

## 散发型帕金森综合征的遗传学研究进展

杨 彭 莫颖敏

广西医学科学院 广西壮族自治区人民医院, 广西 南宁 530021

通信作者: 莫颖敏

**【摘要】** 帕金森综合征包括继发性帕金森综合征、帕金森叠加综合征和遗传变性帕金森综合征,是目前临床尚无法完全根治的神经系统疾病,因此,临床针对此类疾病开展多种形式的研究以期能够为帕金森患者提供理想的治疗和康复效果。虽然帕金森病因复杂,目前临床仍无法完全根治,但帕金森综合征与帕金森病不同,其病因明确,尤其是血管性帕金森综合征被证实具有一定的遗传学且多为散发型。随着临床遗传学的不断发展和进步,针对散发型帕金森综合征的遗传学研究得到广泛的关注和重视,且为临床相关治疗研究提供了重要的参考依据。本研究对散发型帕金森综合征的遗传学相关研究进行综述,以期能够为临床提供相关参考依据。

**【关键词】** 帕金森综合征;帕金森叠加综合征;帕金森病;散发型;遗传学;基因表现;发病机制

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 06-0763-05

**基金项目:** 广西卫计委自筹课题(编号:Z20210691)

### Advances in genetic research of sporadic Parkinson's syndrome

YANG Peng, MO Yingmin

Guangxi Academy of Medical Sciences/Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China

Corresponding author: MO Yingmin

**【Abstract】** Parkinson's syndrome includes secondary Parkinson's syndrome, Parkinson's superposition syndrome and genetic degenerative Parkinson's syndrome. It is a neurological disease that cannot be completely cured in clinic. Therefore, various forms of clinical research are carried out for this kind of disease in order to provide ideal treatment and rehabilitation effects for Parkinson's patients. Although the current clinical Parkinson's disease can not be completely cured and the etiology is complex, Parkinson's syndrome is different from Parkinson's disease. Its etiology is clear, especially vascular Parkinson's syndrome has been proved to have certain genetics and most of them are sporadic. With the continuous development and progress of clinical genetics, genetic research on sporadic Parkinson's disease has received extensive attention and attention, and provides an important reference for clinical treatment research. This study reviews the genetics related research of sporadic Parkinson's syndrome, in order to provide relevant reference basis for clinical practice.

**【Key words】** Parkinson's syndrome; Parkinson's superposition syndrome; Parkinson's disease; Sporadic; Genetics; Gene expression

帕金森综合征是包含帕金森病在内的一类慢性进行性为主的神经系统疾病,其中帕金森综合征病因明确,可发生在任何年龄段,而帕金森病则病因不明确,在5%~10%的家族性或散发性PD患者中发现致病突变<sup>[1]</sup>。5%~10%的PD患者遵循常染色体显

性或常染色体隐性的经典孟德尔遗传模式<sup>[2]</sup>。目前临床认为此类患者系受各类致病因素影响导致患者脑黑质中细胞变性、死亡导致无法合成足够水平的多巴胺,引起肌肉僵硬、运动迟缓以及静止时震颤等症状,此外,部分患者还存在情绪低落、抑郁表现<sup>[3-4]</sup>。

DOI: 10.12083/SYSJ.220169

本文引用信息: 杨彭, 莫颖敏. 散发型帕金森综合征的遗传学研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(6): 763 - 767. DOI: 10.12083/SYSJ.220169

**Reference information:** YANG Peng, MO Yingmin. Advances in genetic research of sporadic Parkinson's syndrome[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(6): 763 - 767. DOI: 10.12083/SYSJ.220169

目前临床上帕金森综合征患者仍以散发为主,但相关研究证实帕金森综合征存在一定的遗传因素,这为帕金森综合征的临床诊断提供了重要的评价依据<sup>[5]</sup>。为进一步探讨散发型帕金森综合征的遗传学研究现状,本研究特开展此次综述。

