

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.033>

帕金森病发病的相关遗传机制

陈春霖, 李婷, 刘霁莹 综述 张雪梅 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科, 哈尔滨 150081)

[摘要] 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第2种最常见的神经退行性疾病, 具有不同的病因和广泛的临床特征。PD发病很大一部分与遗传因素有关, 自1997年首次发现导致PD的SNCA基因突变以来, 许多与PD发病有关的基因已被报道。此外, 年龄、环境、糖尿病等多种因素也参与了PD发病。本文总结了参与典型家族性PD的7个基因(SNCA、LRRK2、VPS35、PRKN、PINK1、DJ-1和GBA), 阐述其遗传学、神经病理学和导致PD发生、发展的相关机制。

[关键词] 帕金森病; 发病机制; 遗传机制

Genetic mechanisms related to the pathogenesis of Parkinson's disease

CHEN Chunlin, LI Ting, LIU Jiying, ZHANG Xuemei

(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, with different etiology and a wide range of clinical features. A large part of the incidence of PD is related to genetic factors. Since 1997, for the first time SNCA gene mutation found to cause Parkinson's disease, many genes related to the pathogenesis of PD have been reported in the literature. In addition, age, environment, diabetes, and many factors are also involved in the pathogenesis of PD. In this review, we summary seven genes (SNCA, LRRK2, VPS35, PRKN, PINK1, DJ-1, and GBA) involved in typical familial PD, explain its genetics, neuropathology and related mechanisms leading to the occurrence and development of PD.

Keywords Parkinson's disease; pathogenesis; genetic mechanisms

帕金森病(Parkinson's disease, PD)于1817年由医师James Parkinson首次描述, 目前PD已成为患病率仅次于阿尔茨海默病的神经系统退行性疾病。PD在普通人群的患病率为0.3%, 平均发病

年龄为60岁, 男性患病率约为女性的1.4倍^[1-2]。据2016年全球疾病负担、伤害和危险因素研究^[1]调查显示: 在神经系统疾病中, PD的患病率、残疾率和病死率增长最快。在2016年, PD患者

收稿日期 (Date of reception): 2021-07-14

通信作者 (Corresponding author): 张雪梅, Email: drxuemeizhang@hrbmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年基金 (002000013)。This work was supported by the Academician Yu Weihang Outstanding Youth Fund of Harbin Medical University, China (002000013).

数由1990年的250万例增加至610万例,并导致了320万病例伤残和21万余病例死亡(分别是1990年的2.5倍和2.6倍)^[1]。到2040年,PD病例的数量预计将增长到1 200万例以上^[3]。

目前PD不能治愈,只能对症治疗,缓解病情进展,现有的药物包括左旋多巴(L-3,4-dihydroxyphenyl-lalanine, L-DOPA)、多巴胺受体(dopamine receptor, DR)激动剂、单胺氧化酶B(monoamine oxidase type B, MAO-B)抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制剂和抗胆碱能药等^[4-6]。外科治疗包括传统的深部脑刺激,以及近年来发展的创伤更小的伽玛刀放射外科和磁共振引导聚焦超声^[2]。此外,细胞治疗也有了很大的进展,有研究^[7]通过细胞基因重编程将胶质细胞转化为能够产生和释放多巴胺(dopamine, DA)的DA能神经元,成为从根源解决DA能神经元丢失的潜在革命性方法。

1 发病机制

PD发生的主要原因为黑质致密区(substantia nigra pars compacta, SNc)的DA能神经元发生坏死而数量减少。存活神经元细胞质中具有特征性的病理标志路易小体(Lewy body),主要由 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)构成。当黑质-纹状体通路DA递质减少70%~80%时,胆碱能系统功能相对亢进,PD患者出现肌强直、运动迟缓等运动症状^[8]。DA也在黑质-纹状体通路之外扮演重要角色,故而出现认知功能障碍、行为情感异常等非运动症状。黑质-纹状体病变的原因尚未完全明了,5%~10%的PD患者具有家族史,绝大多数患者为散发性^[9-10]。除遗传因素外,环境因素、神经系统老化、神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、自噬、泛素-蛋白酶功能障碍、钙稳态失衡或这些因素的组合,都被认为与PD的发病有关^[2]。有流行病学研究^[11]表明糖尿病也是PD的独立危险因素。

