

# 帕金森病早期诊断的生物学标志物

孙倩 陈伟 陈生弟

**【摘要】** 帕金森病是一种慢性进行性中枢神经系统退行性疾病。早在临床前期尚未出现典型临床症状时,帕金森病患者即已出现神经系统退行性病变。因此,如果能在退行性病变早期及时明确诊断并予以治疗,将会减缓疾病进程,提高患者生活质量。虽然目前尚未发现早期诊断帕金森病的理想标志物,但是已有许多生物学标志物具有研究和应用前景。

**【关键词】** 帕金森病; 早期诊断; 生物学标记; 综述

## Biomarkers in the early diagnosis of Parkinson's disease

SUN Qian, CHEN Wei, CHEN Sheng-di

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

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chen\_sd@medmail.com.cn)

**【Abstract】** Parkinson's disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disorder. It has become clear that PD can have a preclinical phase, a period during which neurodegeneration has already begun years before the onset of typical motor symptoms. Consequently, if the early neurodegeneration in PD can be timely diagnosed, it will significantly slow down the progression of the disease and improve the quality of life. To date, there is no fully reliable and validated biomarker for the early diagnosis of PD, but some promising biomarker candidates exist.

**【Key words】** Parkinson disease; Early diagnosis; Biological markers; Review

This study was supported by National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2011CB504104).

帕金森病是临床常见的中枢神经系统退行性疾病,以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等运动症状为主要表现,并常伴感觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能紊乱和神经精神障碍等非运动症状;病理特征为黑质多巴胺能神经元大量缺失,以及残留神经元胞质内出现嗜酸性包涵体,即路易小体(LB)。帕金森病患者一般仅在中多巴胺能神经元减少 50%、多巴胺水平降低达 70%~80% 的情况下才表现出典型的运动症状<sup>[1]</sup>,由于神经元的不可再生特点,此时患者已错过了治疗的最佳时机。因此,积极寻找具有早期诊断价值的生物学标志物,在中多巴胺能神经元存活时即明确诊断帕金森

病已成为目前研究的热点之一。生物学标志物是可以客观衡量和评价疾病病理生理或治疗过程中药理反应的生物学指标。根据所提供的信息类型不同,中枢神经系统疾病的生物学标志物可以分为临床症状、生物化学、基因学和神经影像学等。

### 一、临床症状

已有的证据表明,帕金森病的病理过程可能开始于黑质以外部位。据 Braak 病理分期<sup>[2]</sup>:1~2 期,路易小体累及嗅球、嗅前核、延髓和(或)脑桥被盖及舌咽神经和(或)迷走神经背核;3~4 期,路易小体累及黑质和中脑、前脑的其他核团;5~6 期,路易小体累及大脑新皮质。帕金森病患者一般在 Braak 病理分期达 3~4 期时才会出现典型的运动症状,但在出现这些症状之前可以表现有诸多非运动症状,此为早期帕金森病筛查提供了重要线索。帕金森病非运动症状主要包括嗅觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能紊乱、颜色辨别障碍、情感障碍和认知损害等。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.004

基金项目:国家重点基础研究计划(973 计划)项目(项目编号:2011CB504104)

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)

1. 嗅觉障碍 早在 1975 年, Ansari 和 Johnson<sup>[3]</sup> 就提出嗅觉障碍可能与帕金森病有关。因为老年人普遍存在嗅觉障碍, 且随着年龄的增加其发生率逐渐升高<sup>[4]</sup>。因此, 探讨嗅觉功能减退与帕金森病发病间的关系具有重要现实意义。根据 Ross 等<sup>[5]</sup> 的临床研究, 嗅觉障碍可以早于帕金森病临床症状至少 4 年。此与 Braak 等<sup>[2]</sup> 的神经病理学研究结果相一致: 路易小体在黑质神经元胞质内出现之前即已存在于嗅觉系统。另外, 由于嗅觉检测方法简便, 采用标准定量工具即可检测完整的嗅觉功能, 包括嗅觉察觉阈值、气味鉴别及气味识别能力等。推测嗅觉障碍很有可能成为一种检测帕金森病高危人群的理想筛查指标, 但嗅觉障碍同样亦常见于阿尔茨海默病等其他中枢神经系统退行性疾病患者中, 因此, 嗅觉检测还需与其他临床检测方法相结合进行帕金森病发生风险的预测。

