

脂质代谢异常对帕金森病进程的影响及临床意义

徐滢 桂雅星

【摘要】 脂质代谢可能参与帕金森病的发生及进展,涉及 α -突触核蛋白异常折叠及积聚、铁死亡、*GBA1* 基因变异、线粒体功能障碍等多种病理生理学机制。本文综述帕金森病的脂质代谢异常以及可能的相关致病机制,为帕金森病的早期诊断与治疗探索新的思路。

【关键词】 帕金森病; 脂类代谢; α 突触核蛋白; 葡萄糖苷酰鞘氨醇酶; 基因; 突变; 综述

The influence of dysregulated lipid metabolism on the progression of Parkinson's disease and its clinical implications

XU Ying, GUI Ya-xing

Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: GUI Ya-xing (Email: yaxinggui@shsmu.edu.cn)

【Abstract】 Lipid metabolism may play a role in the onset and progression of Parkinson's disease (PD), involving various pathological mechanisms such as abnormal folding and accumulation of α -synuclein (α -Syn), ferroptosis, *GBA1* gene mutation, and mitochondrial dysfunction, etc.. This article reviews the lipid metabolism abnormalities associated with Parkinson's disease and explores potential related pathophysiological mechanism, aiming to provide new insights into the early diagnosis and treatment of Parkinson's disease.

【Key words】 Parkinson disease; Lipid metabolism; alpha - Synuclein; Glucosylceramidase; Genes; Mutation; Review

Conflicts of interest: none declared

帕金森病(PD)是第2位常见的中枢神经系统变性疾病,其患病率、病残率和病死率不断攀升,给全球医疗和经济增加了巨大的负担^[1]。帕金森病的主要病理学特征是黑质致密部多巴胺能神经元丢失,以 α -突触核蛋白(α -Syn)为主要成分的路易小体形成等^[2],进而导致运动迟缓、静止性震颤等症状。目前,帕金森病的诊断主要依据病史和神经系统查体,也涌现出纹状体多巴胺转运蛋白显像(DaTscan)及黑质超声等辅助诊断方式,但DaTscan无法区分帕金森病与其他帕金森综合征;黑质超声可因颞窗穿透性差而显示欠佳,故诊断存在一定局限性。脑内存在大量磷脂酰胆碱、胆固醇等脂质成分,在中枢神经系统中发挥细胞膜构成、神经元保护、信号

转导等重要作用。而近年来越来越多的研究表明,脂质代谢参与帕金森病的发生及进展,促进帕金森病的病理改变,其过程涉及 α -Syn异常、氧化应激、免疫炎症反应、线粒体功能障碍等多方面。但目前有关脂质代谢与帕金森病之间关系的相关研究较少,且其参与帕金森病发生及进展过程的机制尚不明确。基于此,本研究拟揭示脂质代谢在帕金森病中的作用机制,以为帕金森病的临床诊疗提供新的靶点和手段,达到早期诊断、缓解进展、改善预后之目的,也为进一步探索帕金森病发病机制提供新的思路。

一、帕金森病的脂质代谢变化

脂质作为细胞膜和激素的成分,在能量储存或细胞信号转导中发挥重要作用,参与多种代谢疾病及神经系统疾病的发生发展^[3]。脂质代谢变化直接影响体重,而体重减轻是帕金森病患者的常见现象。研究显示,帕金森病患者的体重、脂肪量在确诊前数年开始持续下降^[4]。但其体重变化的确切机

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.03.004

作者单位: 200080 上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科

通讯作者: 桂雅星, Email: yaxinggui@shsmu.edu.cn

制目前尚未明确,可能与食物摄入减少,肌肉力量下降及多巴胺替代治疗药物等有关。帕金森病患者的体重变化可影响症状和预后,早期体重减轻与快速进展的整体认知功能和执行功能下降有关^[5]。一项随访期为 11 年的队列研究发现,帕金森病患者基线(诊断前后 2 年内体检时)体重指数(BMI)与病死率呈负相关关系,且 BMI 值减少 10% 与病死率增加显著相关^[6]。另一项病例对照研究发现,帕金森病患者较健康人群体重变化更大 $[(1.38 \pm 1.50) \text{ kg}$ 对 $(1.08 \pm 1.50) \text{ kg}, P = 0.003]$;此外,与体重稳定的帕金森病患者相比,体重减轻患者认知功能下降速度更快,而体重增加患者运动症状进展速度更慢^[7],提示以体重变化为表现的脂质代谢变化与帕金森病的发生有关,且其变化幅度影响症状严重程度及预后。此外,一项前瞻性研究发现,在热量摄入相同的情况下,部分帕金森病患者小肠细菌过度生长(SIBO),且这部分患者多巴胺能药物负荷、血清甘油三酯、总胆红素水平显著降低,症状更轻^[8],提示帕金森病患者的体重和血清脂质变化可能与肠道菌群失调引起的胆汁酸异常有关,并通过肠道特异性菌群影响胆汁酸和脂质代谢以及临床症状。

针对临床常见的血清脂质代谢指标的研究发现,帕金森病患者血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于非帕金森病人群;但甘油三酯、载脂蛋白 B(ApoB)的对比结果仍存争议^[9-11]。此外,帕金森病症状严重程度与血清总胆固醇($\beta = -0.167, P = 0.004$)和 LDL-C($\beta = -0.221, P < 0.001$)水平呈负相关,是否接受左旋多巴治疗与 HDL-C 水平呈正相关($\beta = 0.150, P = 0.015$)^[10],提示总胆固醇、LDL-C、HDL-C 等常见血清脂质代谢指标与帕金森病发生及进展存在关联性。且采集外周静脉血液标本检测方便、快捷,可辅助帕金森病预防、诊断和评估。帕金森病患者脑脊液标本中的脂质成分也会发生变化。与 *PLA2G6* 基因正常的帕金森病患者相比,*PLA2G6* 基因变异患者脑脊液外泌体中甘油磷脂和溶血磷脂水平增加,尤以磷脂酰胆碱(PC)和溶血磷脂酰胆碱(LPC)升高更为显著^[12]。但目前有关帕金森病患者脑脊液脂质代谢变化的研究较少,且脑脊液的获取为有创性检查,费用较高,故临床应用有限。值得注意的是,成年人脑组织胆固醇主要以未酯化形式存在,仅 5% 为酯化形式,且随年龄增长其水平逐渐下降,这种酯化胆固醇代谢的改变可导致

