

· 老年人帕金森病专栏 ·

左旋多巴治疗帕金森病所致高同型半胱氨酸血症的研究

赵丽姣¹, 于会艳¹, 金莹¹, 晁宁³, 郝莹², 林悄然¹, 顾卫红², 秦斌^{1*}

(¹北京大学第五临床医学院(北京医院)神经内科, 北京 100730; ²北京中日友好医院神经内科, 北京 100029; ³北京房山区良乡医院神经内科, 北京 100240)

【摘要】目的 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与左旋多巴(L-dopa)治疗帕金森病(PD)的相关性。**方法** 依据英国脑库PD诊断标准,从2011年5月至2013年3月来北京大学第五临床医学院神经内科住院及门诊就诊的患者中入选,一共收集PD组161例,其中男性88例,女性73例,年龄(64.36±11.06)岁,病程范围:0.5~22(6.3±5.4)年。比较PD组和正常对照组Hcy,维生素B₁₂、叶酸水平与L-dopa治疗时间、剂量,运动并发症、焦虑、抑郁和痴呆发生率的相关性,并对PD伴高同型半胱氨酸血症(HHcy)的原因进行分析,同时还对PD组(161例)和正常对照组(240例)MTHFR基因和COMT基因多态性进行分析。**结果** 161例PD患者平均血浆Hcy水平(17.65±9.36)μmol/L,明显高于正常对照组(10.12±3.20)μmol/L($P<0.001$)。纳入分析的6个因素(包括性别、年龄、L-dopa治疗时间、剂量、叶酸和维生素B₁₂浓度)单因素分析发现,L-dopa治疗对影响HHcy有统计学意义($P<0.01$)。导致PD患者HHcy的原因分析结果以正常叶酸和维生素B₁₂水平为主,>84%,间接提示HHcy可能与Hcy代谢途径中的相关酶的基因突变有关。本研究PD组与正常对照组COMT和MTHFR基因多态性的分布无统计学差异($P>0.05$),但对PD组按Hcy水平进行分层分析结果显示,C677T基因型及等位基因在HHcy患者(>15μmol/L)和Hcy正常患者(<15μmol/L)的频率分布差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,161例PD患者中有77例伴有HHcy,剔除未治疗组22例外,余55例中有运动波动症者35例(63.6%),有异动症者3例(5.5%),有焦虑和抑郁30例(54.5%),有痴呆者12例(21.8%)。**结论** L-dopa治疗的PD患者容易产生HHcy,HHcy可以使L-dopa治疗后运动并发症、焦虑、抑郁和痴呆的发生率增加或病情加重。

【关键词】 高同型半胱氨酸血症; 帕金森病; 左旋多巴; 治疗; 基因多态性

【中图分类号】 R742.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.152

Effect of L-dopa treatment on hyperhomocysteinemia in patients with Parkinson's disease

ZHAO Li-Jiao¹, YU Hui-Yan¹, JIN Ying¹, CHAO Ning³, HAO Ying², LIN Qiao-Ran¹, GU Wei-Hong², QIN Bin^{1*}

(¹Department of Neurology, Peking University Fifth School of Clinical Medicine (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; ²Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ³Department of Neurology, Liangxiang Hospital of Fangshan District, Beijing 100240, China)

【Abstract】 Objective To determine the relationship of the plasma homocysteine (Hcy) level with Parkinson's disease (PD) with or without L-dopa treatment. **Methods** According to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria, 161 identified PD in- and out-patients admitted in the Fifth Hospital of Peking University from May 2011 to March 2013 were enrolled in this study. They were 88 males and 73 females, at age of (64.36±11.06) years, and suffered from PD for 0.5–22 (6.3±5.4) years. Another 80 age- and sex-matched healthy volunteers taking physical examination during the same period served as normal controls. The plasma levels of Hcy, Vit B₁₂ and folic acid were measured and compared between the 2 groups. Univariate linear regression analysis was carried out for the correlation of the plasma levels of Hcy, Vit B₁₂ and folic acid with the duration and dosage of L-dopa treatment, motor complications, anxiety, depression and dementia incidence. The causing factors of hyperhomocysteinemia (HHcy) in PD patients was also analyzed. The polymorphisms of MTHFR and COMT genes were detected in the 161 PD patients and 240 normal individuals. **Results** The plasma Hcy level was (17.65±9.36)μmol/L for the 161 PD patients, which was significantly higher than that in the normal controls [(10.12±3.20)μmol/L, $P<0.001$]. Among the 6 factors (sex, age, duration and dosage of L-dopa treatment, plasma levels of folic acid and Vit B₁₂), univariate linear regression analysis

