

· 系统综述 ·

帕金森病的危险因素及其预防

宋亚南¹ 郁金泰^{1,2} 谭兰^{1,3}¹青岛大学附属青岛市市立医院神经内科 266071; ²青岛大学附属青岛市市立医院临床研究中心 266071; ³中国海洋大学医药学院, 青岛 266003

通信作者: 谭兰, Email: dr. tanlan@163.com

【摘要】 帕金森病是一种缓慢进展的神经系统退行性疾病,严重影响中老年人的日常生活,给家庭和社会带来了沉重负担。帕金森病的病理生理机制复杂,目前其病因尚不明确。研究表明,帕金森病的发生发展是复杂的遗传和环境因素相互作用的结果。该研究从多角度回顾了与帕金森病相关的危险因素,希望为帕金森病的早期干预和预防提供新的思路。

【关键词】 帕金森病; 危险因素; 预防

基金项目:国家自然科学基金项目(81571245)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.02.017

The risk factors and prevention of Parkinson's disease

Song Yanan¹, Yu Jintai^{1,2}, Tan Lan^{1,3}

¹Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao 266071, China; ²Clinical Research Center, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao 266071, China; ³College of Medicine and Pharmaceutics, Ocean University of China, Qingdao 266003, China
Corresponding author: Tan Lan, Email: dr. tanlan@163.com

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a slowly progressive neurodegenerative disease that seriously affects the daily life of middle-aged and elderly people, and places a heavy burden on families and society. The pathophysiological mechanism of PD is complex, and its etiology is still unclear. Studies have shown that the occurrence and development of PD resulted from the interactions between complex genetic and environmental factors. This article reviews the risk factors associated with PD from multiple perspectives, might providing new insights into early intervention and prevention of Parkinson's disease.

【Key words】 Parkinson's disease; Risk factors; Prevention

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571245)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.02.017

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经系统变性疾病,也是中老年人中最常见的运动障碍性疾病^[1-2]。中枢黑质致密区(SNpc)多巴胺能神经元的进行性丢失和残存神经元内路易小体的形成是PD的典型病理改变^[3]。但PD的病因仍不明确,研究认为其发病可能与年龄老化、遗传和环境因素有关^[4]。此外,PD病程具有不可逆性,并且在出现临床症状前已有相应的病理学改变,因此明确与PD相关的危险因素,在出现临床症状前的潜在治疗时间窗进行适当的干预,可以预防和延缓疾病的进展^[5]。而当前针对PD的治疗手段只能改善患者症状,不能达到根治的目的,所以对PD的预防显得尤为重要。研究与PD发病相关的危险因素,可以为PD的早期干预和预防提供新的思路。目前已有多种因素被证实与PD的发病相关,本文对这些相关危险因素的研究结果进行了综述,进而为PD的预测和早期干预提供有力的科学依据。

材料与方法

一、资料来源与检索策略

作者于2018年5月在Pubmed、EBSCO、ELSEVIER等英文数据库和中国知网、万方数据库、维普数据库等中文数据库中进行检索,检索时限为从建库至2018年5月;检索关键词为:帕金森病(Parkinson's disease)、危险因素(risk factors)、预防(prevention),共检索出8 728篇文章。

二、文献纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)研究内容为与PD的发生发展危险因素相关或与PD的预防相关的文献;(2)研究对象为PD患者,有明确的帕金森病诊断标准;(3)中英文发表的文献。排除标准:(1)非中英文全文文献;(2)重复的文献;(3)专家评论、个案报道、会议摘要等文体。

三、质量评估与数据提取

通过对所有入选文献进行审阅,根据入组标准及排除标

准最终纳入 65 篇高质量文献进行分析。按本文研究角度进行分类,涉及 PD 不可调控危险因素部分 17 篇,涉及 PD 可调控危险因素部分 46 篇,涉及 PD 预防部分 2 篇。

结 果

一、帕金森病的不可调控危险因素

流行病学资料显示,PD 的发病存在一定个体因素差异。年龄是 PD 发病的最大危险因素,65 岁以上人群中 PD 患病率约为 1%~2%,而 85 岁以后其患病率迅速增加,可达 3%~5%^[6];而且在男性中的发病率要高于女性,比例约为 3:2,其原因可能与雌激素具有的神经保护作用有关^[7]。此外,PD 发病还存在一定的种族差异,研究认为 PD 在高加索人群中发病率最高,亚洲人次之,而在黑色人种中最低^[8]。同时,遗传因素在 PD 的发病中也发挥了重要作用,通常所说的 PD 以散发性 PD (Sporadic PD, sPD) 为主,而家族性 PD (Familial PD, fPD) 仅占 10%~15%^[9]。在 PD 的相关遗传学研究中,SNCA (编码蛋白质 α -突触核蛋白) 是第一个被证实与遗传性 PD 相关的基因^[10],它通常以常染色体显性遗传的方式传递给后代,其他以相同方式遗传的基因还包括: LRRK2^[11]、 EIF4G1^[12]、 VPS35^[13]、 DHAJC13^[14]、 CHCHD2^[15]。而以常染色体隐性遗传方式导致 PD 的基因包括 parkin、PINK1、PARK2 和 DJ-1^[16-17]。其中 SNCA、LRRK2、DJ-1、PARK2 和 PINK1 与 fPD 发病密切相关,此外,在 <45 岁的 PD 患者中, parkin 突变在 fPD 中的发生率可高达 50%,而在 sPD 中达 15%^[18]。对于 sPD, GBA 和 MAPT 基因突变与其相关性最大,并且有研究证实 PD 人群与对照组人群的 GBA 突变率的 OR 值 > 5^[19]。关于 PD 的家族史研究,相关的研究结果显示 17%~25% 的 PD 患者有阳性家族史^[20-22]。见图 1。

二、帕金森病的可调控危险因素

1. 帕金森病的危险因素: (1) 环境因素: 农药暴露 (包括百草枯、鱼藤酮等) 会增加 PD 发病风险^[23-24]。有研究提出农药百草枯与 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6 四氢吡啶 (MPTP) 在体内的毒性代谢产物 MPP⁺ 结构相似,导致线粒体复合物-1 的活性降低,从而增加 PD 发病风险^[25]。对于暴露于有机氯杀虫剂的 PD 患者,其血清中 β -六氯环乙烷 (β -HCH) 含量高于对照组,而且研究证实 ABCB-1 基因可与有机氯杀虫剂协同作用,增加 PD 发病风险^[26]。工业环境中金属铁与 PD 发病风险呈正相关^[27],其机制可能是由于大脑黑质致密部 (SNpc) 铁的增加导致羟自由基的形成引起细胞结构和功能损伤,以及 α -突触核蛋白构象改变造成铁的异常聚集,这些因素都与 PD 的发病密切相关^[28]。对于从事焊接工作和接触金属锰的人群,研究认为对 PD 的发病无影响^[29]。此外,工业环境中有机溶剂与 PD 发病的关系仍存在一定争议^[30]。(2) 生活方式: 摄入大量牛奶和乳制品会增加 PD 发生风险,而且在男性中这一影响更为显著^[31]。进一步的荟萃分析显示乳制品中牛奶、奶酪会增加 PD 风险,并且存在一定剂量关系,而酸奶和黄油与 PD 的风险无明显相关

性^[32]。其机制可能与乳制品降低了循环中尿酸盐的水平有关,也可能是因为乳制品受到神经毒性物质污染的原因^[32]。对于乳制品中的成分与 PD 发病的关系,研究显示乳制品中钙、维生素 D 和蛋白会增加 PD 发病风险,但脂肪的含量与 PD 风险无关^[32]。此外,PD 的发病风险与饮酒具有相关性,研究认为高剂量的烈酒会使 PD 风险升高,而果酒与 PD 的发生风险无明显相关性^[33-34]。(3) 创伤性脑外伤: 研究证实创伤性脑外伤会导致 PD 发病风险增加^[35]。脑外伤会导致小胶质细胞活化,激活炎症反应,增加氧自由基的释放^[9];此外,脑外伤还会造成血脑屏障受损,使脑组织更容易受到毒性和炎症介质的侵害^[36],进而造成 PD 风险增加。(4) 其他合并疾病: 黑色素瘤与 PD 发病风险呈正相关,而且这种相关关系在浅颜色头发的人群中表现更为明显 (PD 发生风险从黑色、棕色到金色头发人群依次递增)^[37]。这表明不同种族的遗传易感性差异会影响 PD 的发病。关于代谢性疾病对 PD 发病的影响,研究证实糖尿病可增加 PD 发病风险^[38]。此外,有研究证实自身免疫性疾病和感染性疾病 (例如麻疹、中枢神经系统感染、幽门螺杆菌感染等) 也可能增加 PD 的发生风险^[39-40]。见图 1。

2. 帕金森病的保护性因素: (1) 生活方式: 体育锻炼会降低 PD 发生风险,其可通过增加神经营养因子产生神经保护作用^[41],或者增加血浆中尿酸含量^[42]降低 PD 风险。尿酸作为体内的一种潜在抗氧化剂,其对多巴胺能神经元变性的保护作用已在动物实验模型中得到证实^[43]。但有研究提出这种相关性只在年轻时参加中高强度体育锻炼的人群中才会成立^[44]或者在男性中更显著^[45]。总的来说,体育锻炼对于降低 PD 的发生风险是比较肯定的因素。吸烟也被认为是影响 PD 发生风险的因素之一,吸烟与 PD 的发生呈负相关^[46]。与既往吸烟者或者从未吸烟的 PD 患者相比,患有 PD 的当前吸烟者在纹状体后部和腹侧壳核多巴胺转运体的活性更高,这提示吸烟对多巴胺神经元具有保护作用^[47]。此外研究认为咀嚼烟草、使用鼻烟等方式同样也可降低 PD 发生风险^[48],烟草降低 PD 风险可能与烟草含有尼古丁 (烟碱)^[49]或者吸烟抑制人脑中单胺氧化酶 B (MAO-B) 活性有关^[50],也有研究提出假设认为吸烟改变了肠道中的微生物成分从而降低肠道炎症,最终降低中枢神经 α -突触核蛋白 (α S) 异常聚集所致^[51]。摄入咖啡因和茶与降低 PD 的发生风险呈线性相关,而咖啡与 PD 风险降低呈非线性相关关系。剂量-反应关系的研究证实每天摄入 3 杯咖啡对 PD 的保护强度达到最大^[52]。咖啡因作为一种腺苷受体拮抗剂,可以减弱多巴胺能神经元的损伤,改善 PD 的运动功能障碍^[53]。此外,研究证实咖啡因与 PD 的负相关性在男性中表现更为显著,可能与雌激素对咖啡因代谢的拮抗性抑制作用有关^[54]。茶类对 PD 的保护作用源于茶多酚的作用,绿茶和红茶中最丰富的多酚类是没食子儿茶素没食子酸酯和茶黄素,它们不仅具有抗氧化特性,还可干预 α S 的聚集并调节细胞内特定信号转导途径,从而降低 PD 发生风险^[55]。对于饮酒与 PD 发病风险的关系,研究认为低到中等剂量的啤酒和

红酒可降低 PD 发生风险^[33-34],其机制可能与酒中的成分有关,啤酒中含有的嘌呤和烟酸以及红酒中的多酚类与 PD 的发生风险降低有关。另外,研究证实健康的饮食模式如摄入大量蔬菜、水果和鱼等也可能降低 PD 风险^[56]。(2) 相关药物:不同种类的非甾体抗炎药对 PD 的发生风险影响不同。这类药物中,非阿司匹林类(如布洛芬)可降低 PD 发生风险,但阿司匹林和对乙酰氨基酚无此效应^[57],而且在男性中的降低效应更显著^[58]。对于钙通道阻滞剂降低 PD 发病风险,其机制可能是其降低了细胞的应激作用,进而减少环境或遗传因素对老化的多巴胺能神经元的损害^[59],从而降低 PD 的发生风险。此外,多数研究已经证实了多巴胺能药物对 PD 的保护作用^[60]。有关他汀类药物与 PD 的风险研究,研究证实两者呈负相关^[61],而部分研究认为只有亲脂性的他汀类药物可以降低 PD 发生风险^[62]。他汀类药物降低 PD 发生风险,可能与其抗炎和调节免疫作用有关。(3) 其他:研究认为血清中尿酸与 PD 呈明显负相关,痛风患者 PD 的发生风险降低也间接证实了以上观点^[63]。而 Simon 等^[64]通过孟德尔随机化方法还证实 SLC2A9 基因亚型在 PD 患者中更常见,而 SLC2A9 基因可降低血清中尿酸含量,从而使携带这一基因的人群 PD 发生风险增加,并且可加快 PD 患者的病理进程。此外,B 族维生素中维生素 B6 可以降低 PD 风险,这可能与维生素 B6 降低血清中的同型半胱氨酸水平有关,而维生素 B12 和叶酸与 PD 的发病风险无相关性^[65]。对于血清中同型半胱氨酸含量与 PD 患者认知障碍的正相关关系已在先前的研究中被证实过^[66]。关于脂肪摄入与 PD 发病风险的关系,研究证实脂肪中多不饱和脂肪酸可降低 PD 风险,而饱和脂肪酸和胆固醇与 PD 的发生无相关性^[67]。前者降低 PD 发病风险与其具有的抗氧化作用有关,但其他具有抗氧化作用的维生素 C、E 却与 PD 无明显相关性^[68]。针对亚洲人的相关研究发现 PD 发生风险与单不饱和脂肪酸呈负相关^[69]。对于其他代谢性疾病,如高血压、高胆固醇血症与 PD 的关系需进一步研究。但有研究提出低密度脂蛋白胆固醇会降低 PD 发病风险,PD 患者胆固醇含量会降低,研究认为可能是由于神经元变性过程影响了胆固醇的含量,也可能是因为 PD 患者在出现运动症状前饮食习惯的改变,导致了低胆固醇的出现^[70]。见图 1。

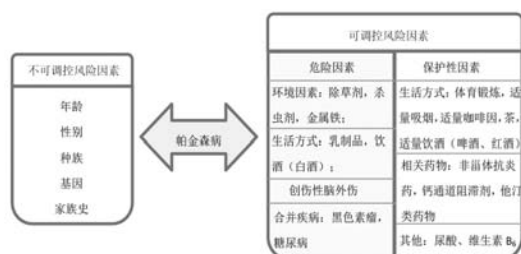


图 1 帕金森病的不可调控危险因素和可调控危险因素

三. 帕金森病的预防

由于当前世界人口老龄化导致 PD 患病率的增加及 PD

本身病程的不可逆性,针对 PD 形成有效的预防显得极为重要。目前还没有完全成熟的针对 PD 的预防措施,但通过对 PD 相关危险因素的研究,可以根据其发病的危险因素和保护性因素提出相应的有效预防措施,进而做到更好的预防 PD 的发生及延缓其病程进展。在上述的研究因素中,避免环境中有害因素的接触、减少乳制品的摄入、避免创伤性脑外伤、增加体育锻炼、适量咖啡因和茶(绿茶和红茶)摄入、以及适量饮用啤酒和红酒被认为是目前较为肯定的降低 PD 发生的干预措施。此外,如果研究可以证实健康的饮食模式可以降低 PD 的发生风险,那么这一因素也可被用来预防 PD。现在精准医疗的提倡,针对可能发生 PD 的高风险个体,如 LRRK2 基因变异个体以及通过非运动症状、影像学或特定生物学标志物诊断的 PD 前驱期个体,也可以采用以上的有效干预措施进行预防^[71]。上述预防措施可用于 PD 的一级预防。当前正在进行的许多预防性治疗的试验研究,如针对 PD 患者应用咖啡因、尼古丁和肌昔等进行治疗^[71],如果能够获得成功,也可成为 PD 的有效预防措施。

结 论

近年来已有大量针对 PD 相关危险因素的研究,其中体育锻炼、适量咖啡因和茶(绿茶和红茶)的摄入、适量饮用啤酒和红酒是针对 PD 较为肯定的保护因素,而环境中农药的暴露、乳制品的大量摄入及创伤性脑外伤是目前较为肯定的 PD 危险因素,但仍有许多因素的研究结果存在争议,需要更加广泛深入的研究来进一步证实。积极探寻与 PD 发病相关的危险因素,可以为 PD 的预防提供更可靠的流行病学证据,为尽早攻克 PD 这一严重危害人类健康的疾病奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 宋亚南:负责文献检索、采集数据、数据分析解释和论文撰写;郁金泰:负责论文修改;谭兰:负责项目设计、指导论文总体规划、修改。

参 考 文 献

- [1] Chao J, Leung Y, Wang M, et al. Nutraceuticals and their preventive or potential therapeutic value in Parkinson's disease[J]. Nutr Rev, 2012, 70(7): 373-386. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00484.x.
- [2] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Mov Disord, 2014, 29(13): 1583-1590. DOI: 10.1002/mds.25945.
- [3] Salat D, Noyce AJ, Schrag A, et al. Challenges of modifying disease progression in prodromal Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(6): 637-648. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00060-0.
- [4] Delamatre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease[J]. Presse Med, 2017, 46(2 Pt 1): 175-181. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.001.
- [5] Lang AE, Melamed E, Poewe W, et al. Trial designs used to study neuroprotective therapy in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(1): 86-95. DOI: 10.1002/mds.24997.
- [6] Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2008, 255 Suppl 5: 18-32. DOI: 10.1007/s00415-008-5004-3.

- [7] Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Ávila RMF, et al. Sex differences in Parkinson's disease: features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2018, 50: 18-30. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.09.002.
- [8] Wright WA, Evanoff BA, Lian M, et al. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries [J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34 (3): 143-151. DOI: 10.1159/000275491.
- [9] Keller MF, Saad M, Bras J, et al. Using genome-wide complex trait analysis to quantify 'missing heritability' in Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (22): 4996-5009. DOI: 10.1093/hmg/dd335.
- [10] 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.
- [11] Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91 (4): 1161-1218. DOI: 10.1152/physrev.00022.2010.
- [12] Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilarinho-Güell C, et al. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89 (3): 398-406. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.08.009.
- [13] Vilarinho-Güell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89 (1): 162-167. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.06.001.
- [14] Vilarinho-Güell C, Rajput A, Milnerwood AJ, et al. DNAJC13 mutations in Parkinson disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23 (7): 1794-1801. DOI: 10.1093/hmg/ddt570.
- [15] Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (3): 274-282. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70266-2.
- [16] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9996): 896-912. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61393-3.
- [17] Benítez BA, Davis AA, Jin SC, et al. Resequencing analysis of five Mendelian genes and the top genes from genome-wide association studies in Parkinson's Disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11: 29. DOI: 10.1186/s13024-016-0097-0.
- [18] Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism [J]. *Brain*, 2003, 126 (Pt 6): 1271-1278.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0901281.
- [20] Kurz M, Alves G, Aarsland D, et al. Familial Parkinson's disease: a community-based study [J]. *Eur J Neurol*, 2003, 10 (2): 159-163.
- [21] Uitti RJ, Baba Y, Wszolek ZK, et al. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11 (3): 139-145. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2004.10.007.
- [22] Petrucci S, Consoli F, Valente EM. Parkinson disease genetics: a "continuum" from mendelian to multifactorial inheritance [J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14 (8): 1079-1088. DOI: 10.2174/1566524014666141010155509.
- [23] Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2013, 80 (22): 2035-2041. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318294b3c8.
- [24] Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (6): 866-872. DOI: 10.1289/ehp.1002839.
- [25] Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, et al. Parkinson's disease [J]. *Subcell Biochem*, 2012, 65: 389-455. DOI: 10.1007/978-94-007-5416-4_16.
- [26] Duthiel F, Beaune P, Tzourio C, et al. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67 (6): 739-745. DOI: 10.1001/archneurol.2010.101.
- [27] Jiao J, Guo H, He Y, et al. Meta-analysis of the association between serum iron levels and parkinson's disease: evidence from 11 publications [J]. *Brain Res*, 2016, 1646: 490-493. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.06.044.
- [28] Yamin G, Glaser CB, Uversky VN, et al. Certain metals trigger fibrillation of methionine-oxidized alpha-synuclein [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (30): 27630-27635. DOI: 10.1074/jbc.M303302200.
- [29] Mortimer JA, Borenstein AR, Nelson LM. Associations of welding and manganese exposure with Parkinson disease: review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2012, 79 (11): 1174-1180. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698ced.
- [30] Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, et al. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins [J]. *Ann Neurol*, 2012, 71 (6): 776-784. DOI: 10.1002/ana.22629.
- [31] Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence [J]. *Eur J Epidemiol*, 2011, 26 Suppl 1: S1-S8. DOI: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- [32] Jiang W, Ju C, Jiang H, et al. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29 (9): 613-619. DOI: 10.1007/s10654-014-9921-4.
- [33] Liu R, Guo X, Park Y, et al. Alcohol consumption, types of alcohol, and parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e66452. DOI: 10.1371/journal.pone.0066452.
- [34] Zhang D, Jiang H, Xie J. Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies [J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (6): 819-822. DOI: 10.1002/mds.25863.
- [35] Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, et al. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2013, 28 (9): 1222-1229. DOI: 10.1002/mds.25458.
- [36] Carvey PM, Hendey B, Monahan AJ. The blood-brain barrier in neurodegenerative disease: a rhetorical perspective [J]. *J Neurochem*, 2009, 111 (2): 291-314. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06319.x.
- [37] Gao X, Simon KC, Han J, et al. Genetic determinants of hair color and Parkinson's disease risk [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65 (1): 76-82. DOI: 10.1002/ana.21535.
- [38] Yue X, Li H, Yan H, et al. Risk of parkinson disease in diabetes mellitus: an updated meta-analysis of population-based cohort studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (18): e3549. DOI: 10.1097/MD.0000000000003549.
- [39] Wu WY, Kang KH, Chen SL, et al. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (10): 784-791. DOI: 10.1111/jvh.12392.
- [40] Li X, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent risks of Parkinson disease in patients with autoimmune and related disorders: a nationwide epidemiological study from Sweden [J]. *Neurodegener Dis*, 2012, 10 (1-4): 277-284. DOI: 10.1159/000333222.
- [41] Campdelacreu J. Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors [J]. *Neurologia*, 2014, 29 (9): 541-549. DOI: 10.1016/j.nrl.2012.04.001.
- [42] Anderson RF, Harris TA. Dopamine and uric acid act as antioxidants in the repair of DNA radicals: implications in Parkinson's disease [J]. *Free Radic Res*, 2003, 37 (10): 1131-1136.
- [43] Chen X, Burdett TC, Desjardins CA, et al. Disrupted and transgenic urate oxidase alter urate and dopaminergic neurodegeneration

- [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(1):300-305. DOI: 10.1073/pnas.1217296110.
- [44] Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2010, 75(4):341-348. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea1597.
- [45] Yang F, Trolle LY, Belloc R, et al. Physical activity and risk of parkinson's disease in the swedish national march cohort[J]. Brain, 2015, 138(Pt 2):269-275. DOI: 10.1093/brain/awu323.
- [46] Li X, Li W, Liu G, et al. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease; a meta-analysis[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2015, 61(3):510-516. DOI: 10.1016/j.archger.2015.08.004.
- [47] Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson disease[J]. Neurol Clin, 2016, 34(4):955-965. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.012.
- [48] Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study[J]. Neurology, 2000, 55(9):1350-1358.
- [49] Yang F, Pedersen NL, Ye W, et al. Moist smokeless tobacco (Snus) use and risk of Parkinson's disease[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(3):872-880. DOI: 10.1093/ije/dyw294.
- [50] Schapira AH. Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects[J]. CNS Drugs, 2011, 25(12):1061-1071. DOI: 10.2165/11596310-000000000-00000.
- [51] Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(8):976-979. DOI: 10.1002/mds.25882.
- [52] Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease[J]. Geriatr Gerontol Int, 2014, 14(2):430-439. DOI: 10.1111/ggi.12123.
- [53] Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial[J]. Neurology, 2012, 79(7):651-658. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318263570d.
- [54] Palacios N, Gao X, McCullough ML, et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women[J]. Mov Disord, 2012, 27(10):1276-1282. DOI: 10.1002/mds.25076.
- [55] Caruana M, Vassallo N. Tea polyphenols in Parkinson's disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 863:117-137. DOI: 10.1007/978-3-319-18365-7_6.
- [56] Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, et al. Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(5):681-688. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03600.x.
- [57] Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2011, 76(10):863-869. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2d79.
- [58] Hernán MA, Logroscino G, García RLA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of Parkinson disease[J]. Neurology, 2006, 66(7):1097-1099. DOI: 10.1212/01.wnl.0000204446.82823.28.
- [59] Ritz B, Rhodes SL, Qian L, et al. L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark[J]. Ann Neurol, 2010, 67(5):600-606. DOI: 10.1002/ana.21937.
- [60] 方娟, 马慧娟, 胡盼盼, 等. 多巴胺能药物对早期帕金森病患者模糊决策功能的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(12):1091-1095. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.12.007.
- Fang J, Ma HJ, Hu PP, et al. Effects of dopaminergic medication on decision-making under ambiguity in patients with early Parkinson's disease[J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2016, 25(12):1091-1095. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.12.007.
- [61] Bai S, Song Y, Huang X, et al. Statin use and the risk of parkinson's disease: an updated meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0152564. DOI: 10.1371/journal.pone.0152564.
- [62] Lee YC, Lin CH, Wu RM, et al. Discontinuation of statin therapy associates with Parkinson disease: a population-based study[J]. Neurology, 2013, 81(5):410-416. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d873c.
- [63] Gao X, O'Reilly É J, Schwarzschild MA, et al. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women[J]. Neurology, 2016, 86(6):520-526. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002351.
- [64] Simon KC, Eberly S, Gao X, et al. Mendelian randomization of serum urate and parkinson disease progression[J]. Ann Neurol, 2014, 76(6):862-868. DOI: 10.1002/ana.24281.
- [65] Shen L. Associations between B vitamins and Parkinson's disease[J]. Nutrients, 2015, 7(9):7197-7208. DOI: 10.3390/nu7095333.
- [66] 刘娜, 刘屹, 全书严, 等. 帕金森病患者轻度认知功能障碍与血清同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(8):700-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.08.006.
- Liu N, Liu Y, Tong SY, et al. Correlation between serum homocysteine level and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2018, 27(8):700-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.08.006.
- [67] Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, et al. Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(1):82-87. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.09.023.
- [68] Hughes KC, Gao X, Kim IY, et al. Intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2016, 31(12):1909-1914. DOI: 10.1002/mds.26819.
- [69] Tan LC, Koh WP, Yuan JM, et al. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study[J]. Am J Epidemiol, 2008, 167(5):553-560. DOI: 10.1093/aje/kwm338.
- [70] Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study[J]. Mov Disord, 2008, 23(7):1013-1018. DOI: 10.1002/mds.22013.
- [71] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(12):1257-1272. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.

(收稿日期:2018-06-26)

(本文编辑:杨祥伟)