

# 常染色体隐性遗传性青少年型帕金森病临床特点及疗效评价

张悦 张成 李娟 吴竞婧 林东

**【摘要】** 目的 报道 1 例常染色体隐性遗传性青少年型帕金森病 (AR-JP) 患者, 总结其临床表现、影像学 and 基因检测结果、治疗与转归。方法与结果 女性患者, 27 岁, 临床表现为肢体僵硬、不灵活以及四肢不自主抖动, 其二妹有类似症状。<sup>18</sup>F-DOPA PET 显示双侧纹状体后部多巴胺代谢降低。基因检测显示, 患者存在 *PRKN* 基因外显子 12 c.1321T>C (p.Cys441Arg) 错义突变以及 *LRRK2-41 (MUT) G2019S* 和 *SNCA-2 (MUT) A30P* 杂合缺失, 为致病性变异。最终诊断为 AR-JP, 予多巴丝肼治疗, 症状明显减轻但出现异动症, 多巴丝肼减量并联合应用苯海索和普洛卡索, 症状缓解, 未见异动症和“开关”现象。结论 AR-JP 系 *PRKN* 基因复合杂合突变所致, 左旋多巴制剂治疗有效, 与苯海索和普洛卡索联用效果更佳, 可减少异动症和“开关”现象。AR-JP 早期诊断、及时治疗, 对患者预后意义重大。

**【关键词】** 帕金森病; 基因, 隐性; 染色体障碍; 帕金森病相关蛋白质类; 正电子发射断层显像术; 青少年

## Clinical characteristics and therapeutic evaluation of autosomal recessive juvenile-onset Parkinson's disease

ZHANG Yue, ZHANG Cheng, LI Juan, WU Jing-jing, LIN Dong

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

**【Abstract】** **Objective** To report one case of autosomal recessive juvenile-onset Parkinson's disease (AR-JP), and summarize its clinical manifestations, imaging and genetic testing results, treatment and outcome. **Methods and Results** A female patient, 27 years old, clinically manifested as stiffness, inflexibility and involuntary shaking of limbs. Her second sister had similar symptoms. <sup>18</sup>F-DOPA PET showed decreased dopamine metabolism in the posterior striatum of both sides. Genetic testing showed that the patient had a heterozygous deletion of the *PRKN* gene exon 12 c.1321T>C (p.Cys441Arg) and *LRRK2-41 (MUT) G2019S* and *SNCA-2 (MUT) A30P* mutations, which were caused by disease variants. The final diagnosis was AR-JP, and she was treated with dopasrazide. The symptoms were significantly reduced but dyskinesia occurred. The dose of dopasrazide was reduced and the combination of trihexyphenidyl and procassone was used. The symptoms were relieved. No dyskinesias and "switching phenomenon" were seen. **Conclusions** AR-JP is caused by a compound heterozygous mutation in the *PRKN* gene. The treatment of levodopa is effective, and the combination of diphenhexol and procassol has a better effect, and can reduce dyskinesia and "switching". Early diagnosis and timely treatment of AR-JP are of great significance to the prognosis of patients.

**【Key words】** Parkinson disease; Genes, recessive; Chromosome disorders; Parkinson disease associated proteins; Positron-emission tomography; Adolescent

**Conflicts of interest:** none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.005

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院神经内科 [张悦为进修医师 (现在广东省东莞市寮步医院神经医学科, 邮政编码: 523430)、李娟为进修医师 (现在陕西省西安市人民医院脑科病院神经内科, 邮政编码: 710004)、吴竞婧为进修医师 (现在贵州省遵义市第一人民医院神经内科, 邮政编码: 563000)、林东为进修医师 (现在广东省东莞市第八人民医院内科, 邮政编码: 523320)]

通讯作者: 张成, Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

帕金森病是中老年人群常见的神经变性病,临床以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征,好发于60岁后,40岁前相对少见,平均年龄约55岁。根据发病年龄分为青少年型帕金森病(JOPD,发病年龄<21岁)、早发型帕金森病(EOPD,发病年龄≤50岁)和晚发型帕金森病(LOPD,发病年龄>50岁)<sup>[1]</sup>。JOPD临床较为少见,呈常染色体隐性遗传者更少见,1973年,Yamamura等<sup>[2]</sup>首次报告4个常染色体隐性遗传性青少年型帕金森病(AR-JP)家系。JOPD经及时治疗,预后良好,属于可治性遗传病,其中AR-JP对多巴丝肼(美多芭)反应良好,但其引起的症状波动和运动障碍出现早且频繁<sup>[1]</sup>。本文报道1例AR-JP患者,总结其临床表现、影像学 and 基因检测结果、治疗与转归,以期提高临床医师对该病的认识,掌握其临床特征、遗传方式、诊断与治疗要点。