showed that L-dopa treatment caused the incidence of HHcy ($P < 0.01$). The causes of HHcy were mainly normal folate and Vit B₁₂ levels in PD patients (more than 84%), which indirectly suggesting that there were some mutations in the relative enzymes regulating the metabolism of Hcy. There was no obvious difference in the distribution of COMT and MTHFR polymorphism between PD group and control group ($P > 0.05$). Based on Hcy level, PD patients were subdivided into HHcy and normal Hcy group, the frequency distributions of C677T alleles and genotypes were significantly different between HHcy group and normal Hcy group. There were 77 PD patients out of 161 with HHcy. Excluding 22 cases without L-dopa treatment, there were 35 from the left 55 cases having motor fluctuations (63.6%), 3 having dyskinesia (5.5%), 30 having anxiety and depression (54.5%), and 12 having dementia (21.8%).

Conclusion PD patients with L-dopa treatment are prone to having HHcy, and HHcy exacerbates the severities or increases the incidences of motor complications, anxiety, depression and dementia in PD patients with L-dopa treatment.

【Key words】 hyperhomocysteinemia; Parkinson's disease; L-dopa; treatment; gene polymorphism

Corresponding author: QIN Bin, E-mail: Bin_chin@hotmail.com

高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 与帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的关系近来备受关注, 特别是长期应用左旋多巴 (L-dopa) 治疗的PD患者, 它不仅会导致同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 升高, 而且HHcy还可能与PD运动并发症(剂末现象、开关现象、异动症), 非运动症状如焦虑和抑郁、认知功能减退的发生密切相关^[1-4]。Hcy是甲硫氨酸代谢的中间产物, 导致HHcy血症的原因通常是体内维生素 (Vitamin, Vit) B₆、Vit B₁₂和叶酸的缺乏或具有N₅, N₁₀亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate, MTHFR) 和胱硫醚β合成酶 (cystathionine-β-synthase, CBS) 基因突变^[2,3]。L-dopa是治疗PD的主要药物, 一般需要长期服用、且随病情加重而逐渐加量, L-dopa在脑内和体内降解需要儿茶酚胺-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyl-transferase, COMT) 的参与, 如果COMT酶基因发生突变也会影响Hcy的代谢^[2,3]。那么HHcy与PD和L-dopa治疗之间的关系, 以及与Vit B₁₂、叶酸和MTHFR、COMT的基因突变关系如何? 目前国内相关研究报道不多, 为此本文对PD患者的血浆Hcy水平, Vit B₁₂、叶酸浓度和MTHFR基因C677T多态性及COMT基因多态性进行了综合分析, 并比较HHcy与PD药物治疗及并发症发生率的相关性。现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

依据英国脑库PD诊断标准^[3,5], 从2011年5月至2013年3月来北京大学第五临床医院神经内科住院及门诊就诊患者中入选, 一共收集PD组161例, 其中男性88例, 女性73例, 年龄(64.36 ± 11.06)岁, 病程范围: 0.5~22(6.3 ± 5.4)年。入组前Hoehn-Yahr临床分级评定: 1~1.5级66例(41.0%), 2~2.5级46例(28.6%), 3级33例(20.5%), 4级12例(7.4%), 5级4例(2.5%)。所有患者被分成3组: 未接受

L-dopa治疗组76例, 接受L-dopa治疗组85例, 剂量(486.9 ± 240.5) mg/d, 后者再分为接受L-dopa治疗 < 6年组63例和 ≥ 6年组22例, 对服用L-dopa治疗者, 询问和统计运动并发症如开关现象、剂末现象、晨僵少动和异动症的发生率(患者日记)。因PD常常合并焦虑、抑郁和认知功能减退等症状, 入组后常规进行焦虑、抑郁和认知功能量表初步筛查, 依据痴呆的诊断标准^[6], 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA), 汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 17项进行评定筛查。全部入选患者均晨起空腹抽取静脉血测定血浆叶酸、Vit B₁₂和Hcy浓度。