## 1 帕金森综合征的致病因素、机制、分类、临床表现

帕金森综合征属于神经系统继发性疾病,致病因素多种多样,可继发于颅内病变,如脑外伤、脑出血、脑梗死、脑炎、脑肿瘤等,也可继发于各类药物治疗。这些疾病破坏患者正常脑组织的结构和功能,导致多巴胺的合成减少或多巴胺的受体系统破坏,产生一系列神经功能障碍<sup>[6-7]</sup>。目前临床可根据发病病因的不同,将帕金森综合征分为继发性帕金森综合征、帕金森叠加综合征和遗传变性帕金森综合征,此外还包括多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)、额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration, FTLD)等非典型类型<sup>[8-9]</sup>,尤其是后几种病变在后期除常见帕金森的静止性震颤、少动、僵直、位置反射障碍等症状外,其疾病进展程度和临床表现也存在区别,如严重的平衡障碍、眼球活动障碍、认知功能严重受损、吞咽困难等。

## 2 散发型帕金森综合征的遗传学研究

### 2.1 散发型帕金森综合征的遗传学研究现状

对于帕金森综合征的遗传学研究在国内外临床上获得广泛的关注和开展,目前多认为引起散发型帕金森综合征的致病基因主要为常染色体显性和隐性遗传,其参与基因可以是单个,也可以表现为多个,尤其是与机体多巴胺有关的蛋白质编码基因,如 $\alpha$ -突触核蛋白(synuclein- $\alpha$ /alpha-synuclein,  $\alpha$ -Syn)、parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶(parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PRKN)、富亮氨酸重复激酶 2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、帕金森病蛋白 ATP13A2 (TPase Cation Transporting 13A2, ATP13A2A)、帕金森疾病 16 基因(Parkinson 16 gene, PARK16)、微管相关蛋白 tau (microtubule-associated protein tau, MAPT)、骨髓基质细胞抗原 1 (bone marrow stromal cell antigen 1, BST1),还有囊泡分拣蛋白 35 (vacuolar protein sorting-35, VPS35)、葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GBA)、热休克蛋白家族成员 C13 基因(DNAJ heat shock protein family member C13, DNAJC13)、9 号

染色体开放阅读框 72 (chromosome 9 open reading frame 72, C9orf72)、脊髓小脑共济失调 3 型 (spinocerebellar ataxia type 3, SCA3) 或脊髓小脑共济失调 17 型 (spinocerebellar ataxia type 17, SCA17) 的突变等<sup>[8-10]</sup>。上述基因突变在不同人种之间存在一定的分布差异,但突变后均能够借助各类病理途径,如氧化应激、线粒体损伤等方式导致多巴胺水平降低,影响多巴胺的正常功能表达,从而致病。目前以全基因组关联分析和全外显子测序分析技术为代表的基因检测方法获得广泛的应用,但前者存在一定的不足,尤其是所检测出的基因变异虽然常见,但能够引起疾病的效应较低,因此,其用于临床致病的预测价值仍值得商榷。后者则将检测对象集中在编码区的变异,因此能够发现外显子编码功能区的变异,但后者的研究目前主要集中在欧美地区,且检测对象多具有明确的家族史<sup>[11-13]</sup>。

### 2.2 散发型帕金森综合征与 SNCA

1997 年首次在 1 个意大利人的亲属和 3 个无关系的希腊家庭中发现 SNCA 的 PD 致病突变以来<sup>[14]</sup>, 目前认为 SNCA 基因编码中的  $\alpha$ -Syn 作用是抑制酪氨酸羟化酶活性,从而阻止酪氨酸转变为左旋多巴,因此,在帕金森综合征患者中会存在大量的  $\alpha$ -Syn 沉积,必然减少体内多巴胺水平。 $\alpha$ -Syn 在大脑中高度表达,主要定位于神经元的突触前终末。最初发现 SNCA 三联体与发病年龄较早、进展较快和记忆障碍有关,认为脑脊液中总  $\alpha$ -Syn 的浓度可以区分帕金森病患者和健康对照组,随着研究深入发现,PD 和 PD 痴呆患者的总  $\alpha$ -Syn 水平相似,认为重要的混杂变量是样本采集期间的溶血,血液或脑脊液的污染会导致  $\alpha$ -Syn 总水平增加<sup>[15]</sup>。根据异常  $\alpha$ -Syn 聚集的形式和位置可以观察到不同帕金森病患者不同的临床特征<sup>[16]</sup>。CORRADO 等<sup>[17]</sup>在对 426 例意大利帕金森病患者的研究中发现,存在于 SNCA 基因翻译起始点上游的 Rep-1 (D4S3481 微卫星) 的 263bp 等位基因变异,与非携带者相比,携带该变异的患者出现幻觉和痴呆的风险增加。夏静<sup>[18]</sup>在研究中利用 STROOP 色词测试 (stroop colour word test, SCWT) 量表对帕金森患者进行评估并利用 SNaPShot 方法进行 SNCA rs356221 的基因分型,结果发现,SNCA rs356221 携带者组较 SNCArs356221 野生型组在卡片识别上耗时更多,而且 SNCA rs356221 携带者组的干扰指数要比 SNCA rs356221 野生型组显著增高,由此可见,SNCArs356221 单核苷酸多态性会影响帕金森病患者认知能力以及造成执行效果较差。张照婷等<sup>[19]</sup>在进行  $\alpha$ -Syn 基因多态性与汉族帕