### 临床资料

先证者 女性,27岁,小学教师。主因肢体僵硬、不灵活7年余,四肢不自主抖动5年余,遂于2020年4月8日入院。患者7年前(20岁)开始出现左下肢僵硬、不灵活,行走时向左侧倾斜,当地医院诊断为“运动障碍病因待查”,予中成药治疗(具体方案不详)后效果欠佳,继续予康复理疗后好转,不影响日常生活和学习。5年前(22岁)病情逐渐加重,表现为双下肢僵硬,起步困难,行走缓慢,偶摔倒,并出现四肢不自主抖动,休息可缓解、活动后加重,无意识障碍和精神异常,无肝区疼痛,无饮水呛咳和吞咽困难,无幻觉和性格改变,多次至当地医院就诊,头部和颈腰椎MRI检查均未见异常,予中药和中成药治疗(具体方案不详)后效果欠佳,肢体僵硬缓慢加重。为求进一步明确诊断与治疗,至我院门诊就诊,门诊试验性予以多巴丝肼125 mg/次(3次/d)口服,病情略好转,以“运动障碍病因待查”收入院。患者自发病以来,精神佳,睡眠、饮食可,大小便正常,体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 既往史无特殊,按照国家规定接种疫苗。出生史和生长发育史无特殊。父母非近亲婚配,姊妹共6人,二妹有类似疾病表现(图1)。

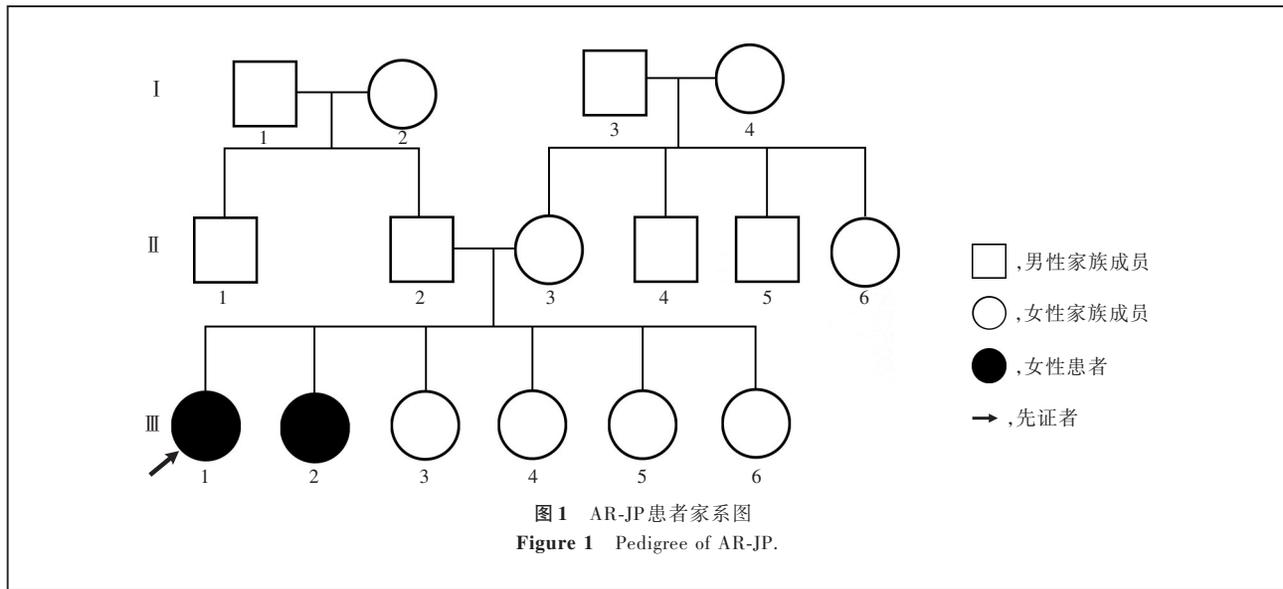
入院后神经系统查体 神志清醒,言语清晰,对答切题,高级神经功能和脑神经未见异常;双侧瞳孔等大、等圆,直径约2 mm,对光反射灵敏,未见