2. 便秘 研究显示, 许多早期帕金森病患者均伴有自主神经功能紊乱, 如便秘等<sup>[6]</sup>。Abbott 等<sup>[7]</sup> 的一项基于 6790 例男性肠蠕动与帕金森病发病风险的临床研究显示, 肠蠕动与帕金森病关系密切, 长期便秘可能会增加帕金森病的发病风险; 且自主神经功能紊乱可在帕金森病运动症状出现前 20 余年即已发生<sup>[8]</sup>。最新开展的一项以人群为基础的大型队列研究结果显示, 便秘与帕金森病的发病风险有关<sup>[6]</sup>。提示便秘很可能成为一项理想的衡量指标, 但是由于评价方法和特异性等问题, 尚待进一步探讨。

3. 快速眼动睡眠期行为障碍 快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)是帕金森病最常见的非运动症状之一。系指在快速眼动睡眠期(REM), 当肌肉弛缓消失时出现与梦境相关的复杂运动的发作性疾病。约有 20% 的帕金森病患者快速眼动睡眠期行为障碍先于运动症状出现<sup>[9]</sup>。根据睡眠障碍流行病学调查资料显示, 28%~45% 的快速眼动睡眠期行为障碍患者于发病后 5 年出现运动症状, 而 10 年后运动症状发生率可升至 40%~65%<sup>[10]</sup>。另外, 功能神经影像学研究发现, 存在快速眼动睡眠期行为障碍的患者纹状体多巴胺转运蛋白(DAT)摄取率呈进行性下降<sup>[11]</sup>; 脑干存在帕金森病的典型病理学特征——路易小体<sup>[12]</sup>。提示快速眼动睡眠期行为障碍可能是帕金森病的临床前标志。由于在临床实践中睡眠障碍患者就诊率极低且临床诊断程序十分繁杂, 因此将睡眠障碍作为早期诊断帕金森病的临床标

志尚存在一定的困难。

4. 抑郁症 据流行病学调查资料显示, 帕金森病患者抑郁症发生率为 20%~40%<sup>[13]</sup>。抑郁症以情感低落、思维迟缓及意识活动减退为主要表现, 在帕金森病典型运动症状出现之前即可能存在。一项基于人群的队列研究对 1985 年 1 月-2000 年 4 月新诊断的 338 例帕金森病患者进行调查, 结果显示, 31 例合并抑郁症, 约占 9.17%, 而正常对照组受试者抑郁症患病率仅占 2.40%<sup>[14]</sup>。提示抑郁症可能成为早期诊断帕金森病的临床标志。关于抑郁症的发生机制可能与多种神经递质系统功能紊乱有关, 如 5-羟色胺能系统、多巴胺能系统和去甲肾上腺素能系统<sup>[15]</sup>。而有关抑郁症与帕金森病运动症状之间的关系目前尚不十分清楚。

## 二、生物化学标志物

目前, 关于帕金森病早期诊断的生物化学标志物研究涉及免疫学、炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等多个领域, 其中以 $\alpha$ -突触共核蛋白( $\alpha$ -Syn)最具研究前景<sup>[16]</sup>。组织病理学研究显示, 帕金森病患者黑质-纹状体 $\alpha$ -突触共核蛋白异常聚集、沉积及功能失调, 而且 $\alpha$ -突触共核蛋白是路易小体的主要成分<sup>[17]</sup>。因此若在脑脊液、外周血或唾液等体液中检测到 $\alpha$ -突触共核蛋白, 则可为早期诊断帕金森病提供重要线索, 特别是早发性家族性帕金森病。

