

帕金森病靶向治疗研究进展

蒋政 欧汝威 商慧芳 宋伟

【摘要】 帕金森病是临床常见神经变性病。虽然目前多巴胺替代治疗仍是帕金森病治疗的基石,但受到运动并发症和远期疗效的制约。20 余年来,帕金森病遗传学研究的快速发展使得疾病修饰疗法成为可能,开发靶向药物阻断异常分子通路业已成为当前帕金森病研究的热点。本文针对 *SNCA*、*GBA* 和 *LRRK2* 基因突变,以及受其影响分子通路靶向治疗的最新进展进行综述,以期提高临床对帕金森病精准化治疗的认识。

【关键词】 帕金森病; 药物疗法; 基因; 突变; 综述

Advances in targeted therapies for Parkinson's disease

JIANG Zheng, OU Ru-wei, SHANG Hui-fang, SONG Wei

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: SONG Wei (Email: 36255368@qq.com)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Although dopamine replacement therapy is the golden standard of PD treatment, there are limitations due to drug-related motor complications and loss of long-term efficacy. In the recent two decades, rapid advances in the genetics of PD have made it possible to develop disease-modifying therapies. The development of targeted drugs blocking involved pathogenic pathways has become a hot research area in PD. This review summarizes the recent advances in targeted therapies based on three genetic mutations of *SNCA*, *GBA* and *LRRK2* for PD and involved pathways to improve clinicians' understanding on the precision treatment in PD.

【Key words】 Parkinson disease; Drug therapy; Genes; Mutation; Review

This study was supported by the Basic Research Key Project of National Clinical Research Center for Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University (No. Z2018B08).

Conflicts of interest: none declared

帕金森病(PD)为临床常见神经变性病,65 岁以上人群患病率超过 1%^[1]。其病理学特征是黑质多巴胺能神经元缺失和胞内异常蛋白聚集,形成路易小体(LB,胞体内)和路易突起(LN,突起内)^[2],临床表现为经典的运动症状和复杂多样的非运动症状。目前以改善运动症状为核心的多巴胺替代治疗仍是帕金森病治疗的基石,但受到运动并发症和远期疗效的制约。据估计,全球帕金森病患者将于 2040 年前增加 1 倍,总体病例数将超过 1400 万例,因此迫切需要疾病修饰疗法以延缓或阻止疾病

的发生发展^[3]。自 1997 年首例帕金森病致病基因 *SNCA*^{p.A53T} 被发现以来,迄今为止,已发现至少 23 个突变位点和 19 个致病基因与帕金森病相关。不仅如此,大量的基因型-表型关联研究也为散发性帕金森病揭示了更多的遗传风险位点及变异^[4]。帕金森病遗传学研究的快速发展为深入理解疾病发生发展机制提供了新视角,使得开发延缓疾病进展的新疗法成为可能。本文针对 *SNCA*、*GBA* 和 *LRRK2* 三种基因突变,以及其受影响分子通路的靶向治疗的最新进展进行综述。

一、*SNCA* 通路靶向治疗

α -突触核蛋白(α -Syn)是路易小体和路易突起的主要成分^[5],其主要参与调节突触前末梢囊泡转运^[6]。 α -突触核蛋白由 *SNCA* 基因编码,其病理性聚集在遗传性和散发性帕金森病病例中均具有显著的致病作用。*SNCA* 基因点突变(又称 *PARK1*)和

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.016

基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心(四川大学华西医院)基础研究重点资助项目(项目编号:Z2018B08)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:宋伟,Email:36255368@qq.com

SNCA 基因多倍体(又称 *PARK4*)是导致常染色体显性遗传性帕金森病的原因之一。其中,*SNCA* 三倍体相较于二倍体所引起的临床表型更加严重,提示 α -突触核蛋白表达水平与帕金森病患者病情严重程度呈正相关^[4]。此外,全基因组关联研究业已证实,*SNCA* 基因非编码区的单核苷酸多态性(SNP)可增加散发性帕金森病的发病风险,且与 α -突触核蛋白表达上调有关^[7-8]。

