

## · 生理学专题 ·

## 帕金森病的研究进展

杜希恂, 姜宏

(青岛大学国家生理学重点学科(山东省神经相关疾病的机制与防治重点实验室), 山东 青岛 266071)

**[摘要]** 帕金森病(PD)是一种与年龄密切相关的疾病,随着老龄化社会的到来,PD患病率在全球呈现显著增高态势。但到目前为止,PD的病因尚未明确,现有的治疗方法及手段也具有其局限性及副作用。本文综述了PD在病因、发病机制、非运动症状及治疗领域的研究进展,以期PD的机制探索和个体化临床治疗提供理论基础。

**[关键词]** 帕金森病;神经变性疾病;非运动症状; $\alpha$ 突触核蛋白;治疗;综述

**[中图分类号]** R742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2019)01-0001-06

**doi:**10.11712/jms201901001

**[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]**



帕金森病(PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,以静止性震颤、肌强直、运动迟缓等运动症状和嗅觉障碍、睡眠障碍、心血管功能异常、顽固性便秘等非运动症状为主要临床表现。PD是第二大神经退行性疾病,发病率逐年增长,预计到2030年我国PD患病人数将达494万,约占全球半数,给家庭和社会带来了沉重的负担。PD的主要病理特征是黑质多巴胺能神经元选择性死亡及残存的多巴胺能神经元内形成路易小体,后者主要成分是 $\alpha$ -突触核蛋白、泛素、神经丝蛋白等。但到目前为止,PD的病因尚未明确,现有的治疗方法及手段也具有其局限性及副作用。本文将从PD的病因及发病机制、非运动症状和治疗等3个方面,对目前的研究进展进行综述。

## 1 PD的病因及发病机制

PD的病因尚不清楚,可能与年龄老化、环境因素以及基因之间复杂的相互作用有关<sup>[1-2]</sup>。而具体发病机制与蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍、炎症等因素有关。

### 1.1 PD的病因

流行病学调查结果表明,PD全人群患病率约为0.3%,其中,65岁以上人群的发病率为1%~2%,而85岁以上人群则为3%~5%<sup>[3]</sup>。虽然大多数的PD病人属于散发型,但是仍有10%~15%的病人属于遗传型。已经有19个致病基因被证实与PD相关,它们在表型、致病年龄和遗传方式方面存在一定程度的差异<sup>[4]</sup>。除了致病突变,全基因组关联分析(GWAS)也证实这些基因,如编码 $\alpha$ -突触核蛋白(SNCA)基因、微管相关蛋白tau(MAPT)基因、富亮氨酸重复激酶2(LRRK2)基因、葡萄糖神经酰胺酶 $\beta$ (GBA)基因的常见遗传变异,也能够增加PD的易感性<sup>[5]</sup>。

同时,大量研究报道证实,环境中的多种因素,如农药、

铁离子、锰离子等与PD的发病相关。除草剂、杀虫剂等能够显著增加PD的患病风险,而经典的制备PD动物模型的神经毒素1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP),正是除草剂的主要成分之一<sup>[6]</sup>。此外,金属离子铁也被证实能够增加PD的发病风险,流行病学证据已显示职业性接触或摄入高铁均能增加PD发病风险<sup>[7-8]</sup>。前瞻性研究结果也表明,食物中摄入的非血红蛋白铁可以导致PD的发病风险增加30%<sup>[9]</sup>。铁在黑质区的选择性聚集也是诱导PD发病的重要原因之一。尸检报告指出,PD病人黑质致密部残存的多巴胺能神经元内有铁沉积<sup>[10-11]</sup>。经颅彩色超声报告也指出,PD病人脑内黑质区铁水平的增高要明显早于其临床症状的出现<sup>[12-13]</sup>。异常聚集的铁不但可以通过Fenton反应进一步生成羟自由基( $\text{OH}\cdot$ ),诱导神经元损伤,还能够直接与 $\alpha$ -突触核蛋白结合,促进其聚集<sup>[14-15]</sup>。同时,金属离子锰、镁、铜、锌等亦被证实参与了PD的发病过程<sup>[16-20]</sup>。

