

# 帕金森病相关标志物研究进展

姚小美 王栋 赵振向 王玲玲 刘艺鸣

【中图分类号】 R742.5    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2017)06-0574-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.06.029

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界第二大神经系统变性疾病,患病率随着年龄的增长逐年升高。PD的临床症状主要表现在两个方面,即运动症状和非运动症状,运动症状如震颤、运动迟缓、肌强直等;非运动症状主要包括嗅觉减退、便秘、睡眠障碍、自主神经功能异常、抑郁以及认知障碍等。目前PD的临床诊断主要依赖病史及临床表现,存在较高的漏诊率和误诊率,特别是在病程的早期。一项最新临床病理研究显示PD早期诊断准确率很低,即使随着病程的延长,诊断准确率依然不到90%<sup>[1]</sup>。究其原因在于原发PD早期症状往往和其他帕金森综合症的症状重叠如多系统萎缩、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性等,而最终确诊只能依靠尸检后的病理诊断。因此,为了提高PD的诊断准确率,很多学者致力于研究PD相关标志物以辅助诊断、鉴别诊断及监测疾病进展。目前研究领域主要集中在以下几个方面,即临床症状、神经影像学、生化及基因学标志物等。

## 1 临床标志物

研究显示超过90%的PD患者都会表现出非运动症状<sup>[2]</sup>,这些症状可以早于运动症状多年出现,对于诊断前驱期PD更有意义。近年来研究的热点集中在嗅觉减退、快速眼睡眠期行为障碍(rapid eye movement behavior disorder, RBD)、便秘等领域。

嗅觉障碍最早于1975年在PD临床症状中被描述<sup>[3]</sup>,自此嗅觉功能测试被当作PD诊断标志物而广泛应用于临床。PD患者嗅觉障碍主要表现在气味的识别、不同气味的鉴别以及对气味的识别敏感性等方面的缺陷。部分PD患者在运动障碍发生前的2~7年即可出现嗅觉障碍,可能与 $\alpha$ -突触核蛋白在嗅球的沉积有关<sup>[4]</sup>。放射标记物追踪研究发现,PD患者早期嗅觉减退与多巴胺能神经元缺失程度相关,但是与病程或者疾病的严重性却无相关性<sup>[5]</sup>。嗅觉测试在临床应用中有一定的局限性,因为嗅觉减退不仅可以出现在原发PD,也可以出现在帕金森叠加综合征如多系统萎缩<sup>[6]</sup>、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)<sup>[7]</sup>等其他神经系统变性疾病。嗅觉障碍作为诊断PD的一项独立标志物,

与其他神经系统变性病相比仅有77%的敏感性和85%的特异性,因此为了提高PD诊断的准确率,嗅觉障碍需要与其他生物标志物联合应用。

RBD是由于患者快动眼睡眠期张力的松弛而导致其在梦中出现各种肢体动作。RBD可根据病史或者问卷调查来判断,但容易受患者或家属的主观性影响,客观的判断RBD主要依据多导睡眠监测。RBD与神经系统变性疾病有着较特异的联系,2010年加拿大大学者发现RBD可以预测患者未来是否患神经系统变性病如PD,多系统萎缩或路易体痴呆<sup>[8]</sup>。因此,研究RBD可以有助于确定PD的危险人群,从而尽早实行神经保护措施。2015年一项多中心研究对279个特发性RBD患者进行了随访研究,结果33.3%的患者出现了神经系统变性病,其中第3年的发病率为25%,而5年以后的发病率为40%<sup>[9]</sup>。虽然特发性RBD可以早于PD运动障碍多年出现,并且可以预测未来发生PD的风险,但是亦有个别特例如合并有LRRK2基因突变的PD患者,RBD通常发生在运动障碍之后<sup>[10]</sup>。

便秘是PD的一项非常重要的非运动症状,由于大多出现在运动症状之前,往往是PD的预警信号。一项24年的随访研究发现,每天排便少于1次的男性要比每天排便超过2次的男性未来患PD的风险高4.5倍<sup>[11]</sup>,提示便秘是PD的一项重要危险因素。另外一项病例对照研究发现,94例PD患者中有74例(78.7%)患有便秘,而其中有33例患者便秘出现在运动障碍之前,发生率约为44.6%,平均相隔时间为18年<sup>[12]</sup>。便秘的发生可能与 $\alpha$ -突触核蛋白在肠道神经丛的聚集有关,但确切的机制目前尚不明确。亦有研究认为路易小体在肠道的沉积以及肠道粘膜下神经丛中免疫活性神经元的明显减少可能与PD的便秘有关<sup>[13]</sup>。另外,长期的慢性接触杀虫剂如鱼藤酮也会导致 $\alpha$ -突触核蛋白在肠道的聚集,从而导致胃肠动力的下降<sup>[14]</sup>。便秘本身并非是PD的特异性症状,因此在对PD的危险因素进行评估时需结合其他生物标志物。