1. 脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋白表达变化 自 Borghi 等<sup>[18]</sup>首次在脑脊液中检测到 $\alpha$ -突触共核蛋白后, 有关该项生物学标志物的研究备受关注。然而, 由于所获检测结果的不一致, 使众多学者对帕金森病患者脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋白表达水平的变化存有较大争议。例如有些研究显示, 与正常对照者相比, 帕金森病患者脑脊液中的 $\alpha$ -突触共核蛋白总表达量减少<sup>[19-20]</sup>, 而另一些研究结果则显示两组并无明显差异<sup>[18, 21]</sup>。不同研究之间呈现的差异, 可能与不同实验室应用的实验平台和操作程序不同有关。在最近报道的一项大样本临床试验中, 采用敏感性和特异性均较高的 Luminex 技术对 117 例帕金森病患者、132 例健康志愿者和 50 例阿尔茨海默病患者的脑脊液进行检测, 在排除血液污染和性别、年龄等因素的影响后, 发现帕金森病患者脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋白总表达量显著低于阿尔茨海默病患者和正常对照者, 但相关分析显示, 脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋白表达变化与帕金森病病程无关联性<sup>[20]</sup>。除对 $\alpha$ -突触共核蛋白总表达量进行研究外, 脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋

白单体或寡聚体亦备受关注。Tokuda 等<sup>[22]</sup>对帕金森病患者脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋白的研究显示,帕金森病患者脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋白寡聚体及寡聚体/总量比值均明显高于正常对照者,其诊断灵敏度达 90.60%、特异度达 89.30%。提示脑脊液 $\alpha$ -突触共核蛋白寡聚体及寡聚体/总量比值有可能成为早期诊断帕金森病的理想标志物。

2. 外周血 $\alpha$ -突触共核蛋白表达变化 关于外周血 $\alpha$ -突触共核蛋白表达变化的研究主要包括单体、寡聚体、磷酸化等多种形式。El-Agnaf 等<sup>[23]</sup>对 34 例帕金森病患者外周血 $\alpha$ -突触共核蛋白表达变化进行临床观察,发现与正常对照者相比,帕金森病患者血浆 $\alpha$ -突触共核蛋白寡聚体表达水平明显升高。但是 Foulds 等<sup>[24]</sup>对 32 例帕金森病患者和 30 例健康志愿者血浆 $\alpha$ -突触共核蛋白总表达量、磷酸化 $\alpha$ -突触共核蛋白(Ser129)、 $\alpha$ -突触共核蛋白寡聚体和磷酸化 $\alpha$ -突触共核蛋白寡聚体进行检测发现,与正常对照者相比,帕金森病患者仅磷酸化 $\alpha$ -突触共核蛋白表达水平升高,而血浆 $\alpha$ -突触共核蛋白总表达量、寡聚体及磷酸化寡聚体二者之间无明显差异。上述实验结果间的差异推测可能与外周血 $\alpha$ -突触共核蛋白的分布有关,其主要分布在红细胞(>95%),其次为血小板(1%~4%)、白细胞和血浆( $\leq$ 1%)<sup>[25]</sup>。因此,血液样品发生溶血或被污染均可能影响外周血 $\alpha$ -突触共核蛋白的表达。

3. 唾液 $\alpha$ -突触共核蛋白表达变化 由于以脑脊液和外周血为样本检测 $\alpha$ -突触共核蛋白表达水平存在诸多问题,如取材不便、样本易污染等。因此正在积极探索新的样本来源。Devic 等<sup>[26]</sup>首次利用唾液进行 $\alpha$ -突触共核蛋白检测,结果显示,与正常对照组相比,帕金森病组患者唾液中 $\alpha$ -突触共核蛋白表达水平有所减少。表明唾液亦有可能成为新的体液样本来源,为帕金森病早期诊断的生物学标志物研究提供了新的途径。选择唾液作为样本来源的依据主要为:(1)作为唾液主要来源的颌下腺,在帕金森病早期即存在路易小体。(2)唾液较少被污染。(3)取材方便。