各种神经退行性变^[13]。胆固醇经肝脏 CYP27A1 酶氧化的产物 27-羟基胆固醇(27-OHC)通过血脑屏障进入脑脊液;而另一胆固醇代谢产物 24-OHC 几乎完全在神经元中形成,以酯化形式存在于脑脊液和血浆中。研究发现,帕金森病患者脑组织和脑脊液 27-OHC 水平升高^[14],而血浆 24-OHC 水平降低^[15],提示帕金森病的发生可能因外周血胆固醇代谢增多,神经元合成功能减退,酯化形式胆固醇水平下降,促使神经退行性变。

二、帕金森病的致病因素与脂质代谢的关联性

1. 致病基因与脂质代谢

尽管大多数帕金森病为散发,仍有 5% ~ 10% 的患者存在家族史^[16],提示遗传因素在帕金森病的发病机制中发挥重要作用,其中单基因型占比不足 10%,现已发现常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和可能呈 X 连锁遗传的帕金森病^[17]。业已证实,*SNCA*、*LRRK2*、*VPS35*、*PRKN*、*PINK1*、*DJ-1* 和 *GBA1* 等单基因变异与家族性帕金森病有关^[18]。(1) *SNCA* 基因:是最早发现可导致帕金森病的致病基因,属于常染色体显性遗传基因,该基因编码的 α -Syn 是一种无序的、缺乏稳定结构的蛋白质。*SNCA* 基因变异主要包括两种形式,其中,*SNCA* 全基因倍增突变可增强 α -Syn 积聚倾向,形成不可溶性低聚体;此外,该基因的 6 种错义突变(A30P、A53E、A53T、E46K、G51D、H50Q)也可致病,尤以 A53T 最为常见。不同 *SNCA* 基因变异形式产生的 α -Syn 结构、积聚程度差异可导致帕金森病临床表现、病理学特征、发病年龄的差异性。生理性 α -Syn 对不同脂肪酸的摄取和代谢有特异性作用,也可影响多种类脂代谢,而异常积聚的 α -Syn 作为帕金森病的病理学标志物,也对脂质代谢产生影响。例如,*SNCA* 基因敲减小鼠的脑组织星形胶质细胞对棕榈酸(PA)和花生四烯酸(AA)的摄取明显减少,而对二十二碳六烯酸(DHA)的掺入和转换增加,且与乙醇胺甘油磷脂(PE)、磷脂酰丝氨酸(PS)和磷脂酰肌醇(PI)掺入和转换增加的幅度相一致,即 DHA 在脑组织脂肪酸池与磷脂池之间的循环增加;而星形胶质细胞中胆固醇酯和胆固醇、甘油三酯水平增加,心磷脂及其前体磷脂酰甘油(PG)水平降低^[19]。反之,过表达 α -Syn^{A53T} 可以通过增强酰基辅酶 A 合成酶(ACS)活性促进脂肪酸合成,同时促进 β 氧化以及甘油磷脂和鞘脂生物合成^[20]。此外, α -Syn 还可通过增加单不饱和油酸水平以调节脂质稳态,促进 α -Syn 的膜结合和积聚,导致 α -Syn 毒性,

而具有细胞毒性的 α -Syn 可进一步升高油酸水平,进而形成正反馈 α -Syn 毒性回路^[21]。 α -Syn 水平与脂质酶的活性也存在关联性。磷脂酶 D(PLD)分解甘油磷脂生成磷脂酸(PA)和二酰基甘油(DAG),其中,PLD 包括 PLD1 和 PLD2 两种亚型,以 PLD1 更活跃,PLD1 水平降低或其酶活性减弱可抑制 α -Syn 清除,路易体痴呆(DLB)患者脑组织 PLD1 表达减少可以证实这一点^[22];而体内过表达 PLD2 可导致纹状体多巴胺能神经元丢失和黑质神经元变性, α -Syn 可抑制 PLD2 活性,对神经元起保护作用。(2) *GBA1* 基因:目前发现至少 300 种 *GBA1* 基因变异,而与帕金森病相关的有 130 种^[23],以 N370S 和 L444P 位点突变最为常见。该基因编码溶酶体酶葡萄糖脑苷脂酶(GCase),催化分解葡萄糖脑苷脂生成葡萄糖和神经酰胺。*GBA1* 基因杂合突变是帕金森病的危险因素,其纯合突变可导致戈谢病(GD),表现为 GCase 缺乏引起的鞘糖脂代谢障碍。研究发现, α -Syn 的积聚随着 GCase 活性降低而增加,而 GCase 的底物鞘糖脂可引起 α -Syn 的毒性转化,且葡萄糖神经酰胺合成酶(GCS)抑制剂等鞘糖脂还原剂可以逆转这种病理性转化;另一方面,鞘糖脂等酶底物损害溶酶体功能,导致 α -Syn 降解减少^[24];此外, α -Syn 通过以 α -螺旋形式选择性与 GCase 相互作用,以及阻断 GCase 从内质网到溶酶体的转运等方式抑制 GCase 活性,由此形成正反馈促使帕金森病进展。GCase 活性降低除引起溶酶体功能损害和 α -Syn 毒性转化及积聚外,还可导致线粒体功能障碍,如 ATP 合成受限、氧化应激增强等^[25]。GCase 活性降低还可以影响线粒体自噬,使受损的线粒体数目增加,通过氧化应激等进一步促进 α -Syn 异常折叠和积聚^[26]。(3) *LRRK2* 基因:*LRRK2* 基因变异是最常见的单基因型帕金森病致病基因,以 G2019S 位点突变最为常见,其表达产物是一种名为震颤素的大分子蛋白,其突变通过持续磷酸化 Rab 蛋白影响囊泡运输、线粒体分裂、溶酶体降解途径等,上述过程均与脂质动力学改变密切相关。另外,*LRRK2* 基因与分解代谢质膜和溶酶体脂质的酶磷酸化和活性也有关联性。与野生型小鼠相比,*LRRK2* 基因敲除小鼠脑组织神经酰胺水平显著升高,血浆和血清总胆固醇水平亦升高,而血清甘油三酯水平较低^[27],提示定位于溶酶体的 *LRRK2* 基因通过溶酶体酶等途径参与脂质水平变化。(4) *PRKN* 基因:属常染色体隐性遗传基因,编码产物是 Parkin 蛋白(为一种 E3 泛素-蛋