## 2 神经影像学标志物

多巴胺神经元的缺失在PD运动症状的发生中起着非常重要的作用,并且这种缺失可以早于运动症状出现,为了提高PD诊断的准确率,各种神经影像学技术被集中应用在脑内多巴胺神经元的显像研究。正电子发射计算机断层显像术(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层显像术(single photon emission computed tomo-

基金项目:山东省科技攻关项目(编号为2014GSF118024)

作者单位:250012 济南市,山东大学齐鲁医院神经内科[姚小美(现工作于山东大学附属济南市中心医院老年医学科) 赵振向 刘艺鸣(通信作者)];山东大学附属济南市中心医院神经内科(王栋);山东省烟台市烟台山医院神经内科(王玲玲)

graphy, SPECT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)以及经颅超声(transcranial sonography, TCS)近年来被证实鉴别 PD 患者与正常人群的应用中有着较高的敏感性和特异性<sup>[15]</sup>。PD 的发生机制与黑质变性及纹状体多巴胺能神经元缺失相关,因此能够反映多巴胺代谢的神经显像技术可以作为 PD 诊断的金标准。MRI 和 TCS 能够显示大脑解剖结构的改变,从而提示 PD 的患病风险,而 SPECT 和 PET 结合放射性代谢示踪剂在提高 PD 诊断准确性的同时也能监测疾病的严重程度及进展情况。此外, SPECT 和 PET 在诊断前驱期 PD 方面亦发挥重要价值,如临床症状表现为单侧的 PD 患者, SPECT 和 PET 显像在早期即可显示其双侧多巴胺神经元的缺失,从而提示了未来疾病进展的过程<sup>[15]</sup>。目前常用的放射性示踪剂主要分为 3 大类,即<sup>18</sup>F-fluorodopa(反应多巴胺脱羧酶活性)、<sup>11</sup>C-dihydrotetrabenazine(DTBZ)(标记囊泡单胺转运蛋白 2 型)及最常用的<sup>123</sup>I-β-CIT 及<sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1(反映膜多巴胺转运蛋白的活性)。心脏<sup>123</sup>I 间碘苝胍单光子发射计算机断层显像术(MIBG-SPECT)在日本研究较多,大量文献报道 PD 患者 MIBG 吸收的心脏-纵隔比要明显低于正常人群及其他的帕金森综合征患者<sup>[16]</sup>。2015 年国际运动障碍协会公布了 PD 的最新临床诊断标准,其中一项非常重要的支持性诊断标准即是心脏 MIBG 闪烁显像法显示存在心脏去交感神经支配<sup>[17]</sup>,这足以体现心脏 MIBG 检查的重要临床意义。

与价格较为昂贵的 PET 和 SPECT 相比, MRI 的应用更为广泛,尤其在鉴别原发性 PD 与继发性帕金森综合征方面。2013 年 Ulla 等通过 MRI 检查 PD 患者脑内基底节铁含量的变化,并进行了 3 年的随访研究,结果发现 PD 患者的黑质及尾壳核有明显的铁沉积,并且与运动症状的严重程度相关,提示 MRI 可以作为监测 PD 疾病进展的标志物<sup>[18]</sup>。另一项基于体素的形态学分析 MRI 技术可以显示与疾病相关的灰质密度的改变及体积变化<sup>[19]</sup>。

