

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.021

抗氧化类维生素血清水平与帕金森病程的相关性

蒋瑞冲 王琦伟 徐 救 许春立 许文杰

(上海中医药大学附属第七人民医院神经内科 上海 200137)

摘要 目的:检测帕金森病患者抗氧化类维生素水平,并探讨其与帕金森病程的关系。**方法:**对 2011 年 6 月至 2015 年 6 月的 62 例自发性帕金森病患者及 30 例健康对照组志愿者血清类胡萝卜素、生育酚、视黄醇水平进行检测,并根据病程不同,将患者分为早期帕金森病与晚期帕金森病,与健康对照组进行比较。同时分析相关抗氧化性维生素和 UPDRS 运动评分的相关性。**结果:**血清 α -胡萝卜素水平(对照组: $0.22 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$; 早期 PD 组: $0.13 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$; 晚期 PD 组: $0.09 \pm 0.04 \mu\text{mol/L}$)和 β -胡萝卜素水平(对照组: $2.44 \pm 0.54 \mu\text{mol/L}$; 早期 PD 组: $1.66 \pm 0.58 \mu\text{mol/L}$; 晚期 PD 组: $0.80 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$)在健康对照组、早期 PD 组、晚期 PD 组中逐步下降,且均有显著性差异($P < 0.001$)。并且所有 PD 患者血清 α -胡萝卜素($r = -0.362$; $P = 0.004$)和 β -胡萝卜素($r = -0.45$; $P < 0.001$)水平与 UPDRS 运动评分呈负相关。**结论:**PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平均明显下降,并且与病情严重程度相关,低水平血清类胡萝卜素可能与 PD 的发生和发展过程相关。

关键词: 抗氧化类维生素; 氧化应激; 帕金森病

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)01-95-05

Association of Serum Antioxidant Vitamins with the Progression of Parkinson's Disease

JIANG Rui-chong, WANG Qi-wei, XU Mi, XU Chun-li, XU Wen-jie

(Department of Neurology, The Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200137, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the association of serum antioxidant vitamins with the progression of Parkinson's Disease.

Methods: The serum levels of retinol, carotenoids and tocopherols were measured and compared between 62 patients with idiopathic PD and 30 healthy controls enrolled from July 2011 to July 2015. Multiple group comparisons were performed among the early PD, advanced PD and control groups. Correlation analyses were performed between the measured antioxidant vitamins and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score. **Results:** The results showed a gradually decrease of serum α -carotene (Control group: $0.22 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$, Early PD group: $0.13 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$, Advanced PD group: $0.80 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$) and β -carotene (Control group: $2.44 \pm 0.54 \mu\text{mol/L}$, Early PD group: $1.66 \pm 0.58 \mu\text{mol/L}$, Advanced PD group: $0.09 \pm 0.04 \mu\text{mol/L}$), which were statistically significant ($P < 0.001$). While UPDRS motor scores in PD patients negatively correlated with serum levels of α -carotene ($r = -0.362$, $P = 0.004$), β -carotene ($r = -0.45$; $P < 0.001$). **Conclusion:** Compared with health controls, serum α -carotene and β -carotene are decreased, and related with severity, which indicated that lower serum carotenenes may be associated with the pathogenesis as well as progression of PD.

Key words: Antioxidant Vitamins; Oxidative stress; Parkinson's Disease

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-95-05

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是除阿尔兹海默症以外最普遍的神经退行性病变^[1],发病率与年龄增长密切相关,在 70~79 岁人群中,每 10 万人就有 93.1 名 PD 患者。随着我国人口老龄化逐渐发展,我国帕金森病的发病率显著上升。PD 的主要病理特征为黑质致密部多巴胺神经元的退化,并伴有神经元胞质区泛素化蛋白沉积^[2]。尽管黑质致密部多巴胺神经元退化的机制尚未完全清楚,但一系列证据表明氧化应激和细胞毒性氧的清除率下降在神经元的破坏中起到重要作用^[3,4]。