白连接酶),突变的 Parkin 蛋白无法通过泛素化增强蛋白酶体作用,不能清除细胞中蓄积的聚集蛋白。*PRKN* 基因敲低的牛肝细胞中线粒体自噬标志物 P62 蛋白和 LC3-II 蛋白丰度降低,甘油三酯、丙二醛、过氧化氢水平升高;而 *PRKN* 基因过表达的细胞则相反^[28],可见 Parkin 蛋白可以减少脂质积累和活性氧生成,导致脂质水平升高和线粒体自噬障碍。(5) *VPS35* 基因:是常染色体显性遗传基因,D620N 位点突变是唯一明确的帕金森病致病性突变。该基因的编码产物是 retromer 复合体的组成成分之一,参与跨膜蛋白从核内逆向转运至高尔基体或质膜的过程。帕金森病相关 *VPS35* 基因 D620N 突变与神经元溶酶体功能受损有关。研究表明,*VPS35* 基因过表达小鼠血浆和肝脏甘油三酯水平降低,而 *VPS35* 基因缺失小鼠溶酶体酸性脂肪酶(LAL)缺乏导致胆固醇异常积累^[29],提示 *VPS35* 基因可以调节 LAL 水平,影响胆固醇和甘油三酯的分解,在维持脂质稳态中发挥重要作用。(6) *PINK1* 基因:属常染色体隐性遗传基因,其编码的 PTEN 诱导激酶 1 变异可导致受损的线粒体持续产生活性氧,导致线粒体自噬功能异常,大量活性氧可引起脂质过氧化,损害神经元。心磷脂是线粒体内膜的特异性脂质,而 *PINK1* 基因变异使脂肪合成酶活性下降,导致心磷脂等脂质水平升高^[18]。*PINK1* 基因在维持部分脂质水平和生理功能中发挥重要作用。(7) *DJ-1* 基因:是仅次于 *PRKN* 和 *PINK1* 基因的第 3 位常见的常染色体隐性遗传基因,其编码的 DJ-1 蛋白参与多种生理过程,含有的 3 个半胱氨酸残基可以在氧化应激发生时优先氧化,从而保护线粒体。另外,DJ-1 蛋白可以抑制 α -Syn 积聚,还可以作为转录因子作用于靶基因,调控靶基因转录,如 *LDLR* 基因。DJ-1 蛋白可通过甾醇调节元件结合蛋白(SREBP)与甾醇调节元件(SRE)结合以刺激启动子活性,且 DJ-1 蛋白氧化后增强其对 *LDLR* 基因启动子的刺激活性。研究显示,*DJ-1* 基因敲低 NIH3T3 细胞(小鼠胚胎纤维母细胞)和 *DJ-1* 基因敲除小鼠 *LDLR* mRNA 和蛋白的表达降低,且雄性基因敲除小鼠血清 LDL-C 水平升高,这种现象可以被雌激素抵消^[30]。由此可见,DJ-1 蛋白通过 *LDLR* 基因的转录调控参与脂质代谢。

2. 环境因素与脂质代谢 流行病学研究发现,多种环境因素如农药、空气和土壤中的污染物、重金属等与帕金森病的发病有关联^[2]。20 世纪 80 年

代的一项研究发现,自制毒品中一种神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)可以引起帕金森病类似症状,MPTP 导致的帕金森病样神经损害与线粒体受损等多种机制有关^[31]。针对 MPTP 模型的研究发现,小鼠血清胆固醇水平升高可以导致纹状体多巴胺减少,增加帕金森病风险^[13]。与 MPTP 结构相似的农药百草枯和鱼藤酮也是帕金森病常见的致病环境因素,经百草枯处理的小鼠中脑多种脂质发生改变,尤其是促炎脂质增加^[32]。此外,空气中二氧化氮以及环境中铜、锰或铅排放量大,接触三氯乙烯等碳氢溶剂,饮食摄入铁或锰含量高均与帕金森病发病相关。一项金属暴露队列研究显示,血液中锰含量与总胆固醇水平呈正相关,铜含量与总胆固醇和 LDL-C 水平呈负相关^[33],因此重金属排放可导致相关帕金森病患者脂质水平变化。例如,铁蓄积与脂质过氧化有关,可以导致神经退行性变^[34]。

3. 饮食因素 大量乳制品的摄入可通过降低尿酸水平进一步增加帕金森病的发生风险^[35]。富含胆固醇的饮食使 24-OHC/27-OHC 比值降低,并增加黑质致密部 α -Syn 水平,导致胆固醇代谢功能障碍和 α -Syn 积聚,触发帕金森病发病机制^[13]。

