

多巴胺代谢系统基因多态性与帕金森病

曾文晶¹ 张晓莺^{2△} 李燕云² 郭 森² 韩玺河²

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000 2 新疆生产建设兵团总医院神经内科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 帕金森病(PD)是人类常见的神经系统退行性疾病之一,其病因和发病机制尚不清楚,可能是遗传和环境等多种因素共同作用的结果。PD 以运动减少、肌强直、静止性震颤及姿势障碍为主要症状,其病理特征主要是黑质多巴胺能神经元选择性死亡,多巴胺是纹状体的抑制性神经递质,而乙酰胆碱是兴奋性神经递质,两种神经递质在正常情况下是处于一种动态平衡状态,当多巴胺减少时,乙酰胆碱的作用相对增强,继而进入一种失衡状态,引起临床症状。因此,人们越来越重视多巴胺代谢酶基因研究。多巴胺代谢系统基因包括单胺氧化酶基因、儿茶酚氧位甲基转移酶、多巴胺突触前膜转运体、多巴胺受体基因、多巴胺β羟化酶、酪氨酸羟化酶。近年来,多巴胺代谢系统基因多态性与PD遗传易感性的相关性成为研究的热点,为明确PD的病因带来了希望。

关键词 帕金森病;多巴胺代谢系统;基因多态性

中图分类号:R742.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)21-4180-03

Dopamine Metabolic System Gene Polymorphisms and Parkinson's Disease

ZENG Wen-jing¹, ZHANG Xiao-ying^{2△}, LI Yan-yun², GUO Miao², HAN Xi-he²

(1 Medical college of Shihezi University, 832000, Shihezi, China;

2 Department of Neurology of General Hospital of the Xinjiang Production and Construction Corps, 830000, Urumqi, China)

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) is one of the human common neurodegenerative diseases. It is still not clear about etiology and pathogenesis of PD, which is thought to be a complex interaction between multiple predisposing genes and environmental influences. PD is defined clinically in terms of bradykinesia, rigidity, tremor and postural instability. Its main pathological character is selective degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Striatal dopamine is the inhibitory neurotransmitter, but acetylcholine was excitability neurotransmitter. Two kinds of neurotransmitters normally are in equilibrium, when the dopamine decreases, the role of acetylcholine is relatively strengthening, and then it enters a state of imbalance and causes clinical symptoms. Therefore, there is growing emphasis on dopamine metabolism enzyme system gene research. Dopamine metabolic system genes include monoamine oxidase gene, Catechol-O-methyltransferase gene, dopamine transporter gene, dopamine receptor gene, Dopamine beta hydroxylase gene and tyrosine hydroxylase gene. In recent years, a growing interest has prompted to the researches of association studies between dopamine metabolic system genetic polymorphism and PD genetic susceptibility, and it will provide a method to cure the disease in future.

Key words: Parkinson's disease; Dopamine metabolic system; Gene polymorphism

Chinese Library Classification: R742.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4180-03

PD 是一种神经系统变性疾病,也是最常见的锥体外系疾病之一,位居神经系统变性病第二位。1817 年,英国医生 James Parkinson 首次对帕金森病进行了描述,人们渐渐认识了帕金森病。近年来,随着人口老龄化,帕金森病的发病率逐年增高,成为人们研究的热点。研究表明,帕金森病的病因可能与遗传易感性、基因突变、内外源性神经毒素以及环境因素的相互作用有关,它与氧化代谢、氧自由基生成和氧化应激反应密切相关,近年来发现有许多基因影响细胞基本功能,多巴胺代谢系统、药物以及外源性解毒系统在 PD 的病因学方面起到重要作用,PD 的病因可能是多种基因交互作用的结果,而不是一种基因的作用。

1 单胺氧化酶(MAO)

作者简介:曾文晶(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:神经系统病 E-mail:zwj52610@sina.cn

△通讯作者 张晓莺 E-mail: zxyiao@sohu.com

(收稿日期 2011-12-08 接受日期 2011-12-31)

单胺氧化酶(MAO)基因定位在染色体 Xp11.23。多巴胺主要通过神经元再摄取方式失去生物活性。单胺氧化酶(MAO)是 Balschko 在 19 世纪 30 年代发现的,是一种膜结合线粒体酶,它的主要功能是催化内源性和外源性单胺类物质的代谢,氧化脱氨产生过氧化氢。MAO 在多巴胺代谢以及神经毒性物质 MPTP 代谢过程中起重要作用。单胺氧化酶根据其底物或抑制剂结合的特异性、细胞分布、免疫特异性等不同,分为单胺氧化酶 A(MAO-A)和单胺氧化酶 B(MAO-B)两种同工酶,其中,MAO-A 占 20%,MAO-B 占 80%。