角膜K-F环;四肢不自主抖动,肌力正常,左侧肢体肌张力增高、右侧正常;四肢腱反射活跃,病理反射未引出,共济运动和感觉系统、自主神经系统未见异常,脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查:血尿便常规、血液生化、肝肾功能试验、血清铜蓝蛋白(CP)、凝血功能试验、感染四项[乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、丙型肝炎病毒抗体(HCV-Ab)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒螺旋体(TP)抗体]、血管炎四项[核周型抗中性粒细胞胞质抗体(pANCA)、胞质型抗中性粒细胞胞质抗体(cANCA)、髓过氧化物酶(MPO)、丝氨酸蛋白酶3(PR3)]、风湿四项[类风湿因子(RF)、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗链球菌溶血素“O”(ASO)]、系统性红斑狼疮六项[抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体(dsDNA)、抗组蛋白抗体(AHA)、抗核小体抗体(ANuA)、葡萄糖-6-磷酸异构酶(G6PI)、C1q抗体]均于正常值范围,甲状腺球蛋白(TG)抗体1359.80 IU/ml(≤3.99 IU/ml)、甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体998 IU/ml(≤9 IU/ml);腰椎穿刺脑脊液常规、生化均于正常值范围,脑脊液查找细菌、隐球菌、抗酸杆菌正常。影像学检查:头部CT未见明显异常;<sup>18</sup>F-DOPA PET显示,双侧纹状体后部多巴胺代谢降低,提示双侧纹状体多巴胺能神经元功能障碍(图2)。<sup>18</sup>F-FDG PET显示,全脑葡萄糖代谢未见明显异常(图3)。影像学符合帕金森病代谢改变。

基因检测 抽取先证者及其二妹外周静脉血各2~3 ml,送检广州金域医学检验中心,采用多重连接依赖性探针扩增(MLPA)技术检测SNCA、PRKN、UCHLL、PINK1、PARK7、LRRK2、GCHI、ATP13A2基因各外显子是否存在变异,结果显示,先证者存在PRKN基因外显子12 c.1321T>C(p.Cys441Arg)错义突变(图4)以及LRRK2-41(MUT)G2019S和SNCA-2(MUT)A30P杂合缺失(图5)。单独对其二妹PRKN基因变异位点设计引物,行Sanger测序,结果显示其存在PRKN基因外显子12 c.1321T>C(p.Cys441Arg)错义突变。

诊断与治疗经过 先证者在门诊(2020年3月31日)即开始予多巴丝肼125 mg/次(3次/d)口服。综合临床表现、影像学 and 基因检测结果,最终明确诊断为AR-JP。遂于4月9日调整其治疗方案为多巴丝肼125 mg/次(3次/d)和苯海索(安坦)1 mg/次(3次/d)口服,肢体僵硬、不灵活明显减轻,四肢不



自主抖动症状部分减轻;4月14日再次调整为多巴丝肼 125 mg/次(3次/d)和苯海索 2 mg/次(3次/d)口服,2天后(4月16日)出现异动症,随后改为多巴丝肼 125 mg/次(2次/d),同时加服普拉克索(森福罗) 125 mg/次(3次/d),但苯海索剂量维持不变;1天后(4月17日)步态僵硬、不灵活及四肢不自主抖动明显减轻,出院。出院后1个月(5月17日)随访,步态僵硬、不灵活及四肢不自主抖动较出院时减轻;2个月(6月17日)随访,步态僵硬、不灵活明显减轻,四肢不自主抖动基本消失,均未出现异动症和“开关”现象。

## 讨 论

本文先证者为青少年期发病,起病隐匿,进展缓慢,家族中有类似疾病患者(先证者二妹),临床率先表现为单侧肢体僵硬、不灵活,随后出现动作迟缓,肢体抖动和步态异常出现较晚,且这些症状较其他类型帕金森病轻微,但是病程中未见非运动症状(如自主神经功能障碍、嗅觉减退等),头部PET/CT提示双侧纹状体后部多巴胺代谢降低,对小剂量左旋多巴制剂反应良好,基因检测显示存在 *PRKN* 基因变异。综合临床表现、影像学和基因检测结果,最终诊断为 AR-JP。