### 1.2 PD的发病机制

**1.2.1 蛋白质异常聚集** PD病人黑质内残存的多巴胺能神经元内普遍存在由聚集的 $\alpha$ -突触核蛋白形成的路易小体<sup>[21]</sup>。 $\alpha$ -突触核蛋白是一种可溶性的小分子蛋白,在生理条件下,主要存在于神经元突触前末梢内,不具有神经毒性作用。但在某些因素作用下,如氧化应激、铁离子或遗传因素等,能够引起 $\alpha$ -突触核蛋白的错误折叠,当 $\alpha$ -突触核蛋白由可溶单体结合为寡聚体或者是不可溶的淀粉样沉积时,就会通过改变神经元膜电位以及神经元内氧化应激状态而最终导致神经元死亡<sup>[22-24]</sup>。大量研究表明,错误折叠的 $\alpha$ -突触核蛋白能够像朊病毒一样,通过神经网络在不同细胞之间传播,并且能够在新的宿主细胞内诱导 $\alpha$ -突触核蛋白发生聚集<sup>[25-28]</sup>。基于异常聚集的 $\alpha$ -突触核蛋白的分布,有人提出了PD脑内病理进展的六级分级假说,认为PD的发病部位首先在延髓,最先出现 $\alpha$ -突触核蛋白的异常聚集,进而延伸累及蓝斑、延髓上端、脑桥、黑质,最后弥漫整个大脑皮质<sup>[25,29]</sup>。

**1.2.2 线粒体功能障碍** 线粒体功能障碍也是引起PD黑质多巴胺能神经元损伤的原因之一<sup>[30-32]</sup>。DJ-1(PARK 7)、PINK1(PARK 6)和 parkin(PARK 2)功能缺失突变能够导

**[收稿日期]** 2019-02-13; **[修订日期]** 2019-02-20

**[基金项目]** 国家自然科学基金(31771110,31701020)、泰山学者建设工程与山东省重点研发计划(2018GSF118042)项目

**[作者简介]** 杜希恂(1982-),女,博士,副教授,硕士生导师。E-mail: xunxundu@qdu.edu.cn。

**[通讯作者]** 姜宏(1973-),女,博士,教授,博士生导师。E-mail: hongjiang@qdu.edu.cn。

致常染色体隐性、早发型 PD 的发生,而这 3 种基因编码的产物都直接参与了线粒体的生物学活动,并能够影响线粒体的正常功能<sup>[33-35]</sup>。而与常染色体显性遗传性 PD 相关的基因发生突变,包括 *SNCA* (*PARK 1*)、*LRRK2* (*PARK 8*) 和 *CHCHD2*,也都能够导致线粒体功能障碍<sup>[32,36]</sup>。此外,鱼藤酮作为一种经典的制备 PD 模型的毒素,主要是通过抑制线粒体复合物 I 的功能进而引起神经元的损伤<sup>[37]</sup>。尸检报告也指出,PD 病人黑质区线粒体复合物 I 的功能降低<sup>[38]</sup>。因此,在 PD 中,线粒体的损伤和氧化应激之间形成恶性循环而引起生物能量危机,最终导致多巴胺能神经元死亡<sup>[32]</sup>。

**1.2.3 炎症** 炎症也在多巴胺能神经元的选择性损伤和 PD 的发病机制中发挥着极为重要的作用。尸检报告指出,PD 病人脑内黑质区有小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,黑质-纹状体系统内的促炎性因子和趋化因子的表达也显著增加<sup>[39]</sup>,从而启动或加剧神经元的损伤,而神经元的损伤又会进一步激活小胶质细胞,最终形成一个恶性循环<sup>[40]</sup>。星形胶质细胞还能将神经元释放的  $\alpha$ -突触核蛋白吞入,形成包涵体,促进炎症反应的发生<sup>[41]</sup>。临床研究表明,PD 病人脑脊液中 C-反应蛋白等炎症标志物水平的改变与 PD 病人的抑郁、认知障碍等非运动症状严重程度密切相关<sup>[42]</sup>。而动物实验结果表明,在炎症早期,应用 COX-2 和促炎性细胞因子抑制剂可有效地抑制多巴胺能神经元的损伤<sup>[43]</sup>。研究也证实,肠道慢性炎症也能够促进 PD 的发生进程<sup>[44]</sup>。

## 2 PD 的非运动症状

PD 的运动症状包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓等,这方面的相关研究已很多,在这里不再赘述。而近年来的研究表明,在出现运动症状之前,绝大多数的 PD 病人会出现一系列的非运动症状,包括嗅觉障碍、睡眠障碍、心血管功能异常以及顽固性便秘等<sup>[45-46]</sup>。所以,随着研究的进一步深入,PD 非运动症状及其在疾病早期诊断中的重要性越来越受到研究者的广泛关注。