1. 致病机制及靶向基础 生理状态下,细胞内的 α -突触核蛋白多以未折叠的单体和四聚体构象形式存在^[9];病理状态下,最初错误折叠的 α -突触核蛋白单体形成寡聚体,然后逐渐结合形成小的原纤维,最终形成大的不溶性 α -突触核蛋白纤维,即构成路易病理学的聚集体^[10-11]。虽然 α -突触核蛋白毒性构象形式尚有争议,但是大多数研究认为寡聚体和纤维是 α -突触核蛋白的毒性构象^[9]。 α -突触核蛋白毒性作用可引起线粒体功能障碍、物质转运受阻、蛋白质降解缺陷,而上述功能与细胞清除异常 α -突触核蛋白密切相关,因此使 α -突触核蛋白异常聚集与细胞清除障碍形成恶性循环,最终造成多巴胺能神经元逐渐丢失和帕金森病进行性发展^[12]。除了细胞内的病理学过程, α -突触核蛋白还呈现朊蛋白样细胞间传播表现。 α -突触核蛋白朊蛋白样传播学说认为,一旦 α -突触核蛋白聚集体在神经元内形成,即可通过轴突转运至其他脑区,释放到细胞外空间,被邻近神经元摄取,最终在新宿主细胞中“播种”,诱导内源性 α -突触核蛋白聚集,从而产生类似于朊蛋白样传播的过程^[13]。另外,有研究表明,溶酶体自噬系统受抑制不仅可加重 α -突触核蛋白的细胞内聚集,而且可促进其以外分泌体的形式分泌到细胞外空间,而邻近神经元则通过内吞作用摄取 α -突触核蛋白^[14-15]。因此,干预细胞内 α -突触核蛋白的毒性构象的形成和细胞外朊蛋白样传播,为延缓帕金森病进展提供了一个新的治疗途径。

2. α -突触核蛋白靶向治疗进展 (1)减少 α -突触核蛋白产生:减少产生有两条途径,一条是反义寡核苷酸(ASO),另一条则是 β_2 肾上腺素受体激动剂。反义寡核苷酸可沉默信使 RNA(mRNA)从而减少 α -突触核蛋白的产生,故反义寡核苷酸尤其适用于治疗携带 *SNCA* 基因多倍体的帕金森病患者。灵长类动物研究结果显示,使用小干扰 RNA(siRNA)反义寡核苷酸可有效抑制中脑黑质 α -突触核蛋白的表达^[16];啮齿类动物研究发现,反义寡核苷酸可以

成功促进由核糖核酸酶 H 介导的 mRNA 降解(编码 α -突触核蛋白),保护多巴胺能神经元^[17]。 β_2 肾上腺素受体激动剂具有调节转录降低 α -突触核蛋白水平的作用。一项药物筛选试验发现, β_2 肾上腺素受体激动剂可降低 α -突触核蛋白的表达水平,这一作用是通过改变 *SNCA* 基因启动子和增强子的组蛋白乙酰化而实现的^[18]。进一步的临床研究显示,沙丁胺醇(β_2 肾上腺素受体激动剂)可降低帕金森病终身患病风险;而普萘洛尔(β_2 肾上腺素受体阻断剂)则显著增加帕金森病终身患病风险^[18]。同时,动物实验和细胞培养结果也支持上述联系^[18],表明 β_2 肾上腺素能受体可能参与了对帕金森病发生的调控。因此, β_2 肾上腺素能受体有望成为治疗帕金森病的新靶点。(2)抑制 α -突触核蛋白聚集:NPT200-11 是一种针对 α -突触核蛋白聚集的新型小分子抑制剂,通过干扰 α -突触核蛋白与膜的相互作用而延缓寡聚化。动物实验表明,NPT200-11 可抑制小鼠 α -突触核蛋白的病理进展,具有良好的口服生物利用度和脑渗透性^[19]。I 期单次剂量递增临床试验已于 2016 年初完成(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号:NCT02606682),但该研究的数据目前尚未公布。NPT088 是一种由人免疫球蛋白和通用淀粉样蛋白相互作用基序(GAIM)连接而成的融合蛋白,因其包含 GAIM 而具有靶向抑制错误折叠蛋白的能力。小鼠实验显示,NPT088 可减少 α -突触核蛋白聚集并保护黑质纹状体神经元^[20]。目前多项针对不同剂量安全性的 I 期临床试验已经启动(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号:NCT03008161)。Anle138b 为 α -突触核蛋白寡聚体调节剂,通过结合特异性表位抑制体外和体内 α -突触核蛋白的寡聚化,以延缓帕金森病的进展^[21-22]。目前 Anle138b 仍在动物模型中进行临床前验证,尚未进入临床试验。SynuClean-D 则是针对 α -突触核蛋白纤维的小分子抑制剂,可通过特异性结合 α -突触核蛋白纤维的核心而具有解聚活性。有研究发现,SynuClean-D 在秀丽隐杆线虫模型中可减少 α -突触核蛋白聚集,并可阻止多巴胺能神经元变性。虽然,SynuClean-D 对神经细胞低毒性和高渗透性的优点使其具有良好的开发前景^[23],但目前尚未进入临床试验。(3)增加 α -突触核蛋白降解(自噬增强剂):MSDC-0160 是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂,通过改变体内代谢来抑制 mTOR,从而增强自噬、降低 α -突触核蛋白毒性,该制剂的上述作用已经秀丽隐