其他与帕金森病早期诊断相关的生物化学指标还有:(1)与线粒体电子传递链功能相关的复合体 I 和 IV 功能减退。(2)与氧化应激反应相关的代谢产物如 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)、谷胱甘肽表达升高,DJ-1 蛋白、尿酸表达降低<sup>[20,27-28]</sup>。(3)与免疫反应相关的生物化学指标目前较少研究。Han

等<sup>[29]</sup>利用人类蛋白芯片技术分别对帕金森病、阿尔茨海默病、乳腺癌和多发性硬化患者进行检测,最终筛选出 10 种自身抗体,发现这些自身抗体均能有效地对帕金森病患者与正常对照者进行鉴别,检测灵敏度达 93.10%、特异度达 100%。(4)与炎症反应相关的炎症因子,如 IL-6 可提示帕金森病的慢性炎症过程,且在明确诊断帕金森病之前即已存在<sup>[30]</sup>。(5)神经元内的多巴胺可被单胺氧化酶(MAO)转化为二羟基苯乙酸(DOPAC)。Goldstein 等<sup>[31]</sup>发现,帕金森病患者脑脊液 DOPAC 表达水平较正常对照者明显下降,提示脑脊液多巴胺代谢产物 DOPAC 可能成为早期诊断帕金森病的敏感指标之一。

### 三、基因学标志物

帕金森病绝大多数呈散发性,仅约 10% 为家族性。虽然家族性帕金森病的发病率极低,但有关家族性帕金森病相关基因的研究可为深入了解散发性帕金森病的发病机制提供重要的研究路径。家族性帕金森病的遗传方式有两种,一种为常染色体显性遗传,另一种是常染色体隐性遗传。目前认为,*SNCA*、高亮氨酸重复激酶 2(*LRKK2*)和泛素羧基末端水解酶 L1(*UCHL1*)等基因参与常染色体显性遗传性帕金森病的致病,而 *PTEN* 诱导的激酶 1(*PINK1*)、*Parkin* 和 *DJ-1* 等基因被认为与常染色体隐性遗传性帕金森病的发病有关<sup>[32-33]</sup>。

在所有与常染色体显性遗传性帕金森病发病有关的基因中,以 *SNCA* 和 *LRKK2* 基因突变最为常见。*SNCA* 基因突变方式包括基因重复(如 *SNCA* 二倍重复突变、三倍重复突变)以及错义点突变[如丙氨酸-53-苏氨酸(A53T)、丙氨酸-30-脯氨酸(A30P)和谷氨酸-46-赖氨酸(E46K)]。有研究显示,*SNCA* 基因突变的转基因动物可表现为多巴胺能神经元缺失和运动功能异常,而神经退行性病变的机制可能与泛素-蛋白酶体活性降低、细胞内活性氧(ROS)水平升高及线粒体自噬增强有关<sup>[34-35]</sup>。*LRKK2* 基因突变类型和发生频率在不同种族之间有明显差异,其突变可导致溶酶体自噬途径受损,引起 $\alpha$ -突触共核蛋白异常聚集和沉积,继而诱发免疫炎症反应和氧化应激损伤,导致细胞死亡<sup>[36]</sup>。

*Parkin*、*PINK1* 和 *DJ-1* 等基因突变导致的常染色体隐性遗传性帕金森病发病较早,大多于 50 岁前发病,其中 *Parkin* 基因突变的家族性帕金森病患者对左旋多巴治疗反应良好,其基因突变发生率在无家族史的早发性帕金森病患者中约占 15% 以上。

而 *PINK1* 和 *DJ-1* 基因则被认为与线粒体功能维持有关,其共同参与维持细胞内蛋白质结构完整,防止细胞发生氧化应激损伤<sup>[27]</sup>。