*PRKN* 基因(NM\_004562.2)定位于第6号染色体长臂第2区第6条带(6q26),1998年 Kitada 发现 *parkin* 基因,命名为 *PARK2*,该基因在 AR-JP 中最为常见<sup>[3]</sup>。针对本文 *PRKN* 基因外显子 12 c.1321T>C(p.Cys441Arg) 错义突变和 *LRRK2-41*

(*MUT*)G2019S 和 *SNCA-2(MUT)*A30P 杂合缺失,我们做出如下解读:(1)先证者存在 *PRKN* 基因 2 个致病性杂合突变。(2)*PRKN* 基因致病性变异可引起 JOPD2 型,且常为常染色体隐性遗传模式。(3)*PRKN* 基因外显子 12 c.1321T>C 突变为错义突变,可使第 441 位氨基酸由半胱氨酸(Cys)突变为精氨酸(Arg)。该变异未被千人基因组数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/>)和 ESP6500siv2 ALL 数据库(<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>)收录,而被 dbSNP147 数据库([www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/))收录(rs3765474),且既往有文献报道被检测到<sup>[4-6]</sup>。进一步行生物信息学分析,错义突变分析采用 PolyPhen2 软件(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、SIFT 软件(<http://sift.jcvi.org/>)、LRT 软件([http://www.genetics.wustl.edu/jflab/lrt\\_query.html](http://www.genetics.wustl.edu/jflab/lrt_query.html))、MutationTaster 软件(<http://www.mutationtaster.org/>)、MutationAssessor 软件(<http://mutationassessor.org/>)、FATHMM 软件(<http://fathmm.biocompute.org.uk/>)、GERP 软件(<http://mendel.stanford.edu/SidowLab/downloads/gerp/>)、PhyloP 软件及 SiPhy 软件(<https://sites.google.com/site/revelgenomics/>),剪接突变分析采用 NetGene2 Server 软件(<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/>)、AUGUSTUS 软件(<http://bioinf.uni-greifswald.de/augustus/>),认为其致病可能性大。综合考虑,认为该变异为致病性变异。(4)*LRRK2-41(MUT)*G2019S 和 *SNCA-2(MUT)*A30P 为杂合缺失突变,可使编码的蛋白质发生大片段缺失,从而丧失正常功能而致

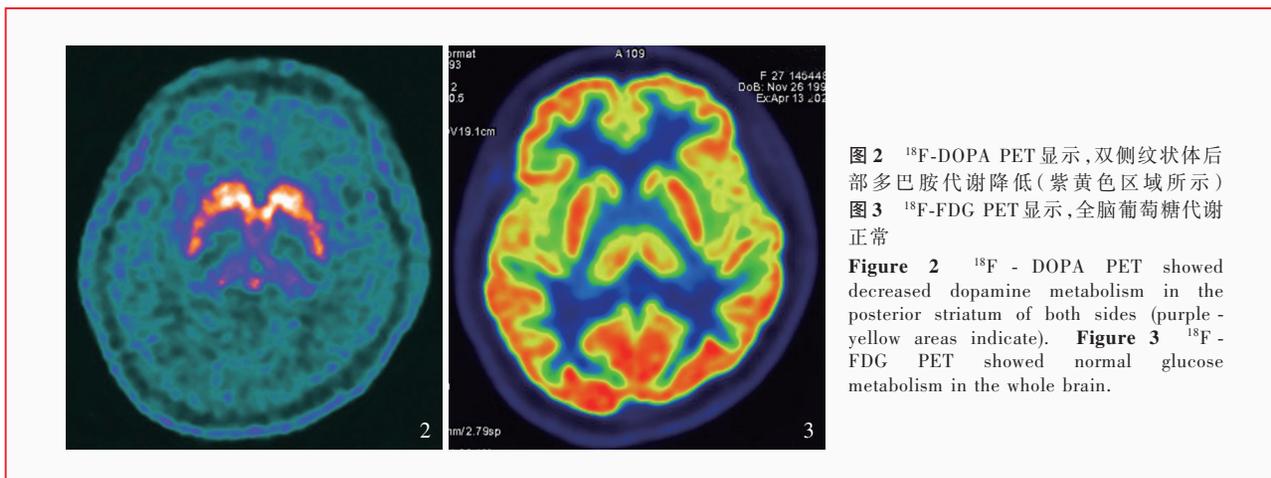


图2  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET显示, 双侧纹状体后部多巴胺代谢降低(紫黄色区域所示)

图3  $^{18}\text{F}$ -FDG PET显示, 全脑葡萄糖代谢正常

Figure 2  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET showed decreased dopamine metabolism in the posterior striatum of both sides (purple-yellow areas indicate). Figure 3  $^{18}\text{F}$ -FDG PET showed normal glucose metabolism in the whole brain.