### 2.1 嗅觉障碍

嗅觉障碍已被证实是 PD 病人最早出现的非运动症状。大约 85% 的 PD 病人都会发生,50% 左右的 PD 病人在运动症状出现之前就会发生嗅觉的减退<sup>[47]</sup>。嗅觉障碍既可以发生在运动症状出现之前,也可以发生在 PD 运动症状出现期间,有的病人甚至在其运动症状出现 10 年以后,才表现出嗅觉障碍。此外,嗅觉障碍与 PD 的严重程度以及疾病的发展速度密切相关,有研究指出,若 PD 病人出现较为严重的嗅觉功能减退,则提示疾病发展为帕金森病痴呆(PDD)的风险性显著增加<sup>[48]</sup>。

### 2.2 睡眠障碍

睡眠障碍也是 PD 常见的一种非运动症状,大约 95% 的 PD 病人出现睡眠障碍。睡眠障碍主要包括失眠、白天嗜睡、快速眼动期睡眠行为障碍(RBD)及不宁腿综合征等。其中,50%~74% 的 PD 病人存在白天嗜睡,25%~50% 的 PD 病人会发生 RBD,白天嗜睡及 RBD 均可在 PD 的运动症状之

前出现。而对原发性 RBD 病人的长期随访研究表明,约 85% 的 RBD 会发展为 PD 或者其他神经退行性疾病,提示 RBD 可能是 PD 的临床前症状<sup>[49]</sup>。此外,也有研究报道,发生白天嗜睡的人群与未发生者相比,前者 PD 发病风险是后者的 3.3 倍,这也提示,白天嗜睡症状在对 PD 高危人群的识别中具有一定的价值<sup>[50]</sup>。

### 2.3 心血管功能异常

有 80% 以上的 PD 病人会在运动症状出现之前发生心血管的功能异常。例如,血压变化异常,其中包括直立性低血压、卧位高血压及 24 h 血压波动大等,而在 PD 病人中最常见的就是直立性低血压<sup>[51]</sup>。大约 50% 的 PD 病人,尤其是晚期病人,会相应出现卧位高血压<sup>[52-53]</sup>。也有文献报道,与正常人相比,PD 病人夜间血压波动较大<sup>[54]</sup>。此外,早期 PD 病人会出现压力感受性反射敏感性下降和心血管系统自主神经功能障碍<sup>[55]</sup>。本实验室前期研究显示,这些非运动症状的出现与延髓心血管中枢儿茶酚胺能神经元内  $\alpha$ -突触核蛋白的过表达有关<sup>[56]</sup>。

### 2.4 胃肠道功能障碍

胃肠道功能障碍也是 PD 非运动症状之一,大约 90% 的 PD 病人运动症状出现之前会出现顽固性便秘,这种非运动症状的出现可以比运动症状早出现 10~17 年<sup>[57]</sup>。此外,流行病学调查发现,与非便秘人群相比,顽固性便秘人群发生 PD 的风险大大增加<sup>[58]</sup>。本实验室前期对 PD 转基因小鼠的研究显示,在运动症状出现之前即出现结肠动力的下降<sup>[59]</sup>,而结肠功能紊乱与脑干中  $\alpha$ -突触核蛋白的沉积有关。除了顽固性便秘,胃排空延迟也是常见的胃肠道功能障碍症状之一,在 PD 病人中的发生率高达 70%~100%<sup>[60]</sup>。在诸多调节胃肠运动的激素中,ghrelin 的作用又恰巧与胃动力紧密相关,本实验室发现早期 PD 病人血浆中 ghrelin 水平降低<sup>[61]</sup>。而在运动症状出现之前,应用 ghrelin 进行早期干预,可以延缓 PD 的进程。

## 3 PD 的治疗进展

目前,关于 PD 的治疗策略主要是解决多巴胺能神经元丢失引起的多巴胺减少及其功能丧失的问题,但这些治疗的效果受到副作用和缺乏长期疗效的限制。近年来,基于对 PD 发病机制的进一步认识,科研及临床工作者已经在尝试一些创新疗法<sup>[62]</sup>。