1.1 单胺氧化酶 A(MAO-A)

MAO-A 基因位于人染色体 P11.23-11.4,共有 15 个外显子。MAO-A 主要分布在儿茶酚胺能神经元中,在氧化多巴胺时产生的氧基团会导致神经元的氧化损伤。江小华等^[1]对 MAO-A 基因 Fnu4H 研究表明,MAO-A 基因多态性与 PD 的发病有关。对 MAO-A 基因第 14 号外显子 EcoRV 酶切位点(C/T)的研究表明,该酶切位点的多态性与帕金森病有关^[2]。

1.2 单胺氧化酶 B(MAO-B)

MAO-B 基因定位在 X 染色体 p11.4-p11.3 上。MAO-B 主

要分布在 5 羟色胺能神经元、组织胺能神经元和胶质细胞。MAO-B 能将神经毒物质 1- 甲基 -4 苯基 -1,2,3,6 四氢吡啶 (MPTP) 作用生成 1- 甲基 -4 苯基 - 吡啶 (MPP⁺) ,MPP⁺ 对神经细胞有损害作用。MAO-B 活性的增高会是多巴胺和 MPTP 的代谢增强 ,进而使氧自由基和活性神经毒物增多 ,导致多巴胺能神经元的变性死亡。目前对 MAO-B 基因研究较多的位点 :第 13 号内含子 G/A 多态位点和第 2 号内含子 (GT)_n 微卫星多态位点。李伟等^[3]研究提示 MAO-B 基因 13 号内含子 A/A 基因型和 A 等位基因频率增高是 PD 发病的危险因素 ,天津地区^[4]也得到了一致的结果 ,MAO-B A/A 基因型和 A 等位基因频率增高的个体比对照组更易受到毒物的破坏 ,这种变化在早发性 PD 患者表现更为明显。对高加索人和日本人研究发现 ,MAO-B 基因第 13 号内含子存在 A→G 单碱基突变所致的多态性可能与 MAO-B 活性有关。对波兰人研究显示 ,在早发性 PD 中 ,MAO-B 基因的 A 等位基因可能在男性比在女性更能影响 PD 的早发 ,而 G 等位基因可能是早发性 PD 的一个保护性因素 ,在黑质纹状体细胞 ,渐进的氧化过程可能会引发和加剧已经存在的毒害作用 ,因此 ,MAO-B 抑制剂成为 PD 治疗方式之一^[5]。但也有资料显示 MAO-B 基因 G/A 多态性与 PD 的易感性无关 ,对新加坡 230 名 PD 患者和 241 名对照研究显示吸烟可以降低 PD 的风险 ,吸烟可以降低 MAO-B 的活性 ,MAO-B 基因第 13 号内含子 G/A 等位基因与 PD 无相关性^[6]。在 MAO-B 基因的第 2 号内含子有一个以鸟嘌呤、胸腺嘧啶 (GT) 为核心的二碱基重复多态位点 ,属于微卫星多态 ,信息量大。对上海地区 PD 患者研究发现 MAO-B 基因 (GT)_n 多态性与 PD 的遗传易感性有关^[7] ,Mellick 对澳大利亚人群的研究也得到了一致的结果^[8]。美国研究显示 MAO-B 等位基因频率关于性别方面在家族性 PD 和对照组无显著性差异 ,而在散发性 PD ,MAO-B 等位基因在男性与女性有差异 ,MAO-B 基因第 2 号内含子双核苷酸重复序列与 PD 的发病、PD 的亚型有极大的相关性^[9]。澳大利亚人的等位基因相关性研究发现 ,MAO-B 基因第 2 号内含子 GT 重复序列多态性 (186bp-188bp) 与 PD 有相关性^[8]。

2 儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT)

