- [16] Yang X, Lou Y, Liu G, Wang X, Qian Y, Ding J, Chen S, Xiao Q. Microglia P2Y6 receptor is related to Parkinson's disease through neuroinflammatory process[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14:38.
- [17] Jiang QW, Wang C, Zhou Y, Hou MM, Wang X, Tang HD, Wu YW, Ma JF, Chen SD. Plasma epidermal growth factor decreased in the early stage of Parkinson's disease[J]. *Aging Dis*, 2015, 6:168-173.
- [18] Ma J, Jiang Q, Xu J, Sun Q, Qiao Y, Chen W, Wu Y, Wang Y, Xiao Q, Liu J, Tang H, Chen S. Plasma insulin-like growth factor 1 is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39(5/6):251-256.
- [19] Kang WY, Yang Q, Jiang XF, Chen W, Zhang LY, Wang XY, Zhang LN, Quinn TJ, Liu J, Chen SD. Salivary DJ-1 could be an indicator of Parkinson's disease progression [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:102.
- [20] Chen Y, Gao C, Sun Q, Pan H, Huang P, Ding J, Chen S. MicroRNA-4639 is a regulator of DJ-1 expression and a potential early diagnostic marker for Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:232.
- [21] Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease: clinical and pathologic features[J]. *Mov Disord*, 2011, 26:1015-1021.
- [22] Kang W, Chen W, Yang Q, Zhang L, Zhang L, Wang X, Dong F, Zhao Y, Chen S, Quinn TJ, Zhang J, Chen S, Liu J. Salivary total alpha-synuclein, oligomeric alpha-synuclein and SNCA variants in Parkinson's disease patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28143.
- [23] Huang P, Tan YY, Liu DQ, Herzallah MM, Lapidow E, Wang Y, Zang YF, Gluck MA, Chen SD. Motor-symptom laterality affects acquisition in Parkinson's disease: a cognitive and functional magnetic resonance imaging study [J]. *Mov Disord*, 2017, 32:1047-1055.
- [24] Li DH, Zhang LY, Hu YY, Jiang XF, Zhou HY, Yang Q, Kang WY, Liu J, Chen SD. Transcranial sonography of the substantia nigra and its correlation with DAT-SPECT in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21: 923-928.
- [25] Chen W, Tan YY, Hu YY, Zhan WW, Wu L, Lou Y, Wang X, Zhou Y, Huang P, Gao Y, Xiao Q, Chen SD. Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonography in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study from China[J]. *Transl Neurodegener*, 2012, 1:25.
- [26] Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for treatment of Parkinson's disease (third edition)[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2014, 47:428-433.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47:428-433.]
- [27] Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for treatment of Parkinson's disease (second edition)[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2009, 42:352-355.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森

- 病治疗指南(第二版)[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42:352-355.]
- [28] Movement Disorders and Parkinson's Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Guidelines for management of Parkinson's disease[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2006, 39:409-412.[中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39:409-412.]
- [29] Chen W, Chen S, Kang WY, Li B, Xu ZM, Xiao Q, Liu J, Wang Y, Wang G, Chen SD. Application of odor identification test in Parkinson's disease in China: a matched case-control study[J]. J Neurol Sci, 2012, 316(1/2):47-50.
- [30] Li Y, Kang W, Yang Q, Zhang L, Zhang L, Dong F, Chen S, Liu J. Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases[J]. Neurology, 2017, 88:1493-1500.
- [31] Wang G, Li XJ, Hu YS, Cheng Q, Wang CF, Xiao Q, Liu J, Ma JF, Zhou HY, Pan J, Tan YY, Wang Y, Chen SD. Mortality from Parkinson's disease in China: findings from a five-year follow up study in Shanghai[J]. Can J Neurol Sci, 2015, 42:242-247.
- [32] Chen W, Chen S, Xiao Q, Wang G, Chen SD. Current clinical practice for Parkinson's disease among Chinese physicians, general neurologists and movement disorders specialists: a national survey [J]. BMC Neurol, 2012, 12:155.
- [33] Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Specialized Committee, Branch of Neurologists, Chinese Medical Doctor Association. Diagnostic criteria of Parkinson's disease in China (2016 edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2016, 49:268-271.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49:268-271.]

(收稿日期:2017-12-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)
- 大动脉粥样硬化 large artery atherosclerosis(LAA)
- 大脑中动脉闭塞 middle cerebral artery occlusion(MCAO)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 癫痫持续状态 status epilepticus(SE)
- β -淀粉样蛋白 amyloid β -protein(A β)
- 淀粉样脑血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)
- β -淀粉样前体蛋白 amyloid β -protein precursor(APP)
- 凋亡诱导因子 apoptosis-inducing factor(AIF)
- 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
- 对称性指数 symmetry index(SI)
- 多巴胺转运体 dopamine transport(DAT)
- 多发性骨髓瘤癌基因 1
multiple myeloma oncogene 1(MUM1)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多梳家族 polycomb group(PcG)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 儿茶酚-O-甲基转移酶 catechol-O-methyltransferase(COMT)
- 发作间期痫样放电 interictal epileptiform discharges(IEDs)
- 发作性运动诱发性运动障碍
paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)
- 翻转角 flip angle(FA)
- 反面高尔基网状结构 trans-Golgi network(TGN)
- 反义寡核苷酸 antisense oligonucleotide(AON)
- 反转时间 inversion time(TI)
- 非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)
- 非流利性变异型原发性进行性失语
non-fluent variant primary progressive aphasia(nfvPPA)
- 非运动症状问卷
Non-Motor Symptoms Questionnaire(NMSQuest)
- 复合肌肉动作电位
compound muscle action potential(CMAP)
- 副肿瘤边缘性脑炎 paraneoplastic limbic encephalitis(PLE)
- 富亮氨酸重复序列和免疫球蛋白结构域
Nogo 受体相互作用蛋白 2
leucin-rich repeat and immunoglobulin domain-containing
Nogo receptor-interacting protein 2(Lingo2)
- 富亮氨酸重复序列激酶 2
leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)
- 富脯氨酸跨膜蛋白 2
proline-rich transmembrane protein 2(PRR2)
- 感觉神经传导速度
sensory nerve conduction velocity(SNCV)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 钙池操纵性钙内流 store-operated calcium entry(SOCE)
- 钙释放激活钙通道蛋白 1
calcium release-activated calcium channel protein 1(Orai1)
- RNA 干扰 RNA interference(RNAi)
- 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)
[Wilson 病 Wilson's disease(WD)]
- 肝素结合性表皮生长因子样生长因子
heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor
(HB-EGF)
- 谷胱甘肽过氧化物酶 glutathione peroxidase(GSH-Px)
- 骨髓间充质干细胞
bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BMSCs)
- 骨形态发生蛋白 bone morphogenetic protein(BMP)
- 灌注成像 perfusion-weighted imaging(PWI)
- 光学相干断层扫描术 optical coherence tomography(OCT)
- 国际不宁腿综合征研究组
International Restless Legs Syndrome Study Group(IRLSSG)