### 3.1 药物治疗

**3.1.1 左旋多巴(L-DOPA)** 目前,国内外应用较多的 PD 治疗药物包括 L-DOPA、多巴胺激动剂、抗胆碱能激动剂等。其中,L-DOPA 是应用最为广泛、最为有效的能够改善 PD 运动症状的药物<sup>[63]</sup>。但随着 PD 病人服药时间延长,药物疗效的显著下降以及由此引起的临床上常见的“开关现象”等相关药物副作用也慢慢显现出来<sup>[64]</sup>。

**3.1.2 阿扑吗啡** 阿扑吗啡是多巴胺受体激动剂,最新的研究报道指出,皮下注射阿扑吗啡能够显著改善晚期 PD 病人运动症状的波动,减少晚期 PD 病人的“关”期时间<sup>[65]</sup>。

**3.1.3 谷胱甘肽替代治疗** 早期 PD 病人,脑内还原型谷胱甘肽水平已开始降低<sup>[66]</sup>。有研究证实还原型谷胱甘肽能够参与清除活性氧,对神经元起到保护作用。因此,谷胱甘肽替代治疗也引起了 PD 研究者的兴趣。但是谷胱甘肽替代疗法最大的挑战是如何将有效浓度的谷胱甘肽运送到大脑,因为这种三肽在血浆中的半衰期短,而且人类对其口服利用率低。有报道指出,鼻腔吸入可能是一种潜在的有效提高谷胱甘肽利用率的给药方式<sup>[67]</sup>。

**3.1.4 铁离子螯合剂** 越来越多的研究表明,铁离子螯合剂在 PD 中具有神经保护作用<sup>[68-69]</sup>。22 例早期 PD 病人接受不同剂量铁离子螯合剂——去铁酮(DFO)治疗 6 个月后,所有病人脑内齿状核和尾状核区域内铁沉积减少,3 例病人脑内黑质区铁沉积减少,高剂量 DFO 治疗组的运动症状有所改善<sup>[70]</sup>。随后,在为一项为期 12 个月的临床试验中,40 例早期 PD 病人在接受多巴胺药物治疗的同时,一部分病人也接受了 DFO 的治疗。结果表明,接受 DFO 治疗的病人脑内黑质区铁的聚集和运动能力都显著改善<sup>[71]</sup>。

**3.1.5 胰高血糖素样肽 1(GLP1)受体激动剂** 流行病学和临床研究结果显示,PD 和 2 型糖尿病(T2DM)同样作为年龄相关的慢性疾病可能具有共同的潜在的病理机制<sup>[72]</sup>。在两种疾病早期,病人都会出现葡萄糖和能量代谢方面的调节紊乱<sup>[73]</sup>。艾塞那肽(GLP1 受体激动剂)是一种已经应用于临床的 T2DM 治疗药物,具有抗炎、抗氧化,通过促进胰岛素和抑制糖原释放来调节血糖水平的作用<sup>[74]</sup>。初步临床试验表明,艾塞那肽对于 PD 病人具有一定的疗效<sup>[75]</sup>,但其对 PD 病人生活质量、抑郁、运动能力、认知能力等指标的疗效有待于进一步证实。

### 3.2 Alpha-突触核蛋白的靶向免疫治疗

PRX002 是一种人源性的免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,能直接作用于 alpha-突触核蛋白的羧基端,抑制 alpha-突触核蛋白的聚集。I 期临床试验已证实,PRX002 能够进入中枢神经系统,降低血清中的 alpha-突触核蛋白水平<sup>[76]</sup>。此外,在转基因动物模型中,alpha-突触核蛋白模拟肽疫苗也被证实能够有效降低神经元轴突和突触中的 alpha-突触核蛋白寡聚体水平,进而减少多巴胺能神经元的死亡<sup>[77]</sup>。除免疫疗法以外,阻止或降低 alpha-突触核蛋白的聚集也是策略之一。NPT200-11 已被证实能够通过阻断 alpha-突触核蛋白与细胞膜的相互作用来减少寡聚体的形成<sup>[78]</sup>。

### 3.3 基因治疗

ProSavin 是一种病毒载体,它能够将多巴胺合成过程中的三大关键酶运送到脑内<sup>[79]</sup>。在 MPTP 制备的猕猴 PD 模型中,这种三基因疗法被证实能够显著改善 PD 动物的运动症状,部分重塑正常纹状体内多巴胺水平<sup>[80]</sup>。临床试验中,在接受 ProSavin 注射治疗后的 6~12 个月内,PD 病人的运动功能呈现显著的剂量依赖性的提高<sup>[80]</sup>。另一种病毒载体 VY-AADC,能够在晚期 PD 病人黑质纹状体通路中重塑多巴胺脱羧酶的表达,从而增强 L-DOPA 向多巴胺的转换,显著改善 PD 病人的运动协调能力<sup>[81-82]</sup>。

