

帕金森病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001855

 α -突触核蛋白研究热点与发展趋势分析邹昱¹, 阎坚强², 张庆文¹, 倪鑫³, 陈佩杰², 钱振宇²

(1. 上海体育学院体育教育训练学院, 上海 200438; 2. 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438;

3. 第二军医大学基础部生理学教研室, 上海 200438)

【摘要】目的:探究当前 α -突触核蛋白(α -synuclein, α S)研究领域的研究热点和发展趋势。**方法:**以 1998 至 2017 年 Web of Science 核心合集数据库中收录的 10 991 篇 α S 相关文献为数据来源, 利用 CiteSpace V 进行可视化处理和分析, 梳理并揭示 α S 研究的知识基础、研究热点与研究前沿。**结果:** α S 研究发文量和引文量随年份呈指数增长, 美国是 α S 研究领域的主要研究力量; α S 研究的高频共被引文献主要关注 α S 与路易小体的关联、 α S 基因突变、 α S 聚集以及帕金森病 Braak 分期等问题。 α S 研究的主要研究热点集中于 α S 相关疾病研究、体外研究、帕金森病致病机制研究等。 α S 研究前沿和未来研究趋势将围绕在帕金森病生物标志物、自噬等致病机制、神经保护治疗以及小鼠模型上。国内学者在 α S 研究领域更多关注帕金森病的致病机制及动物模型研究。**结论:**目前国际上有关 α S 的研究正处在快速发展的阶段, 本研究分析了 α S 研究领域的知识基础、研究热点和前沿, 揭示了近二十年来该研究领域的动态发展规律, 为相关学科研究提供了参考。

【关键词】 α -突触核蛋白; 帕金森病; 研究热点; 研究前沿; 知识图谱

【中图分类号】R742.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-07-16

Research hotspots and development trends of α -synucleinZou Yu¹, Lü Jianqiang², Zhang Qingwen¹, Ni Xin³, Chen Peijie², Qian Zhenyu²

(1. College of Physical Education and Training, Shanghai University of Sport;

2. School of Kinesiology, Shanghai University of Sport; 3. Teaching and Research Section of Physiology,

College of Basic Medical Science, Secondary Military Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the research hotspots and development trends in the field of α -synuclein(α S). **Methods:** CiteSpace V was used for the visualization processing and analysis of 10 991 articles on α S in Web of Science Core Collection database from 1998 to 2017, to reveal the knowledge basis, research hotspots, and development trends of α S research. **Results:** The numbers of published articles and citations in the research on α S showed an exponential increase year by year. The US contributed significantly to the research in the field of α S. The high-frequency co-cited articles on α S mainly focused on the association between α S and Lewy body, α S gene mutations, α S aggregation, and Braak stages of Parkinson's disease. The main research hotspots in the field of α S included α S-related diseases, in vitro studies, and the pathogenesis of Parkinson's disease. The research frontiers and future research trends of α S were expected to focus on the biomarkers, autophagy and other pathogenesises, neuroprotective therapy, and mouse model of Parkinson's disease. The scholars in China paid more attention to the pathogenesis and animal model of Parkinson's disease. **Conclusion:** The research on α S has been developing rapidly around the world in recent years. This article analyzes the knowledge basis, research hotspots, and development trends of the research on α S and reveals the dynamic development of α S research over the past twenty years, which provides a reference for research in related disciplines.

【Key words】 α -synuclein; Parkinson's disease; research hotspot; research frontier; knowledge map

作者介绍: 邹昱, Email: zouyu_1993@163.com,

研究方向: 运动与神经退行性疾病。

通信作者: 钱振宇, Email: qianzhenyu@sus.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 11704256)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180930.1031.006.html>

(2018-10-08)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,又称震颤麻痹,多发于老年人群体,65 岁以上人群发病率为 1.7%^[1]。PD 是一种慢性进展性疾病,患者的日常生活能力随着病程的发展逐渐受损,并常常伴有肺炎、骨折等多种并发症,严重影响老年人的生活质量^[2]。