另外, 在来院进行常规健康体检者中, 选出80例作为正常对照组, 其中男性57例, 女性23例, 年龄46~80(58.2 ± 8.6)岁, 全部入选者均晨起空腹抽取静脉血测定血浆叶酸、Vit B₁₂和Hcy浓度。考虑MTHFR基因和COMT基因多态性分析对照组例数偏少, 我们随后又增加160例作为正常对照组, 这样正常对照组共240例, 其中男141例, 女99例, 年龄(63.96 ± 9.79)岁, 进行MTHFR基因和COMT基因多态性分析。

1.2 方法

血浆叶酸浓度的测定采用阴离子捕获技术微粒子酶联免疫分析法。血浆Vit B₁₂浓度测定采用微粒子酶联免疫分析法。血浆Hcy浓度测定采用高效液相色谱法, 以对照组血浆总Hcy均值 ± 2S为正常参考范围, 超过其上限(15 μmol/L)为高同型半胱氨酸血症^[7,8]。

1.3 MTHFR C677T基因和COMT基因多态性分型和测序验证

使用Oligo6.0软件, 依据dbSNP数据库中MTHFR C677T rs1801133 (C/T) 和rs1801131 (A/C) 和COMT基因多态性rs4818 (C/G)、rs4680 (G/A) 和rs6269 (A/G) 侧翼序列设计上下游引物, 应用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 高

分辨溶解曲线 (high resolution melting, HRM) 技术, 依据溶解曲线检测突变 (具体方法参见参考文献[8])。每个基因型随机抽取5%的样本进行重复测序验证, 然后所有样本送天一辉远公司测序。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差描述, 计数资料用百分率 (%) 描述。计量资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用one-way ANOVA; 计数资料的组间率的比较采用Pearson卡方检验, 计算比值比 (odds ratio, OR) 及95%可信区间 (confidence interval, CI)。基因分型数据在对照组中经哈代-温伯格平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) 拟合优度检验评价多态性的群体代表性。采用四格表卡方检验, OR值表示风险比值。logistic多因素回归分析各因素对Hcy的影响作用。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD组与对照组Hcy、叶酸、Vit B₁₂浓度比较

161例PD患者血浆Hcy浓度 (17.65 ± 9.36) μmol/L, 与80例正常对照组相比 [(10.12 ± 3.20) μmol/L] 明显升高 (*t* = 6.989, *P* < 0.01), 表明PD患者血浆Hcy水平显著高于正常对照组。叶酸和Vit B₁₂浓度两组相比, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05; 表1)。

2.2 单因素分析各因素对Hcy的影响作用

根据PD患者临床资料和血浆Hcy水平影响因素, 将患者年龄 (< 60岁和 ≥ 60岁)、性别、是否L-dopa治疗、治疗时间 (< 6年和 ≥ 6年)、叶酸浓度 (正常和降低)、Vit B₁₂浓度 (正常和降低) 分为6个亚组, 采用单因素分析6个因素比较组间

Hcy水平 (见参考文献[6]), 结果表明L-dopa治疗对血浆Hcy升高有影响, 接受L-dopa治疗的患者中Hcy水平明显高于未接受L-dopa治疗的患者 [(20.04 ± 10.34) vs (16.29 ± 8.40), *t* = 2.343, *P* < 0.05]; 而其他因素包括性别、年龄、是否接受L-dopa治疗、治疗时间、叶酸和Vit B₁₂浓度等对Hcy的升高无明显影响 (*P* > 0.05)。统计结果表明L-dopa治疗是PD患者Hcy升高的独立影响因素之一。

2.3 L-dopa治疗与未治疗组患者血浆HHcy血症成因分析

161例PD患者中有77例伴有HHcy血症, 导致PD患者HHcy血症原因分析结果得出3组HHcy血症主要以正常叶酸和Vit B₁₂浓度为主, 约占 > 84% (65/77), 这间接提示可能与MTHFR和CBS基因突变有关, 而与叶酸和Vit B₁₂缺乏关系不显著 (表2)。