### 3.4 外科治疗

到目前为止,全球已经有超过 10 万例 PD 病人接受丘脑底核脑深部电刺激(DBS)手术,手术后 PD 症状得到了有效缓解。因此,DBS 也被认为是治疗 PD 最有前途的外科治疗方法。早期的研究指出,DBS 手术可以改善 PD 病人的运动评分以及减少治疗药物的剂量<sup>[83]</sup>。近年来的研究表明,DBS 也可以改善 PD 的非运动症状,例如,改善胃肠功能障碍等<sup>[84]</sup>。但是,PD 病人临床表现具有异质性,因此,针对不同亚型选择刺激位点及刺激模式仍需深入研究。

## 4 结语

PD 的发现,距今已有 200 余年的历史,经过科研和临床工作者的不懈努力,人们对于 PD 的发病机制、非运动症状及治疗等方面的认识在不断加深。但到目前为止,PD 的临床诊断更多的是依靠运动症状,而此时脑内黑质多巴胺能神经元的损伤程度已达到 60%~80%。Braak 分级也指出,黑质病变已经是 PD 发生的中期或中晚期。因此,基于运动症状的诊断所取得的治疗效果甚微。但是,在 PD 运动症状出现之前的几到十几年的时间,会出现多种非运动症状,这就为 PD 的早期诊断及治疗提供了重要的时间窗。因此,明确 PD 早期诊断的参考指标,针对 PD 高危人群研发灵敏度更高的生物学标记物及分析技术,势必成为 PD 领域发展的主要研究方向。

## [参考文献]

- [1] LESAGE S, BRICE A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors[J]. Hum Mol Genet, 2009,18(R1):R48-59.
- [2] PRZEDBORSKI S. The two-century journey of Parkinson disease research[J]. Nat Rev Neurosci, 2017,18(4):251-259.
- [3] DE LAU L M, BRETELER M M. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2006,5(6):525-535.
- [4] DEL REY N L, QUIROGA-VARELA A, GARBAYO E, et al. Advances in Parkinson's disease: 200 years later[J]. Front Neuroanat, 2018,12:113.
- [5] LILL C M. Genetics of Parkinson's disease[J]. Mol Cell Probes, 2016,30(6):386-396.
- [6] ASCHERIO A, SCHWARZSCHILD M A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention[J]. Lancet Neurol, 2016,15(12):1257-1272.
- [7] GORELL J M, JOHNSON C C, RYBICKI B A, et al. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease[J]. Neurotoxicology, 1999,20(2/3):239-247.
- [8] POWERS K M, SMITH-WELLER T, FRANKLIN G M, et al. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes[J]. Neurology, 2003, 60(11):1761-1766.
- [9] LOGROSCINO G, GAO X, CHEN H, et al. Dietary iron in-