COMT 基因位于染色体 22q11.2 上。COMT 是人体内广泛存在的酶 ,灭活多巴胺和去甲肾上腺素 ,通过催化儿茶酚胺在 3 位羟基上甲基化而降解 ,是多巴胺神经元外多巴胺的主要降解酶。人类 COMT 分为可溶性 (soluble COMT ,S-COMT) 和结合性 (membrane-bound COMT ,MB-COMT) 两种酶 ,分别对应 COMT 第 108 位和 158 位基因。COMT 存在 COMTH (高活性) 和 COMTL (低活性) 2 种显性等位基因 ,编码低活性、中等活性和高活性三种表型 COMT 酶。COMT 基因的第 4 号外显子 G→A 点突变 ,分别导致 S-COMT 编码的第 108 位氨基酸由缬氨酸 (Val) 突变为甲硫氨酸 (Met) 和 MB-COMT 编码的第 158 位氨基酸由缬氨酸 (Val) 突变为甲硫氨酸 (Met)。COMT 基因的低度、中度、高度活性的基因型分别为 A/A、G/A、G/G。研究表明均衡的 COMT 的活性对 PD 来讲可能是一个保护性因素 ,而过高或过低的 COMT 活性对 PD 可能是危险性因素。多巴胺的代谢是 MAO-B 和 COMT 共同完成的 ,如果 COMT 活性减低 ,

台湾学者研究发现 COMT 基因多态性与 PD 的发生有关。邵明等^[10]对我国广州地区汉族人群研究发现 ,纯合基因型与帕金森病遗传易感性有关 ,Kunugi^[11] 等对日本 PD 患者研究发现 ,COMT 基因 Val158Met 导致的低活性酶可能增强 PD 的易感性。对上海地区人群的研究结果并不支持 COMT G/A 基因多态性与 PD 的发生有关 ,与来自波兰的资料一致^[12]。Bialecka 等^[13]对波兰人群研究发现 ,当 MAOB 与 COMT 同时存在时 ,PD 危险性提高 ,Wu 等对台湾地区^[14]也得到了结果。多巴胺降解酶 (COMT、MAO-B) 成为抗帕金森病药物的遗传机制研究的重点。对于中晚期帕金森病患者 ,给予外周 COMT 抑制剂 (恩他卡朋) 可改善 PD 患者症状 ,恩他卡朋可使血浆左旋多巴的浓度平稳 ,可使 " 开期 " 明显延长 , " 关期 " 明显缩短 ,并使左旋多巴的剂量减少 ,同时异动症的发生也相应减少。来自剑桥脑功能恢复中心的 31 名 PD 患者 ,通过功能性磁共振成像 (fMRI) 检测血液氧代谢水平 ,与症状测试相比 ,这种通过评估大脑功能的方法能更加有效的检测基因型的差异 ,这种方法第一次证明 COMT 基因 Val158Met 基因多态性通过改变大脑额叶神经执行网络系统直接影响认知功能表型^[15]。

3 多巴胺突触前膜转运体 (DAT)

多巴胺突触前膜转运体 (dopamine transporter ,DAT) :人类 DAT 基因定位在染色体 5p15.3。DAT 位于中枢多巴胺神经元突触前膜的一种膜蛋白 ,主要分布于黑质纹状体多巴胺神经元的树突和树突棘膜上 ,释放多巴胺入纹状体 ,DAT 参与多巴胺能神经元的突触前多巴胺重吸收 ,还介导海洛因、神经毒物 MPP⁺ 和内源性 1、2、3、4- 四羟异喹啉衍生物的转运 ,生化研究发现 ,PD 患者黑质神经元中 DAT mRNA 水平降低。DAT 是多巴胺能神经元的特征蛋白。DAT 基因的 3' 非翻译区域含有一个 40 可变数目的串珠重复序列 ,即 3'VNTR 序列。DAT 基因的第 3 号外显子上有一含 40bp 的串联重复序列 ,研究发现 DAT 基因上游重复序列多态可能与 PD 有关。DAT 3'VNTR 多态性存在种族差异和区域差异。我国南方地区和北方地区 DAT 基因 3'VNTR 多态性分布存在明显差异。Le Couteur 等^[16]对高加索人研究发现 DAT 基因多态性与 PD 易感性有关。在印度人群中 ,DAT 基因和 MAO-B 基因的交互作用使 PD 的危险性提高了数倍 ,在女性患者体现的更加明显^[17]。

4 多巴胺受体 (DR)