2.4 PD组与对照组MTHFR基因和COMT基因多态性的比较

MTHFR和COMT基因多态性分型及测序验证结果提示, 这两种基因的多态性分布在PD组和对照组均无显著性差异 (表3)。对于每个基因型随机抽取5%的样本进行重复测序验证, 一致性为100%。MTHFR和COMT基因多态性分布经Hardy-Weinberg平衡检验, *P* > 0.05, 具有人群代表性。对PD组按照Hcy水平进一步分层分析, > 15μmol/L即为HHcy组, < 15μmol/L为Hcy正常组, 结果表明: MTHFR基因型及等位基因在HHcy组和Hcy正常组的频率分布差异有统计学意义 (*P* < 0.05; 见参考文献[8]), 提示PD伴HHcy者与MTHFR基因C677T多态性 (rs1801133) 关系密切。而PD组与

表1 PD组与对照组Hcy、叶酸、Vit B₁₂浓度比较
Table 1 The comparison of the concentration of Hcy, folic acid and Vit B₁₂ between PD and control groups ($\bar{x} \pm s$)

| Group | <i>n</i> | Hcy (μmol/L) | Folic acid (μg/L) | Vit B ₁₂ (μg/L) |
|----------------|----------|--------------|-------------------|----------------------------|
| PD | 161 | 17.65 ± 9.36 | 8.83 ± 3.92 | 547.01 ± 391.23 |
| Control | 80 | 10.12 ± 3.20 | 8.24 ± 3.15 | 579.34 ± 341.62 |
| <i>t</i> value | | 6.989 | 1.193 | -0.642 |
| <i>P</i> value | | < 0.01 | > 0.05 | > 0.05 |

Hcy: homocysteine; Vit B₁₂: vitamin B₁₂; PD: Parkinson's disease

表2 L-dopa治疗和未治疗组患者血浆HHcy血症成因分析
Table 2 The causes of HHcy in PD patients with and without treatment of L-dopa (*n*)

| Group | <i>n</i> | Hcy ↑ | Normal Fol + Vit B ₁₂ | Fol + Vit B ₁₂ ↓ | Vit B ₁₂ ↓ | Fol ↓ |
|---------------------|----------|-------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------|
| Treatment < 6 years | 63 | 40 | 34 | 1 | 3 | 2 |
| Treatment ≥ 6 years | 22 | 15 | 12 | 0 | 2 | 1 |
| Non-treatment | 76 | 22 | 19 | 1 | 1 | 1 |

Hcy: homocysteine; PD: Parkinson's disease; Fol: folate; Vit B₁₂: vitamin B₁₂

表3 PD组与对照组MTHFR基因和COMT基因多态性的比较
Table 3 The comparison of genetic polymorphisms of MTHFR and COMT in both PD and control groups

| SNP (Major/Minor) | PD group (n/n/n) | Control group (n/n/n) | HWE-P | RAF (%) | | OR (95%CI) | P |
|---------------------|---------------------|--------------------------|-------|----------|---------------|------------------|-------|
| | | | | PD group | Control group | | |
| rs1801131(AA/AC/CC) | 112/43/8 | 162/69/9 | 0.627 | 18.0 | 18.0 | 0.99 (0.69-1.43) | 0.975 |
| rs1801133(CC/CT/CC) | 42/83/47 | 64/111/65 | 0.245 | 51.5 | 50.2 | 0.95 (0.72-1.26) | 0.712 |
| rs4818(CC/CG/GG) | 69/71/23 | 102/106/32 | 0.593 | 36.0 | 35.0 | 0.98 (0.73-1.32) | 0.911 |
| rs4680(GG/GA/AA) | 87/63/14 | 120/98/22 | 0.758 | 28.0 | 30.0 | 0.90 (0.66-1.23) | 0.515 |
| rs6269(AA/AG/GG) | 69/73/22 | 100/104/36 | 0.299 | 36.0 | 37.0 | 1.04 (0.77-1.39) | 0.802 |

PD: Parkinson's disease; MTHFR: methylenetetrahydrofolate; COMT: catechol-O-methyl-transferase; SNP: single nucleotide polymorphisms; HWE: Hardy-Weinberg equilibrium; RAF: risk allele frequency; OR: odds ratio; CI: confidence interval