- take and risk of Parkinson's disease[J]. *Am J Epidemiol*, 2008,168(12):1381-1388.
- [10] REIMAO S, FERREIRA S, NUNES R G, et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2016,23(2):368-374.
- [11] LANGLEY J, HUDDLESTON D E, MERRITT M, et al. Diffusion tensor imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease revisited[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016,37(7):2547-2556.
- [12] BECKER G, SEUFERT J, BOGDHANN U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography[J]. *Neurology*, 1995,45(1):182-184.
- [13] SUBRAMANIAN T, LIEU C A, GUTTALU K, et al. Detection of MPTP-induced substantia nigra hyperechogenicity in Rhesus monkeys by transcranial ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010,36(4):604-609.
- [14] OSTREKOVA-GOLTS N, PETRUCELLI L, HARDY J, et al. The A53T alpha-synuclein mutation increases iron-dependent aggregation and toxicity[J]. *J Neurosci*, 2000,20(16):6048-6054.
- [15] FEBBRARO F, ANDERSEN K J, SANCHEZ-GUAJARDO V, et al. Chronic intranasal deferoxamine ameliorates motor defects and pathology in the alpha-synuclein rAAV Parkinson's model[J]. *Exp Neurol*, 2013,247:45-58.
- [16] TONG Y, YANG H, TIAN X, et al. High manganese, a risk for Alzheimer's disease: high manganese induces amyloid-beta related cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014,42(3):865-878.
- [17] GUILARTE T R. APLP1, Alzheimer's-like pathology and neurodegeneration in the frontal cortex of manganese-exposed non-human primates[J]. *Neurotoxicology*, 2010,31(5):572-574.
- [18] MURAKAMI S, MIYAZAKI I, SOGAWA N, et al. Neuroprotective effects of metallothionein against rotenone-induced myenteric neurodegeneration in Parkinsonian mice[J]. *Neurotox Res*, 2014,26(3):285-298.
- [19] HASHIMOTO T, NISHI K, NAGASAO J, et al. Magnesium exerts both preventive and ameliorating effects in an in vitro rat Parkinson disease model involving 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP<sup>+</sup>) toxicity in dopaminergic neurons[J]. *Brain Res*, 2008,1197:143-151.
- [20] ALTSCHULER E. Aluminum-containing antacids as a cause of idiopathic Parkinson's disease[J]. *Med Hypotheses*, 1999,53(1):22-23.
- [21] GOEDERT M, SPILLANTINI M G, DEL TREDICI K, et al. 100 years of Lewy pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013,9(1):13-24.
- [22] ROBERTS H L, BROWN D R. Seeking a mechanism for the toxicity of oligomeric alpha-synuclein[J]. *Biomolecules*, 2015,5(2):282-305.
- [23] ILJINA M, GARCIA G A, HORROCKS M H, et al. Kinetic model of the aggregation of alpha-synuclein provides insights into prion-like spreading[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016,113(9):E1206-1215.
- [24] SURMEIER D J. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease[J]. *FEBS J*, 2018,285(19):3657-3668.
- [25] BRAAK H, GHEBREMEDHIN E, RUB U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology[J]. *Cell Tissue Res*, 2004,318(1):121-134.
- [26] HAWKES C H, DEL TREDICI K, BRAAK H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007,33(6):599-614.
- [27] LI J Y, ENGLUND E, HOLTON J L, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation[J]. *Nat Med*, 2008,14(5):501-503.
- [28] KORDOWER J H, CHU Y, HAUSER R A, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 2008,14(5):504-506.
- [29] DEL TREDICI K, BRAAK H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016,42(1):33-50.
- [30] DAUER W, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models[J]. *Neuron*, 2003,39(6):889-909.
- [31] SCHAPIRA A H. Mitochondrial pathology in Parkinson's disease[J]. *Mt Sinai J Med*, 2011,78(6):872-881.
- [32] HAELTERMAN N A, YOON W H, SANDOVAL H, et al. A mitocentric view of Parkinson's disease[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2014,37:137-159.
- [33] BEILINA A, COOKSON M R. Genes associated with Parkinson's disease: regulation of autophagy and beyond[J]. *J Neurochem*, 2016,139(Suppl 1):91-107.
- [34] COOKSON M R. DJ-1, PINK1, and their effects on mitochondrial pathways[J]. *Mov Disord*, 2010,25(Suppl 1):S44-48.
- [35] HEO J Y, PARK J H, KIM S J, et al. DJ-1 null dopaminergic neuronal cells exhibit defects in mitochondrial function and structure: involvement of mitochondrial complex I assembly[J]. *PLoS One*, 2012,7(3):e32629.
- [36] FUNAYAMA M, HATTORI N. CHCHD2 and Parkinson's disease—authors' reply[J]. *Lancet Neurol*, 2015,14(7):682-683.
- [37] GREENAMYRE J T, CANNON J R, DROLET R, et al. Lessons from the rotenone model of Parkinson's disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2010,31(4):141-142; author reply 142-143.
- [38] GRUNEWALD A, RYGIEL K A, HEPPELWHITE P D, et al. Mitochondrial DNA depletion in respiratory chain-deficient Parkinson disease neurons[J]. *Ann Neurol*, 2016,79(3):366-378.