4. 其他 年龄与遗传、环境因素共同影响帕金森病的发生。有研究显示,40 岁以上人群帕金森病发病率逐渐增加,且男性多于女性(患病率 1.4 : 1),可能与黑质纹状体回路的性别差异和雌激素的神经保护作用有关^[36]。一项队列研究发现,黑色素瘤、2 型糖尿病也可增加帕金森病风险^[2]。黑色素瘤细胞神经生长因子受体(NGFR)可上调胆固醇和脂肪酸基因表达,且增加硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)表达,促进不饱和脂肪酸合成,改变细胞脂质构成^[37],致使 α -Syn 异常积聚,且 SCD1 通过增加油酸水平促进 α -Syn 的细胞毒性,进而损伤神经元。帕金森病通常与 2 型糖尿病共病,但共病机制尚不清楚。研究发现,二者之间存在 113 个共表达差异基因(co-DEGs),这些 co-DEGs 富含脂质代谢相关基因,其中筛选出的 15 个 hub 基因的功能注释也集中在脂质代谢方面^[38],提示脂质可能是导致二者共病的关键因素。研究显示,抗糖尿病药 Exendin-4 和利格列汀可以降低帕金森病的发病率^[39],这可能与其减少神经炎症反应和脂质过氧化有关。6-羟多巴胺(6-OHDA)是一种神经毒性物质,通常用于构建帕金森病模型^[40],其诱导的帕金森病小鼠模型黑质中

多种甘油磷酸胆碱和 LPC 减少,而 LPC(16 : 0)和 LPC(18 : 1)增加^[19]。6-OHDA 诱导的小鼠模型中脑脊液类花生酸、胆固醇酯(CE)、甘油三酯家族和甘油三酯(16 : 0_20 : 0_18 : 1)明显升高^[41]。此外,他汀类药物对帕金森病的影响颇具争议,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)抑制剂可降低内源性胆固醇水平,导致脂筏消耗、抑制 α -Syn 积聚,并且他汀类药物还有抗氧化、抗炎症等神经保护作用;但他汀类药物亦可降低辅酶 Q10(CoQ10)水平,可能加重帕金森病严重程度,并认为药物类型、HMGCR 基因变异等是导致研究结果出现差异的主要原因^[42]。

三、脂质代谢参与帕金森病发生及进展的机制

1. 脂质代谢与 α -Syn 异常折叠、积聚 α -Syn 是一种小的细胞质蛋白,主要位于突触末端,亦为内在无序蛋白质,处于可溶的展开状态与膜结合的折叠状态(不可溶)平衡中。 α -Syn 的异常折叠可打破生理平衡,促使 α -Syn 积聚,积聚的不溶性 α -Syn 作为主要成分构成路易小体,进一步导致帕金森病。异常折叠的 α -Syn 可以某种方式从病变神经元传递至正常神经元,使正常 α -Syn 转变为病理性 α -Syn。除 SNCA 基因变异引起 α -Syn 异常积聚外,脂质膜在 α -Syn 的异常折叠和积聚中也有重要作用,脂质膜的化学组成决定了 α -Syn 的积聚程度。在细胞质和细胞膜中, α -Syn 可作为结合剂运输脂肪酸, α -Syn 的氨基末端(N-端)带正电荷,可与阴离子脂质结合, α -Syn 还与载脂蛋白具有高度的序列同源性,因而具有与脂肪酸特异的亲和性。 α -Syn 还可与 n-3 多不饱和脂肪酸(PUFAs)形成多分子复合物构型,且游离脂肪酸中只有 PUFAs 使不溶性 α -Syn 积聚增加。PUFAs 的脂质过氧化产物可诱导 α -Syn 修饰,促进细胞中毒性寡聚物形成;而 α -Syn 过表达可使 PUFAs 在脂质膜中的脂质比和膜流动性增加^[19]。另外,PC 和 PS 可以阻止低聚物与单体 α -Syn 相互作用时平行 β -片层的膨胀^[43],防止无序 α -Syn 形成,避免 α -Syn 进一步积聚损伤神经元。关于膜结合,淀粉样蛋白孔假说认为,细胞膜上的鞘糖脂与 α -Syn 中芳香残基之间形成一个短暂的氢键, α -Syn 进入细胞膜后产生环状孔样低聚物结构,并作为阳离子通道引起细胞内钙电流的扰动,破坏细胞内稳态,导致细胞变性^[44]。此外,胆固醇代谢产物 27-OHC 修饰的 α -Syn 可诱导病理性 α -Syn 和多巴胺能神经元变性的扩散,并通过 CYP27A1 基因敲除小鼠纹状

体内酪氨酸羟化酶(TH)与多巴胺水平下降、路易体样聚集物增多证实了这一点^[45]。27-OHC可以抑制蛋白酶体升高多巴胺能神经元 α -Syn水平,通过增强氧化应激和内质网应激引起 α -Syn积聚,并通过固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)改变脂质层的脂筏结构,诱导细胞凋亡,阻断突触后信号转导通路,导致神经退行性变^[13];而24-OHC可阻止 α -Syn积聚,在衰老过程中发挥重要作用。低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)也可以影响 α -Syn的扩散,*LRP1*基因敲除人诱导型多能干细胞(iPSCs)对单体、低聚体、原纤维形式的 α -Syn摄取减少,*LRP1*基因敲除小鼠的 α -Syn扩散也有所减少^[46],提示LRP1在帕金森病发病机制中发挥重要作用。