#### 四、影像学标志物

目前用于诊断帕金森病的影像学方法有检测黑质回声的经颅超声、观察中脑-黑质结构的扩散张量成像(DTI),以及检测多巴胺能神经元功能的 PET 和 SPECT。

1. 经颅超声 近年兴起的经颅超声检查被证实是诊断帕金森病敏感性和特异性较高的检测工具。约 90% 的帕金森病患者可于疾病早期检测到黑质高回声<sup>[37-38]</sup>,一项单盲对照临床试验结果显示,经颅超声诊断帕金森病的阳性预测值达 85.70%、阴性预测值为 82.90%<sup>[39]</sup>。张迎春等<sup>[40]</sup>以单侧黑质强回声面积  $\geq 0.20 \text{ cm}^2$  及双侧黑质强回声总面积/中脑总面积(S/M)比值  $\geq 7\%$  作为可疑帕金森病的诊断标准,结果显示,二者诊断帕金森病的灵敏度分别为 85.39% 和 86.02%、特异度为 78.73% 和 81.13%。经颅超声检查作为一种新型检查方法对早期帕金森病的诊断极具临床价值,而且具有无创、无辐射、对患者依从性要求低等优点,因此具有良好的临床应用前景。关于帕金森病患者黑质高回声的机制,推测可能与脑组织铁含量升高及小胶质细胞激活有关<sup>[38,41]</sup>。

2. 扩散张量成像  $T_1\text{WI}$  和  $T_2\text{WI}$  并不能很好地显示帕金森病患者黑质结构变化,而 DTI 可以通过测量组织内扩散的各向异性而提高 MRI 对黑质结构变化的敏感性<sup>[42]</sup>。最新报道的一项关于 40 例帕金森病患者的 MRI 影像学研究发现,帕金森病组患者黑质尾部部分各向异性(FA)值均显著低于正常对照组,提示通过观察黑质尾部 FA 值的变化可能有助于预测帕金森病的早期发病<sup>[43]</sup>。

3. PET 和 SPECT PET 和 SPECT 是研究帕金森病患者黑质-纹状体多巴胺能神经元生物化学变化和示踪剂代谢变化的重要功能影像学方法,包括多巴胺能神经元末梢突触前和突触后功能成像<sup>[44]</sup>。采用 PET 和 SPECT 检测帕金森病患者与正常对照组纹状体示踪剂摄取程度,结果显示,帕金森病组患者示踪剂年摄取量下降率为 4%~13%,而正常对照组仅为 0~2.50%<sup>[45]</sup>。(1)突触前功能成像:多巴胺能神经元末梢突触前功能成像包括多巴胺能神经元显像、多巴胺转运蛋白显像及微囊泡单胺转运蛋白 2(VMAT2)显像等<sup>[42]</sup>。用于检测多巴胺能神经