早在 15 年前 Becker 等人就通过经颅超声观察到 PD 患者黑质强回声信号<sup>[20]</sup>。研究证实 90% PD 患者都会呈现黑质强回声,但是和疾病严重程度却无相关性,提示黑质超声可能作为预测 PD 发病风险的标志物<sup>[21]</sup>。2011 年一项多中心研究对 1847 位无 PD 症状老年人进行黑质超声检查,并进行了 37 个月的随访观察,结果发现其中 0.7% 的老年人发展成 PD,而黑质强回声的老年人比正常回声的老年人未来发展 PD 的风险高 17 倍<sup>[22]</sup>。除了辅助 PD 的诊断以外,经颅黑质超声同样可以用来辅助鉴别诊断原发 PD 及帕金森叠加综合征。如多系统萎缩 P 型的患者很少出现黑质强回声,进行性核上性麻痹的患者中也仅有不到 1/3 的患者会表现出黑质强回声,但是这两种疾病中豆状核的强回声却是非常常见,而在原发性 PD 中却很罕见<sup>[23]</sup>。

### 3 生化标志物

α-突触核蛋白(α-synuclein)是路易小体的重要组成成分,体现了 PD 的病理过程。因此,从 PD 的发病机制来讲,α-突触核蛋白无疑是最具价值的生化标志物,PD 患者的脑

脊液、唾液、血液、尿液甚至胃肠道中均可检测到 α-突触核蛋白的存在<sup>[24]</sup>。同其他的 α-突触核蛋白病一样,很多研究发现 PD 患者脑脊液中 α-突触核蛋白水平明显降低<sup>[25]</sup>,并且多数研究认为 α-突触核蛋白的表达水平与运动障碍的进展没有明显的相关性<sup>[26-27]</sup>,但是和 PD 患者的认知功能有关,即脑脊液 α-突触核蛋白的表达水平越高,PD 患者的认知障碍越严重<sup>[26]</sup>。然而亦有研究证实脑脊液 α-突触核蛋白的水平与 PD 患者的运动障碍相关,2015 年最新发表在 Neurology 上的一项研究发现,PD 患者脑脊液 α-突触核蛋白的基线水平越高,2 年后的认知功能越差,同时运动障碍的程度也越重<sup>[28]</sup>。另外,α-突触核蛋白寡聚体在 PD 患者脑脊液中也明显升高,并且其与总的 α-突触核蛋白水平的比值在鉴别 PD 患者与正常人群方面表现出较高的敏感性(90.60%)和特异性(89.30%),提示 α-突触核蛋白寡聚体可以作为 PD 的一个非常可靠的生物标志物<sup>[29-30]</sup>。然而有趣的是,携带有 LRRK2 基因突变正常人群脑脊液中 α-突触核蛋白寡聚体也明显升高<sup>[31]</sup>。因此,这些结论还需要更多的研究去进一步验证。

DJ-1 作为参与家族性 PD 发病的重要因素,也是一个重要的候选生物标志物。PD 患者脑脊液中 DJ-1 和 α-突触核蛋白的水平相比于正常人群及 AD 患者均明显降低,虽然两种标志物具备较高的敏感性,但是却和 PD 的严重程度无明显相关性<sup>[32]</sup>。另外,也有报道发现 PD 患者血浆中 α-突触核蛋白及 DJ-1 的表达水平与正常对照并没有明显的差异<sup>[33]</sup>。虽然总的 DJ-1 水平没有差异,但是经 4-羟基壬烯醛诱导的 DJ-1 亚型(4-hydroxy-2-nonenal DJ-1, HNE-DJ-1)被证实不仅在 PD 患者和正常人群中表达有差异(PD 患者明显高于正常人),并且在 PD 病程的早期和晚期亦有差别<sup>[34]</sup>。另外一项研究通过测定 LRRK2 基因突变但无 PD 临床症状人群的脑脊液中 DJ-1 和 α-突触核蛋白的水平,结果发现两者的表达水平与 PET 检查显示的纹状体多巴胺能神经元缺失程度并无显著的相关性,提示这两种蛋白可能不适合作为前驱期 PD 的诊断标志物<sup>[35]</sup>。由于 DJ-1 同时也是反应机体氧化应激的指标,因此在确定它是否能作为合适的 PD 生物标志物时也需要综合考虑其他疾病的混杂影响。

脑脊液 Aβ42 和 tau 蛋白是目前比较肯定的 AD 的诊断标志物,PD 患者脑脊液 Aβ42 水平通常是降低的,虽然降低的程度不如 AD 那么明显,但是 Aβ42 的表达水平越低,往往预示 PD 患者的认知障碍越严重<sup>[36-37]</sup>。与 AD 相反的是,PD 患者脑脊液总 Tau 及磷酸化 Tau 水平均低于正常人群<sup>[36]</sup>。另外,与上述的 DJ-1 和 α-突触核蛋白不同,同样是 LRRK2 突变的无症状人群脑脊液 Aβ42、总的 tau 及磷酸化 Tau 水平都是降低的,且与 PET 显示的多巴胺神经元的缺失程度呈明显正相关<sup>[38]</sup>。然而也有研究得出相反的结论,2015 年最新一项研究就发现磷酸化 Tau 蛋白的表达水平越高,PD 患者的运动障碍越严重<sup>[28]</sup>。