2. 脂质代谢与铁死亡 铁元素在氧化代谢中发挥关键作用,也参与如酶、神经递质合成的生理学过程。研究发现,帕金森病患者黑质铁含量显著增加^[47]。除外铁超载,帕金森病患者还可出现以铁依赖为主要特征的脂质过氧化物水平升高、谷胱甘肽(GSH)水平降低等,提示铁死亡可能参与帕金森病发病过程^[48]。质膜磷脂中PUFAs含量增加可促使细胞铁死亡发生。游离PUFAs经酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)酯化后,通过溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)结合到质膜磷脂。服用ACSL4抑制剂格列酮类抗糖尿病药物的患者帕金森病发病率较低^[49],即药物抑制PUFAs结合到质膜磷脂,导致质膜磷脂PUFAs含量减少,可降低多巴胺能神经元对铁死亡的敏感性,证实PUFAs在帕金森病发病中的重要性。同样作用于PUFAs的脂质翻转酶溶质载体家族47成员1(SLC47A1)作为铁死亡抑制剂已逐渐应用于神经退行性变。SLC47A1水平升高不仅调节脂质重塑并促进铁死亡抗性,*SLC47A1*基因上调还可抑制含甘油磷脂的DHA/DPA不饱和脂肪酸积累,从而阻断铁死亡^[50],或将成为未来早期治疗帕金森病的新靶点。铁死亡通路是铁依赖的新型细胞程序化死亡方式,其通路上游基本以GSH过氧化物酶4(GPX4)家族活性下降为主,其他通路还有System Xc-/GPX4途径、铁死亡抑制蛋白1(FSP1)/CoQ10途径等。铁死亡通路中GPX4具有关键调控作用。研究发现, α -Syn^{A53T}过表达可以导致模型小鼠脑组织脂质过氧化产物4-羟基-2-壬烯醛(4-HNE)蛋白和丙二醛、转铁蛋白受体(TFR1)蛋白含量明显增多,GPX4和钙非依赖性磷脂酶A2 β (iPLA2 β)蛋白表达均减少,并且以PC为

主的6种磷脂(PE、PC、PI、心磷脂、PS、PG)均不同程度氧化^[51]。上述在 α -Syn^{A53T}过表达小鼠模型中发现铁代谢和脂质过氧化指标升高,以及GPX4蛋白减少等现象,符合铁死亡特征,表明铁死亡参与帕金森病的发病过程。铁死亡诱导剂和 α -Syn可产生协同作用促进上述过程,各分子水平变化显著增加,提示过氧化磷脂可增强 α -Syn过表达神经元对铁死亡的敏感性。

3. 脂质代谢与肠道菌群失调 帕金森病患者可能存在体重减轻和BMI值下降现象,部分脂质代谢紊乱,其原因除摄入减少外,还可能与肠道菌群失调引起的胆汁酸异常相关。帕金森病患者肠道特定细菌的种类和数量与健康人群存在差异^[52],如乳酸杆菌显著增加,产氢气的球芽梭菌、瘦芽梭菌和脆弱拟杆菌显著减少。帕金森病患者SIBO患病率为25%~50%,显著高于正常人群^[8]。采用乳果糖氢呼气试验对帕金森病患者进行SIBO检测,识别产氢细菌,发现肠道产氢细菌多的帕金森病患者症状得到改善,其机制可能为氢气减轻氧化应激,产氢细菌通过调节性T细胞(Treg)减轻肠道炎症反应,促进肠道通透性,减少肠道 α -Syn的积聚^[8];而小肠细菌异常增殖时,未结合胆汁酸占优势,肝脏胆汁酸合成受到抑制,胆汁酸水平降低,脂质吸收随着胆汁酸的减少而减少,血清甘油三酯水平也相应降低,进一步改善症状。目前的相关机制研究仅为少量猜测,尚待进一步阐明。

4. 线粒体功能异常与脂质代谢 线粒体功能障碍是帕金森病的早期驱动因素之一^[53]。*PRKN*、*PINK1*和*DJ-1*等基因变异均与线粒体功能异常密切相关^[54]。*PINK1*/*Parkin*依赖性线粒体自噬属于泛素依赖性线粒体自噬的一种,促使受损线粒体降解。*DJ-1*蛋白可减少线粒体活性氧产生。鱼藤酮是一种杀虫剂,可引起人类和动物模型出现帕金森病类似症状。研究发现,用鱼藤酮抑制线粒体电子传输链复合物1(ETC1)活性引起线粒体功能障碍后,细胞内胆固醇异常积累,可能与脂肪酸 β 氧化减少和葡萄糖摄取增加相关^[55]。脂肪因子鸢尾素可以激活棕色脂肪组织,通过激活蛋白激酶B(AKT)和细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)信号转导通路减少线粒体氧化应激、增加ETC1活性,减少细胞凋亡,改善帕金森病小鼠模型和帕金森病患者的运动障碍症状^[56]。

5. 脂质代谢与炎症 核因子- κ B(NF- κ B)、核甘

酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)等多种炎症通路参与帕金森病的发生。PI 和 PS 等脂质可以在神经炎症过程中充当信号分子,影响炎症相关信号转导通路。研究发现,经百草枯处理的帕金森病模型小鼠脂质谱及丰度发生改变,中脑促炎脂质神经酰胺、LPC、溶血磷脂酰丝氨酸(LPS)和溶血磷脂酰肌醇(LPI)丰度显著增加,中脑合成神经酰胺的调控基因 mRNA 表达显著上调,血清促炎因子增加,引发中脑神经炎症反应^[32]。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin9 型(PCSK9)不仅通过降解低密度脂蛋白受体(LDLR)增加循环中 LDL-C 水平,还可与 CD3 结合参与甘油三酯代谢,促进血小板活化,减少脂肪酸摄取和甘油三酯积累,而且通过促进 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 信号转导通路的激活以增加炎症因子的释放,促进神经炎症反应;PCSK9 还通过调节载脂蛋白 E 受体 2(ApoER2)水平和相关抗凋亡信号转导通路以促进神经元凋亡^[57]。PCSK9 可能与帕金森病相关^[58],但目前相关研究仍较少,尚待更多临床数据收集。