元功能的  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 主要测量纹状体氨基酸脱羧酶(AADC)活性,研究结果表明,帕金森病患者对  $^{18}\text{F}$ -DOPA 的摄取量较正常对照者有所下降<sup>[46]</sup>。在疾病早期豆状核对  $^{18}\text{F}$ -DOPA 的年摄取量约以 10% 的速度下降,而正常人群的下降速度仅约 5%<sup>[42]</sup>。多巴胺转运蛋白是多巴胺能神经元突触前膜上的  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  依赖性蛋白,与突触后膜多巴胺能受体相互作用后将细胞间隙中的多巴胺泵回突触前神经元,随后细胞质中的多巴胺则会被微囊泡单胺转运蛋白转运至囊泡内储存<sup>[47-48]</sup>。用于研究多巴胺转运蛋白 PET 显像的示踪剂主要包括  $^{11}\text{C}$ -CFT、 $^{18}\text{F}$ -FP-CIT 和  $^{11}\text{C}$ -RTI-32, SPECT 显像的示踪剂包括  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT、 $^{123}\text{I}$ -FP-CIT、 $^{123}\text{I}$ -IPT 和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1<sup>[49]</sup>。临床研究显示,帕金森病患者脑组织多巴胺转运蛋白密度明显低于正常对照者,而且这种密度的变化具有区域性(壳核 > 尾状核)和不对称性,与帕金森病的病理和临床表现相一致<sup>[50]</sup>。微囊泡单胺转运蛋白分为两种,即 VMAT1 和 VMAT2;前者主要表达于神经内分泌细胞、后者以中枢神经系统分布密集。VMAT2 的功能如上文所述,与突触间多巴胺转运密切相关,可将多巴胺重新摄入至囊泡内储存。 $^{11}\text{C}$ -DTBZ 或  $^{18}\text{F}$ -DTBZ PET 可定量检测 VMAT2,准确反映多巴胺能神经元分布的变化,从而有助于帕金森病的早期诊断。(2)突触后功能成像:突触后功能成像主要为多巴胺能受体成像,包括多巴胺 D1 和 D2 受体成像。 $^{11}\text{C}$ -SCH23390 是 D1 受体成像的主要分子探针。目前关于 D1 受体的成像技术尚不成熟。部分关于  $^{11}\text{C}$ -SCH23390 PET 显像的研究发现,其在帕金森病患者尾状核和壳核的分布无明显变化<sup>[51]</sup>。D2 受体成像的分子探针主要包括  $^{123}\text{I}$ -IBZM 和  $^{11}\text{C}$ -雷氯必利( $^{11}\text{C}$ -racloripride)等。 $^{11}\text{C}$ -racloripride PET 显像研究显示,其在早期帕金森病患者纹状体壳核的分布即可见轻度增加,且壳核  $^{11}\text{C}$ -racloripride 摄取量与突触前膜  $^{18}\text{F}$ -DOPA 摄取量之间呈现负相关关系。早期  $^{11}\text{C}$ -racloripride 摄取量的增加可能与 D2 受体功能代偿性上调或多巴胺竞争 D2 受体能力下降有关。随着疾病的进展以及拟多巴胺类药物的应用,壳核  $^{11}\text{C}$ -racloripride 摄取量可逐渐趋于正常, D2 受体可用性逐渐下降<sup>[42]</sup>。另外,  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT 显像也可用于评价突触后多巴胺能受体功能。研究显示,帕金森病早期纹状体对  $^{123}\text{I}$ -IBZM 的摄取量基本正常,随着疾病的进展其摄取量有所下降<sup>[52]</sup>。值得注意的是,神经影像学技术的快速发展虽然为帕金森病的

早期诊断提供了重要线索,但迄今这些影像学诊断技术尚未能很好地鉴别帕金森病与其他疾病引起的帕金森综合征,如多系统萎缩(MSA)和进行性核上性麻痹(PSP)等。另外,影像学检查技术对帕金森病进展和治疗效果的评价也缺乏可靠性,尚待进一步研究。

### 五、展望

随着基因学诊断、功能影像学,以及代谢组学、蛋白质组学等多项生物学技术的临床应用,近年来帕金森病早期生物学标志物的研究已经取得了较为显著的进展,但是仍面临着极大的挑战。目前,单一生物学标志物的诊断价值十分有限,存在一定的局限性。因而,未来的发展趋势将会是多种生物学标志物联合应用以提高帕金森病的鉴别诊断能力。例如,单一嗅觉检测或经颅超声诊断帕金森病的敏感性和特异性均十分有限,而这两种检测方法联合应用却可以显著提高帕金森病的鉴别诊断能力<sup>[53]</sup>。因此,随着科学技术的不断进步,帕金森病的早期诊断技术将会有很大的飞跃,最终必将广泛应用于高危人群的筛查。