金森病患者病情进展相关性的研究中证实,SNCA 基因 rs11931074 位点多态性与帕金森病强直症状进展相关,rs11931074 变异(GT+TT)携带者的日常生活能力下降程度更为明显。HARMS 等<sup>[20]</sup>研究证实, $\alpha$ -Syn 可以通过激活小胶质细胞触发炎症和氧化应激。目前认为 $\alpha$ -Syn 有许多重叠功能,SHARMA 等<sup>[21]</sup>在脂多糖诱导的帕金森病模型中发现,姜黄素通过抑制氧化应激生成、补充谷胱甘肽水平和防止胶质相关炎症反应提供神经保护作用,并抑制 $\alpha$ -Syn 聚集。WONG 等<sup>[16]</sup>提出, $\alpha$ -Syn 通过突触小泡功能、溶酶体功能、线粒体功能和炎症多种途径参与帕金森的致病过程。最近的研究<sup>[22-23]</sup>证实,SNCA 致病变种或细胞内 $\alpha$ -Syn 浓度的增加会扰乱蛋白酶体功能并加剧氧化应激,加速形成具有神经毒性的异常聚集体。因此, $\alpha$ -Syn 聚集的生物学途径已成为帕金森病发生的分子过程的中心假说。

**2.3 散发型帕金森综合征与 PTEN 诱导激酶 1** PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase, PINK1) 的正常生理功能是抑制线粒体释放细胞色素 C 减少基底神经元凋亡以及降低氧化还原反应对神经元的损伤,因此,当该基因发生突变则会造成线粒体呼吸链衰竭、氧化应激和细胞凋亡,最终引起线粒体自噬。KITADA 等<sup>[24]</sup>最初报道常染色体隐性遗传的早发性帕金森病与 PRKN/PINK1 基因突变有关,最近报道 PINK1 突变中认知障碍的比率较高<sup>[25]</sup>,PINK1 突变的频率在 1%~9%,不同种族人群之间存在差异<sup>[26]</sup>。PINK1 在丝氨酸残基(pS65-Ub)处磷酸化泛素,可以反映 PINK1 的活性,HOU 等<sup>[27]</sup>证实帕金森病患者 SPD、DLB 和正常老年对照组脑组织中 pS65-Ub 水平升高。PINK1/PRKN 突变体缺乏 pS65-Ub 信号,从而导致线粒体功能缺失,WATZLAWIK 等<sup>[28]</sup>实验证实,敏感的酶联免疫吸附试验检测到的 pS65-Ub 信号在 PINK1 纯合子突变携带者的患者血浆中显著低于杂合子突变和非携带者的对照组,但血液中 pS65-Ub 水平是否可作为疾病的诊断或预后标记物,还需要进一步的研究证实。DAGDA 等<sup>[29]</sup>证实增加 PINK1 的表达诱导 SH-SY5Y 细胞突起生长和多巴胺能神经元的树突长度。虽然双等位基因 PRKN 突变会导致显性疾病,但杂合突变是否容易引发疾病风险尚没有定论<sup>[30]</sup>。而 PINK1 的产物——PTEN 诱导的激酶 1 是一种线粒体相关的激酶,可能在动物模型中具有抗炎作用<sup>[31]</sup>。周怡言等<sup>[32]</sup>开展了一项采用 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA)作用于肾上腺嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PC12)细胞