- [39] DELEIDI M, GASSER T. The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013,70(22):4259-4273.
- [40] WANG Q, LIU Y, ZHOU J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target[J]. *Transl Neurodegener*, 2015,4:19.
- [41] LEE H J, SUK J E, PATRICK C, et al. Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies[J]. *J Biol Chem*, 2010,285(12):9262-9272.
- [42] LINDQVIST D, HALL S, SUROVA Y, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease—associations with depression, fatigue, and cognitive impairment[J]. *Brain Behav Immun*, 2013,33:183-189.
- [43] NOELKER C, MOREL L, LESCOT T, et al. Toll like receptor 4 mediates cell death in a mouse MPTP model of Parkinson disease[J]. *Sci Rep*, 2013,3:1393.
- [44] HOUSER M C, TANSEY M G. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis[J]? *NPJ Parkinsons Dis*, 2017,3:3.
- [45] SALSONE M, VESCIO B, FRATTO A, et al. Cardiac sympathetic index identifies patients with Parkinson's disease and REM behavior disorder[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016,26:62-66.
- [46] SCHRAG A, HORSFALL L, WALTERS K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2015,14(1):57-64.
- [47] PONT-SUNYER C, HOTTER A, GAIG C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study)[J]. *Mov Disord*, 2015,30(2):229-237.
- [48] CAVACO S, GONCALVES A, MENDES A, et al. Abnormal olfaction in Parkinson's disease is related to faster disease progression[J]. *Behav Neurol*, 2015,2015:976589.
- [49] PFEIFFER R F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016,22(Suppl 1):S119-122.
- [50] ABBOTT R D, ROSS G W, WHITE L R, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005,65(9):1442-1446.
- [51] ROY S, JARYAL A K, SRIVASTAVA A K, et al. Cardiovascular baroreflex sensitivity in Parkinson's disease and multiple-system atrophy[J]. *J Clin Neurol*, 2016,12(2):218-223.
- [52] ASAHINA M, MATHIAS C J, KATAGIRI A, et al. Sudo-motor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2014,4(3):385-393.
- [53] HAENSCH C A. Heart trouble comes early in Parkinson's disease before blood pressure falls[J]. *Eur J Neurol*, 2011,18(2):201-202.
- [54] BENNETT M C. The role of alpha-synuclein in neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2005,105(3):311-331.
- [55] OKA H, TOYODA C, YOGO M, et al. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease without orthostatic hypotension[J]. *Eur J Neurol*, 2011,18(2):286-292.
- [56] ZHANG Z, DU X, XU H, et al. Lesion of medullary catecholaminergic neurons is associated with cardiovascular dysfunction in rotenone-induced Parkinson's disease rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2015,42(6):2346-2355.
- [57] GAIG C, TOLOSA E. When does Parkinson's disease begin[J]? *Mov Disord*, 2009,24(Suppl 2):S656-664.
- [58] SAVICA R, CARLIN J M, GROSSARDT B R, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study[J]. *Neurology*, 2009,73(21):1752-1758.
- [59] WANG W, SONG N, JIA F, et al. Genomic DNA levels of mutant alpha-synuclein correlate with non-motor symptoms in an A53T Parkinson's disease mouse model[J]. *Neurochem Int*, 2018,114:71-79.
- [60] HEETUN Z S, QUILEY E M. Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012,18(5):433-440.
- [61] SONG N, WANG W, JIA F, et al. Assessments of plasma ghrelin levels in the early stages of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2017,32(10):1487-1491.
- [62] CHARVIN D, MEDORI R, HAUSER R A, et al. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018,17:804-822.
- [63] CONNOLLY B S, LANG A E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review[J]. *JAMA*, 2014,311(16):1670-1683.
- [64] NUTT J G, WOODWARD W R, HAMMERSTAD J P, et al. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport[J]. *N Engl J Med*, 1984,310(8):483-488.
- [65] KATZENSCHLAGER R, POEWE W, RASCOL O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018,17(9):749-759.
- [66] SIAN J, DEXTER D T, LEES A J, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia[J]. *Ann Neurol*, 1994,36(3):348-355.
- [67] MISCHLEY L K, CONLEY K E, SHANKLAND E G, et al. Central nervous system uptake of intranasal glutathione in Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2016,2:16002.
- [68] KAUR D, YANTIRI F, RAJAGOPALAN S, et al. Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2003,37(6):899-909.
- [69] WEINREB O, MANDEL S, YODIM M B H, et al. Targeting dysregulation of brain iron homeostasis in Parkinson's disease by iron chelators[J]. (下转第9页)