杆线虫模型所证实^[24]。良好的安全性和脑渗透性使 MSDC-0160 成为帕金森病临床开发的候选药物。然而,该药物能否在哺乳动物疾病模型中减缓 α -突触核蛋白病理进展仍待进一步证明。尼洛替尼为非受体酪氨酸激酶家族成员 c-Abl 的抑制剂^[25],帕金森病动物实验已证实该药具有促进自噬并减缓 α -突触核蛋白病理进展功效^[25-26]。一项小型非盲、非对照安全性临床试验显示,所纳入的 12 例帕金森病痴呆(PDD)和路易体痴呆(DLB)患者在尼洛替尼治疗的最初 6 个月内运动功能改善^[27]。目前,一项大规模的随机、双盲、安慰剂对照 II a 期临床试验正在进行,旨在评估长期服用尼洛替尼的安全性、耐受性、临床和生物学活性(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号: NCT03205488)。(4) 阻止 α -突触核蛋白传播:根据 α -突触核蛋白朊蛋白样传播学说,捕获细胞外致病性 α -突触核蛋白将减少其病理性扩散,从而减缓或阻止疾病进展。包括主动免疫(激活免疫系统)和被动免疫(使用外源抗体)在内的多种免疫疗法均有希望确切地减少细胞外 α -突触核蛋白表达水平,目前已进入临床试验阶段。PRX002 亦称为 RG7935 或 RO7046015,是一种针对 α -突触核蛋白羧基端(C 端)表位的人源化 IgG1 单克隆抗体,对 α -突触核蛋白聚集体的亲和力比单体更高。它来源于鼠单克隆抗体 9E4,可减少 α -突触核蛋白的积累并减缓突触核蛋白病转基因动物模型的行为恶化^[28]。针对帕金森病患者的 I b 期多次剂量递增临床研究已证实该抗体具有良好的安全性和耐受性^[29]。Roche 公司于 2017 年 6 月启动了一项随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验,评估 PRX002 治疗早期帕金森病患者的疗效(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号: NCT03100149)。BIIB054 是一种来源于记忆 B 细胞、针对 α -突触核蛋白氨基端(N 端)表位的人源 IgG1 单克隆抗体,对聚集体的亲和力比单体高至少 800 倍,具有高度的选择性^[30]。小鼠实验结果证实,BIIB054 可延缓 α -突触核蛋白病理扩散,并减少纹状体多巴胺转运体(DAT)的丧失,改善运动性损伤^[30]。一项以健康志愿者和帕金森病患者为受试对象的 I 期单次剂量递增研究显示该抗体具有较好的耐受性。Biogen 公司于 2018 年 1 月发起一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验,以评估 BIIB054 治疗帕金森病的安全性、药代动力学和药效学(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号: NCT03318523)。

PD03A 是一种含有 α -突触核蛋白模拟肽的合成疫苗,能够诱发 α -突触核蛋白抗体反应,为目前临床研究中仅有的主动免疫疗法,在转基因小鼠模型中,该疗法能够减少 α -突触核蛋白寡聚体并减缓多巴胺能神经元丢失^[31]。Affiris AG 公司近来完成了一项 I 期初步试验,对早期帕金森病患者重复皮下注射 15 或 75 μ g PD03A 的安全性和耐受性(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号: NCT02267434)进行评估,结果显示,两种剂量均具有良好的耐受性,不良事件少且程度轻微。然而,无论是帕金森病的主动还是被动免疫疗法,目前尚无研究探索其对脑脊液 α -突触核蛋白水平的影响,抗体能否充分透过血-脑屏障以实现充分的靶向结合,值得进一步探究。与此相对,在阿尔茨海默病(AD)治疗领域,抗体 Aducanumab 可以有效减少脑组织中 β -淀粉样蛋白(A β)斑块,为实现中枢神经系统有效抗体浓度提供了证据^[32]。