综上所述,脂质标志物在帕金森病的诊疗中发挥重要作用。特定脂质变化如铁死亡相关标志物和 *GBA1* 基因变异相关标志物,可以提供帕金森病的早期诊断依据。治疗潜在方向包括调节细胞膜成分、抑制脂质过氧化、调控胆固醇代谢等。他汀类药物抗氧化和抗炎作用可能对神经保护有益,但仍需进一步研究与临床证据。基于脂质组学的研究将是未来的研究热点,可以根据帕金森病的早期诊断脂质标志物监测高危人群;根据脂质代谢特征形成多靶点、多机制的综合治疗模式,制定个体化治疗方案,实现最优诊疗效果,提高患者生活质量。未来将进一步探索脂质代谢与帕金森病之间的关系,为帕金森病的诊疗提供新手段,推动该领域取得新突破。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Rong S, Xu G, Liu B, Sun Y, Snetselaar LG, Wallace RB, Li B, Liao J, Bao W. Trends in mortality from Parkinson disease in the United States, 1999–2019[J]. *Neurology*, 2021, 97:e1986–e1993.
- [2] Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology[J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36:1–12.
- [3] Wu Z, Bagarolo GI, Thoröe - Boveleth S, Jankowski J. "Lipidomics": mass spectrometric and chemometric analyses of lipids[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159:294–307.
- [4] Song S, Luo Z, Li C, Huang X, Shiroma EJ, Simonsick EM, Chen H. Changes in body composition before and after Parkinson's disease diagnosis[J]. *Mov Disord*, 2021, 36:1617–1623.
- [5] Kim R, Choi S, Byun K, Kang N, Suh YJ, Jun JS, Jeon B. Association of early weight change with cognitive decline in patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2023, 100:e232–e241.
- [6] Yoon SY, Heo SJ, Lee HJ, Shin J, Kim YW, Yang SN, Park YG. Initial BMI and weight loss over time predict mortality in Parkinson disease[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2022, 23:1719.e1–1719.e7.
- [7] Urso D, van Wamelen DJ, Batzu L, Leta V, Staunton J, Pineda-Pardo JA, Logroscino G, Sharma J, Ray Chaudhuri K. Clinical trajectories and biomarkers for weight variability in early Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8:95.
- [8] Hasuike Y, Endo T, Koroyasu M, Matsui M, Mori C, Yamadera M, Fujimura H, Sakoda S. Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 134:109436.
- [9] Lv Y, Xu B, Zhang X, Chen C, Gao Y, Li N. Association of serum cholesterol with Parkinson's disease in a cohort of statin-free individuals[J]. *Brain Behav*, 2022, 12:e2454.
- [10] Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, Huang R, Zhao B, Wu Y, Shang HF. The serum lipid profile of Parkinson's disease patients: a study from China [J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125:838–844.
- [11] Hong X, Guo W, Li S. Lower blood lipid level is associated with the occurrence of Parkinson's disease: a Meta-analysis and systematic review[J]. *Int J Clin Pract*, 2022:ID9773038.
- [12] Li Y, Ji G, Lian M, Liu X, Xu Y, Gui Y. Effect of PLA2G6 and SMPD1 variants on the lipid metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease: a non-targeted lipidomics study[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12:2021–2040.
- [13] Pingale TD, Gupta GL. Novel therapeutic approaches for Parkinson's disease by targeting brain cholesterol homeostasis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73:862–873.
- [14] Kiani L. 27 - Hydroxycholesterol propagates α - synuclein pathology in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19: 573.
- [15] Di Natale C, Monaco A, Pedone C, Tessitore A, De Mase A, Tedeschi G, Netti PA, Abrescia P. The level of 24 - hydroxycholesterol esters decreases in plasma of patients with Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 672:108–112.
- [16] Rosner S, Giladi N, Orr-Urtreger A. Advances in the genetics of Parkinson's disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29:21–34.
- [17] Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's disease: genotype, phenotype, pathophysiology, and genetic testing [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13:471.
- [18] Fais M, Dore A, Galioto M, Galleri G, Crosio C, Iaccarino C. Parkinson's disease: related genes and lipid alteration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:7630.
- [19] Alecu I, Bennett SAL. Dysregulated lipid metabolism and its role in α - synucleinopathy in Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:328.
- [20] Sánchez Campos S, Alza NP, Salvador GA. Lipid metabolism alterations in the neuronal response to A53T α -synuclein and Fe-induced injury[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 655:43–54.
- [21] Fanning S, Haque A, Imberdis T, Baru V, Barrasa MI, Nuber S, Termine D, Ramalingam N, Ho GPH, Noble T, Sandoe J, Lou Y, Landgraf D, Freyzon Y, Newby G, Soldner F, Terry-Kantor E, Kim TE, Hofbauer HF, Becuwe M, Jaenisch R, Pincus D, Clish CB, Walther TC, Farese RV Jr, Srinivasan S, Welte MA,