建立帕金森病模型并转染 miR-221 模拟物或抑制剂来调节 miR-221 表达的研究,结果发现,miR-221 在 6-OHDA 诱导的 PC12 细胞中表达降低,上调 miR-221 可靶向 PTEN 介导 PI3K/AKT 信号通路,有效预防帕金森症状的发生。BORSICHE 等<sup>[33]</sup>研究发现,与 SPD 患者相比,PRKN 和 PINK1 双等位基因突变携带者和受影响杂合子患者血清 CCF-mtDNA 水平及血清 IL6 水平更高,这可能是由于 PRKN/PINK1 相关 PD 的有丝分裂吞噬功能受损。LARSEN 等<sup>[34]</sup>研究认为,受 PINK-1/Parkin 通路功能障碍的影响,缺陷线粒体在细胞内积累,并导致在氧化应激过程中,由于活性氧物种——氧化蛋白通过线粒体小泡(mitochondrial-derived vesicles, MDV)从线粒体运输到溶酶体,最终导致细胞凋亡、缺陷的囊泡运输和缺陷/错误折叠的蛋白质的合成,从而出现临床症状。

**2.4 散发型帕金森综合征与富亮氨酸重复激酶 2 (LRRK2)** 富含亮氨酸的重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 是一个具有支架、GTP 酶和激酶结构域的大蛋白,LRRK2 被证实是临床引起帕金森病明确的致病因素,在北非柏柏尔人和阿什肯纳兹犹太人(AJ)人群中特别常见。该突变导致常染色体显性 PD,携带者的表型是晚发的帕金森病特征,对左旋多巴反应良好<sup>[35]</sup>。G2019S(密码子 2019 的甘氨酸替换丝氨酸)和 R1441C/G 是两个最常见的 LRRK2 突变<sup>[36]</sup>。在 G2019S 变异的携带者中,80 岁时患帕金森病的风险估计为 25%~74%<sup>[37]</sup>。LRRK2 磷酸化的一个显著位置在丝氨酸 935 (serine 935 phosphorylation, pS935),G2019S 变异的携带者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中 pS935 LRRK2 水平会明显降低,而体外激酶活性显著升高<sup>[38-39]</sup>,pS935 LRRK2 可能为帕金森病的生物标记物。环境因素(如吸烟、非类固醇消炎药)和遗传修饰物均被认为是解释 G2019S 不完全外显的因素<sup>[40]</sup>。WHIFFIN 等<sup>[41]</sup>证实 LRRK2 中的杂合 pLoF 变体降低了 LRRK2 蛋白水平,但这些与任何特定表型或疾病状态均没有强烈相关性。帕金森病多基因风险评估改变了 LRRK2-帕金森病的外显性,并已经确定了一个显著的个体基因座来改变外显性(在 CORO1C 基因内)<sup>[42]</sup>。SHU 等<sup>[43]</sup>荟萃分析认为,帕金森病的风险因特定的 LRRK2 变体 A419V、G2019S、R1441C/G/H、G2385R、R1628P 与 PD 风险增加有关,而 R1398H 与风险降低有关。LRRK2 能编码一种多功能蛋白,并催化核心为激酶和 GTPase 活性,参与各种细胞过程,包括细胞骨架维持、囊泡运