二、GBA 通路靶向治疗

作为帕金森病迄今最常见的遗传危险因素,GBA 基因突变在帕金森病患者中的携带率为 7%~10%^[33]。除发病年龄早和认知功能障碍发生率高,GBA 相关帕金森病的临床表现几乎与散发性帕金森病相同。GBA 基因编码的葡萄糖脑苷脂酶是一种溶酶体水解酶,可将葡萄糖神经酰胺又称葡萄糖脑苷脂分解为神经酰胺和葡萄糖。GBA 纯合或复合杂合突变引起的葡萄糖脑苷脂酶缺乏,可造成未降解底物的积累导致戈谢病,而 GBA 杂合突变引起的葡萄糖脑苷脂酶部分缺乏则使帕金森病的发病风险增加 3~8 倍^[34-35]。除了在遗传性帕金森病发病过程中的作用,未携带 GBA 基因突变的散发性帕金森病患者其脑组织、脑脊液和血液中的葡萄糖脑苷脂酶减少,也提示 GBA 相关机制在散发性帕金森病中的作用^[36-38]。

1. 致病机制及靶向基础 虽然目前对 GBA 基因突变增加帕金森病发病风险的精确机制理解有限,但有研究表明,GBA 基因突变引起的葡萄糖脑苷脂酶活性降低可通过未降解底物葡萄糖神经酰胺的积累而促进 α -突触核蛋白寡聚体形成,后者则反馈性抑制溶酶体葡萄糖脑苷脂酶活性,进一步加重葡萄糖神经酰胺的积累和 α -突触核蛋白寡聚体形成,使葡萄糖脑苷脂酶与 α -突触核蛋白之间形成“致病性反馈环”^[39],该学说也得到越来越多的流行病学、临床与基础研究的支持^[40]。因此,尝试开发药物靶

向 *GBA* 通路以促进底物葡萄糖神经酰胺的降解或减少其生成。

2. *GBA* 靶向治疗进展 (1) 促进底物降解: 氨溴索是一种能够增加葡萄糖脑苷脂酶活性的小分子伴侣。小鼠和灵长类动物实验表明, 氨溴索可以增加葡萄糖脑苷脂酶活性并降低 α -突触核蛋白表达水平^[41]。目前正在进行氨溴索治疗帕金森病的安全性、耐受性和疗效评估的 II 期临床试验(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号: NCT02941822、NCT02914366), 结果尚待公布。NCGC758 和 NCGC607 是另一类能够增加葡萄糖脑苷脂酶活性的分子伴侣, 其在活性位点以外可与葡萄糖脑苷脂酶结合并诱导构象变化, 从而增加葡萄糖脑苷脂酶活性和(或)延长其半衰期。目前已在戈谢病或帕金森病患者的中脑多巴胺能神经元中进行了药物化学优化和测试, 其结果显示, 这两种分子伴侣均可以减少底物积累、增加溶酶体酶活性、增强葡萄糖脑苷脂酶向溶酶体的转运, 并逆转 α -突触核蛋白的积累^[42-43]。(2) 减少底物生成: *Venglustat* 又称为 GZ/SAR402671, 是一种新型葡萄糖神经酰胺合酶(GCS)抑制剂, 而 GCS 是催化葡萄糖神经酰胺生物合成的关键酶。*Venglustat* 具有良好的血-脑屏障通透性, 可降低相关动物模型脑内 α -突触核蛋白表达水平, 并改善其认知功能障碍^[44]。目前 Sanofi 公司正在开展一项双盲、安慰剂对照 II 期临床试验, 旨在评估 *Venglustat* 对携带 *GBA* 突变基因帕金森病患者的有效性和安全性(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号: NCT02906020)。

三、*LRRK2* 通路靶向治疗

LRRK2 基因是帕金森病最为常见的常染色体显性遗传致病基因, 约占帕金森病总患病人群的 3%^[45-46]。除引起常染色体显性帕金森病外, 全基因组关联研究证实, *LRRK2* 基因突变可增加帕金森病发病风险^[7]。而今, 越来越多的证据表明, 与健康对照者相比, 散发性帕金森病患者黑质 *LRRK2* 蛋白存在显著激活; 且无论 *LRRK2* 基因突变与否, *LRRK2* 蛋白均可在更广泛的散发性帕金森病人群中发挥作用^[47]。

1. 致病机制及靶向基础 *LRRK2* 蛋白是一种多结构域和多功能蛋白, 包含的激酶结构域提示了其在细胞信号转导中的作用。在细胞和动物模型中, 突变型 *LRRK2* 基因的表达导致内体-溶酶体转运缺陷、异常溶酶体结构积累和神经元突起数目的减