PD 的主要病理特征是中脑黑质多巴胺能神经元大量丧失,体内多巴胺代谢障碍,神经元胞质中出现大量以 α -突触核蛋白(α -synuclein, α S)为主要成分的路易小体和路易轴突^[3-4]。 α S 由 140 个氨基酸构成,分子量约 19 kD,序列高度保守,天然状态下呈无定形结构,与神经元重塑、多巴胺代谢调节、信号转导和突触囊泡转运等功能相关^[5-6]。在异常或病理状态下(暴露于环境毒素、病毒细菌感染、基因突变等), α S 会错误折叠和聚集,形成具有神经毒性的寡聚体及纤维,经过一系列病理反应后能引起多巴胺能神经元变性、死亡^[7-8]。近年来,越来越多的科研人员开始关注 α S 在 PD 中的发病机制,在 α S 翻译后修饰、 α S 聚集、 α S 毒性机理以及 α S 降解等研究方向上有很大进展。本研究借助 Citespace V 可视化软件,对美国科学情报所(ISI)Web of Science (WOS)引文索引数据库近二十年收录的 10 991 篇 α S 相关文献进行分析,从科学计量学角度探索 α S 研究领域的知识基础、研究热点和研究前沿,以期未来的研究者提供借鉴与参考。

1 数据与方法

1.1 文献来源及检索策略

本研究所用数据来源于美国科学情报研究所 Web of Science 核心数据库(<http://apps.webofknowledge.com>)。检索主题词为:“ α -synuclein” OR “ α synuclein” OR “alpha-synuclein” OR “alpha-synuclein” OR “SNCA” OR “PARK1/4”,语言类型为“English”,文献类型为“Article”,检索文献的时间跨度为 1998 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日,每一条数据记录包括文献题目、作者、关键词、摘要、参考文献等关键信息,排除资料不全的来源文献,最终获得 10 991 篇相关文献。

1.2 研究方法

本研究运用 CiteSpace V(5.0.R1.SE.9.4.2016)软件,绘制 α S 研究领域知识图谱,采用文献共被引分析和词频分析的方法,对共被引文献及关键词进行分析,梳理并揭示 α S 研究的知识基础、研究热点与研究前沿。CiteSpace 是由美国德雷克塞尔大学陈超美教授开发的可视化知识分析工具,目前被应用于基础医学、生物学、体育学、教育学等多个学科^[9-10]。它利用共引分析理论和寻径网络算法等对特定学科领域文献

进行计量,通过绘制可视化图谱来分析领域演化的关键路径、知识转折点以及潜在动力机制,客观展现研究领域的发展和历史演进过程,把握研究前沿以及最新的发展趋势。

2 结果

2.1 α S 研究的文献分布

2.1.1 年发文章量和引文章量分布 年发文章量和引文章量呈现出研究领域的历时性变化趋势,在一定程度上反映该领域的研究历史、发展速度等动态演进过程。图 1 显示了 α S 研究领域年发文章量和引文章量的时间演变特征。从 1998 年到 2017 年, α S 研究领域年发文章量增加近 20 倍,从最初的 64 篇增长到 1 143 篇,引文章量从 212 次提升至 58 224 次。发文章量和引文章量均随年份呈指数增长 [$y=164.6\exp(0.100\ 52x)$, $y=4\ 738.8\exp(0.128\ 08x)$],发文章量和引文章量与年份之间的线性关系显著 ($R^2>0.95$),表明 α S 研究领域的研究热度和关注度在逐步提高。