输、线粒体功能、自噬、溶酶体降解和炎症反应<sup>[44]</sup>。FELL 等<sup>[45]</sup>研究证实,MLi-2 在体外纯化 LRRK2 激酶分析(IC<sub>50</sub>=0.76 nmol/L)、监测 LRRK2 pSer935 LRRK2 脱磷酸化的细胞分析(IC<sub>50</sub>=1.4 nmol/L)和放射配体竞争结合分析(IC<sub>50</sub>=3.4 nmol/L)中表现出非凡的效力,其可导致激酶活性增加 2~3 倍,被认为是导致 PD 发生的潜在分子机制。BERWICK 等<sup>[46]</sup>研究证实,LRRK2 既有激酶结构域又有 GTP 酶结构域,其生理作用包括自噬、线粒体功能和微管稳定。LEBOVITZ 等<sup>[47]</sup>的动物模型显示了 LRRK2 抑制的非靶向效应,当小鼠 LRRK2 基因敲除显著增加了肿瘤的起始和大小,表明 LRRK2 基因(帕金森综合征的关键基因)的缺失促进了肺肿瘤的发生,从而推断激酶抑制剂有神经保护作用<sup>[48]</sup>。JENNINGS 等<sup>[49]</sup>报道了 DNL151 及 BIIB122 等帕金森病的小分子激酶抑制剂可能减慢帕金森病的疾病进展,为帕金森病的神经变性领域带来了希望。

### 3 总结与展望

散发型帕金森综合征作为影响人类健康的重要疾病,不仅影响患者自身的身心健康和生理健康水平,而且也加重了患者的家庭经济负担以及社会负担,因此,临床对帕金森综合征的相关研究获得广泛的关注和重视。随着临床诊疗技术的不断发展,临床治疗帕金森综合征的效果不断得到提高,尤其针对帕金森综合征存在一定的遗传特点,促使散发型帕金森综合征遗传学成为研究热点,尤其是各类基因突变点的不断发现和证实,使得临床对散发型帕金森综合征的预测、诊断、治疗等多个环节均不断突破,进一步提高了临床对散发型帕金森综合征的综合诊疗价值。考虑到散发型帕金森综合征存在一定的地区和人种差异,应积极重视和不断推广在国内相关遗传学研究的广度和深度,必然能够为更多的患者提供更为全面、准确的医疗服务。

### 4 参考文献

[1] CHU Y T, TAI C H, LIN C H, et al. Updates on the Genetics of Parkinson's Disease: Clinical Implications and Future Treatment [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2021, 30(3): 83-93. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031518.

[2] 刘静静, 李素萍, 王青. 帕金森综合征患者 CD14 mRNA 与 TLR4 mRNA 的表达及意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(15): 1339-1343. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.15.017.

[3] QIAN Y, YANG X, XU S, et al. Gut metagenomics-derived genes as potential biomarkers of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2020, 143(8): 2474-2489. DOI: 10.1093/brain/awaa201.

[4] LESAGE S, BRICE A. Parkinson's disease: from monogenic

forms to genetic susceptibility factors [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(R1): R48-R59. DOI: 10.1093/hmg/ddp012.

[5] PEREZ-PARDO P, DODIYA H B, ENGEN P A, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: A translational study from men to mice [J]. *Gut*, 2019, 68(5): 829-843. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316844.

[6] ABELIOVICH A, HEFTI F, SEVIGNY J. Gene Therapy for Parkinson's Disease Associated with GBA1 Mutations [J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(s2): S183-S188. DOI: 10.3233/JPD-212739.

[7] 闵喆, 薛峥, 连立飞. 药源性帕金森综合征临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(18): 1609-1616. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.18.018.

[8] LU C S, LAI S C, WU R M, et al. PLA2G6 mutations in PARK14-linked young-onset parkinsonism and sporadic Parkinson's disease [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B(2): 183-191. DOI: 10.1002/ajmg.b.32012.

[9] 李红娟, 郭洁洁, 王琳琳. 浙江省温岭地区帕金森病患者 DJ-1 基因 g.168\_185del 的多态性研究[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(1): 50-51, 69. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2021.01.023.

[10] 亚拉盖, 梁琨, 锡林塔娜, 等. ABCA1 基因多态性 R219K 与帕金森症和阿尔兹海默症发病率的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(9): 1733-1736, 1744. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.028.

[11] 宋秋霞, 刘燕, 郭森, 等. 帕金森病患者 SEPT14 基因多态性与临床症状的关系分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(11): 688-693. DOI: 1006-351X(2021)11-0688-06.

[12] 姜黎梅, 王英, 郭小锋. PARK7, miR-331-5p 及抗氧化酶水平与帕金森痴呆精神行为症状的相关性[J]. *贵州医药*, 2021, 45(9): 1360-1363. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2021.09.005.