病。多篇文献报道,既往在帕金森病患者中检测到该变异<sup>[7-10]</sup>。

帕金森病的病因和发病机制尚不清楚,认为JOPD与基因和环境因素有关<sup>[11]</sup>。业已发现,家族性帕金森病与*PARK1*~*13*和*DJ-1*等基因变异相关,但并未发现散发性帕金森病相关基因,考虑与环境因素有关<sup>[12]</sup>。近年对帕金森病*PRKN*基因变异的研究较多,累及12个外显子(全部突变占70%,点突变占30%)<sup>[13]</sup>,其中尤以外显子3和4的重新排序以及外显子2和7突变最为常见<sup>[14]</sup>。原发性帕金森病的发病机制与*Zcchc6*、*Socs7*等基因突变有关,为明确诊断和靶基因治疗提供依据<sup>[15]</sup>。AR-JP的发病机制是*PRKN*基因变异引起E3酶活性丧失,*PRKN*蛋白功能障碍而致病<sup>[13]</sup>。尽管目前有多项关于帕金森病发病机制与基因多态性的研究,但结果不尽一致。尚待大数据对帕金森病及其致病基因的关系进行分析,以期更好地了解帕金森病发病机制,有助于诊断、靶基因治疗和预后判断<sup>[16]</sup>。

$^{18}\text{F}$ -FDG PET显像可反映神经细胞葡萄糖代谢水平,神经细胞葡萄糖代谢水平由神经细胞活性和结构完整性决定,帕金森病患者 $^{18}\text{F}$ -FDG PET表现为结构不完整<sup>[17]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -DOPA PET显像与神经细胞合成多巴胺的能力有关,帕金森病的发病机制是黑质-纹状体合成多巴胺能力下降,故 $^{18}\text{F}$ -DOPA PET显像可见黑质-纹状体结构不完整,有助于协助诊断、评估病情以及评价疗效<sup>[18-19]</sup>。本文先证者头部 $^{18}\text{F}$ -DOPA PET提示双侧纹状体后部多巴胺代谢降低,考虑纹状体后部突触前神经元多巴胺合成能力下降,引起双侧纹状体多巴胺能神经元功能损害;而 $^{18}\text{F}$ -FDG PET葡萄糖代谢未见明显异常,考虑双侧基底节区结构正常,提示黑质-纹状体多巴胺能

通路变性,符合帕金森病改变,结合病史、体格检查、影像学检查和基因检测,最终确诊为AR-JP。AR-JP早期症状不明显,易误诊,本文先证者误诊长达7年,PET/CT为其诊断AR-JP提供重要依据。

目前尚无相关治疗指南,建议遵循以下治疗原则:(1)左旋多巴制剂是最有效的治疗药物,应从单药小剂量开始,根据病情缓慢加量,以最小剂量达到最佳效果。(2)药物治疗效果欠佳或出现药物导致的运动并发症时,首先考虑药物减量并联合应用苯海索,这是由于大部分患者对苯海索敏感且药物维持时间较长,不良反应较小,若仍需联合用药,可加用普洛卡索<sup>[20-21]</sup>。(3)药物治疗效果欠佳时,可考虑脑深部电刺激术(DBS),但疗效尚不肯定<sup>[21]</sup>。大多数患者药物治疗效果良好,早期诊断与及时治疗十分重要,有助于恢复肢体功能、提高生活质量<sup>[22]</sup>。AR-JP患者早期药物治疗效果良好,但长期治疗部分患者可出现症状波动甚至加重,基因治疗将是新的方向。目前,帕金森病的基因治疗主要通过3条途径:(1)通过基因手段提高脑组织多巴胺水平。(2)通过基因技术减少多巴胺能神经元变性。(3)转染调节基因以减少基因技术的不良反应<sup>[23]</sup>。研究显示,基因治疗可以改善AR-JP患者临床症状,且无明显不良反应,很可能成为AR-JP治疗的新手段,但目前仍未能在临床推广,主要考虑存在操作困难、治疗效果不稳定、并发症不明确、费用昂贵等原因。