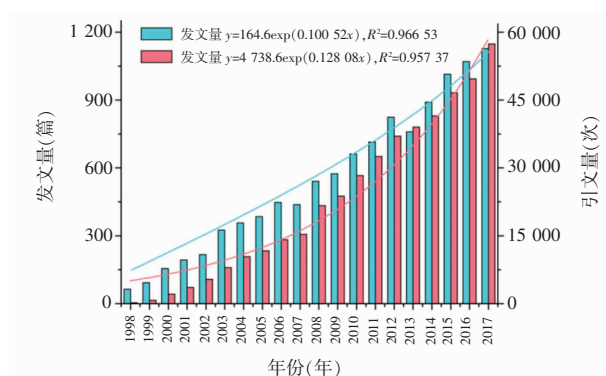


图 1 α S 研究发文章量和引用量历时性变化

2.1.2 研究国家和机构分布 本研究的 10 991 篇文献分布在 87 个国家、264 个机构,比较发表文献前十名的国家和机构发现(表 1,表 2),美国以 4 742 篇发文章量远远领先于其他国家,表明美国是 α S 研究领域的主要研究力量。德国、英国、日本和中国分列其后。从中心性来看,美国(0.29)、英国(0.22)和德国(0.16)排名前三,表明其在 α S 研究网络中有着较强的连接作用。排名前十的机构共发表 2 190 篇文献,其中,宾夕法尼亚大学、梅奥医学中心和加州大学圣地亚哥分校分居前三位。在发文章量排名前十的机构中,美国占 7 所,表明在 α S 研究领域,美国有着出色的研究能力以及强大的研究团队。

2.1.3 研究作者分布 比较发表文献数量前十名的作者(一篇文献中的所有作者均纳入分析)及他们目前所在的机构发现(表 3),发文章量排名第一的是来自美国加州大学圣地亚哥分校医学院的 Masliah E 教授,主要研究神经退行性疾病中神经变性的细胞和分子机制,发表过 250 余篇论文。Trojanowski JQ 和 Lee VM 教授均为美国医学科学院院士,分别担任宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院老龄化研究所所长以及神经退行性疾病研究中心主任。他们的研究主要集中在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、PD、肌萎缩侧索硬化和前额叶

痴呆,并发现了引起这些疾病的主要相关蛋白,包括 Tau、 α S 和 TDP-43 蛋白。分析高产作者之间的合作关系图谱(图 2)可以发现,在高产作者中共有 3 个主要的合作团体,分别是来自美国宾夕法尼亚大学和佛罗里达大学的 Trojanowski JQ、Lee VM 和 Giasson BI,美国加州大学圣地亚哥分校的 Masliah E 和 Rockenstein E,以及来自日本顺天堂大学和弘前大学的 Hattori N、Wakabayashi K。

表 1 α S 研究国家分布一览表(前 10 位)

排序	国家	发文量(篇)	中心性
1	USA	4 742	0.29
2	Germany	1 149	0.16
3	England	1 096	0.22
4	Japan	1 024	0.07
5	China	996	0.00
6	Italy	630	0.14
7	France	477	0.15
8	Canada	468	0.12
9	Korea	454	0.05
10	Spain	437	0.10

表 2 α S 研究机构分布一览表(前 10 位)

机构	发文量	中心性
University of Pennsylvania(USA)	323	0.09
Mayo Clinic	283	0.19
University of California San Diego(USA)	281	0.13
Harvard University(USA)	258	0.13
University of Cambridge(England)	247	0.07
Johns Hopkins University(USA)	176	0.12
University College London(England)	174	0.08
University of Washington(USA)	173	0.07
University of Tuebingen(Germany)	139	0.13
University of California Los Angeles(USA)	136	0.04

表 3 α S 研究高产作者一览表(前 10 位)

作者	发文量(篇)	机构
Masliah E	192	University of California San Diego(USA)
Trojanowski JQ	143	University of Pennsylvania(USA)
Lee VM	127	University of Pennsylvania(USA)
Dobson CM	95	University of Cambridge(England)
Dickson DW	93	Mayo Clinic(USA)
Giasson BI	84	University of Florida(USA)
Rockenstein E	82	University of California San Diego(USA)
Outeiro TF	68	University of Gottingen(Germany)
Hattori N	64	Juntendo University(Japan)
Wakabayashi K	55	Hirosaki University(Japan)