[13] 范成成, 蔡卫卫, 孙虹, 等. PLA2G6 基因突变致青年帕金森病的临床特征(附 1 例报告)[J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(5): 338-342. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2021.05.006.

[14] POLYMERPOULOS M H, LAVEDAN C, LEROY E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease [J]. *Science*, 1997, 276(5312): 2045-2047. DOI: 10.1126/science.276.5321.2045.

[15] NARKIEWICZ J, GIACHIN G, LEGNAME G. In vitro aggregation assays for the characterization of alpha-synuclein prion-like properties [J]. *Prion*, 2014, 8(1): 19-32. DOI: 10.4161/pri.28125.

[16] WONG Y C, KRAINC D. alpha-synuclein toxicity in neurodegeneration: Mechanism and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2017, 23(2): 1-13. DOI: 10.1038/nm.4269.

[17] CORRADO L, DE MARCHI F, TUNESI S, et al. The Length of SNCA Rep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 213. DOI: 10.3389/fneur.2018.00213.

[18] 夏静. 单核苷酸多态性 SNCA rs356221 对帕金森病认知功能的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(3): 300-304. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.017.

[19] 张照婷, 陈皆春, 华平, 等. alpha-突触核蛋白基因多态性与汉族帕金森病患者病情进展的相关性研究[J]. *中国临床神经科学*, 2020, 28(1): 21-26. DOI: 1008-0678(2020)01-0021-06.

[20] HARMS A S, THOME A D, YAN Z, et al. Peripheral monocyte entry is required for alpha-Synuclein induced inflammation and Neurodegeneration in a model of Parkinson disease [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 179-187. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.11.010.

[21] SHARMA N, NEHRU B. Curcumin affords neuroprotection and inhibits alpha-synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2): 349-360. DOI: 10.1007/s10787-017-0402-8.

[22] PERRINO G, WILSON C, SANTORELLI M, et al. Quantitative Characterization of alpha-Synuclein Aggregation in Living Cells through Automated Microfluidics Feedback Control [J]. *Cell*