### 参 考 文 献

- [1] Chan P, Ding H. An update comment on the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:1-3. [陈彪, 丁晖. 应重视帕金森病的诊断与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:1-3.]
- [2] Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease - related pathology. *Cell Tissue Res*, 2004, 318:121-134.
- [3] Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*, 1975, 28:493-497.
- [4] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 2002, 288:2307-2312.
- [5] Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008, 63:167-173.
- [6] Berg D, Marek K, Ross GW, Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord*, 2012, 27:656-665.
- [7] Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 2001, 57:456-462.
- [8] Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, Bharucha AE, Rocca WA. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*, 2009, 73:1752-1758.
- [9] Zanigni S, Calandra-Buonaura G, Grimaldi D, Cortelli P. REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Sleep Med*, 2011, 12 Suppl 2:54-58.
- [10] Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27:617-626.
- [11] Iranzo A, Valldeoriola F, Lomena F, Molinuevo JL, Serradell M, Salameo M, Cot A, Ros D, Pavia J, Santamaria J, Tolosa E. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*, 2011, 10:797-805.
- [12] Thorpy MJ. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Clin Cornerstone*, 2004, 6 Suppl 1A:7-15.
- [13] Lieberman A. Depression in Parkinson's disease: a review. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113:1-8.
- [14] Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*, 2003, 18:414-418.
- [15] Chen W, Xu ZM, Wang G, Chen SD. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:446-452.
- [16] Hong Z, Chen SD. Through the analysis of literature to survey the progress in research of Parkinson disease and dyskinesia disease in China. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:209-211. [洪植, 陈生弟. 从文献分析看我国帕金森病及运动障碍性疾病研究进程. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:209-211.]
- [17] Marques O, Outeiro TF. Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell Death Dis*, 2012, 3:E350.
- [18] Borghi R, Marchese R, Negro A, Marinelli L, Forloni G, Zaccheo D, Abbruzzese G, Tabaton M. Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects. *Neurosci Lett*, 2000, 287:65-67.
- [19] Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349:162-166.
- [20] Hong Z, Shi M, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, Jankovic J, Zabetian CP, Leverenz JB, Baird G, Montine TJ, Hancock AM, Hwang H, Pan C, Bradner J, Kang UJ, Jensen PH, Zhang J. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*, 2010, 133:713-726.
- [21] Ohrfelt A, Grognet P, Andreasen N, Wallin A, Vanmechelen E, Blennow K, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders: a marker of synapse loss? *Neurosci Lett*, 2009, 450:332-335.
- [22] Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2010, 75:1766-1772.
- [23] El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, Curran MD, Gibson MJ, Court JA, Schlossmacher MG, Allsop D. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*, 2006, 20:419-425.
- [24] Foulds PG, Mitchell JD, Parker A, Turner R, Green G, Diggle P, Hasegawa M, Taylor M, Mann D, Allsop D. Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*, 2011, 25:4127-4137.
- [25] Shi M, Zabetian CP, Hancock AM, Ghingina C, Hong Z, Yearout D, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D,