### 4 基因学标志物

PD 的病因较复杂,尚未研究透彻,目前比较公认的是

PD是由基因和环境因素共同作用而导致的一类复杂的神经系统变性病。90%~95%的PD患者都是散发的,家族性PD仅占了5%~10%。目前为止,研究者已经克隆了20个与PD发病相关的基因位点。其中编码 $\alpha$ 突触核蛋白的基因SNCA以及Parkin、PINK1、DJ-1、LRRK2与家族性PD相关,这5种基因占据了2%~3%经典PD的致病因素<sup>[39]</sup>。LRRK2基因突变是PD单基因突变最常见的形式,其中G2019S突变大概占据了4%家族性PD及1%散发性PD的致病原因<sup>[40]</sup>。此外,LRRK2突变相关的疾病还表现出与年龄相关的外显率,即年龄越大外显率越高。如59岁时PD的发病风险达28%,而69岁的发病风险为51%,79岁时则74%的患者均会发病<sup>[40]</sup>。2015年新加坡的学者研究发现,携带有LRRK2基因突变(如G2385R,R1628P,S1647T)的PD患者的运动障碍进展速度要明显快于非携带者<sup>[41]</sup>。

GBA基因的杂合突变是PD发病的另外一项非常重要的危险因素,该基因突变在犹太人中发生机率较高,约15%的PD患者会合并GBA突变,而正常对照人群的突变发生率仅3%<sup>[42]</sup>。携带GBA基因突变的PD患者与不携带该基因突变的PD患者相比,虽然临床表现差异不大,并且对左旋多巴都有较好的反应,但是前者往往PD症状出现较早,并且发生RBD行为及认知障碍的机率较高<sup>[43]</sup>。此外,携带GBA基因突变的非PD患者也较正常人群易出现一些PD早期的非运动症状如抑郁、RBD行为及嗅觉障碍等,进一步证实基因突变是PD发病的潜在危险因素<sup>[44]</sup>。虽然基因仅能解释少数PD的发病原因,但是基因学研究对于更好地理解PD的发生、发展进程以及筛选PD患病高风险人群有着重要的临床意义。随着基因测序技术的发展,更多PD致病基因将会陆续被发现,为以后精准医学应用于PD的诊断和治疗提供重要的理论基础。

## 5 展 望

PD相关标志物的研究是为了给PD患者提供更好的预防和治疗措施,特别是对于PD前驱期的诊断,尽早诊断可尽早启动神经保护治疗以延缓疾病进展。另外,能够监测疾病进展的标志物也有利于判断疾病的严重程度,同时在PD药物实验研究中评估治疗效果,对于PD治疗新药物的研发意义重大。显然单一的标志物作用有限,未来需要联合应用临床、生化、影像和基因学等方面的证据,从而为PD患者的诊断和治疗提供更有价值的依据。

## 参 考 文 献

- [1] Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease Clinicopathologic study[J]. *Neurology*, 2014, 83(5): 406-412.
- [2] Shulman LM, Taback RL, Bean J, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2001, 16(3): 507-510.
- [3] Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease[J]. *J Chronic Dis*, 1975, 28(9): 493-497.
- [4] Braak H, Del Tredici K, R b U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 24(2): 197-211.
- [5] Siderowf A, Newberg A, Chou KL, et al. 99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 64(10): 1716-1720.
- [6] Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, et al. Olfactory function in Parkinsonian syndromes[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2002, 9(5): 521-524.
- [7] Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN, et al. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(1): 84-90.
- [8] Postuma RB, Gagnon JF, Rompr S, et al. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2010, 74(3): 239-244.
- [9] Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(5): 830-839.
- [10] Pont-Sunyer C, Iranzo A, Gaig CA, et al. Sleep disorders in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 mutation carriers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132368.
- [11] Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2001, 57(3): 456-462.
- [12] Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation[J]. *J Neurol*, 2004, 251(Suppl 7): vII18-vII23.
- [13] Lebouvier T, Neunlist M, Bruley Des Varannes S, et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12728.
- [14] Drolet RE, Cannon JR, Montero LA. Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology[J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 36(1): 96-102.
- [15] Brooks DJ. Imaging approaches to parkinson disease[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51(4): 596-609.
- [16] Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. I-123-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5): 494-500.
- [17] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [18] Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, et al. Is R2 \* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57904.
- [19] Summerfield C, Junqu C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(2): 281-285.
- [20] Becker G, Seufert J, Bogdahn 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.
- [21] Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease[J]. *Mov*