DR 分为 5 种亚型 ,分别为 DRD1、DRD2、DRD3、DRD4、DRD5 ,它们位于纹状体上。根据多巴胺受体的药理学和生物化学的特征 ,将 5 个 DR 分为 D1 样 (D1、D5) 和 D2 样 (D2、D3、D4) 两类 ,D1 样能够激活腺苷酸环化酶 ,而 D2 样则抑制腺苷酸环化酶的激活。脑内突触后多巴胺受体 (DR) 是药物治疗帕金森病的主要靶点 ,服用多巴胺受体激动剂可改善 PD 患者的临床症状 ,DRD2 和 DRD3 是大多数抗帕金森药物的作用靶点 ,其中 ,多巴胺 D2 受体是药物发挥临床作用的主要受体。实验证明 ,服用多巴胺受体激动剂可明显改善症状 ,给予我国 30 名 PD 患者每次 0.25mg ,每日三次服用普拉克索 ,持续两个月 ,发现患者的 UPDRS 评分上升了 20% ,DRD2 基因 Taq A1、Taq A2 等位基因频率分别是 41.7% 和 58.3% ,DRD3 基因

Ser9Gly 等位基因频率分别是 68.3%(Ser)和 31.7%(Gly)^[18]。现今,多巴胺转运体成为抗帕金森病药物的遗传机制研究的重点。

4.1 D2DR, D3DR, D4DR

D2DR 基因位于 11 号染色体 q22-q23 上,在靠近第 8 外显子的 3' 端非翻译区包含一个 Taq 限制性片段长度多态性,可产生 Taq A1 和 Taq A2 两种等位基因。有研究发现,PD 患者 DRD2Taq 基因多态性与 PD 的遗传易感性不相关。对我国广州地区人群研究发现,DRD2 基因 Taq A1/A2 各基因型分布和等位基因频率在 PD 组与对照组之间均无显著性差异^[19]。对白人 PD 患者研究发现^[20],DRD2 基因第 2 号内含子 GT(n)^[20]重复序列多态性可能与 PD 的遗传易感性有关。对我国 PD 患者研究提示 DRD3 基因的 Bal 和 Msp 与 PD 的遗传易感性无关。DRD4 基因第 3 号外显子 48bp 的串联重复序列多态性可能与 PD 的遗传易感性有关。

5 多巴胺羟化酶(DBH)

多巴胺羟化酶(DBH)基因定位于 9q34, DBH 是多巴胺转化为去甲肾上腺素的限速酶,是儿茶酚胺合成的第三步,因此, DBH 基因多态性改变多巴胺羟化酶的活性,降低了大脑多巴胺水平,具有高度多态性,肾上腺素合成抑制剂可使运动减少,起到镇静作用,因此推测 DBH 基因多态性可能与 PD 遗传易感性有关。我国上海汉族人群 PD 患者 DBH 基因的 A2 等位基因频率和 A2/A2 基因型明显高于对照,带有 A2 等位基因的个体患帕金森病风险性明显增高,而 PD 患者的 A1 等位基因频率和 A1/A2 基因型明显低于对照组^[21]。

6 酪氨酸羟化酶(TH)

黑质致密部 DA 能神经元从血液摄入 L- 酪氨酸,在 TH 作用转化为左旋多巴,再经脱羧作用转化为 DA, TH 是儿茶酚胺合成的限速酶,在 20 世纪 90 年代初已成为 PD 基因治疗中的首选基因, TH 存在两种多态性可能与 PD 的发生有关:即 81Val/Met 多态性与 205 亮氨酸(Leu) / 脯氨酸(Pro),其中前者最常见。

大量的研究集中在单一基因的突变与帕金森病遗传易感性的相关性上,但是,这样单一基因的研究可能忽视帕金森病复杂的发病机制。对于基因变异的研究有助于制定 PD 患者治疗方案。现今,在研究 PD 病因学时,人们着力研究基因与环境因素的交互作用,包括多巴胺神经元的多巴胺代谢和转运、外源性解毒和其他毒性物质的基因研究,线粒体代谢的研究,基本转录因子的编码及中脑多巴胺系统神经营养因子系统的研究。来自南美洲国家的哥伦比亚人资料显示,对 8 种常见的候选基因(A2M, ACE, BDNF, COMT, MAPT, SLC6A3, SLC6A4 和 UCHL1)进行分析,发现 A2M, SLC6A4 和 UCHL1 基因之间有明显的交互作用。

参考文献(References)