- [15] WANG Lili, LI Yu, GUO Yubo, et al. Herba epimedii; an ancient Chinese herbal medicine in the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2016,22(3):328-349.
- [16] CHEN W F, MOK S K, WANG X L, et al. Total flavonoid fraction of the Herba epimedii extract suppresses urinary calcium excretion and improves bone properties in ovariectomised mice[J]. *British Journal of Nutrition*, 2011,105(2):180-189.
- [17] MOK S K, CHEN W F, LAI W P, et al. Icaritin protects against bone loss induced by oestrogen deficiency and activates oestrogen receptor-dependent osteoblastic functions in UMR 106 cells[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010,159(4):939-949.
- [18] ZHANG Jinfang, LI Guo, MENG Chunling, et al. Total flavonoids of Herba Epimedii improves osteogenesis and inhibits osteoclastogenesis of human mesenchymal stem cells[J]. *Phytomedicine*, 2009,16(6/7):521-529.
- [19] LIU Yiheng, ZANG Hongmin, ZHANG Haiying, et al. Effect of herba epimedii flavone on expression of OPG and RANKL in rat osteoblasts[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2005,28(12):1076-1078.
- [20] 吴林,薛丹丹,杨晶,等. 淫羊藿总黄酮对帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元保护作用[J]. *青岛大学医学院学报*, 2013,49(1):4-6.
- [21] WANG Chengcheng, SU Jiayan, CAI Jiyan, et al. Response surface analysis for the optimization of extraction condition for polysaccharides from Epimedium polysaccharides and studies on its tumor immune activities[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2016,51(9):1464-1471.
- [22] 韩贵芳,张长城,陈茜,等. 淫羊藿总黄酮通过 AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻自然衰老大鼠睾丸组织炎症反应[J]. *天然产物研究与开发*, 2018,30(9):1489-1493.
- [23] 夏世金,沈自尹,俞卓伟,等. 基于基因表达谱研究淫羊藿总黄酮干预老年大鼠海马炎症衰老的效果与机制[J]. *实用老年医学*, 2010,24(1):24-27.
- [24] LIU Mei, BING Guoying. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease[J]. *Parkinson's Disease*, 2011,2011:327089. (本文编辑 马伟平)

(上接第 5 页)

- Free Radic Biol Med*, 2013,62:52-64.
- [70] MARTIN-BASTIDA A, WARD R J, NEWBOULD R, et al. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):1398.
- [71] DEVOS D, MOREAU C, DEVEDJIAN J C, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014,21(2):195-210.
- [72] ATHAUDA D, FOLTYNIE T. Insulin resistance and Parkinson's disease: a new target for disease modification[J]? *Prog Neurobiol*, 2016,145/146:98-120.
- [73] DUNN L, ALLEN G F, MAMAI S A, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2014,35(5):1111-1115.
- [74] AKSOY D, SOLMAZ V, CAVUSOGLU T, et al. Neuroprotective effects of exenatide in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease[J]. *Am J Med Sci*, 2017,354(3):319-324.
- [75] AHMANN A J, CAPEHORN M, CHARPENTIER G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2018,41(2):258-266.
- [76] JANKOVIC J, GOODMAN I, SAFIRSTEIN B, et al. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti-alpha-synuclein monoclonal antibody, in patients with parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018,75(10):1206-1214.
- [77] MANDLER M, VALERA E, ROCKENSTEIN E, et al. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials[J]. *Acta Neuropathol*, 2014,127(6):861-879.
- [78] WRASIDLO W, TSIGELNY I F, PRICE D L, et al. A de novo compound targeting alpha-synuclein improves deficits in models of Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2016,139(Pt 12):3217-3236.
- [79] PALFI S, GURRUCHAGA J M, RALPH G S, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial[J]. *Lancet*, 2014,383(9923):1138-1146.
- [80] JARRAYA B, BOULET S, RALPH G S, et al. Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia[J]. *Sci Transl Med*, 2009,1(2):2-4.
- [81] CIESIELSKA A, SAMARANCH L, SAN SEBASTIAN W, et al. Depletion of AADC activity in caudate nucleus and putamen of Parkinson's disease patients; implications for ongoing AAV2-AADC gene therapy trial[J]. *PLoS One*, 2017,12(2):e0169965.
- [82] SAN SEBASTIAN W, KELL S A P, BRINGAS J, et al. Safety and tolerability of MRI-guided infusion of AAV2-hAADC into the mid-brain of nonhuman primate[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2014,1:14049.
- [83] WILLIAMS A, GILL S, VARMA T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010,9(6):581-591.
- [84] SCHULZ-SCHAEFFER W J, MARGRAF N G, MUNSER S, et al. Effect of neurostimulation on camptocormia in Parkinson's disease depends on symptom duration[J]. *Mov Disord*, 2015,30(3):368-372. (本文编辑 于国艺)