- Rep, 2019, 27(3):916.e5–927.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.081.
- [23] BARKOVITS K, KRUSE N, LINDEN A, et al. Blood Contamination in CSF and Its Impact on Quantitative Analysis of Alpha-Synuclein[J]. *Cells*, 2020, 9(2):370. DOI: 10.3390/cells9020370.
- [24] 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. DOI: 10.1038/33416.
- [25] PIREDDA R, DESMARAI P, MASELLIS M, et al. Cognitive and psychiatric symptoms in genetically determined Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(2): 229–234. DOI: 10.1111/ene.14115.
- [26] KLEIN C, WESTENBERGER A. Genetics of Parkinson's disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(1): a008888. DOI: 10.1101/cshperspect.a008888.
- [27] HOU X, FIESEL F C, DOMINIKA T, et al. Age-and disease-dependent increase of the mitophagy marker phospho-ubiquitin in normal aging and Lewy body disease [J]. *Autophagy*, 2018, 14(8): 1404–1418. DOI: 10.1080/15548627.2018.1461294.
- [28] WATZLAWIK J O, HOU X, FRICOVA D, et al. Sensitive ELISA-based detection method for the mitophagy marker p-S65-Ub in human cells, autopsy brain, and blood samples [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2613–2628. DOI: 10.1080/15548627.2020.1834712.
- [29] DAGDA R K, PIEN I, WANG R, et al. Beyond the mitochondrion: cytosolic PINK1 remodels dendrites through Protein Kinase A [J]. *J Neurochem*, 2014, 128(6): 864–877. DOI: 10.1111/jnc.12494.
- [30] YU E, RUDAKOU U, KROHN L, et al. Analysis of heterozygous PRKN variants and copy number variations in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 36(1): 178–187. DOI: 10.1002/mds.28299.
- [31] SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation [J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 258–262. DOI: 10.1038/s41586-018-0448-9.
- [32] 周怡言, 曾宪峰, 刘鑫鑫. miR-221 靶向 PTEN 介导 PI3K/AKT 信号通路调节细胞自噬参与帕金森病的机制研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(7): 411–417. DOI: 10.1006/351X(2021)07-0411-07.
- [33] BORSCHKE M, KNIG I R, DELCAMBRE S, et al. Mitochondrial damage-associated inflammation highlights biomarkers in PRKN/PINK1 parkinsonism [J]. *Brain*, 2020, 143: 3041–3051. DOI: 10.1093/brain/awaa246.
- [34] LARSEN S B, HANSS Z, KRÜGER R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373: 21–37. DOI: 10.1007/s00441-017-2768-8.
- [35] WU Y R, CHANG K H, CHANG W T, et al. Genetic variants of LRRK2 in Taiwanese Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82001. DOI: 10.1371/journal.pone.0082001.
- [36] ALESSI D R, SAMMLER E. LRRK2 kinase in Parkinson's disease [J]. *Science*, 2018, 360(6384): 36–37. DOI: 10.1126/science.aar5683.
- [37] LEE A J, WANG Y, ALCALAY R N, et al. Penetrance estimate of LRRK2 p.G2019S Mutation in Individuals of Non-Ashkenazi Jewish Ancestry [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(10): 1432–1438. DOI: 10.1002/mds.27059.
- [38] SHALINI P, LANZ T A, DONAL G, et al. An Assessment of LRRK2 Serine 935 Phosphorylation in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells in Idiopathic Parkinson's Disease and G2019S LRRK2 Cohorts [J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(2): 623–629. DOI: 10.3233/JPD-191786.
- [39] MELACHROINO K, KANG M S, LIONG C, et al. Elevated In Vitro Kinase Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Leucine-Rich Repeat Kinase 2 G2019S Carriers: A Novel Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-Based Method [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(11): 2095–2100. DOI: 10.1002/mds.28175.
- [40] LÜTH T, KONIG I R, GRÜNEWALD A, et al. Age at Onset of LRRK2 p.Gly2019Ser Is Related to Environmental and Lifestyle Factors [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(10): 1854–1858. DOI: 10.1002/mds.28238.
- [41] WHIFFIN N, ARMEAN I M, KLEINMAN A, et al. The effect of LRRK2 loss-of-function variants in humans [J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 1–9. DOI: 10.1038/s41591-020-0893-5.
- [42] LAI D, ALIPANAHI B, FONTANILLAS P, et al. Genomewide Association Studies of LRRK2 Modifiers of Parkinson's Disease [J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(1): 76–88. DOI: 10.1002/ana.26094.
- [43] SHU L, ZHANG Y, SUN Q, et al. Comprehensive Analysis of Population Differences in LRRK2 Variant Distribution in Parkinson's Disease [J]. *Aging Neurosci*, 2019, 11: 13. DOI: 10.3389/agn.2019.00013.
- [44] JEONG G R, LEE B D. Pathological functions of LRRK2 in Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2020, 9: 2565. DOI: 10.3390/cells9122565.
- [45] FELL M J, MIRESCU C, BASU K, et al. MLI-2, a Potent, Selective, and Centrally Active Compound for Exploring the Therapeutic Potential and Safety of LRRK2 Kinase Inhibition [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2015, 355: 397–409. DOI: 10.1124/jpet.115.227587.
- [46] BERWICK D C, HEATON G R, AZEGGAGH S, et al. LRRK2 Biology from structure to dysfunction: Research progresses, but the themes remain the same [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14: 49. DOI: 10.1186/s13024-019-0344-2.
- [47] LEBOVITZ C, WRETHAM N, OSOOLY M, et al. Loss of Parkinson's susceptibility gene LRRK2 promotes carcinogen-induced lung tumorigenesis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 2097. DOI: 10.1038/s41598-021-81639-0.
- [48] HOWLETT E H, JENSEN N, BELMONTE F, et al. LRRK2 G2019S-induced mitochondrial DNA damage is LRRK2 kinase dependent and inhibition restores mtDNA integrity in Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: 4340–4351. DOI: 10.1093/hmg/ddx320.
- [49] JENNINGS D, WETERING DE ROOIJ J, VISSERS M, et al. LRRK2 Inhibition by BIIB122/ DNL151 in Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Healthy Volunteer and Phase 1B [C] // Proceedings of the XXVI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Prague: Czech Republic, 2021: 54.