正常对照组中COMT基因多态性分布差异无统计学意义,提示PD伴HHcy者与COMT基因多态性关系不密切。

2.5 HHcy与L-dopa治疗后并发症发生率间的关系

在77例伴有HHcy的PD患者中,剔除未治疗组22例外,余55例中有运动波动症者35例,占63.6%,有异动症者3例,占5.5%,有焦虑和抑郁30例,占54.5%,有痴呆者12例,占21.8%。提示HHcy血症与L-dopa治疗后出现运动并发症,焦虑、抑郁和帕金森痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)关系密切。另外,PD和PDD两组患者血浆Hcy平均浓度比较结果表明,PDD组[(19.76 ± 10.85) μmol/L; n = 12]明显高于PD组(16.95 ± 8.79 μmol/L, n = 149) (P < 0.01),表明PDD与HHcy血症关系较密切。

3 讨论

本研究结果表明,161例PD患者平均血浆Hcy浓度明显高于正常对照组,说明PD患者常伴有HHcy血症。161例PD患者中63例接受L-dopa治疗 < 6年,22例接受L-dopa治疗 ≥ 6年,其平均血浆Hcy浓度分别是(16.43 ± 8.04) μmol/L和(19.91 ± 9.73) μmol/L,提示L-dopa治疗的PD患者可伴有HHcy血症,这与国内外文献报道L-dopa治疗可导致Hcy升高结论相同^[2-4]。进一步通过对PD患者血浆Hcy水平影响单因素分析发现,纳入分析的6个因素:性别、年龄、是否接受L-dopa治疗、治疗时间、叶酸和Vit B₁₂浓度中仅有L-dopa治疗是PD患者Hcy升高的独立影响因素之一^[7]。

一般导致HHcy血症的原因主要是体内Vit B₆、Vit B₁₂和叶酸的缺乏或具有MTHFR和CBS基因的突变,其中膳食中摄取Vit B₁₂和叶酸不足及MTHFR基因突变是产生血浆Hcy升高的三大直接因素^[1,2]。对于PD患者,L-dopa未治疗和治疗的HHcy血症成因分析结果发现,导致Hcy升高的原因以正常血浆Vit B₁₂和叶酸浓度者为主,三者均达 > 84%,这间接提示

Hcy升高可能与MTHFR和CBS基因突变有关,国外文献研究报道主要是MTHFR C677T纯合子突变可能是导致PD患者血浆HHcy血症的遗传决定簇^[9,10],这一结论同我们研究结果相同。

C677T多态性为MTHFR基因上第4个外显子上的一个重要错义突变,与CC野生型相比,TT纯合子型降低了70%酶的活性,而CT杂合型降低约40%^[11]。本研究通过161例PD组MTHFR分层分析,Hcy浓度以15 μmol/L为界值,MTHFR基因型及等位基因在HHcy组和Hcy正常组的频率分布差异有统计学意义(P < 0.05)(见参考文献[8]),提示PD伴HHcy者与MTHFR基因C677T多态性(rs1801133)关系密切^[3,10,12,13]。

PD患者服用L-dopa药物治疗后可能产生HHcy血症,其机制是L-dopa体内甲基化,形成3-O-甲基多巴后则由COMT催化,以S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体,反应产物S-腺苷高半胱氨酸在S-腺苷高半胱氨酸水解酶作用下快速转变为Hcy,使血浆Hcy水平升高^[1,9,10]。本研究没有证实PD组和正常对照组COMT基因多态性有明显变异(P > 0.05),说明L-dopa药物治疗是导致PD患者HHcy血症的又一独立危险因素之一^[1,9,10]。新近研究表明复方L-dopa制剂加用COMT抑制剂可降低Hcy水平,其机制是COMT抑制剂可降低L-dopa在外周的代谢,减少L-dopa被甲基化的产物^[14]。

应用L-dopa治疗会导致Hcy升高,能否增加运动并发症(如剂末现象,开关现象和晨僵少动等)、异动症和痴呆的发生率呢?本研究表明161例PD患者中有77例伴高Hcy血症,剔除未治疗组22例外,余55例中有运动波动症者35例(63.6%),有异动症者3例(5.5%),有焦虑和抑郁30例(54.5%),有痴呆者12例(21.8%),从而推测应用L-dopa治疗不仅导致Hcy升高,而且还增加运动并发症、焦虑、抑郁和痴呆发生率,与国外文献报道结论相同^[1-3]。本组病例异动症发生率较少,究其原因可能是因为国人应用L-dopa剂量少和入选病例H-Y分级4期和

5期者少有关。Hcy升高与痴呆发生的密切关系已被证实, 本组资料显示PDD组平均血浆Hcy浓度明显高于PD组, 进一步证实PDD与HHcy血症密切相关, 与国外文献报道结论相同^[3,4]。