综上所述,本文报道1例20岁发病的AR-JP患者,具有典型临床症状,PET/CT提示双侧纹状体多巴胺能神经元功能损害,基因检测显示*PRKN*基因复合杂合突变,多巴丝肼治疗效果良好。AR-JP为常染色体隐性遗传性疾病,建议其家族成员完善基因检测,对存在遗传因素的患者,早期诊断、及时治

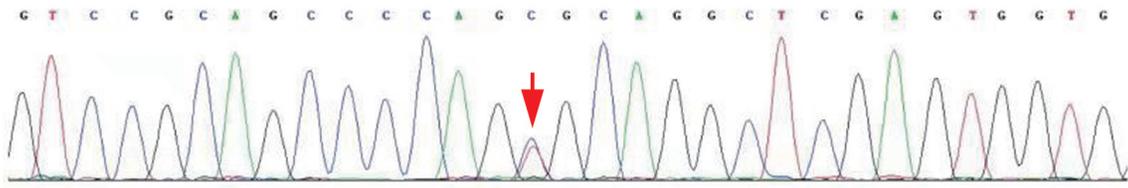


图4 MLPA扩增显示,先证者存在PRKN基因外显子12 c.1321T>C(p.Cys441Arg)错义突变(箭头所示)

Figure 4 MLPA amplification showed the proband had a missense mutation in exon 12 c.1321T>C (p.Cys441Arg) of the PRKN gene (arrow indicates).