少^[48-50]。此外, *LRRK2* 蛋白可与涉及帕金森病的许多关键蛋白相互作用, 表明 *LRRK2* 蛋白可能是疾病发病机制中的核心参与者^[51]。目前的主要假设认为, *LRRK2* 基因突变导致的激酶活性增加是帕金森病发生的原因之一。虽然, 目前尚不清楚神经元或免疫细胞中的 *LRRK2* 激酶活性升高是否是帕金森病发病的关键驱动因素, 但将 *LRRK2* 蛋白作为帕金森病治疗的靶点仍不失为一种策略。

2. *LRRK2* 靶向治疗进展 DNL201 是首个进入临床试验的小分子 *LRRK2* 激酶抑制剂。I 期临床试验结果已于 2018 年 8 月公布: 在 100 余名健康受试者中, DNL201 有效地抑制了 *LRRK2* 激酶活性, 实现了预期的中枢神经系统渗透, 且安全性、耐受性良好。目前 Denali 公司已启动 Ib 期临床试验, 旨在评估 DNL201 用于治疗帕金森病的安全性、耐受性、药代动力学和药效学(<https://ClinicalTrials.gov>, 试验编号: NCT03710707)。DNL151 为该公司开发的第二种小分子 *LRRK2* 激酶抑制剂, 目前正在荷兰的健康志愿者中进行 I 期剂量递增研究。然而, 使用 *LRRK2* 激酶抑制剂时需要关注两点: 首先, 有研究者提出, *LRRK2* 基因突变所致的激酶活性增加可能是人体为防止机会性感染而发生的进化^[52]。因此, 当前和今后的临床试验必须严密监测机会性感染的发生风险。其次, 有研究报道, 灵长类动物在 *LRRK2* 激酶治疗后出现了肺形态变化, 使得研究者不得不考虑其潜在的安全问题^[53]。虽然后续有实验证明, 这种肺形态变化可逆且不影响动物肺功能, 但如何控制达到疗效所需的激酶抑制水平而又避免可能的慢性毒性作用, 目前仍未明确。