- [1] 江小华, 杨慧, 杨静芳, 等. 单胺氧化酶 A 基因 Fnu4H 酶切位点多态性与帕金森病相关性研究[J]. 中华医学遗传杂志, 2003, 20(3): 211-214
Jiang Xiao-hua, Yang Hui, Yang Jing-fang, et al. Relationship between the Fnu4H site polymorphism of monoamine oxidase A gene and Parkinson's disease [J]. Chin J Med Genet, 2003, 20(3):211-214 (In Chinese)
- [2] 江小华, 徐群渊, 杨静芳, 等. 中国人单胺氧化酶 -A 基因的 EcoRV 酶切位点多态性与帕金森病的相关性 [J]. 中国神经科学杂志, 2003, 19(4): 255-259
Jiang Xiao-hua, Xu Qun-yuan, Yang Jing-fang, et al. The relationship between EcoRV site polymorphism of monoamine oxidase type A gene and Parkinson disease in Chinese [J]. Chin J Neurosci, 2003, 19(4):255-259(In Chinese)
- [3] 李伟. 单胺氧化酶 B 基因 13 内含子 G/A 多态性与帕金森病的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(4): 261-263
Li Wei. Relationship between polymorphism of monoamine oxidase B gene intron 13 G/A and Parkinson disease [J]. J Clin Neurol, 2011, 24(4): 261-263(In Chinese)
- [4] 王晓芳, 张本恕. 单胺氧化酶 B 基因多态与早发帕金森病的相关性 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43: 388-393
Wang Xiao-fang, Zhang Ben-shu. Study of association between polymorphisms of monoamine oxidase B and early-onset Parkinson's disease [J]. Chin J Neurol, 2010, 43(6):388-393(In Chinese)
- [5] Bialecka M, Klodowska DG., Honczarenko K, et al. Polymorphisms of catechol-O-methyltransferase (COMT) monoamine oxidase B (MAOB), N-acetyltransferase 2 (NAT2) and cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) gene in patients with early onset of Parkinson's disease [J]. Parkinsonism and Related Disorders, 2007, 13 (4): 224-229
- [6] Tan EK, Chai A, Lum SY, et al. Monoamine Oxidase B Polymorphism, Cigarette Smoking and Risk of Parkinson's Disease: A Study in an Asian Population [J]. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2003, 120B(1):58-62
- [7] 郝怡鑫, 吴奇涵, 谢惠君, 等. 单胺氧化酶 B 基因微卫星多态与帕金森病的相关分析 [J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(6):418-421
Hao Yi-xin, Wu Qi-han, Xie Hui-jun, et al. Correlated analysis on the monoamine oxidase B gene GT repeat polymorphism and the Parkinson's disease [J]. Chin J Neurol, 2003, 36(6):418-421(In Chinese)
- [8] Mellick GD, Buchanan DD, McCann SJ, et al. Variations in the monoamine oxidase B(MAO-B) gene are associated with Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 1999, 14(2):219-224
- [9] Parsian A, Racette B, Zhang ZH, et al. Association of variations in monoamine oxidases A and B with Parkinson's disease subgroups [J]. Genomics, 2004, 83 (3):454-460
- [10] 邵明, 刘焯霖, 陶恩祥, 等. 儿茶酚胺氧化位甲基转移酶基因多态性与帕金森病遗传易感性的关系探讨 [J]. 中华神经科杂志, 2000, 33(1):17-19
Shao Ming, Liu Zhuo-lin, Tao En-xiang, et al. Relation between the genetic polymorphism catechol-O-methyltransferase gene and susceptibility of Parkinson's disease [J]. Chin J Neurol, 2000, 33(1):17-19(In Chinese)
- [11] Kunugi H, Nanko S, Ueki, et al. High and low activity alleles of catechol-O-methyltransferase gene: ethnic difference and possible association with Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett, 1997, 221 (2-3): 202-204
- [12] Eerola J, Launes J, Hellstrom O, et al. Apolipoprotein E (APOE), PARKIN and catechol-O-methyltransferase (COMT) genes and susceptibility to sporadic Parkinson's disease in Finland [J]. Neuroscience Letters, 2002, 330 (3):296-298

(下转第 4189 页)

- prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy[J]. Surg Endosc, 2010,24(4):812-817
- [19] Yang LP, Scott LJ. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting[J]. Drugs, 2009,69(16):2257-2278
- [20] 董兰,韩曙君.浅谈术后恶心呕吐[J].中国医刊,2004,39(10):40-42
Dong Lan, Han Shu-jun. On postoperative nausea and vomiting[J]. Chinese Journal of Medicine, 2004,39(10):40-42
- [21] Rappaport BA. FDA response to droperidol black box warning editorials[J]. Anesth Analg, 2008,106(5):1585
- [22] Shinn HK, Lee MH, Moon SY, et al. Post-operative nausea and vomiting after gynecologic laparoscopic surgery: comparison between propofol and sevoflurane [J]. Korean J Anesthesiol, 2011, 60 (1): 36-40
- [23] BK, Cook DJ, Babineau D, et al. Prophylactic Diclectin reduces the incidence of postoperative vomiting [J]. Can J Anaesth, 2005,52(1): 55-61
- [24] Golembiewski J, Tokumaco S. Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/ postdischarge nausea and vomiting[J]. J Perinesth Nurs, 2006,21(6):385-397
- [25] Gan TJ, Sinha AC, Kovac AL, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing transdermal scopolamine plus ondansetron to ondansetron alone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in the outpatient setting [J]. Anesth Analg, 2009,108 (5): 1498-504
- [26] Kim MK, Nam SB, Cho MJ, et al. Epidural naloxone reduces postoperative nausea and vomiting in patients receiving epidural sufentanil for postoperative analgesia[J]. Br J Anaesth, 2007,99(2):270-275
- [27] George E, Hornuss C, Apfel CC. Neurokinin-1 and novel serotonin antagonists for postoperative and postdischarge nausea and vomiting [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2010,23(6):714-721
- [28] Wang JJ, Ho ST, Tzang JS, et al. The effect of timing of Dexamethasone on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting[J]. Anaesth Analg, 2000,91(1):136-139
- [29] McKeen DM, Arellano R, O'Connell C. Supplemental oxygen does not prevent postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy[J]. Can J Anaesth, 2009,56(9):651-657
- [30] Bao T. Commentary on the Cochrane review of stimulation of the wrist acupuncture point p6 for preventing postoperative nausea and vomiting[J]. Explore(NY), 2011,7(4):263-264
- [31] Leslie JB, Gan TJ. Meta-analysis of the safety of 5-HT3 antagonists with dexamethasone or droperidol for prevention of PONV [J]. Ann Pharmacother, 2006,40(5):856-872
- [32] Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT3 receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Can J Anaesth, 2004,51(4):311-319

(上接第 4182 页)

- [13] Bialecka M, Drozdziak M, Honczarenko K, et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B genes and susceptibility to sporadic Parkinson's disease in a Polish population [J]. Eur Neurol, 2005,53(2):68-73
- [14] Wu RM, Cheng CW, Chen KH, et al. The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese [J]. Neurology, 2001,56(3):375-382
- [15] Caroline H, Williams-Gray, Adam Hampshire, Trevor W. Robbins, et al. Catechol O-Methyltransferase val 158 met Genotype Influences Frontoparietal Activity during Planning in Patients with Parkinson's Disease[J]. The Journal of Neuroscience, 2007,27(18):4832-4838
- [16] Le Couteur DG, Leighton PW, McCann SJ, et al. Association of a polymorphism in the dopamine-transporter gene with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 1997,12(5):760-763
- [17] Singh M, Khan AJ, Shah PP, et al. Polymorphism in environment responsive genes and association with Parkinson disease [J]. Mol Cell Biochem, 2008,312 (1-2):131-138
- [18] Liu Ying-zi, Tang Bei-sha, Yan Xin-xiang, et al. Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009,65 (7): 679-683
- [19] 王建,刘焯霖,陈彪,等. 广州地区汉族人群多巴胺受体基因多态性[J].中华医学遗传学杂志, 2000,17(5):348-351
Wang Jian, Liu Zhuo-lin, Chen Biao, et al. Dopamine receptor gene polymorphisms in Guangzhou Han' [J]. Chin J Med Genet, 2000,17 (5):348-351(In Chinese)
- [20] Ricketts MH, Hamer RM, Manowitz P, et al. Association of long variants of the dopamine D4 receptor exon 3 repeat polymorphism with Parkinson's disease[J]. Clin Genet, 1998,54(1):33-38
- [21] Zhao XP, Xie HJ, Tang GM, et al. Dopamine beta hydroxylase gene polymorphism and Parkinson's disease [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2003,20(3):238-240