类胡萝卜素是一种亲脂性抗氧化剂,可淬灭单线态氧并清除其他活性氧。研究表明在额叶和枕叶组织中可检测到类胡萝卜素^[5]。维生素 E 也是有效的抗氧化剂,并且具有神经保护作用^[6]。很多研究对于 PD 患者维生素 E 和类胡萝卜素摄入和水平进行了检测,但结果并不完全一致。部分研究表明大量摄入维生素 E 和类胡萝卜素可以降低 PD 的发生风险^[7,8]。然而也有研究认为摄入维生素 E 和类胡萝卜素对于 PD 发生及进展无影响。另外,也有研究显示 PD 患者和健康人群血清中类胡萝卜素和维生素 E 的水平并无显著差异^[9-11]。维生素 A(视黄醇)在氧化应激过程中起到重要作用,动物实验表明其可减缓帕金森病的病程进展^[12]。

鉴于此,本研究主要检测了不同病程阶段 PD 患者血清中视黄醇、类胡萝卜素、和维生素 E 的水平并与健康人群比较,同时分析了相关抗氧化性维生素和临床表现的相关性,旨在探讨

作者简介:蒋瑞冲(1977-),男,本科,主治医师,主要从事帕金森病,脑血管病临床诊断,电话:021-58670561, E-mail:jiangr1977@126.com
(收稿日期:2017-06-06 接受日期:2017-06-30)

抗氧化性维生素与 PD 病程进展及严重性的相关性,为临床诊断提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 6 月至 2015 年 6 月于上海中医药大学附属第七人民医院神经内科确诊的 PD 患者 62 例,其中男性患者 25 例,女性患者 37 例,平均年龄 67.9 ± 6.6 岁。健康对照组受试者 30 例,其中男性患者 10 例,女性患者 20 例,平均年龄 67.1 ± 8.4 岁。所有受试人群均签署了知情同意书。

PD 组患者和对照组受试者排除标准如下:(1)曾有缺血性或出血性脑卒中或严重脑外伤病史;(2)存在严重的认知损伤;(3)过去半年内曾服用抗氧化药物或维生素;(4)具有非典型的饮食结构(饮食结构中不包括某类食物,如水果、蔬菜、肉类或其他);(5)严重酒精成瘾;(6)存在严重系统疾病,如肝硬化、慢性肾衰等;(7)所有 PD 患者均进行 MRI 检查,显示有脑积水、脑肿瘤、严重脑白质疏松患者排除。

所有患者均进行帕金森病统一评分量表(UPDRS)进行评估,并进行 Hoehn-Yahr 分期。病人根据 Hoehn-Yahr 分期分为两组:I 期和 II 期患者为早期帕金森病组,III 期和 IV 期为晚期帕金森病组。

1.2 样本采集及保存

患者及健康受试者采集血样前禁食过夜,之后采集约 10 mL 静脉血置于避光血样管中,置于冰上,1 小时内于 4°C , $3000 \times g$ 条件下离心 10 min,收集血清, -70°C 保存,避免反复冻融。

1.3 抗氧化类维生素检测

血清类胡萝卜素、视黄醇和生育酚采用改良酶提取法进行检测^[13]。分别采用海胆酮、视黄醇乙酸酯和母生育酚作为类胡萝卜素、视黄醇及生育酚的内标(均购于 sigma 公司)。血清样品使用 3 mL 乙醚/乙烷混合物抽提 2 次,溶解于 4 mL 水/乙醇 1:1 混合溶液。 $800 \times g$ 离心 5 分钟,分离有机层。 40°C 水浴烘干,使用 100 μL 乙醇复溶。之后使用反向梯度 HPLC 方法进行检测,每次上样 50 μL 。

1.4 统计学分析

本研究采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计及分析。连续变量采用平均值 $\pm$ 标准差表示。PD 患者组与健康受试者之间采用独立样本 t 检验、MannWhitney U 检验或卡方检验比较。多组之间正态分布变量采用单因素方差分析检验,非正态分布变量采用 Kruskal-Wallis 方差分析。氧化应激指标及 PD 患者临床表现采用 Spearman 相关分析。 $P \leq 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 两组人口学资料的比较

本研究共纳入 92 例受试者,其中 30 例为健康受试者,62 例为 PD 患者,PD 患者根据 H-Y 分期分为早期 PD 组和晚期 PD 组。三组受试者人口学资料、临床变量及血液学基线值见表 1。三组患者的年龄、性别、血红蛋白、总蛋白、球蛋白和总胆固醇水平均未见显著性差异($P > 0.05$)。与早期 PD 组相比,晚期 PD 组病程较长,UPDRS 运动评分较低。