- Kohlwein SD, Dettmer U, Lindquist S, Selkoe D. Lipidomic analysis of α -synuclein neurotoxicity identifies stearyl CoA desaturase as a target for Parkinson treatment [J]. *Mol Cell*, 2019, 73:1001-1014.e8.
- [22] Bae EJ, Lee HJ, Jang YH, Michael S, Masliah E, Min DS, Lee SJ. Phospholipase D1 regulates autophagic flux and clearance of α -synuclein aggregates [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21:1132-1141.
- [23] Stoker TB, Camacho M, Winder-Rhodes S, Liu G, Scherzer CR, Foltyniec T, Evans J, Breen DP, Barker RA, Williams-Gray CH. Impact of *GBA1* variants on long-term clinical progression and mortality in incident Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91:695-702.
- [24] Stok R, Ashkenazi A. Lipids as the key to understanding α -synuclein behaviour in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21:357-358.
- [25] Blandini F, Cilia R, Cerri S, Pezzoli G, Schapira AHV, Mullin S, Lanciego JL. Glucocerebrosidase mutations and synucleinopathies: toward a model of precision medicine [J]. *Mov Disord*, 2019, 34:9-21.
- [26] 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.
- [27] Galper J, Kim WS, Dzamko N. LRRK2 and lipid pathways: implications for Parkinson's disease [J]. *Biomolecules*, 2022, 12:1597.
- [28] Fang Z, Liu G, Zhu M, Wang S, Jiang Q, Looor JJ, Yu H, Hao X, Chen M, Gao W, Lei L, Song Y, Wang Z, Du X, Li X. Low abundance of mitophagy markers is associated with reactive oxygen species overproduction in cows with fatty liver and causes reactive oxygen species overproduction and lipid accumulation in calf hepatocytes [J]. *J Dairy Sci*, 2022, 105:7829-7841.
- [29] Vos DY, Heida A, Koster M, Tissink J, Kuentzel KB, Kloosterhuis NJ, Smit M, Huijckman N, Reggiori F, Mari M, Scheja L, Heeren J, Kratky D, Kuivenhoven J, Van De Sluis B. The endosomal sorting protein VPS35 controls lipid homeostasis through regulating hepatic lysosomal function [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 355:19-20.
- [30] Yamaguchi S, Yamane T, Takahashi-Niki K, Kato I, Niki T, Goldberg MS, Shen J, Ishimoto K, Doi T, Iguchi-Ariga SM, Ariga H. Transcriptional activation of low-density lipoprotein receptor gene by DJ-1 and effect of DJ-1 on cholesterol homeostasis [J]. *PLoS One*, 2012, 7:e38144.
- [31] Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: a promising direction of therapeutic strategies [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, 21:422-433.
- [32] Tong T, Duan W, Xu Y, Hong H, Xu J, Fu G, Wang X, Yang L, Deng P, Zhang J, He H, Mao G, Lu Y, Lin X, Yu Z, Pi H, Cheng Y, Xu S, Zhou Z. Paraquat exposure induces parkinsonism by altering lipid profile and evoking neuroinflammation in the midbrain [J]. *Environ Int*, 2022, 169:107512.
- [33] Ge X, Ye G, He J, Bao Y, Zheng Y, Cheng H, Feng X, Yang W, Wang F, Zou Y, Yang X. Metal mixtures with longitudinal changes in lipid profiles: findings from the manganese-exposed workers healthy cohort [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29:85103-85113.
- [34] Villalón - García I, Povea - Cabello S, Álvarez - Córdoba M, Talaverón - Rey M, Suárez - Rivero JM, Suárez - Carrillo A, Munuera-Cabeza M, Reche-López D, Cilleros-Holgado P, Piñero - Pérez R, Sánchez - Alcázar JA. Vicious cycle of lipid peroxidation and iron accumulation in neurodegeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18:1196-1202.
- [35] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386:896-912.
- [36] Patel R, Kompolti K. Sex and gender differences in Parkinson's disease [J]. *Neurol Clin*, 2023, 41:371-379.
- [37] Lehmann J, Caduff N, Krzywińska E, Stierli S, Salas-Bastos A, Loos B, Levesque MP, Dummer R, Stockmann C, Münz C, Diener J, Sommer L. Escape from NK cell tumor surveillance by NGFR-induced lipid remodeling in melanoma [J]. *Sci Adv*, 2023, 9:eadc8825.
- [38] Zhang X, Fan Y, Luo Y, Jin L, Li S. Lipid metabolism is the common pathologic mechanism between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17:1723-1732.
- [39] Yu HY, Sun T, Wang Z, Li H, Xu D, An J, Wen LL, Li JY, Li W, Feng J. Exendin - 4 and linagliptin attenuate neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18:1818-1826.
- [40] Guimarães RP, Ribeiro DL, Dos Santos KB, Godoy LD, Corrêa MR, Padovan-Neto FE. The 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease [J]. *J Vis Exp*, 2021:PMID34779439.
- [41] Qiu J, Peng G, Tang Y, Li S, Liu Z, Zheng J, Wang Y, Liu H, Wei L, Su Y, Lin Y, Dai W, Zhang Z, Chen X, Ding L, Guo W, Zhu X, Xu P, Mo M. Lipid profiles in the cerebrospinal fluid of rats with 6-hydroxydopamine-induced lesions as a model of Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 14:1077738.
- [42] Pierzchlińska A, Drożdżik M, Białęcka M. A possible role for HMG-CoA reductase inhibitors and its association with *HMCCR* genetic variation in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:12198.
- [43] Dou T, Korouski D. Phosphatidylcholine and phosphatidylserine uniquely modify the secondary structure of α -synuclein oligomers formed in their presence at the early stages of protein aggregation [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13:2380-2385.
- [44] Fusco G, Chen SW, Williamson PTF, Cascella R, Pemi M, Jarvis JA, Cecchi C, Vendruscolo M, Chiti F, Cremades N, Ying L, Dobson CM, De Simone A. Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by α -synuclein oligomers [J]. *Science*, 2017, 358:1440-1443.
- [45] Dai L, Wang J, Zhang X, Yan M, Zhou L, Zhang G, Meng L, Chen L, Cao X, Zhang Z, Wang G, Zhang Z. 27-hydroxycholesterol drives the spread of α -synuclein pathology in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2023, 38:2005-2018.
- [46] Chen K, Martens YA, Meneses A, Ryu DH, Lu W, Raulin AC, Li F, Zhao J, Chen Y, Jin Y, Linares C, Goodwin M, Li Y, Liu CC, Kanekiyo T, Holtzman DM, Golde TE, Bu G, Zhao N. LRP1 is a neuronal receptor for α -synuclein uptake and spread [J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17:57.
- [47] Riederer P, Nagatsu T, Youdim MBH, Wulf M, Dijkstra JM, Sian - Huelsmann J. Lewy bodies, iron, inflammation and neuromelanin: pathological aspects underlying Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2023, 130:627-646.
- [48] Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, Devos D, Duce JA, Devedjian JC. Ferroptosis and its potential role in the pathophysiology of Parkinson's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196:101890.
- [49] Brauer R, Bhaskaran K, Chaturvedi N, Dexter DT, Smeeth L, Douglas I. Glitazone treatment and incidence of Parkinson's disease among people with diabetes: a retrospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2015, 12:e1001854.
- [50] Xin S, Schick JA. PUFAs dictate the balance of power in