总之, PD与HHcy血症关系十分密切, 导致HHcy血症的原因主要与L-dopa治疗有关, 亦可能是PD疾病本身导致MTHFR基因突变所致。HHcy对PD患者的影响不可忽视, 临床应定期监测Hcy水平变化, 对判断疾病的进展, L-dopa治疗相关的并发症和痴呆发生率有一定的帮助, 应该引起临床医师高度关注和重视。另外, 为了延缓L-dopa治疗相关的并发症和HHcy血症的发生, 我们提倡复方L-dopa制剂和COMT抑制剂联合应用治疗早期PD^[15-17]。

【参考文献】

- [1] Müller T. Role of homocysteine in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(6): 957-967.
- [2] Zoccollella S, dell'Aquila C, Abruzzese G, *et al.* Hyperhomocysteinemia in levodopa-treated patients with Parkinson's disease dementia[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(7): 1028-1033.
- [3] Müller T. Motor complications, levodopa metabolism and progression of Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(7): 847-855.
- [4] Ozer F, Meral H, Hanoglu L, *et al.* Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations[J]. *Neurol Res*, 2006, 28(8): 853-858.
- [5] Qin B, Zeng XY, Jiang YP, *et al.* Open-label and nonrandomized study of the therapeutic effect of Parkinson's disease with Madopar monotherapy and concomitant Madopar therapy with dopamine agonists[J]. *Chin J Neurosci*, 2002, 35(5): 286-288. [秦斌, 曾湘豫, 蒋雨平, 等. 美多巴单用及与多巴胺受体激动剂合用治疗帕金森病的临床疗效观察[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(5): 286-288.]
- [6] Emre M, Aarsland D, Brown R, *et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(12): 1689-1707.
- [7] Yu HY, Qin B, Zeng XY, *et al.* Analysis on influence factors of hyperhomocysteinemia in patients with Parkinson's disease[J]. *Stroke Nervous Dis*, 2010, 17(2): 83-85. [于会艳, 秦斌, 曾湘豫, 等. 帕金森病患者伴发高同型半胱氨酸血症的相关因素分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2010, 17(2): 83-85.]
- [8] Chao N, Sun L, Yu HY, *et al.* Association between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and Parkinson's disease combined with hyperhomocysteinemia[J]. *Chin J Geriatr*, 2014, 33(2): 121-125. [晁宁, 孙亮, 于会艳, 等. 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因C677T多态性与帕金森病伴发高同型半胱氨酸血症的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(2): 121-125.]
- [9] Fong CS, Shyu HY, Shieh JC, *et al.* Association of MTHFR, MTR, and MTRR polymorphisms with Parkinson's disease among ethnic Chinese in Taiwan[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(3-4): 332-338.
- [10] Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, *et al.* Plasma homocysteine and L-dopa metabolism in patients with Parkinson's disease[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(6): 1102-1104.
- [11] Todorović Z, Džoljić E, Novaković I, *et al.* Homocysteine serum levels and MTHFR C677T genotype in patients with Parkinson's disease, with and without levodopa therapy[J]. *Neurol Sci*, 2006, 248(1-2): 56-61.
- [12] Castro R, Rivera I, Ravasco P, *et al.* 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T and 1298A → C mutations are genetic determinants of elevated homocysteine[J]. *QJM*, 2003, 96(4): 297-303.
- [13] Vallelunga A, Pegoraro V, Pilleri M, *et al.* The MTHFR C677T polymorphism modifies age at onset in Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(1): 73-77.
- [14] Lee ES, Chen H, Soliman KF, *et al.* Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents[J]. *Neurotoxicology*, 2005, 26(3): 690-695.
- [15] Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and plasma homocysteine in levodopa-treated and non-treated Parkinson's disease patients[J]. *Neurol Sci*, 2009, 287(1-2): 64-68.
- [16] Zesiewicz TA, Wecker L, Sullivan KL, *et al.* The controversy concerning plasma homocysteine in Parkinson's disease patients treated with levodopa alone or with entacapone: effects of vitamin status[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2006, 29(3): 106-111.
- [17] Müller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease[J]. *Drugs*, 2015, 75(2): 157-174.

(编辑: 李菁竹, 周宇红)