- Jankovic J, Leverenz JB, Zhang J. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2010, 480:78-82.
- [26] Devic I, Hwang H, Edgar JS, Izutsu K, Presland R, Pan C, Goodlett DR, Wang Y, Armaly J, Tumas V, Zabetian CP, Leverenz JB, Shi M, Zhang J. Salivary  $\alpha$ -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*, 2011, 134: E178.
- [27] Benecke R, Strumper P, Weiss H. Electron transfer complexes I and IV of platelets are abnormal in Parkinson's disease but normal in Parkinson-plus syndromes. *Brain*, 1993, 116:1451-1463.
- [28] Bogdanov M, Matson WR, Wang L, Matson T, Saunders-Pullman R, Bressman SS, Flint Beal M. Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*, 2008, 131:389-396.
- [29] Han M, Nagele E, DeMarshall C, Acharya N, Nagele R. Diagnosis of Parkinson's disease based on disease-specific autoantibody profiles in human sera. *PLoS One*, 2012, 7: E32383.
- [30] Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 2008, 167:90-95.
- [31] Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y. Cerebrospinal fluid biomarkers of central catecholamine deficiency in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Brain*, 2012, 135:1900-1913.
- [32] Wang XJ, Zhang Y, Chen SD. Ten-year advance in the study on pathologic mechanism and treatment of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:36-42. [汪锡金, 张煜, 陈生弟. 帕金森病发病机制与治疗研究十年进展. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:36-42.]
- [33] Le WD, Du YL. New progress in the research of biomarkers for early Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:224-229. [乐卫东, 杜芸兰. 帕金森病早期生物学标记物研究新进展. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9: 224-229.]
- [34] Sampaio - Marques B, Felgueiras C, Silva A, Rodrigues M, Tenreiro S, Franssens V, Reichert AS, Outeiro TF, Winderickx J, Ludovico P. SNCA ( $\alpha$ -synuclein)-induced toxicity in yeast cells is dependent on sirtuin 2 (Sir2) - mediated mitophagy. *Autophagy*, 2012, 8:1494-1509.
- [35] Jiang H, Wu YC, Nakamura M, Liang Y, Tanaka Y, Holmes S, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA, Smith WW. Parkinson's disease genetic mutations increase cell susceptibility to stress: mutant alpha-synuclein enhances H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- and Sin-1-induced cell dath. *Neurobiol Aging*, 2007, 28:1709-1717.
- [36] Tong Y, Yamaguchi H, Giaime E, Boyle S, Kopan R, Kelleher RJ 3rd, Shen J. Loss of leucine-rich repeat kinase 2 causes impairment of protein degradation pathways, accumulation of alpha-synuclein, and apoptotic cell death in aged mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:9879-9884.
- [37] Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*, 2001, 248:684-689.
- [38] Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm*, 2010, 117:1287-1292.
- [39] Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21:1763-1765.
- [40] Zhang YC, Fang JC, Sheng YJ, Luo WF, Liu CF. The study transcranial sonography on Parkinson's disease and essential tremor. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:590-593. [张迎春, 方军初, 盛余敬, 罗蔚锋, 刘春风. 帕金森病与原发性震颤患者的经颅超声研究. 中华神经科杂志, 2011, 44:590-593.]
- [41] Schenck JF, Zimmerman EA. High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR Biomed*, 2004, 17:433-445.
- [42] Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2011, 95:614-628.
- [43] Du GW, Lewis MM, Sen S, Wang J, Shaffer ML, Styner M, Yang QX, Huang X. Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27:1636-1643.
- [44] Thobois S, Guillouet S, Broussolle E. Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin*, 2001, 31:321-340.
- [45] Gerlach M, Maetzler W, Broich K, Hampel H, Rems L, Reum T, Riederer P, Stöfler A, Streffer J, Berg D. Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics. *J Neural Transm*, 2012, 119:39-52.
- [46] Pavese N, Rivero-Bosch M, Lewis SJ, Whone AL, Brooks DJ. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal <sup>18</sup>F-dopa PET study. *Neuroimage*, 2011, 56:1463-1468.
- [47] Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26:171-182.
- [48] Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord*, 1997, 12:629-633.
- [49] Brooks DJ. Imaging the role of dopamine in health and disease Parkinson's disease as a lesion model. *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118:570-572.
- [50] Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [(123)I] beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2001, 16:1023-1032.
- [51] Fan R, Sun TT, Jia SW, Hou HF, Sun W. Research progress of Parkinson's disease in molecular imaging. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2010, 30:1908-1911. [樊蓉, 孙涛涛, 贾少微, 侯海峰, 孙雯. 帕金森病分子影像学研究进展. 中国老年学杂志, 2010, 30:1908-1911.]
- [52] Schwarz J, Antonini A, Tatsch K, Kirsch CM, Oertel WH, Leenders KL. Comparison of <sup>123</sup>I-IBZM SPECT and <sup>11</sup>C-raclopride PET findings in patients with parkinsonism. *Nucl Med Commun*, 1994, 15:806-813.
- [53] 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. *Transl Neurodegener*, 2012, 1:25.

(收稿日期: 2013-06-09)

**下期内容预告** 本刊 2013 年第 9 和 10 期报道重点为神经病理性疼痛, 重点内容包括: 神经病理性疼痛诊断量表; 早期高压氧治疗对慢性压迫性神经损伤模型大鼠疼痛行为学的影响; 鞘内药物输注系统治疗难治性神经病理性疼痛的病例观察; 颞叶入路开颅术后急慢性疼痛的相关性研究; 脊髓背根入髓区切开术治疗脊髓和马尾神经损伤后慢性疼痛两例报告并文献复习