- ferroptosis[J]. Cell Calcium, 2023, 110:102703.
- [51] Lu DH. Mechanism of ferroptosis in dopaminergic neurons: α -synuclein-induced phospholipid peroxidation [D]. Guangzhou: Ji'nan University, 2020.[卢单华. 多巴胺能神经元的铁死亡机制: α -突触核蛋白诱导的磷脂过氧化[D]. 广州: 暨南大学, 2020.]
- [52] Hirayama M, Ohno K. Parkinson's disease and gut microbiota [J]. Ann Nutr Metab, 2021, 77 Suppl 2:28-35.
- [53] Toomey CE, Heywood WE, Evans JR, Lachica J, Pressey SN, Foti SC, Al Shahrani M, D'Sa K, Hargreaves IP, Heales S, Orford M, Troakes C, Attems J, Gelpi E, Palkovits M, Lashley T, Gentleman SM, Revesz T, Mills K, Gandhi S. Mitochondrial dysfunction is a key pathological driver of early stage Parkinson's [J]. Acta Neuropathol Commun, 2022, 10:134.
- [54] Imberechts D, Vandenberghe W. Defects in PINK - PRKN - PARK7/DJ - 1 - dependent mitophagy and autosomal recessive Parkinson disease [J]. Autophagy, 2023, 19:1872-1873.
- [55] Fernandes HJR, Kent JP, Bruntraeger M, Bassett AR, Koulman A, Metzakopian E, Snowden SG. Mitochondrial and endoplasmic reticulum stress trigger triglyceride accumulation in models of Parkinson's disease independent of mutations in MAPT [J]. Metabolites, 2023, 13:112.
- [56] Zhang X, Xu S, Hu Y, Liu Q, Liu C, Chai H, Luo Y, Jin L, Li S. Irisin exhibits neuroprotection by preventing mitochondrial damage in Parkinson's disease [J]. NPJ Parkinsons Dis, 2023, 9:13.
- [57] Liu C, Chen J, Chen H, Zhang T, He D, Luo Q, Chi J, Hong Z, Liao Y, Zhang S, Wu Q, Cen H, Chen G, Li J, Wang L. PCSK9 inhibition: from current advances to evolving future [J]. Cells, 2022, 11:2972.
- [58] Jahed MR, Habibi SAH, Vaseghi G, Amiri H, Montazeri H, Eshraghi A. Association between plasma PCSK9 levels and lipid profile in patients with Parkinson's disease and comparison with healthy subjects [J]. Curr J Neurol, 2022, 21: 236-243.

(收稿日期: 2024-02-18)

(本文编辑: 袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

底物抑制剂治疗 substrate-reduction therapy(SRT)
 β -淀粉样蛋白 amyloid β -protein(A β)
 淀粉样蛋白相关影像异常
 amyloid-related imaging abnormalities(ARIA)
 定量催汗轴突反射试验
 Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing(QSART)
 动态血压监测
 ambulatory blood pressure monitoring(ABPM)
 冻结步态 freezing of gait(FOG)
 冻结步态问卷 The Freezing of Gait-Questionnaire(FOG-Q)
 多巴胺转运蛋白 dopamine transporter(DAT)
 多不饱和脂肪酸 polyunsaturated fatty acids(PUFAs)
 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
 二十二碳六烯酸 docosahexaenoic acid(DHA)
 二酰基甘油 diacyl glycerol(DAG)
 非磷酸化神经丝蛋白
 non-phosphorylated neurofilament protein(NPNFP)
 非运动症状量表 Non-Motor Symptom Scale(NMSS)
 非运动症状问卷
 Non-motor Symptoms Questionnaire(NMSQuest)
 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
 复合自主神经症状量表
 Composite Autonomic Symptoms Scale(COMPASS)
 改良 Ashworth 量表 modified Ashworth Scale(MAS)
 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
 改良吞钡试验 Modified Barium Swallow Study(MBSS)
 改良 Barthel 指数 modified Barthel Index(mBI)
 甘油三酯 triglyceride(TG)
 高密度脂蛋白胆固醇
 high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)
 戈谢病 Gaucher's disease(GD)

共表达差异基因 co-differentially expressed genes(co-DEGs)
 Frenchay 构音障碍评定表
 Frenchay Dysarthria Assessment(FDA)
 谷胱甘肽 glutathione(GSH)
 固醇调节元件结合蛋白-1
 sterol regulatory element binding proteins-1(SREBP-1)
 光学相干断层扫描术 optical coherence tomography(OCT)
 光学相干断层扫描血管成像
 optical coherence tomography angiography(OCTA)
 国际运动障碍协会 The Movement Disorder Society(MDS)
 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
 汉密尔顿抑郁量表
 Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
 核因子- κ B nuclear factor- κ B(NF- κ B)
 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
 红细胞平均血红蛋白 mean corpuscular hemoglobin(MCH)
 红细胞平均血红蛋白浓度
 mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC)
 红细胞压积 hematocrit(HCT)
 花生四烯酸 arachidonic acid(AA)
 Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
 机器人辅助步行训练 robot-assisted gait training(RAGT)
 肌酸激酶 creatine kinase(CK)
 积分肌电值 integrated electromyography(iEMG)
 疾病修饰药物 disease modifying agents(DMA)
 疾病修饰治疗 disease modifying therapy(DMT)
 脊髓电刺激术 spinal cord stimulation(SCS)
 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶
 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)
¹²³I-间碘苄胍 ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG)