

帕金森病肌张力障碍的诊疗研究新进展

高 含 张黎明

哈尔滨医科大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者:张黎明

【摘要】 肌张力障碍(dystonia)是一种综合征,其特征是不自觉的持续肌肉收缩,导致扭转运动和异常姿势。肌张力障碍可能存在于许多神经退行性、遗传性、毒性和代谢性疾病中,其中帕金森病和非典型帕金森病中最为常见。帕金森病是一种常见的中老年神经系统变性疾病,其发病机制与诊疗手段仍在进一步的研究中,本文总结了近年来关于帕金森病肌强直的相关研究新进展。

【关键词】 帕金森病;肌张力障碍;发病机制;诊疗;研究新进展

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)08-1001-05

New progress in diagnosis and treatment of dystonia in Parkinson's disease

GAO Han, ZHANG Liming

The First Affiliated Hospital of Harbin University, Harbin 150001, China

Corresponding author: ZHANG Liming

【Abstract】 Dystonia is a syndrome characterized by involuntary continuous muscle contraction, leading to torsional movements and abnormal postures. Dystonia may exist in many neurodegenerative, hereditary, toxic and metabolic diseases, among which Parkinson's disease and atypical Parkinson's disease are the most common. Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease in the middle-aged and elderly, and its pathogenesis, diagnosis and treatment are still being further studied. This paper summarizes the new research progress on rigidity in Parkinson's disease in recent years.

【Key words】 Parkinson's disease; Dystonia; Pathogenesis; Diagnosis and treatment; New progress in research

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种发病率仅次于阿尔兹海默病的神经系统变性疾病,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。肌强直(rigidity)作为PD的主要症状,表现为促动肌和拮抗肌肌张力均增高,在关节被动屈伸运动时,增高的肌张力始终一致,呈齿轮样改变,是临床诊断的一个组成部分。既往PD患者的肌张力障碍的诊断依赖临床医生对患者的主观检测,基于通过临床量表的半定量评分系统,如统一帕金森评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)^[1]。然而,量表的测量存在一定的主观性,即使是具有专业知识的神经科医生在诊断的

准确性方面也可能犯高达 20% 的错误^[2]。因此,明确帕金森病肌张力障碍的发病机制及诊疗手段,能够更好的做到对帕金森病患者的早诊断、早治疗,从而提高患者的生活质量。

1 PD肌张力障碍的病因及发病机制

1.1 RANTES-Th17 通路 研究表明PD的发病机制与神经炎症、线粒体功能障碍、兴奋性毒性、氧化应激等具有一定的相关性^[3]。最近CHANDRA等^[4]研究发现T细胞(Tregs)浸润到大脑受伤部位会导致1甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl 4-phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)中的多巴胺

DOI: 10.12083/SYSJ.220570

本文引用信息:高含,张黎明.帕金森病肌张力障碍的诊疗研究新进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(8):1001-1005. DOI:10.12083/SYSJ.220570

Reference information: Gao Han, Zhang Liming. New progress in diagnosis and treatment of dystonia in Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(8): 1001-1005. DOI: 10.12083/SYSJ.220570

(dopamine, DA)神经元和纹状体 DA 逐渐丧失-中毒小鼠。REYNOLDS 等^[5]实验证明 Th17 细胞会加剧黑质纹状体病理,并且调节性 T 细胞抑制 Th17 对 DA 细胞死亡的影响。同时还强调并非所有类型的 CD4+T 细胞都具有加速或抵抗帕金森病大脑黑质中 DA 细胞丢失的作用。而 DUTTA 等^[6]研究结果表明,黑质中丰富的 Th17 细胞增强了 MPTP 诱导的黑质 DA 神经元死亡和纹状体中的 DA 缺陷。在 PD 患者的血清中也观察到受激活、正常 T 细胞表达和分泌的调节 (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES) 和 IL-17 (Th17 特异性细胞因子) 之间的正相关。以上实验结果突出 RANTES-Th17 通路在 PD 病理学中的重要性。

1.2 黑质和苍白球中的铁沉积 王正阳等^[7]通过磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 对不同组织间磁敏感性的差异产生图像对比,半定量显示脑内铁沉积的分布分析得出发现早期和中晚期 PD 患者的黑质和苍白球中的铁含量与 Hoehn-Yahr 分级评分呈正相关。这能清晰的提示黑质和苍白球中的铁沉积是 PD 肌张力障碍的一个重要因素。

1.3 小脑 研究发现小脑与基底节之间并非是两个独立的解剖结构,从而小脑在影响肌张力障碍方面也受到了很多关注。DIJKSTRA 等^[8]发现小脑通过丘脑向纹状体进行双突触投射,并可能影响参与节的反射通路。从而表明基底神经节和小脑之间相互作用可能是导致 PD 的重要原因。尽管有关肌张力的发病机制有很多报道,但目前仍尚未明确,需要进一步继续探索研究。

2 PD 肌张力障碍的临床表现

2.1 头面部肌张力障碍 眼睑痉挛是局灶性肌张力障碍,其特征是眼轮匝肌痉挛性收缩导致的慢性、间歇性或持续性、不自主的眼睑闭合。目前,肉毒杆菌毒素被认为是缓解眼睑痉挛的一线治疗方法^[9]。眼睑痉挛通常表现为眼睑闭合的强烈痉挛,但也可能出现过度眨眼和眼睑张开障碍,通常与眼睑闭合痉挛相结合,重点是眼睑痉挛的症状:强有力的闭眼痉挛、眨眼和眼睑张开障碍^[10]。据报道,PD 中眼睑痉挛的发生率 0.90% ~ 3.26%,很少发生在疾病之前,且对左旋多巴敏感^[11]。

2.2 颈部肌张力障碍 (前丘) 头下垂 (dropped head syndrome, DHS) 是一种以站立或坐着时颈部严重弯曲为特征的疾病,尽管只有轻微的胸部或腰部

弯曲^[12]。肌张力障碍或肌肉僵硬是帕金森综合征相关 DHS 病的主要基础^[13]。DHS 倾向于比帕金森病患者更早地出现在 MSA 之中且主要是涉及长丘肌和其他颈部深屈肌的颈部肌张力障碍——一种被称为不相称的前丘的疾病^[14]。

2.3 躯干肌张力障碍 比萨综合征是其常见的表现形式,其典型临床特征是躯干向一侧弯曲至少 10°,伴有轻微的向后旋转,姿势障碍类似于比萨斜塔。比萨综合征的发病机制与多种因素有关,包括感觉输入 (视觉、本体感觉和前庭)、皮质感觉运动整合、基底神经节和躯干肌肉^[15]。TINAZZI 等^[16]指出比萨综合征的症状可分为急性、亚慢性和慢性,大多数患者为慢性比萨综合征。

2.4 肢体肌张力障碍 纹状体手或足是其常见的肢体肌张力障碍形式。纹状体足是指大脚趾伸展、其他脚趾弯曲的一种足部异常姿势,而纹状体手最初表现只是轻微的屈曲畸形,在疾病的晚期,可能发生半脱位和固定挛缩^[17]。

尽管 PD 的肌张力障碍临床表现较明显,但与多系统萎缩、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性 & 路易体痴呆有很多重叠之处,因此临床上对 PD 的肌张力障碍诊断不能仅仅依靠其临床表现,更需追求一种客观方式。

3 PD 肌强直的测定

3.1 量表主观对肌张力的评定 UPDRS 最初是在 1980 年代开发的^[18]。量表共包括 6 个部分,其中 UPDRS 的运动检查部分提供了 PD 功能的有用测量方法以及六个临床残疾领域的严重程度测量方法^[18-19]。2008 年运动障碍协会 (movement disorders society, MDS) 发布了新的统一帕金森病评定量表 (movement disorders society-movement disorders society, MDS-UPDRS) 作为 PD 的官方基准量表。MDS-UPDRS 保留了四部分的 UPDRS 结构,也对部分进行了修改,以提供一个整合 PD 的非运动要素的部分: (1) 日常生活的非运动体验; (2) 日常生活的运动体验; (3) 运动检查; (4) 运动并发症。所有项目都有 5 个相应选项,统一为 0=正常, 1=轻微, 2=轻度, 3=中度和 4=严重^[19]。目前临床上 MDS-UPDRS 量表对 PD 的评估已经成了最广泛体验。尽管量表可以诊断以及评判 PD 的严重程度,但因其评估依赖临床医生存在主观影响因素,故临床上帕金森肌张力的量化测量成为了近年来的研究热点。

3.2 肌电图客观对肌张力测定 肌电图 (electromyography)

gram, EMG) 通常是研究 PD 患者肌肉生理学的首选方法,研究发现,无论是在休息时还是在伸展或是随后的放松期间,PD 患者的肌肉组织都比健康对照组具有更高的 EMG 活动^[20]。2016 年 BEATTIE 等^[21]选取 8 名对照受试者,6 名主要肌张力障碍受试者和 7 名主要痉挛性受试者在父母知情同意和受试者同意的情况下入选。研究人员在临床上确认受试者患有以痉挛性为主或以强直性强直为主的高张力症,在皮肤上应用 8 个表面肌电传感器,每条腿上 4 块肌肉(股直肌、小腿内侧肌腱、胫前肌和腓肠肌/比目鱼肌)。肌电图以每通道 1 080 Hz 的采样率记录,带通滤波器设置为 40~500 Hz 有研究对颈部肌张力患者选取双侧胸锁乳突肌、头肌、上斜方肌、肩胛提肌肌腹走行位置正中作为电极片附着点,进行肌电图测试,显示肌电图在 8~14 Hz 自功缺少波峰^[22]。虽然在诊断 PD 肌张力障碍方面,肌电图的测量较量表更为客观、准确,但因于患者是一项有创操作,患者配合度较低,故对于肌张力的量化研究仍在继续。

3.3 无创客观肌张力量化的发展 随着研究的进展 SHAPIRO 等^[23]提出通过使用手腕上电子测角仪来评估患者的肌张力,患者被要求直视前方,尽量减少运动和说话。然后,当实验者以正弦、垂直的方式施加力时,手被动地弯曲和伸展。通过使用视觉节拍器以 0.75 Hz 的设定频率传递固定位移来控制速度,该节拍器对实验者可见,但对患者不可见。自动化电机对掌指关节、腕关节、肘关节、膝关节和躯干进行了研究,进一步探索自动化的前景。然而,这些器械依赖于笨重的台式机构,通常需要将四肢固定在大型马达上,从而引起患者的不情愿和恐惧。

为改善机器笨重等引起患者不适,2019 年 PERERA 等^[24]提出一种用于量化帕金森症肌强直的手掌磨损装置,手指套被设计成标准化作用于掌指关节枢轴力的距离,我们的结果可以通过简单缩放很容易地转换成扭矩。笔者的手掌磨损式仪器包含一个微型马达,齿轮输出驱动手指,仪器的底部作为支撑面,并系在手掌上。这导致关节活动受到最小限度的限制。但该装置是测量掌指关节的肌张力,这是易患骨和关节疾病(关节炎、痛风等)的地方。这些共病的出现可能会降低仪器对更广泛的帕金森人群的适用性。

2020 年 RAIANO 等^[25]专注于可穿戴和便携式机电设备,可用于持续监测不同状态的肌张力变化的一种用于家庭评估帕金森症僵硬的手腕可穿戴设备 PDMeter,为了让使用者在日常生活活动中能够自由

移动手腕,实现了一种基于嵌入式称重传感器感知到的相互作用力的透明控制器。允许在完成相关日常运动任务期间保持手腕运动,这是手腕和前臂舒适移动的关键因素,以便在家中监测所有运动,从而可以测得长时程肌张力的变化,排除顺时以及固定位置下导致测得肌张力的误差。

尽管量化肌张力的仪器不断优化,但仍存在测量不便以及患者的配合度不高等问题,因此我们仍需要不断优化 PD 患者客观肌张力障碍的评估,从而做到早诊断、早治疗,延长病程,改善患者的生活质量。

4 PD 肌张力障碍的治疗

4.1 药物治疗 左旋多巴制剂是治疗 PD 最基本、最有效的药物。多巴丝肼是目前临床上应用最多的左旋多巴制剂之一,为左旋多巴与外周脱羧酶抑制剂苄丝肼根据 4:1 比例所合成的复合药物,以减少左旋多巴在外周代谢引起的不良反应,但其长期使用会引起运动波动和运动障碍^[26-27]。因此普拉克索这类非麦角胺多巴胺激动剂被人们所发现,这类药物对多巴胺受体具有较高的亲和力,且半衰期比较长,可减少或推迟运动并发症的发生^[27]。故临床上左旋多巴制剂与普拉克索联合用药已是临床医生对初诊为 PD 患者的普遍选择。

但药物治疗效果有限,且一些患者可出现异动症以及开关现象、寂寞现象等不良反应。

4.2 外科治疗 研究表明,丘脑切开术治疗,可以改善患者的 UPDRS-III 的评分,在 MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ 等^[28]研究发现,在一个半球进行聚焦超声丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)切开术后对患者进行随访,MDS-UPDRS III 评分从基线到 12 个月的变化为 11.6 分(95% CI, 9.9 到 13.3),由此可见,手术可以改善 PD 患者的运动症状。但发现手术治疗虽可改善运动症状,但会引起其他的神经并发症。

为改善这一症状,研究认为 STN 的深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)是改善帕金森运动症状的一种常用方式,可有效减少药物的使用,同时可减轻左旋多巴引起的运动障碍^[28-29]。HACKER 等^[30]选取 30 名早期 PD 患者(Hoehn & Yahr II, 年龄 50~75 岁,用药时间 6 个月至 4 a,无运动障碍或其他运动波动)按 1:1 随机分配为双侧丘脑底核深部脑刺激加最佳药物治疗组和双侧丘脑底核深部脑刺激加单独药物治疗组,对其每 6 个月评估一次,持续 2 a,结果表明,早期应用 DBS 患者减少了对 PD 药物的需

求,同时为患者提供了比标准药物治疗更长期的益处。目前临床应用DBS改善PD患者运动障碍的静止性震颤已得到了认可,但有关DBS改善PD患者的肌强直还需进一步研究。

4.3 其他疗法 ZHU等^[31]通过对41例患者进行为期12周的太极拳运动随访观察得出,太极拳与普通的锻炼相比更能改善患者的运动症状。ZARUCCHI等^[32]提出正骨手法能有效改善PD躯干肌张力的比萨综合征。张敏等^[33]通过仅给予PD患者渐进性抗阻训练和给予患者加用腰阳穴、脊中、百会、悬枢、风府等穴位针灸发现针灸联合渐进性抗阻训练临床效果更加明显,有助于改善患者肌张力的变化。还有临床研究表明,某些中药对PD肌张力的改善同样有效^[34-41]。

PD的肌张力障碍是导致患者生活质量下降以及晚期PD的重要因素之一,因此,对于肌张力障碍的发病机制以及病理生理还需进一步研究^[42-50]。且在临床工作中,对于PD患者的早期识别也是改善患者预后以及生活质量的重要因素,因此临床上需要一种无创客观的对PD患者肌强直的检查方式从而对患者做到早诊治、早治疗,从而提高患者的生活质量。

5 参考文献

- [1] PATRICK S K, DENINGTON A A, GAUTHIER M J, et al. Quantification of the UPDRS Rigidity Scale [J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2001, 9 (1) : 31-41. DOI: 10.1109/7333.918274.
- [2] DI BIASE L, SUMMA S, TOSI J, et al. Quantitative Analysis of Bradykinesia and Rigidity in Parkinson's Disease [J]. Front Neurol, 2018, 6(9):121. DOI:10.3389/fneur.2018.00121.
- [3] BREEN D P, HALLIDAY G M, LANG A E. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? [J]. Mov Disord, 2019, 34:307-316. DOI:10.1002/mds.27556.
- [4] CHANDRA G, RANGASAMY S B, ROY A, et al. Neutralization of RANTES and Eotaxin Prevents the Loss of Dopaminergic Neurons in a Mouse Model of Parkinson Disease [J]. J Biol Chem, 2016, 291(29):67-81. DOI:10.1074/jbc.M116.714824.
- [5] REYNOLDS A D, STONE D K, HUTTER J A, et al. Regulatory T cells attenuate Th17 cell-mediated nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a model of Parkinson's disease [J]. J Immunol, 2010, 184(5):61-71. DOI:10.4049/jimmunol.0901852.
- [6] DUTTA D, KUNDU M, MONDAL S et al. RANTES-induced invasion of Th17 cells into substantia nigra potentiates dopaminergic cell loss in MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. Neurobiol Dis, 2019, 13(2) : 45-75. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104575.
- [7] 王正阳,刘颖,沈丽华.帕金森病影像学生物标志物的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(14) : 1271-1276. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.14.017
- [8] DIJKSTRA A A, VOOM P, BERENDSE HW, et al. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2014, 29: 1244-1251. DOI:10.1002/mds.25952.
- [9] DUARTE G S, RODRIGUES F B, MARQUES R E, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 11 (11) : CD004900. DOI: 10.1002/14651858.CD004900.
- [10] GRANDAS F, TRABA A, PEREZ-SANCHEZ J R, et al. Pretarsal blepharospasm: Clinical and electromyographic characteristics [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131 (7) : 1678-1685. DOI:10.1016/j.clinph.2020.03.016.
- [11] RANA AQ, KABIR A, DOGU O, et al. Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor [J]. Eur Neurol, 2012, 68(5):18-21. DOI:10.1159/000341621.
- [12] SAITO R, TADA M, TOYOSHIMA Y, et al. Loss of Motor Neurons Innervating Cervical Muscles in Patients With Multiple System Atrophy and Dropped Head [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2018, 77(4):317-324. DOI:10.1093/jnen/nly007.
- [13] JANKOVIC J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities [J]. Mov Disord, 2010, 25(5) : 527e8. DOI:10.1002/mds.23139.
- [14] SAVICA R, KUMAR N, AHLKOG J E, et al. Parkinsonism and dropped head: dystonia, myopathy or both? [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(1) : 30-34. DOI:10.1016/j.parkreldis.2011.08.006.
- [15] BARONE P, SANTANGELO G, AMBONI M, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(10):63-74. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30173-9.
- [16] TINAZZI M, FASANO A, GERON C, et al. Pisa syndrome in Parkinson disease: An observational multicenter Italian study [J]. Neurology, 2015, 85(20) : 69-79. DOI:10.1212/WNL.0000000000002122.
- [17] WIJEMANNE S, JANKOVIC J. Hand, foot, and spine deformities in parkinsonian disorders [J]. J Neural Transm (Vienna), 2019, 126(3) : 253-264. DOI:10.1007/s00702-019-01986-1.
- [18] RAMAKER C, MARINUS J, STIGGELBOUT A M, et al. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2002, 17(5) : 867-876. DOI:10.1002/mds.10248.
- [19] GOETZ C G, FAHN S, MARTINEZ-MARTIN P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) : Process, format, and clinimetric testing plan [J]. Mov Disord, 2007, 22(1):41-7. DOI:10.1002/mds.21198.
- [20] LEVIN J, KRAFCHYK S, VALKOVIC P, et al. Objective measurement of muscle rigidity in Parkinsonian patients treated with subthalamic stimulation [J]. Mov Disord, 2009, 24(1) : 57-63. DOI:10.1002/mds.22291.
- [21] BEATTIE C, GORMLEY M, WERVEY R, et al. An electromyographic protocol that distinguishes spasticity from dystonia [J]. Pediatr Rehabil Med, 2016, 9(2) : 125-32. DOI: 10.3233/PRM-160373.
- [22] MCCLELLAND V M, CVETKOVIC Z, LIN J P, et al. Abnormal patterns of corticomuscular and intermuscular coherence in childhood dystonia [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(4):967-977. DOI:10.1016/j.clinph.2020.01.012.
- [23] SHAPIRO M B, VAILLANCOURT D E, STURMAN M M, et al. Effects of STN DBS on rigidity in Parkinson's disease [J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2007, 15:173-181. DOI: 10.1109/TNSRE.2007.896997.
- [24] PERERA T, LEE W L, JONES M, et al. A palm-worn device to quantify rigidity in Parkinson's disease [J]. Neurosci Methods, 2019, 31(7):113-120. DOI:10.1016/j.jneumeth.2019.02.006.
- [25] RAIANO L, DI PINO G, DI BIASE L, et al. PDMeter: A

- Wrist Wearable Device for an at-Home Assessment of the Parkinson's Disease Rigidity [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28(6): 1325–1333. DOI: 10.1109/TNSRE.2020.2987020.
- [26] BEATTIE C, GORMLEY M, WERVEY R, et al. An electromyographic protocol that distinguishes spasticity from dystonia [J]. *Pediatr Rehabil Med*, 2016, 9(2): 125–132. DOI: 10.3233/PRM-160373.
- [27] PANDEY S, SRIVANITCHAPOOM P. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, pathophysiology, and medical management [J]. *Ann India Acad Neurol*, 2017, 20(3): 190–198. DOI: 10.4103/aian.AIAN_239_17.
- [28] MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ R, MÁÑEZ-MIRÓ J U, RODRÍGUEZ-ROJAS R, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26): 2501–2513. DOI: 10.1056/NEJMoa.2016311.
- [29] 王小军, 彭慧渊. 帕金森病运动障碍与脑小血管病的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(5): 628–632. DOI: 10.12083/SYSJ.220429.
- [30] HACKER M L, TURCHAN M, HEUSINKVELD L E, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes [J]. *Neurology*, 2020, 95(4): e393–e401. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009946.
- [31] ZHU M, ZHANG Y, PAN J, et al. Effect of simplified Tai Chi exercise on relieving symptoms of patients with mild to moderate Parkinson's disease [J]. *Sports Med Phys Fitness*, 2020, 60(2): 282–288. DOI: 10.23736/S0022-4707.19.10104-1.
- [32] ZARUCCHI A, VISMARA L, FRAZZITTA G, et al. Efficacy of Osteopathic Manipulative Treatment on postural control in Parkinsonian patients with Pisa syndrome: A pilot randomized placebo-controlled trial [J]. *NeuroRehabilitation*, 2020, 46(4): 529–537. DOI: 10.3233/NRE-203068.
- [33] 张敏, 白睿, 李沛珊, 等. 平衡功能康复训练改善帕金森病患者步态障碍的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(9): 781–786. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.15.007.
- [34] ZHANG H, YAO L, ZHENG Z, et al. The Role of Non-Coding RNAs in the Pathogenesis of Parkinson's Disease: Recent Advancement [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7): 811. DOI: 10.3390/ph15070811.
- [35] ZHAO Y, ZHANG K, PAN H, et al. Genetic Analysis of Six Transmembrane Protein Family Genes in Parkinson's Disease in a Large Chinese Cohort [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 889057. DOI: 10.3389/fnagi.2022.889057.
- [36] BOLLIRI C, FONTANA A, CEREDA E, et al. Gut Microbiota in Monozygotic Twins Discordant for Parkinson's Disease [J]. *Ann Neurol*, 2022 Jul 19. DOI: 10.1002/ana.26454.
- [37] TIWARI P C, CHAUDHARY M J, PAL R, et al. Effects of mangiferin and its combination with nNOS inhibitor 7-nitro-indazole (7-NI) in 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesioned Parkinson's disease rats [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022 Jul 19. DOI: 10.1111/fcp.12817
- [38] LI D, HUANG L T, ZHANG C P, et al. Insights Into the Role of Platelet-Derived Growth Factors: Implications for Parkinson's Disease Pathogenesis and Treatment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 890509. DOI: 10.3389/fnagi.2022.890509.
- [39] PARK Y, LIAO J, HOANG Q Q. Roc, the G-domain of the Parkinson's disease-associated protein LRRK2 [J]. *Trends Biochem Sci*, 2022, 12: S0968-0004(22)00163-3. DOI: 10.1016/j.tibs.2022.06.009.
- [40] BERG A, BECH S, AASLY J, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Results from the Faroese Parkinson's disease cohort [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 785: 136789. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136789.
- [41] NWABUFO C K, AIGBOGUN O P. Diagnostic and therapeutic agents that target alpha-synuclein in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2022, 13: 1–25. DOI: 10.1007/s00415-022-11267-9.
- [42] FAN H X, SHENG S, ZHANG F. New hope for Parkinson's disease treatment: Targeting gut microbiota [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022 Jul 13. DOI: 10.1111/ens.13916.
- [43] GATE D. New Perspectives on Immune Involvement in Parkinson's Disease Pathogenesis [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022 Jul 7. DOI: 10.3233/JPD-223240.
- [44] SZANDRUK-BENDER M, WIATRAC B, SZELĄG A. The Risk of Developing Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13): 3704. DOI: 10.3390/jcm11133704.
- [45] MILANOWSKI L M, HOU X, BREDEBERG J M, et al. Gly284Val Variant in Parkinson's Disease Pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7086. DOI: 10.3390/ijms23137086.
- [46] MUKHERJEE S, SAKUNTHALA A, GADHE L, et al. Liquid-liquid Phase Separation of α -Synuclein: A New Mechanistic Insight for α -Synuclein Aggregation Associated with Parkinson's Disease Pathogenesis [J]. *J Mol Biol*, 2022, 3: 167713. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167713.
- [47] ROY A, BANERJEE R, CHOUDHURY S, et al. Novel inflammasome and oxidative modulators in Parkinson's disease: A prospective study [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 786: 136768. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136768.
- [48] CHEN L, NAGARAJA C, DANIELS S, et al. Synaptic location is a determinant of the detrimental effects of α -synuclein pathology to glutamatergic transmission in the basolateral amygdala [J]. *Elife*, 2022, 11: e78055. DOI: 10.7554/eLife.78055.
- [49] ROY R, PAUL R, BHATTACHARYYA P, et al. Assessment of Mitochondrial Complex II and III Activity in Brain Sections: A Histochemical Technique [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2497: 73–81. DOI: 10.1007/978-1-0716-2309-1_4.
- [50] YANG X X, YANG R, ZHANG F. Role of Nrf2 in Parkinson's Disease: Toward New Perspectives [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 919233. DOI: 10.3389/fphar.2022.919233.