- Disord, 2013, 28(2): 216-219.
- [22] Berg D, Seppi K, Behnke S, et al. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for parkinson disease a 37-Month 3-Center study of 1847 older persons[J]. Arch Neurol, 2011, 68(7): 932-937.
- [23] Pilotto A, Yilmaz R, Berg D. Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of parkinsonism[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(7): 43.
- [24] Malek N, Swallow D, Grosset KA, et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 130(2): 59-72.
- [25] Sako W, Murakami N, Izumi Y, et al. Reduced Alpha-Synuclein in cerebrospinal fluid in synucleinopathies; evidence from a meta-analysis[J]. Movement Disorders, 2014, 29(13): 1599-1605.
- [26] Stewart T, Liu C, Ghingina C, et al. Cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson disease progression in the DATATOP cohort[J]. Am J Pathol, 2014, 184(4): 966-975.
- [27] Van Dijk KD, Bidinosti M, Weiss A, et al. Reduced  $\alpha$ -synuclein levels in cerebrospinal fluid in Parkinson's disease are unrelated to clinical and imaging measures of disease severity[J]. European Journal of Neurology, 2014, 21(3): 388-394.
- [28] Hall S, Surova Y, Hrfelt A, et al. CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease[J]. Neurology, 2015, 84(1): 57-63.
- [29] Park MJ, Cheon SM, Bee HR, et al. Elevated levels of alpha-Synuclein oligomer in the cerebrospinal fluid of Drug-Naive patients with parkinson's disease[J]. Journal of Clinical Neurology, 2011, 7(4): 215-222.
- [30] Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease [J]. Neurology, 2010, 75(20): 1766-1772.
- [31] Aasly JO, Johansen KK, Brønstad G, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein oligomers in healthy asymptomatic LRRK2 mutation carriers[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6(9): 248-255.
- [32] Hong Z, Shi M, Chung KA, et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease [J]. Brain, 2010, 133(Pt 3): 713-726.
- [33] Shi M, Zabetian CP, Hancock AM, et al. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2010, 480(1): 78-82.
- [34] Lin XM, Cook TJ, Zabetian CP, et al. DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease [J]. Sci Rep, 2012, 2(12): 954-963.
- [35] Shi M, Furay AR, Sossi V, et al. DJ-1 and  $\alpha$ SYN in LRRK2 CSF do not correlate with striatal dopaminergic function[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(4): 836. e5-836. e7.
- [36] Montine TJ, Shi M, Quinn JF, et al. CSF A $\beta$ (42) and tau in parkinson's disease with cognitive impairment[J]. Mov Disord, 2010, 25(15): 2682-2685.
- [37] Alves G, Lange J, Blennow K, et al. CSF A beta(42) predicts early-onset dementia in Parkinson disease [J]. Neurology, 2014, 82(20): 1784-1790.
- [38] Aasly JO, Shi M, Sossi V, et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta and tau in LRRK2 mutation carriers[J]. Neurology, 2012, 78(1): 55-61.
- [39] Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution; multiple clues to a complex disorder[J]. Neurology, 2007, 69(22): 2093-2104.
- [40] Healy DG, Falchi M, O'sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease; a case-control study[J]. The Lancet Neurology, 2008, 7(7): 583-590.
- [41] Oosterveld LP, Allen J, Ng EY, et al. Greater motor progression in patients with Parkinson disease who carry LRRK2 risk variants[J]. Neurology, 2015, 85(12): 1039-1042.
- [42] Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(17): 1651-1661.
- [43] Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort[J]. Brain, 2013, 136(Pt 2): 392-399.
- [44] Beavan M, McNeill A, Proukakis CA, et al. Evolution of prodromal clinical markers of parkinson disease in a GBA Mutation-Positive cohort[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(2): 201-208.

(2017-01-20 收稿)