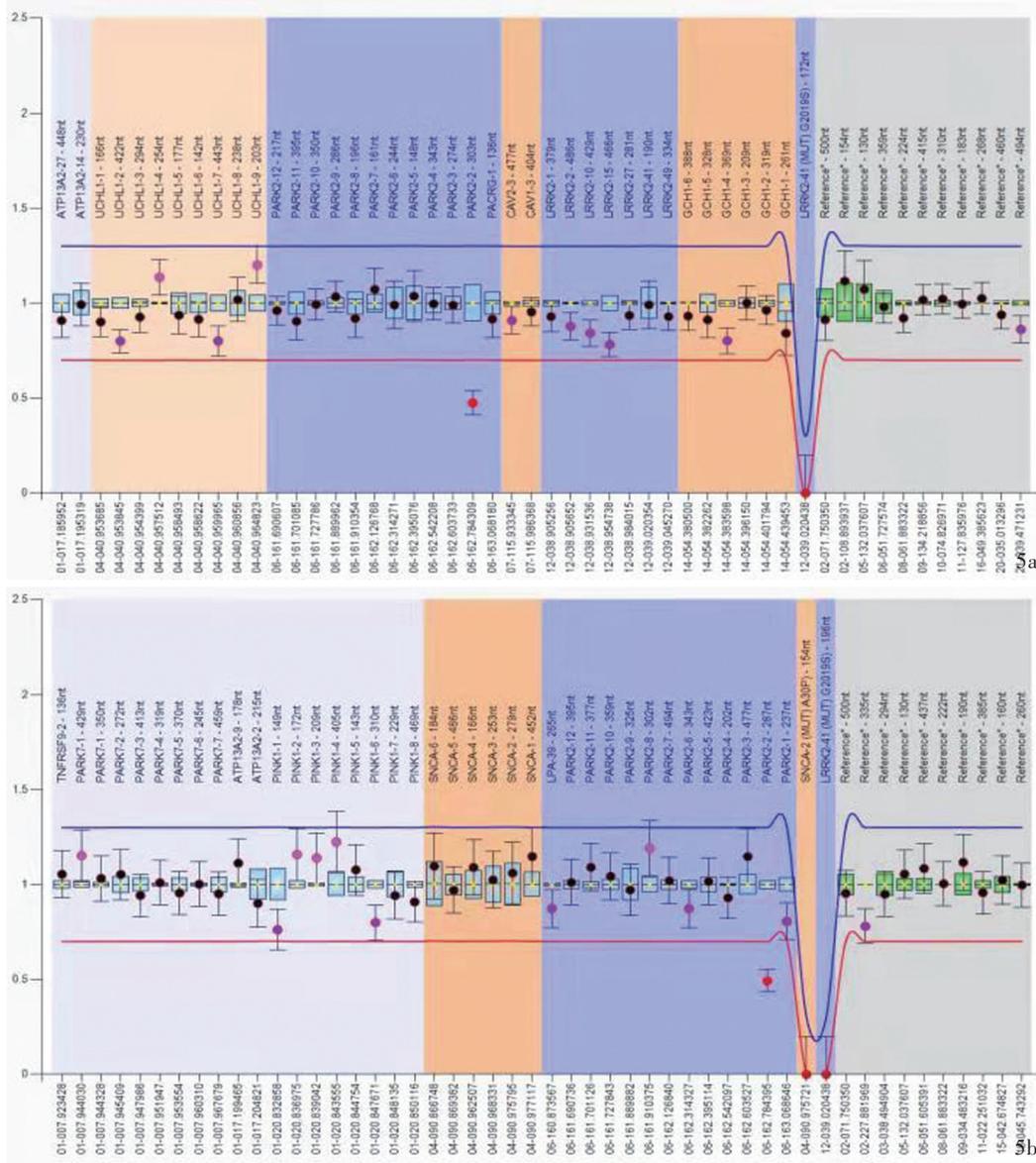


图5 MLPA扩增结果 5a 可见先证者存在LRRK2-41(MUT)G2019S缺失 5b 可见先证者存在SNCA-2(MUT)A30P缺失

Figure 5 MLPA amplification findings The proband had a mutation in LRRK2-41 (MUT) G2019S (Panel 5a). The proband had a mutation in SNCA-2 (MUT) A30P (Panel 5b).