四、总结

目前, 基于基因突变的帕金森病靶向治疗研究取得了巨大的进展, 为帕金森病患者开启了一个疾病修饰治疗的新时代。但需要注意的是, 尽管进行了大量的基础和临床研究, 迄今尚未见一项 III 期临床试验获得成功^[54]。因此, 我们应该认识到帕金森病靶向治疗面临大量的挑战: (1) 对参与帕金森病的确切发病机制理解有限。(2) 缺乏能够完全模拟帕金森病病理进展和临床表现的稳定动物模型。(3) 缺少衡量疾病进展和靶标参与的生物学标记物或成像方法。(4) 参与大型临床试验的目标受试者可能不足。因此, 未来仍需更多、更深入的基础和临床研究来推动帕金森病靶向治疗的发展。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence[J]. *Eur J Epidemiol*, 2011, 26 Suppl 1:1-58.
- [2] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386: 896-912.
- [3] Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic-a call to action [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:9-10.
- [4] Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of parkinson disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 42:72-85.
- [5] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha - synuclein in lewy bodies [J]. *Nature*, 1997, 388:839-840.
- [6] Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The function of alpha - synuclein[J]. *Neuron*, 2013, 79:1044-1066.
- [7] Simon - Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Kruger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying parkinson's disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41:1308-1312.
- [8] Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, Kara E, Bras J, Sharma M, Schulte C, Keller MF, Arepalli S, Letson C, Edsall C, Stefansson H, Liu X, Pliner H, Lee JH, Cheng R; (International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Parkinson's Study Group (PSG) Parkinson's Research: The Organized GENetics Initiative (PROGENI), 23andMe, GenePD, NeuroGenetics Research Consortium (NGRC), Hussman Institute of Human Genomics (HIHG), Ashkenazi Jewish Dataset Investigator, Cohorts for Health and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE), North American Brain Expression Consortium (NABEC), United Kingdom Brain Expression Consortium (UKBEC), Greek Parkinson's Disease Consortium, Alzheimer Genetic Analysis Group), Ikram MA, Ioannidis JP, Hadjigeorgiou GM, Bis JC, Martinez M, Perlmutter JS, Goate A, Marder K, Fiske B, Sutherland M, Xiromerisiou G, Myers RH, Clark LN, Stefansson K, Hardy JA, Heutink P, Chen H, Wood NW, Houlden H, Payami H, Brice A, Scott WK, Gasser T, Bertram L, Eriksson N, Foroud T, Singleton AB. Large - scale meta - analysis of genome - wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease[J]. *Nat Genet*, 2014, 46: 989-993.
- [9] Wong YC, Krainc D. Alpha - synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2017, 23:1-13.
- [10] Kim C, Lee SJ. Controlling the mass action of alpha-synuclein in parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2008, 107:303-316.
- [11] Burre J. The synaptic function of alpha - synuclein [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5:699-713.
- [12] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17013.
- [13] Hasegawa M, Nonaka T, Masuda - Suzukake M. Prion - like mechanisms and potential therapeutic targets in neurodegenerative disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172:22-33.
- [14] Tyson T, Steiner JA, Brundin P. Sorting out release, uptake and processing of alpha - synuclein during prion - like spread of pathology[J]. *J Neurochem*, 2016, 139 Suppl 1:275-289.
- [15] Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, Kam TI, Yin X, Xiong Y, Ge P, Umanah GE, Brahmachari S, Shin JH, Kang HC, Zhang J, Xu J, Chen R, Park H, Andrabi SA, Kang SU, Goncalves RA, Liang Y, Zhang S, Qi C, Lam S, Keiler JA, Tyson J, Kim D, Panicker N, Yun SP, Workman CJ, Vignali DA, Dawson VL, Ko HS, Dawson TM. Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3[J]. *Science*, 2016, 353:aah3374.
- [16] McCormack AL, Mak SK, Henderson JM, Bumcrot D, Farrer MJ, Di Monte DA. Alpha - synuclein suppression by targeted small interfering RNA in the primate substantia nigra[J]. *PLoS One*, 2010, 5:E12122.
- [17] Cole T, Paumier K, Zhao H, Weihofen A, Kordasiewicz H, Swayze E. Snca targeted antisense oligonucleotides mediate progression of pathological deposition in alpha synuclein rodent transmission models of Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2016, 86:P6.239.
- [18] Mittal S, Bjornevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, Abo KM, Long E, Jin M, Xu B, Xiang YK, Rochet JC, Engeland A, Rizzu P, Heutink P, Bartels T, Selkoe DJ, Caldarone BJ, Glicksman MA, Khurana V, Schüle B, Park DS, Riise T, Scherzer CR. β 2-adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease[J]. *Science*, 2017, 357:891-898.
- [19] Price DL, Koike MA, Khan A, Wrasidlo W, Rockenstein E, Masliah E, Bonhaus D. The small molecule alpha - synuclein misfolding inhibitor, npt200 - 11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 16165.
- [20] Levenson JM, Schroeter S, Carroll JC, Cullen V, Asp E, Proschitsky M, Chung CH, Gilead S, Nadeem M, Dodiya HB, Shoaga S, Mufson EJ, Tsubery H, Krishnan R, Wright J, Solomon B, Fisher R, Gannon KS. Npt088 reduces both amyloid- β and tau pathologies in transgenic mice[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2016, 2:141-155.
- [21] Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, Levin J, Shi S, Schmidt F, Prix C, Pan-Montojo F, Bertsch U, Mitteregger-Kretschmar G, Geissen M, Eiden M, Leidel F, Hirschberger T, Deeg AA, Krauth JJ, Zinth W, Tavan P, Pilger J, Zweckstetter M, Frank T, Bähr M, Weishaupt JH, Uhr M, Urlaub H, Teichmann U, Samwer M, Bötzel K, Groschup M, Kretschmar H, Griesinger C, Giese A. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125:795-813.
- [22] Levin J, Schmidt F, Böhm C, Prix C, Botzel K, Ryazanov S, Leonov A, Griesinger C, Giese A. The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127:779-780.
- [23] Pujols J, Pena - Diaz S, Lazaro DF, Peccati F, Pinheiro F, Gonzalez D, Carija A, Navarro S, Conde-Giménez M, García J, Guardiola S, Giralte E, Salvatella X, Sancho J, Sodupe M, Outeiro TF, Dalfó E, Ventura S. Small molecule inhibits α -synuclein aggregation, disrupts amyloid fibrils, and prevents degeneration of dopaminergic neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115:10481-10486.
- [24] Ghosh A, Tyson T, George S, Hildebrandt EN, Steiner JA, Madaj Z, Schulz E, Machiela E, McDonald WG, Escobar Galvis