2.2 α S 研究的知识基础、研究热点和前沿

2.2.1 知识基础分析 本研究对近 20 年 α S 相关文献的被引文献进行共被引分析,重点分析、探测高频共被引文献的主要研究方向,以更好地发现 α S 研究领域的知识基础和发展脉络。表 4 显示出 α S 研究前十篇高频共被引文献,这 10 篇文献均是 α S 研究领域的经典文献。1997 年,Spillantini 等^[3]通过免疫组织化学实验首次发现 PD 患者脑组织中大量不溶性包涵体的主要成分是 α S。随后,他们利用免疫电镜发现路易小体及其突触会被指向 α S 氨基末端和羧基末端序列的抗体强烈染色,能显示出全长或接近全长 α S 的存在,而且 α S 染色的结构数量超过对泛素免疫反应的结构数量,从此 α S 染色取代泛素染色成为检测路易体及其神经突触的首选方法^[11]。Baba 等^[12]从路易体痴呆患者大脑中提纯出路易体进行光和电子显微的免疫细胞化学研究,结果显示 α S 而非 β -突触核蛋白,是散发性 PD 和路易体痴呆中路易小体的主要成分。引用量排名第 1、3、6 的文献分别介绍了 α S 基因的 3 种错义突变。1997 年,Polymeropoulos 等在常染色体显性遗传性 PD 家系中首次发现了 α S-A53T 突变(第 53 位丙氨酸突变为苏氨

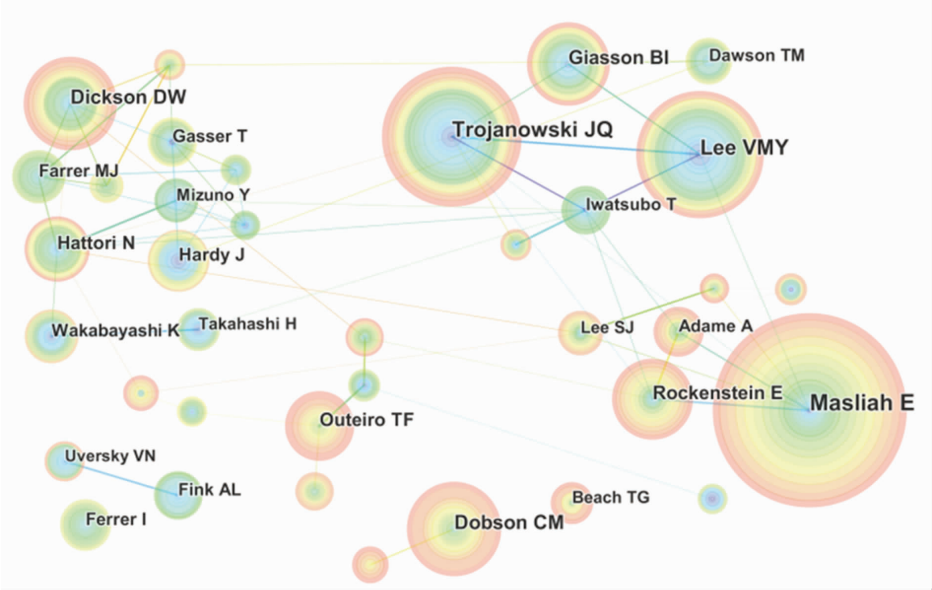


图 2 α S 研究高产作者分布知识图谱

酸), 该突变是由 α S 基因 209 位的鸟嘌呤被腺嘌呤取代 (G209A) 引起的; 他们预测 A53T 突变将导致 α S 的 α 螺旋被破坏, 形成易于聚集的 β 片层结构^[13]。1998 年, Kruger 等^[14] 在一个德国 PD 家系中发现 α S 基因的第 3 号外显子中第 88 位鸟嘌呤被胞嘧啶取代 (G88C), 从而导致 α S-A30P 突变 (第 30 位丙氨酸突变为脯氨酸)。2004 年, Moore 等在一个伴随不同程度的痴呆和视幻觉的西班牙 PD 家系中检测出突变体 E46K (第 46 位谷氨酰胺突变为赖氨酸)。与野生型及 A53T、A30P 突变相比, E46K 突变明显增加了与带负电荷脂质的结合能力, 并增加了丝状纤维的聚集能力^[15]。除了 α S 基因突变, α S 过表达也可导致家族性 PD。Masliah 等^[16] 对表达野生型人类 α S 的转基因小鼠进行研究发现, 人类 α S 的神经元表达会导致某些内含物在新皮层、海马和黑质神经元中不断累积, 野生型 α S 的积累可能是引发 PD 和相关病症的原因。Singleton 等^[17] 对一常染色体显性遗传家系进行研究, 发现 α S 基因的二倍体及三倍体就能导致常染色体显性遗传性 PD 的发生, 而此时 α S 基因并没有发生突变, 表明正常 α S 基因表达水平的提高可能导致 PD。除了 α S 基因突变, 还有许多其他与家族性 PD 关联的基因突变, 如 Parkin、PINK1、UCHL1、DJ-1 等。1998 年, Kitada 等^[18] 在一个日本青少年型 PD 家系中定位并克隆了 Parkin 基因, 同时发现 Parkin 基因突变可导致常染色体隐性遗传的青少年型 PD。随着对 PD 患者尸检的增加, 科研人员发现 PD 患者神经系统的病理受累情况以及病理改变错综复杂, 统一的病理发展体系亟待提出。2003 年, Braak 等依据发病进程将 PD 病变分成 6 个阶段, 即帕金森病 Braak 分期, 该分期可以很好地解释 PD 的运动症状和非运动症状的演变, 在近年来得到了大量的应用, 为 PD 预防、早