疗。AR-JP系PRKN基因复合杂合突变所致,左旋多巴制剂治疗有效,与苯海索和普拉克索联合应用

效果更佳,可减少异动症和“开关”现象,基因治疗可能是治疗方面的新突破。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Ge FF, Li YF, Sun HB. A case of Parkin-related adolescent Parkinson's disease [J]. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2014, 21:223-224. [葛芳芳, 李延峰, 孙宏博. Parkin 相关的青少年型帕金森病一例 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21:223-224.]
- [2] Yamamura Y, Sobue I, Ando K, Iida M, Yanagi T. Paralysis agitans of early onset with marked diurnal fluctuation of symptoms [J]. Neurology, 1973, 23:239-244.
- [3] Jiang YN, Chen NH. Advances in Parkinson's disease-causing gene Parkin [J]. Shen Jing Yao Li Xue Bao, 2015, 5:36-45. [姜懿纳, 陈乃宏. 帕金森病致病基因 Parkin 的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2015, 5:36-45.]
- [4] West A, Periquet M, Lincoln S, Lücking CB, Nicholl D, Bonifati V, Rawal N, Gasser T, Lohmann E, Deleuze JF, Maraganore D, Levey A, Wood N, Dürr A, Hardy J, Brice A, Farrer M; French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility on Parkinson's Disease. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease [J]. Am J Med Genet, 2002, 114:584-591.
- [5] da Costa CA, Sunyach C, Giaime E, West A, Corti O, Brice A, Safe S, Abou-Sleiman PM, Wood NW, Takahashi H, Goldberg MS, Shen J, Checler F. Transcriptional repression of p53 by parkin and impairment by mutations associated with autosomal recessive juvenile Parkinson's disease [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11:1370-1375.
- [6] Biswas R, Bagchi A. A comprehensive computational study on pathogenic mis-sense mutations spanning the RING2 and REP domains of Parkin protein [J]. Gene, 2017, 610:49-58.
- [7] Ambrozziak W, Koziorowski D, Duszyc K, Górka-Skoczylas P, Potulska-Chromik A, Sławek J, Hoffman-Zacharska D. Genomic instability in the PARK2 locus is associated with Parkinson's disease [J]. J Appl Genet, 2015, 56:451-461.
- [8] Simon-Sanchez J, Scholz S, Matarin Mdel M, Fung HC, Hernandez D, Gibbs JR, Britton A, Hardy J, Singleton A. Genomewide SNP assay reveals mutations underlying Parkinson disease [J]. Hum Mutat, 2008, 29:315-322.
- [9] Asakawa S, Hattori N, Shimizu A, Shimizu Y, Minoshima S, Mizuno Y, Shimizu N. Analysis of eighteen deletion breakpoints in the parkin gene [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389:181-186.
- [10] Kitada T, Asakawa S, Matsumine H, Hattori N, Shimura H, Minoshima S, Shimizu N, Mizuno Y. Progress in the clinical and molecular genetics of familial parkinsonism [J]. Neurogenetics, 2000, 2:207-218.
- [11] Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism [J]. Lancet Neurol, 2006, 5:355-363.
- [12] Jiang YN, Lou YX, Zhang Z, Chen NH. Some diseases caused by Parkin [J]. Zhongguo Yao Li Xue Tong Bao, 2016, 32:455-458. [姜懿纳, 娄钰霞, 张钊, 陈乃宏. Parkin 相关疾病的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32:455-458.]
- [13] Hou HX, Zhang J, Wang X. Parkin gene and Parkinson's disease [J]. Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2008, 6:1190-1192. [侯焕喜, 张静, 王训. Parkin 基因与帕金森病 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6:1190-1192.]
- [14] Hedrich K, Eskelson C, Wilmot B, Marder K, Harris J, Garrels J, Meija-Santana H, Vieregge P, Jacobs H, Bressman SB, Lang AE, Kann M, Abbruzzese G, Martinelli P, Schwinger E, Ozelius LJ, Pramstaller PP, Klein C, Kramer P. Distribution, type, and origin of Parkin mutations: review and case studies [J]. Mov Disord, 2004, 19:1146-1157.
- [15] Li Q, Liu Y, Zhao Y, Zhu Y, Qiu ZJ. Screening of target genes for diagnosis and treatment of primary Parkinson's disease [J]. Shandong Yi Yao, 2017, 57:24-27. [李倩, 刘媛, 赵玉, 朱彧, 裘志军. 原发性帕金森病诊断、治疗的靶基因筛选 [J]. 山东医药, 2017, 57:24-27.]
- [16] Wei YH. Research progress on gene polymorphism of Parkinson's disease [J]. Shi Yong Lao Nian Yi Xue, 2019, 33:637-641. [魏颖鸿. 帕金森病基因多态性的研究进展 [J]. 实用老年医学, 2019, 33:637-641.]
- [17] Meles SK, Teune LK, De Jong BM, Dierckx RA, Leenders KL. Metabolic imaging in Parkinson disease [J]. J Nucl Med, 2017, 58:23-28.
- [18] Song TB, Lu J. Research development of 18F-FDG and dopaminergic neuron function targeting PET brain imaging on evaluation of Parkinson disease [J]. Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu, 2019, 35:1884-1888. [宋天彬, 卢洁. 18F-FDG PET 脑显像和多巴胺能神经元突触功能 PET 脑显像研究帕金森病进展 [J]. 中国医学影像技术, 2019, 35:1884-1888.]
- [19] Yi C, Shi XC, Xian WB, Luo GH, He Q, Tang GH, Chen L, Zhang XS. Application of 18F-DOPA PET imaging in the diagnosis and assessment of early-stage Parkinson's disease [J]. Zhonghua He Yi Xue Yu Fen Zi Ying Xiang Za Zhi, 2018, 38:731-735. [易畅, 史新冲, 洗文彪, 罗淦华, 何巧, 唐刚华, 陈玲, 张祥松. 18F-DOPA 脑 PET 显像对早期帕金森病的诊断及病情评估 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38:731-735.]
- [20] Luo Y. Recommendations for treatment of primary Parkinson's disease [J]. Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi, 1999, 18:133-134. [罗毅. 原发性帕金森病治疗的建议 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18:133-134.]
- [21] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the treatment of Parkinson's disease in China (Third Edition) [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2014:428-433. [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, 2014:428-433.]
- [22] Zhang YH, Tang BS, Yan XX, Shen YW, Xu B. Clinical features of juvenile Parkinson's disease [J]. Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2004, 17:8-10. [张玉虎, 唐北沙, 严新翔, 申亚巍, 许波. 青少年型帕金森病的临床特征 [J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17:8-10.]
- [23] Winklhofer KF. The parkin protein as a therapeutic target in Parkinson's disease [J]. Expert Opin Ther Targets, 2007, 11:1543-1552.

(收稿日期:2021-06-15)

(本文编辑:彭一帆)