1.1 遗传因素

自20世纪90年代发现 α -Syn以来,许多与PD相关的基因已被报道,影响力从微弱到中等包括使人对PD易感的普通遗传风险因素、罕见的高度外显单基因,以及足以导致疾病的孟德尔形式基因突变。截至2019年,SNCA、LRRK2、VPS35、PRKN、PINK1、DJ-1和GBA这7种罕见高度外显单基因改变均被证实与典型的家族性PD有关,90个基因位点的突变与散发性PD有关(这90个位点的变

异可以解释16%~36%的PD可遗传风险)^[12-13],其余基因突变缺乏复制与功能验证。许多PD相关基因参与了共同的生物学途径,其相互作用增加了PD发生、发展的风险。

1.1.1 SNCA (PARK1/PARK4)

SNCA是最早被发现的PD遗传基因,属于常染色体显性遗传基因,见于1%~2%的家族性PD和0.2%的散发性PD,与早发性PD有关^[12,14]。SNCA基因编码的 α -Syn(140个氨基酸)是一种无序的、缺乏稳定三维结构的蛋白质^[15],存在于大多数神经末梢突触前。目前认为 α -Syn参与调节神经递质在成人脑中的稳态和释放,特别是选择性易患PD的DA能神经元^[16]。已知 α -Syn杂合倍增(二倍体或三倍体)和6个错义突变(A30P、A53E、A53T、E46K、G51D和H50Q,其中A53T最常见)是致病的^[15]。 α -Syn倍增突变增强其聚集倾向,折叠形成具有多个 α -Syn分子的结构,如二聚体、三聚体、四聚体和较大的低聚体,以及包涵体大小的聚集体(即Lewy body)。异常构象的 α -Syn不能溶解,在神经元内进行性积聚,可以负面影响各种关键的细胞生理过程,包括线粒体功能、内质网应激、蛋白质折叠、蛋白质降解、轴突运输和突触前功能,导致细胞功能障碍、死亡及DA释放减少^[15]。 α -Syn错义突变的致病机制尚未统一,每一种突变形式的 α -Syn功能改变和聚集特性不同,且不总是造成负面结果,所致的PD在临床表型、病理特征和发病年龄上有差异性^[15],猜测可能通过另一种方式发挥细胞毒性作用,需要进一步研究证实

1.1.2 LRRK2 (PARK8)

LRRK2基因突变是常染色体显性遗传性PD的最常见原因,见于5%的家族性病例和1%的散发性病例,导致晚发性PD^[9,17]。LRRK2编码一种名为dardarin的蛋白质(2 527个氨基酸),包含6个功能性结构域,其中2个具有已知的酶活性:MAPKKK结构域(激酶活性)、ROC/COR结构域(GTPase活性)^[18]。LRRK2突变以激酶结构域的G2019S突变最为常见^[17]。LRRK2在囊泡运输、线粒体分裂、自噬和溶酶体稳态中起调节作用,这些作用可能是通过磷酸化Rab蛋白来实现的^[14,18-19]。LRRK2突变致其激酶结构域过度激活,底物蛋白持续磷酸化,导致上述细胞功能改变,产生毒性损伤细胞^[18]。所有病例的神经病理均表现为黑质DA能神经元丢失,但组织病理特征各不相同。大量Lewy body在G2019S突变病例中可见,而在其他LRRK2突变病例中很少或没有^[12]。临床研究^[20]表明:降低LRRK2活性或表达具有神经保护作用,许多

LRRK2拮抗剂正在被开发为潜在的治疗药物。

1.1.3 VPS35 (PARK17)

2011年利用外显子组测序发现的VPS35基因突变被认为是常染色体显性遗传性PD的新病因。迄今为止, D620N突变是唯一被确认的致病突变, 仅占有家族性病例的0.1%~1.0%, 患者较早发病, 平均发病年龄为50岁^[12,21]。VPS35是retromer复合体的重要原件之一。Retromer复合体选择识别特异性蛋白质, 指导其从核内体逆向运输至细胞膜或反面高尔基网, 并促进跨膜蛋白的循环。VPS35突变诱导PD神经变性的机制尚不清楚, 可能通过下面3种途径^[21-23]: 1)VPS35突变的细胞中核内体被错误定位到细胞核周围, 这一结果已经在患者组织样本中得到证实。2)功能障碍的retromer复合体错误地将二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)和Wntless(Wls)靶向溶酶体。DMT1是亚铁的内源性转运体之一, DMT1缺陷导致细胞内铁沉积, 而铁与PD和其他神经退行性疾病的病理有关。Wls作为信号分子在Wnt信号通路发挥重要传递信息作用, Wls降解阻断了可以保护神经元的Wnt/ β -catenin信号通路, 从而导致DA能神经元易损性增加。3)功能障碍的retromer复合体也与 α -Syn的聚集有关。组织蛋白酶D是一种降解 α -Syn的溶酶体蛋白酶, 需retromer复合体参与其运输发挥作用, 当retromer复合体功能受损时, 组织蛋白酶D不能到达溶酶体, 导致 α -Syn聚积。

1.1.4 PRKN/Parkin (PARK2)

PRKN基因突变导致常染色体隐性遗传性PD, 占典型早发性PD(≤ 40 岁)的近50%, 最为常见^[12]。PRKN基因编码的Parkin蛋白是一种E3-泛素连接酶、泛素化错误折叠和受损的蛋白质, 启动蛋白酶依赖的降解或自噬, 从而防止神经元凋亡。Kuroda等^[24]证明Parkin可以调节增殖细胞中线粒体DNA的转录和复制。Rothfuss等^[25]证明Parkin保护线粒体DNA免受氧化损伤, 并刺激其修复, 参与维持线粒体稳态。到目前为止, 已发现100多个Parkin突变, 包括点突变、移码、外显子缺失或倍增的重排, 其中几乎有一半是无义突变^[26]。Parkin突变主要通过降低其酶活性, 使异常蛋白质沉积, 其次通过使线粒体功能障碍, 增加细胞毒性, 最终将DA能神经元引向变性的结局^[27]。

1.1.5 PINK1 (PARK6)

PINK1是常染色体隐性早发性PD中第2常见的基因, 占家族性PD的1%~2%, 也是散发性PD的罕见原因^[9,12]。PINK1基因编码的PTEN-诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase 1)是一种高度保守

的、广泛表达的线粒体激酶, 被认为可以保护神经元免受应激诱导的线粒体功能障碍的影响^[12]。当应激发生时, PINK1和Parkin协同识别和修饰受损的线粒体, 促其在溶酶体降解, 从而介导线粒体质量控制。当这一过程受限, 受损线粒体持续产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 导致细胞应激受损^[14]。PINK1突变导致线粒体功能障碍和凋亡, 细胞对应激的敏感性增强, 从而参与PD的发病。

1.1.6 DJ-1(PARK7)

DJ-1基因突变导致早发性PD, 在早发性PD中所占比例不到1%^[9,12], 是仅次于PRKN和PINK1的第3常见的常染色体隐性遗传基因。DJ-1基因编码的DJ-1蛋白具有多种功能, 包括转录调控、抗氧化应激、分子伴侣、蛋白酶和线粒体调节^[28]。DJ-1含有3个半胱氨酸残基, 分别位于46、53和106位(Cys-46、Cys-53、Cys-106), 当氧化应激发生时, Cys-106优先氧化, 保护线粒体免受伤害, 抑制细胞凋亡^[29]。此外, DJ-1还可以协同Parkin和PINK1发挥细胞保护作用^[30]。Shendelman等^[31]发现DJ-1抑制 α -Syn聚集, 该研究发现2个致功能缺失的DJ-1突变: 1个突变导致几个外显子的缺失, 阻止DJ-1合成; 高度保守残基(Leu166Pro)的点突变降低了DJ-1稳定性, 并通过泛素-蛋白酶系统促进其自身降解, 显著降低DJ-1的水平^[9]。

PINK1、PRKN和DJ-1虽然编码不同酶活性的蛋白质, 但是它们通过线粒体质量控制, 共同提供神经保护作用。充分了解这3种酶的结构和功能也将为PD带来新的治疗可能。

1.1.7 GBA

GBA是已知的PD最重要的危险因素, 至少占有所有PD病例的5%^[32]。GBA基因编码溶酶体酶葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GCase), 催化分解葡萄糖脑苷脂(glucosylceramide, Glc Cer)为葡萄糖和神经酰胺。目前已经报道了300多个GBA致病突变, 突变类型多种多样^[32]。GBA突变导致GCase活性和蛋白表达水平下降, 自噬溶酶体途径抑制, 使 α -Syn沉积。且GCase功能缺失时, 累积的Glc Cer可稳定可溶性 α -Syn低聚体, 进一步促进 α -Syn聚集^[32-33]。同时, 在PD疾病状态下, 正常的GCase功能被高水平 α -Syn抑制, 产生恶性循环^[33]。故而GBA突变参与 α -Syn的病理改变, 但其确切机制仍待进一步研究。

1.2 环境因素

环境因素参与PD的假说起源于20世纪80年代, 在吸毒者自制的致幻剂中含有神经毒素1-

甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP), 这些患者表现出PD症状。MPTP主要导致黑质纹状体DA通路的损伤, 引起纹状体和黑质中DA的严重丢失^[34]。MPTP被MAO-B代谢为MPP+后选择性作用于DA能神经元, 不仅抑制线粒体氧化呼吸链复合物I, 减少ATP生成, 而且使受损线粒体合成ROS增多, 参与细胞结构的破坏^[2,35]。此外, 具有类MPTP化学结构的杀虫剂如百草枯和鱼藤酮^[34], 一些工业溶剂如三氯乙烯^[36], 以及重金属(铁、锰)^[37], 也被认为可以破坏线粒体稳态从而诱导DA能神经元死亡。此外, 在一项大型队列研究中, Jo等^[38]确定了NO₂暴露与PD发生风险的相关性, 指出空气污染物与PD发生、发展的关联, 提倡公共卫生的重要性。

1.3 神经系统老化

普通人群的PD患病率为0.3%, 60岁以上人群患病率为1%, 80岁以上人群患病率为3%^[2,39], 提示神经系统老化可能通过某种机制参与PD发生、发展。正常衰老时, 黑质DA能神经元不但在数量上进行性减少, 并由于细胞衰老导致功能降低使细胞质中 α -Syn聚集。然而只有当DA能神经元缺失40%~50%时^[8], 才会出现症状, 生理性丢失量不足以导致PD发生, 故神经系统老化只是促进PD的因素。

1.4 糖尿病

Santiago等^[40]证实胰岛素抵抗相关的病理生理机制在PD及糖尿病的发生、恶化中起着重要作用。线粒体功能障碍、内质网应激、泛素-蛋白酶和自噬-溶酶体系统的清除和炎症在这2种疾病的病因和/或进展中都发挥了作用。De Pablo-Fernandez等^[41]提出较长的糖尿病病程可能增加糖尿病患者的PD患病风险。Rhee等^[42]基于韩国全国人群的队列研究表明: PD的风险不仅在糖尿病患者中显著增加, 而且在空腹血糖受损患者中也显著增加。然而, 在之前的流行病学研究^[11]中, 关于PD和糖尿病之间的关系存在着相互矛盾的结果, 还需要对PD与糖尿病的关系进行更详细的机制研究, 确定预防PD的有效方法。

1.5 多因素作用

在大多数人群中, 单基因PD所占比例不到10%, 绝大多数取决于基因之间以及基因与环境因素之间复杂的相互作用, 基因突变可能是易感因素或疾病修饰因子。有趣的是, 在被认为是危险因素和/或与遗传性PD有关的基因中, 有几个在线粒

体功能、氧化应激及泛素-蛋白酶功能方面相互作用, 这说明PD发生、发展并非某单一因素所致, 而是多因素参与、通过多种机制共同作用的结果。

2 结语

本文从遗传因素、年龄因素、神经系统老化、糖尿病及多因素作用5个方面阐述了PD的发病机制。PD发病机制复杂, 不同基因突变和环境因素引起的病理改变可能在某一个细胞途径交叉相遇, 产生同样的结局, 共同作用导致PD发生、发展, 这说明PD并非为单一因素所致疾病, 而是多因素通过多种细胞途径导致DA能神经元功能受损, 最终走向PD的结局。目前PD在临床治疗方面存在一定的难度, 明确发病机制在PD中所起的作用和影响有助于研究更加有效的治疗方案。基于上述机制研究开发的靶向药物为未来治愈PD提供了重要方向及希望。

参考文献

1. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 939-953.
2. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, et al. Parkinson's disease: from bench to bedside[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(7/8): 543-559.
3. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, et al. The emerging evidence of the Parkinson pandemic[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(s1): S3-S8.
4. McDonald C, Gordon G, Hand A, et al. 200 years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson?[J]. *Age Ageing*, 2018, 47(2): 209-214.
5. Millan MJ. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D₂/D₃ receptor agonist and α 2-adrenoceptor antagonist, priribedil, in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(2): 229-273.
6. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(1): 4-18.
7. Rivetti di Val Cervo P, Romanov RA, Spigolon G, et al. Induction of functional dopamine neurons from human astrocytes in vitro and mouse astrocytes in a Parkinson's disease model[J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(5): 444-452.
8. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(5): 309-316.
9. Rosner S, Giladi N, Orr-Urtreger A, et al. Advances in the genetics of

- Parkinson's disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(1): 21-34.
10. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(R1): R48-R59.
 11. 费露, 丁正同. 帕金森病与糖尿病相关性近十年的临床研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(3): 350-355.
FEI Lu, DING Zhengtong. The clinical progression of correlation between Parkinson's disease and diabetes[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2018, 26(3): 350-355.
 12. Lunati A, Lesage S, Brice A, et al. The genetic landscape of Parkinson's disease[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2018, 174(9): 628-643.
 13. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(12): 1091-1102.
 14. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(4): 200-210.
 15. Rosborough K, Patel N, Kalia LV, et al. α -synuclein and Parkinsonism: updates and future perspectives[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(4): 31.
 16. Gaugler MN, Genc O, Bobela W, et al. Nigrostriatal overabundance of α -synuclein leads to decreased vesicle density and deficits in dopamine release that correlate with reduced motor activity[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(5): 653-669.
 17. Kestenbaum M, Alcalay RN. Clinical features of LRRK2 carriers with Parkinson's disease[J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 14: 31-48.
 18. Alessi DR, Sammler E. LRRK2 kinase in Parkinson's disease[J]. *Science*, 2018, 360(6384): 36-37.
 19. Roosen DA, Cookson MR. LRRK2 at the interface of autophagosomes, endosomes and lysosomes[J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1): 73.
 20. Tolosa E, Vila M, Klein C, et al. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(2): 97-107.
 21. Deng H, Gao K, Jankovic J, et al. The VPS35 gene and Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5): 569-575.
 22. Miura E, Hasegawa T, Konno M, et al. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of α -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a *Drosophila* model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 71: 1-13.
 23. Trousdale C, Kim K. Retromer: structure, function, and roles in mammalian disease[J]. *Eur J Cell Biol*, 2015, 94(11): 513-521.
 24. Kuroda Y, Mitsui T, Kunishige M, et al. Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(6): 883-895.
 25. Rothfuss O, Fischer H, Hasegawa T, et al. Parkin protects mitochondrial genome integrity and supports mitochondrial DNA repair[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(20): 3832-3850.
 26. Oczkowska A, Kozubski W, Lianeri M, et al. Mutations in PRKN and SNCA genes important for the progress of Parkinson's disease[J]. *Curr Genomics*, 2013, 14(8): 502-517.
 27. Do YJ, Yun SY, Park MY, et al. The M458L missense mutation disrupts the catalytic properties of Parkin[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(1): 78-88.
 28. Maita C, Maita H, Iguchi-Ariga SM, et al. Monomer DJ-1 and its N-terminal sequence are necessary for mitochondrial localization of DJ-1 mutants[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54087.
 29. Saito Y. DJ-1 as a Biomarker of Parkinson's disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1037: 149-171.
 30. Trempe JF, Fon EA. Structure and function of Parkin, PINK1, and DJ-1, the three musketeers of neuroprotection[J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 38.
 31. Shendelman S, Jonason A, Martinat C, et al. DJ-1 is a redox-dependent molecular chaperone that inhibits alpha-synuclein aggregate formation[J]. *PLoS Biol*, 2004, 2(11): e362.
 32. Gegg ME, Schapira AHV. The role of glucocerebrosidase in Parkinson disease pathogenesis[J]. *FEBS J*, 2018, 285(19): 3591-3603.
 33. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies[J]. *Cell*, 2011, 146(1): 37-52.
 34. Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability[J]. *Front Neuroanat*, 2014, 8: 155.
 35. Duty S, Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(4): 1357-1391.
 36. 刘疏影, 王坚. 三氯乙烯与帕金森病[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(2): 182-187.
LIU Shuying, WANG Jian. Trichloroethylene and Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2013, 21(2): 182-187.
 37. Puspita L, Chung SY, Shim JW, et al. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease[J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 53.
 38. Jo S, Kim YJ, Park KW, et al. Association of NO₂ and other air pollution exposures with the risk of Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(7): 800-808.
 39. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(8): 901-905.
 40. Santiago JA, Potashkin JA. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes[J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(3): 176-186.
 41. De Pablo-Fernandez E, Sierra-Hidalgo F, Benito-León J, et al. Association between Parkinson's disease and diabetes: data from NEDICES study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(6): 732-736.
 42. Rhee SY, Han KD, Kwon H, et al. Association between glycemic status and the risk of Parkinson disease: a nationwide population-based study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(9): 2169-2175.

本文引用: 陈春霖, 李婷, 刘霁莹, 张雪梅. 帕金森病发病的相关遗传机制[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(6): 1480-1484. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.033

Cite this article as: CHEN Chunlin, LI Ting, LIU Jiying, ZHANG Xuemei. Genetic mechanisms related to the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(6): 1480-1484. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.06.033