期诊断、病理生理机制、神经保护等方面的研究提供了理论基础^[19]。

2.2.2 研究热点分析 本研究运用 CiteSpace V 软件对 α S 的研究热点进行分析, 以可视化的形式绘制关键词共现知识图谱 (图 3), 并对高频关键词进行分类 (表 5)。由图 3 和表 5 可以看出, α S 的研究主要集中于以下几个领域: α S 相关疾病研究; 体外研究; PD 致病机制研究。

2.2.3 研究前沿分析 关键词能够体现出文献的主要内容, 因此, 关键词分析可以用来识别知识领域的研究前沿。CiteSpace 利用词频增长检测算法, 通过考察词频的时间分布和变动趋势, 发现高突现关键词, 从而对研究前沿进行侦测。表 6 列出了近五年 (2012 至 2017 年) 来高突现关键词及其突现时间段 (表 6)。可以发现, 2012 至 2017 年 α S 研究领域中共有 8 个突现关键词。其中, “生物标志物” 有着最高的突现值, “自噬” 突现时间最长, 突现时间在五年及以上的关键词有 3 个。对这些关键词进行分析能够有效地把握 α S 领域的研究前沿和趋势。

2.3 国内 α S 领域研究现状简介

了解国内学者在 α S 领域的研究现状, 能够促进我国学者在该领域的发展和进步。本课题组在 WOS 上检索了 1998 年到 2017 年国内作者参与发表的 α S 相关文献, 共 996 篇。运用 CiteSpace 对所检索的数据进行关键词分析, 得到频次排名前 18 的高频关键词, 分别为 PD、AD、蛋白、氧化应激、神经变性、突变、自噬、神经退行性疾病、聚集、路易小体、体外实验、多巴胺能神经元、凋亡、大脑、细胞死亡、黑质、小鼠、细胞。与国际 α S 研究中的高频关键词 (表 5) 相比, 增加 4 个关键词: 自噬、凋亡、小鼠、细胞, 减少 4 个关键词: 痴呆、多系统

表 4 α S 研究高频共被引文献

排序	文献题目	期刊	被引频次
1	Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease (1997)	Science	2 414
2	α -Synuclein in Lewy Bodies (1997)	Nature	2 336
3	Ala30Pro Mutation in the Gene Encoding alpha-Synuclein in Parkinson's Disease (1998)	Nature Genetics	1 630
4	α -Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease (2003)	Science	1 205
5	α -Synuclein in Filamentous Inclusions of Lewy Bodies from Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies (1998)	Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America	998
6	The New Mutation, E46K, of α -Synuclein Causes Parkinson and Lewy Body Dementia (2004)	Annals of Neurology	884
7	Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease (2003)	Neurobiology of Aging	880
8	Aggregation of α -Synuclein in Lewy Bodies of Sporadic Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies (1998)	American Journal of Pathology	683
9	Dopaminergic Loss and Inclusion Body Formation in α -Synuclein Mice: Implications for Neurodegenerative Disorders (2000)	Science	648
10	Mutations in the Parkin Gene Cause Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism (1998)	Nature	599