- ML, Kordower JH, Van Raamsdonk JM, Colca JR, Brundin P. Mitochondrial pyruvate carrier regulates autophagy, inflammation, and neurodegeneration in experimental models of Parkinson's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8:368ra174.
- [25] Brahmachari S, Karuppagounder SS, Ge P, Lee S, Dawson VL, Dawson TM, Ko HS. C - abl and Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic potential [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7:589-601.
- [26] Karuppagounder SS, Brahmachari S, Lee Y, Dawson VL, Dawson TM, Ko HS. The c - abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:4874.
- [27] Pagan F, Hebron M, Valadez EH, Torres - Yaghi Y, Huang X, Mills RR, Wilmarth BM, Howard H, Dunn C, Carlson A, Lawler A, Rogers SL, Falconer RA, Ahn J, Li Z, Moussa C. Nilotinib effects in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies[J]. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6:503-517.
- [28] Games D, Seubert P, Rockenstein E, Patrick C, Trejo M, Ubhi K, Etle B, Ghassemian M, Barbour R, Schenk D, Nuber S, Masliah E. Axonopathy in an α -synuclein transgenic model of Lewy body disease is associated with extensive accumulation of C-terminal-truncated α -synuclein[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182:940-953.
- [29] Jankovic J, Goodman I, Safrstein B, Marmon TK, Schenk DB, Koller M, Zago W, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Soto J, Ostrowitzki S, Boess FG, Martin - Facklam M, Quinn JF, Isaacson SH, Omidvar O, Ellenbogen A, Kinney GG. Safety and tolerability of multiple ascending doses of prx002/rg7935, an anti - α - synuclein monoclonal antibody, in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:1206-1214.
- [30] Weihofen A, Liu Y, Arndt JW, Huy C, Quan C, Smith BA, Baeriswyl JL, Cavegn N, Senn L, Su L, Marsh G, Auluck PK, Montrasio F, Nitsch RM, Hirst WD, Cedarbaum JM, Pepinsky RB, Grimm J, Weinreb PH. Development of an aggregate - selective, human - derived α - synuclein antibody BIIB054 that ameliorates disease phenotypes in Parkinson's disease models [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124:276-288.
- [31] Mandler M, Valera E, Rockenstein E, Weninger H, Patrick C, Adame A, Santic R, Meindl S, Vigl B, Smrzka O, Schneeberger A, Mattner F, Masliah E. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127:861-879.
- [32] Sevigny J, Chiao P, Bussièrè T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero - Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 537:50-56.
- [33] Beavan MS, Schapira AH. Glucocerebrosidase mutations and the pathogenesis of Parkinson disease[J]. *Ann Med*, 2013, 45: 511-521.
- [34] Zuckerman S, Lahad A, Shmueli A, Zimran A, Peleg L, Orr - Urtreger A, Levy - Lahad E, Sagi M. Carrier screening for Gaucher disease: lessons for low-penetrance, treatable diseases [J]. *JAMA*, 2007, 298:1281-1290.
- [35] Schöndorf DC, Aureli M, McAllister FE, Hindley CJ, Mayer F, Schmid B, Sardi SP, Valsecchi M, Hoffmann S, Schwarz LK, Hedrich U, Berg D, Shihabuddin LS, Hu J, Pruszk J, Gygi SP, Sonnino S, Gasser T, Deleidi M. Ipsc - derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4028.
- [36] Gegg ME, Burke D, Heales SJ, Cooper JM, Hardy J, Wood NW, Schapira AH. Glucocerebrosidase deficiency in substantia nigra of Parkinson disease brains[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72:455-463.
- [37] Parnetti L, Paciotti S, Eusebi P, Dardis A, Zampieri S, Chiasserini D, Tasegian A, Tambasco N, Bembì B, Calabresi P, Beccari T. Cerebrospinal fluid β -glucocerebrosidase activity is reduced in Parkinson's disease patients[J]. *Mov Disord*, 2017, 32:1423-1431.
- [38] Alcalay RN, Levy OA, Waters CC, Fahn S, Ford B, Kuo SH, Mazzoni P, Pauciulo MW, Nichols WC, Gan-Or Z, Rouleau GA, Chung WK, Wolf P, Oliva P, Keutzer J, Marder K, Zhang X. Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without GBA mutations[J]. *Brain*, 2015, 138:2648-2658.
- [39] Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, Sidransky E, Grabowski GA, Krainc D. Gaucher disease glucocerebrosidase and α - synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies[J]. *Cell*, 2011, 146:37-52.
- [40] Sardi SP, Cheng SH, Shihabuddin LS. Gaucher - related synucleinopathies: the examination of sporadic neurodegeneration from a rare (disease) angle [J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 125:47-62.
- [41] Migdalska - Richards A, Daly L, Bezard E, Schapira AH. Amroxol effects in glucocerebrosidase and α - synuclein transgenic mice[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80:766-775.
- [42] Aflaki E, Borger DK, Moaven N, Stubblefield BK, Rogers SA, Patnaik S, Schoenen FJ, Westbroek W, Zheng W, Sullivan P, Fujiwara H, Sidhu R, Khaliq ZM, Lopez GJ, Goldstein DS, Ory DS, Marugan J, Sidransky E. A new glucocerebrosidase chaperone reduces α -synuclein and glycolipid levels in iPSC-derived dopaminergic neurons from patients with Gaucher disease and parkinsonism[J]. *J Neurosci*, 2016, 36:7441-7452.
- [43] Mazzulli JR, Zunke F, Tsunemi T, Toker NJ, Jeon S, Burbulla LF, Patnaik S, Sidransky E, Marugan JJ, Sue CM, Krainc D. Activation of β -glucocerebrosidase reduces pathological α -synuclein and restores lysosomal function in Parkinson's patient midbrain neurons [J]. *J Neurosci*, 2016, 36:7693-7706.
- [44] Sardi SP, Viel C, Clarke J, Treleaven CM, Richards AM, Park H, Olszewski MA, Dodge JC, Marshall J, Makino E, Wang B, Sidman RL, Cheng SH, Shihabuddin LS. Glucosylceramide synthase inhibition alleviates aberrations in synucleinopathy models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114:2699 - 2704.
- [45] Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, López de Munáin A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martínez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Martí - Massó JF, Pérez - Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2004, 44: 595-600.
- [46] Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Müller - Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology[J]. *Neuron*, 2004, 44:601-607.
- [47] Di Maio R, Hoffman EK, Rocha EM, Keeney MT, Sanders LH, De Miranda BR, Zharikov A, Van Laar A, Stepan AF, Lanz TA, Kofler JK, Burton EA, Alessi DR, Hastings TG, Greenamyre JT. LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10:eaar5429.
- [48] MacLeod DA, Rhinn H, Kuwahara T, Zolin A, Di Paolo G, McCabe BD, Marder KS, Honig LS, Clark LN, Small SA, Abeliovich A. Rab711 interacts with LRRK2 to modify