研究中处于重要的位置。排名第二的关键词是“阿尔茨海默病”。AD 是最为常见的中枢神经系统退行性疾病,主要组织病理学表现是 β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)聚集形成的淀粉样沉淀斑块和 Tau 蛋白异常磷酸化形成的神经纤维缠结^[20]。实验表明, α S 与 A β 、Tau 蛋白的毒性作用以及磷酸化都有密不可分的关系, A β 与 α S 可以互相促进沉淀形成,共同诱发了 AD^[21-22]; Tau 蛋白与 α S 能够互相促进聚集, α S 可以有效诱导 Tau 蛋白聚集以及磷酸化^[23-24]。AD 和 PD 是神经退行性疾病中发病率最高的两类疾病,两者发病机制较为复杂,但具有一定的共性,如神经元的凋亡、小胶质细胞的激活、小分子 RNA 活性的下降以及自噬等^[25-26]。因此,许多研究工作关注于 PD 和 AD 之间、 α S 和 A β 与 Tau 蛋白之间的共同致病机制与作用机制。在 α S 相关疾病研究中,“痴呆”和“多系统萎缩症”也有着较高的频次。痴呆是脑部疾病所致的综合征,是老年人最常见的疾病之一。当 PD 患者运动功能损害一年以上后出现痴呆时,此类患者常被称为帕金森病痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)。对于 PD 而言,多数 PD 患者晚期会发展为 PDD,这成为影响 PD 患者生活质量、加重照料者负担和增加医疗费用最主要的方面。多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一种少见的散发性、进行性神经变性疾病,相继累及锥体外系、锥体系、小脑和自主神经系统等多个部位,其中以 PD 为突出表现的临床亚型称为 MSA-P 型^[27]。MSA 临床表现较为复杂,在早期与 PD 有很多相似的临床表现,因此,有多项研究集中于 MSA 与 PD 的鉴别诊断中。

体外研究。体外研究是指在活体外的受控环境中执行既定程序的技术,近年来 α S 研究手段日新月异,涉及冷冻电镜、免疫荧光、硫磺素 T/S 染色、蛋白质免疫印迹、扫描电子显微镜、固态核磁共振等。同时,关键词频次显示“体外研究”的频次远高于“体内研究”,表明 α S 相关研究主要处于机制探索阶段,配合较少的动物模型实验, α S 靶向药物的临床研究还非常少。

PD 致病机制研究。在致病机制研究中,“路易小体”(1737)、“蛋白”(1348)、“突变”(1241)、“聚集”(1226)、“神经变性”(1178)、“氧化应激”(1171)等关键词有着较高的频次,且它们均与“帕金森病”

有着紧密的联系。在 PD 中,大脑黑质致密部中多巴胺能神经元的丧失是导致临床症状的主要原因,路易小体或路易树突的圆状包涵体的出现是 PD 形成的病理学标志。 α S 是组成路易小体和路易树突的主要成分, α S 蛋白在各种因素影响下可异常折叠、聚集形成寡聚体及纤维,引起多巴胺能神经元变性、死亡。因此, α S 蛋白聚集机制以及如何有效抑制聚集一直以来是 PD 研究的焦点。自从 1997 年 Polymeropoulos 等首次在常染色体显性遗传性 PD 家系中发现了 α S 基因 A53T 突变, α S 基因错义突变在近二十年中受到了科研人员极大的关注^[13-15, 28]。氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子产生过多,过氧化物超过了机体原本的抗氧化能力,导致机体氧化和抗氧化系统之间的稳态被破坏,从而造成机体组织细胞及蛋白和核酸等生物大分子损伤^[29]。氧化应激在 PD 多巴胺能神经元变性中起重要作用,尸检发现 PD 患者黑质内的氧化标志物 8-羟基鸟苷明显升高,蛋白质羰基(蛋白质氧化的标志物)在黑质中的含量远高于其他脑组织,提示黑质中的细胞处于氧化应激状态^[30-31]。有多种因素可以参与氧化应激所致的多巴胺能神经元变性,如多巴胺代谢、线粒体功能障碍、神经炎症等^[32-34]。因此,针对氧化应激的抗氧化治疗在对抗 PD 疾病进展过程中具有重要作用,相关的抗氧化药物研发正在积极开展中。

通过对 α S 研究领域的突现关键词进行分析发现, α S 研究前沿和未来研究趋势将围绕在 PD 生物标志物研究、自噬等机制研究、神经保护治疗、小鼠模型等方面。由于 PD 症状与其他运动失调疾病相似,而诊断主要依赖病史和临床症状,因此较易发生误诊。运用生物学标志物对 PD 临床前期进行早期诊断可以准确地与其他疾病相鉴别,提高 PD 诊断的准确性,从而能够尽早开始神经保护治疗^[35]。PD 生物标志物主要分为生物化学标志物、影像标志物和临床标志物三大类。目前临床用于疾病诊断最为广泛的辅助检查手段是生物化学标志物检测,检测样本包括体液(如脑脊液、血液、尿液、唾液等)和组织,其中血液和脑脊液生物标志物的研究较为成熟^[36-37]。在脑脊液生物标志物研究中, α S 和 A β 42 受到诸多关注,多项研究表明, α S、 α S 寡聚体、磷酸化 α S 以及 A β 42 可以作为 PD 脑脊液生物标志物,诊

断 PD、预测 PD 患者认知能力的下降^[38-41]。自噬是细胞通过溶酶体降解内源性底物的重要过程,对细胞自我更新和内环境稳态的维持起重要作用,它既是细胞的一种自我保护机制,同时也被认为是与凋亡、坏死并列的一种细胞程序性死亡机制。对于 PD 而言,自噬可以清除错误折叠的蛋白质,减少蛋白质在神经元内的聚集,能够有效预防 PD 的发生。而另一方面,自噬过度活跃会引起自噬应激,可能会引起神经细胞的死亡,从而导致 PD 的发生^[42-43]。 α S 和自噬有着紧密的关联, α S 的过表达能够抑制自噬,促进 PD 中许多不同的病理现象,包括异常蛋白的累积、线粒体功能障碍、活性氧水平的增加以及细胞凋亡的加速^[44]。家族性 PD 相关分子,如突变型 α S A53T 和 A30P,以及 DJ-1、PINK1、LRRK2 均参与了自噬过程^[45-46]。在 PD 的治疗方面,目前常用的治疗方法是多巴胺能药物替代治疗,主要用于改善 PD 患者的运动症状。该疗法在早期可使运动障碍的症状明显改善,长期使用会引起多种并发症。近年来,随着人们对 PD 认识的全面和深入,治疗手段也更为多样,以保护多巴胺能神经元为目标的神经营养治疗成为近年来研究的焦点。目前的研究表明,抗氧化剂(维生素、辅酶 Q10)、B 型单胺氧化酶抑制剂、多巴胺受体激动剂、神经营养因子、锻炼等可能有神经保护作用,但在临床实践中应用这些治疗仍需要进一步的研究^[47-50]。“小鼠模型”在近年来也有着较高的突现性。由于 PD 病因的复杂性,建立合适的 PD 鼠模型对于寻找发病机制以及开发药物有着重要的意义。目前常用的 PD 鼠模型有:神经毒素模型(6-羟基多巴胺模型、MPTP 模型、鱼藤酮模型等)、转基因模型(α S 转基因模型、Parkin 转基因模型、PINK1 转基因模型、LRRK2 转基因模型等)、基因敲除模型(DJ-1 基因敲除模型、TG2 基因敲除模型、Parkin 基因敲除模型等)。

参 考 文 献

[1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xi'an, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 595-597.

[2] Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease—the gut-brain axis and environmental factors[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(11): 625-636.

[3] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies[J]. *Nature*, 1997, 388(6645): 839-840.

[4] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17013.

[5] Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal[J]. *J Neurosci*, 1988, 8(8): 2804-2815.

[6] Cabin DE, Shimazu K, Murphy D, et al. Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(20): 8797-8807.

[7] Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. *Science*, 2003, 302(5646): 819-822.

[8] Wong YC, Krainc D. α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2017, 23(2): 1-13.

[9] Chen C. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(s1): 5303-5310.

[10] Chen C. Science mapping: a systematic review of the literature[J]. *Journal of Data and Information Science*, 2017, 2(2): 1-40.

[11] Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al. alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(11): 6469-6473.

[12] Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(4): 879-884.

[13] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease[J]. *Science*, 1997, 276(5321): 2045-2047.

[14] Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease[J]. *Nat Genet*, 1998, 18(2): 106-108.