intraneuronal protein sorting and Parkinson's disease risk [J]. *Neuron*, 2013, 77:425-439.

[49] MacLeod D, Dowman J, Hammond R, Leete T, Inoue K, Abeliovich A. The familial parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology[J]. *Neuron*, 2006, 52:587-593.

[50] Dodson MW, Leung LK, Lone M, Lizzio MA, Guo M. Novel ethyl methanesulfonate (ems) - induced null alleles of the drosophila homolog of LRRK2 reveal a crucial role in endolysosomal functions and autophagy in vivo [J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7:1351-1363.

[51] Cookson MR. LRRK2 pathways leading to neurodegeneration [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15:42.

[52] Härtlova A, Herbst S, Peltier J, Rodgers A, Bilkei-Gorzo O, Fearn A, Dill BD, Lee H, Flynn R, Cowley SA, Davies P, Lewis PA, Ganley IG, Martinez J, Alessi DR, Reith AD, Trost M, Gutierrez MG. LRRK2 is a negative regulator of mycobacterium tuberculosis phagosome maturation in macrophages[J]. *EMBO J*, 2018, 37:E98694.

[53] Fuji RN, Flagella M, Baca M, Baptista MA, Brodbeck J, Chan BK, Fiske BK, Honigberg L, Jubb AM, Katavolos P, Lee DW, Lewin-Koh SC, Lin T, Liu X, Liu S, Lyssikatos JP, O'Mahony J, Reichelt M, Roose-Girma M, Sheng Z, Sherer T, Smith A, Solon M, Sweeney ZK, Tarrant J, Urkowitz A, Warming S, Yaylaoglu M, Zhang S, Zhu H, Estrada AA, Watts RJ. Effect of selective LRRK2 kinase inhibition on nonhuman primate lung [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7:273ra215.

[54] Lang AE, Espay AJ. Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations[J]. *Mov Disord*, 2018, 33:660-677.

(收稿日期:2019-10-21)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的P值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%CI。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每帧图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图中内容采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如t值、P值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbbzz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小8 cm × 6 cm,分辨率300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。