[15] Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(2): 164-173.

[16] Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders[J]. *Science*, 2000, 287(5456): 1265-1269.

[17] Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease[J]. *Science*, 2003, 302(5646): 841.

[18] Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism[J]. *Nature*, 1998, 392(6676): 605-608.

[19] Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.

- [20] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2006, 368(9533): 387–403.
- [21] Crews L, Tsigelny I, Hashimoto M, et al. Role of synucleins in Alzheimer's disease[J]. *Neurotox Res*, 2009, 16(3): 306–317.
- [22] Clinton LK, Blurton-Jones M, Myczek K, et al. Synergistic interactions between A β , tau, and α -synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(21): 7281–7289.
- [23] Giasson BI, Forman MS, Higuchi M, et al. Initiation and synergistic fibrillization of tau and α -synuclein[J]. *Science*, 2003, 300(5619): 636–640.
- [24] Geddes JW. α -Synuclein: a potent inducer of tau pathology[J]. *Exp Neurol*, 2005, 192(2): 244–250.
- [25] Webb JL, Ravikumar B, Atkins J, et al. α -Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(27): 25009–25013.
- [26] Hébert SS, Horr  K, Nicola  L, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/ β -secretase expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(17): 6415–6420.
- [27] Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology[J]. *Clinical Autonomic Research*, 1998, 8(6): 359–362.
- [28] Bussell R Jr, Eliezer D. Residual structure and dynamics in Parkinson's disease-associated mutants of α -synuclein[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(49): 45996–46003.
- [29] Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?[J]. *J Neurochem*, 2006, 97(6): 1634–1658.
- [30] Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, et al. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra[J]. *J Neurochem*, 1997, 69(3): 1196–1203.
- [31] Owen AD, Schapira AH, Jenner P, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 786: 217–223.
- [32] Schapira AH, Gu M, Taanman JW, et al. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 1998, 44(3S1): S89–98.
- [33] Perry VH. Innate inflammation in Parkinson's disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(9): a009373.
- [34] Segura-Aguilar J, Paris I, Mu oz P, et al. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2014, 129(6): 898–915.
- [35] Waragai M, Sekiyama K, Fujita M, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2013, 7(1): 71–83.
- [36] Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(3): 131–140.
- [37] Foulds PG, Diggle P, Mitchell JD, et al. A longitudinal study on α -synuclein in blood plasma as a biomarker for Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2540.
- [38] Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2010, 75(20): 1766–1772.
- [39] Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid β 1–42 predicts cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2010, 75(12): 1055–1061.
- [40] Parnetti L, Farotti L, Eusebi P, et al. Differential role of CSF α -synuclein species, tau, and A β 42 in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 53.
- [41] Alves G, Lange J, Blennow K, et al. CSF A β 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, 82(20): 1784–1790.
- [42] Harris H, Rubinshtein DC. Control of autophagy as a therapy for neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 8(2): 108–117.
- [43] Martinez-Vicente M. Autophagy in neurodegenerative diseases: from pathogenic dysfunction to therapeutic modulation[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 115–126.
- [44] Winslow AR, Rubinshtein DC. The Parkinson disease protein α -synuclein inhibits autophagy[J]. *Autophagy*, 2011, 7(4): 429–431.
- [45] Vives-Bauza C, de Vries RL, Tocilescu M, et al. PINK1/Parkin direct mitochondria to autophagy[J]. *Autophagy*, 2010, 6(2): 315–316.
- [46] Thomas KJ, McCoy MK, Blackinton J, et al. DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(1): 40–50.
- [47] Sharma SK, El Refaey H, Ebadi M. Complex-1 activity and 18F-DOPA uptake in genetically engineered mouse model of Parkinson's disease and the neuroprotective role of coenzyme Q10[J]. *Brain Res Bull*, 2006, 70(1): 22–32.
- [48] Bonuccelli U, Del Dotto P, Rascol O. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(S4): S44–53.
- [49] Earhart GM, Falvo MJ. Parkinson disease and exercise[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(2): 833–848.
- [50] Kong P, Zhang B, Lei P, et al. Neuroprotection of MAO-B inhibitor and dopamine agonist in Parkinson disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 431–439.

(责任编辑:唐秋姗)