表 1 三组受试者一般资料及临床特征的比较

Table 1 Comparison of the general Information and Clinical Characteristics among three groups

		Health Volunteer	PD Patients			
		(n=30)	Total(n=62)	Early PD(n=28)	Advanced PD (n=34)	P value
Age (year)		67.9± 6.6	67.1± 8.4	66.4± 6.9	67.5± 7.8	>0.05
Gender	M	10	25	11	14	>0.05
	F	20	37	17	20	>0.05
Disease Duration(year)		-	-	2.3± 1.2	5.4± 4.3	<0.001
UPDRS score		-	-	12.3± 4.2	28.1± 9.3	<0.001
Hemoglobin(g/dL)		13.49± 2.05	1.74± 2.46	13.56± 1.83	13.92± 1.83	>0.05
Total Protein		7.248± 0.329	7.335± 0.343	7.312± 0.381	7.356± 0.403	>0.05
Albumin		4.59± 0.3	4.33± 0.156	4.31± 0.349	4.59± 0.19	>0.05
Total cholesterol		176.3± 26.2	179.1± 15.2	175.1± 27.8	180.9± 27.4	>0.05

2.2 PD 患者血清抗氧化类维生素水平

三组患者血清类胡萝卜素、视黄醇及生育酚水平见表 2。与对照组相比,PD 组患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平均显著下降,其他指标未见显著变化。晚期 PD 组患者的 α -胡萝卜素水平显著低于早期 PD 组患者,而健康对照组、早期 PD 组、晚期 PD 组血清 β -胡萝卜素水平逐步下降,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平与 PD 严重程度的相关性

根据三组受试者血清中抗氧化类维生素水平统计结果,对所有 PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平与 UPDRS 运动评分进行 Pearson 相关分析,分析结果见图 1,结果显示:所有 PD 患者血清 α -胡萝卜素($r = -0.362$; $P = 0.004$)和 β -胡萝卜素($r = -0.45$; $P < 0.001$)水平与 UPDRS 运动评分呈负相关。

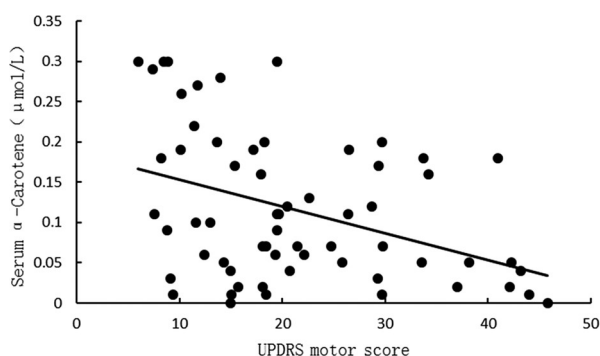
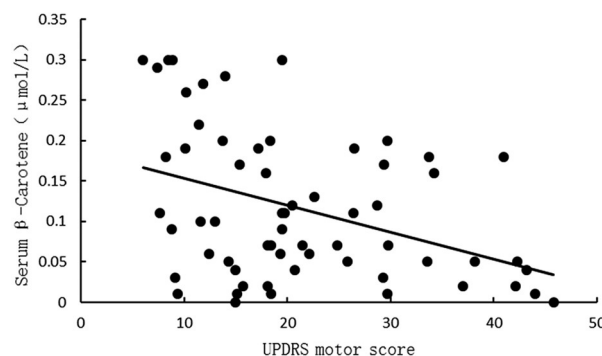
表 2 对照组及 PD 组受试者血清抗氧化类维生素水平
Table 2 Serum Antioxidant Vitamins in PD group and control group

	Healthy control	PD patients		
		Total(n=62)	Early PD(n=28)	Advanced PD(n=34)
Carotenoids (μ. mol/L)				
Lutein	0.54± 0.33	0.52± 0.26	0.54± 0.26	0.49± 0.26
Zeaxanthin	0.22± 0.13	0.25± 0.15	0.30± 0.15	0.20± 0.15
β--Cryptoxanthin	3.82± 0.93	3.62± 1.56	4.35± 1.99	3.03± 0.59
α-Carotene	0.22± 0.09	0.11± 0.07*	0.13± 0.09 [#]	0.09± 0.04 ^{#&}
β-Carotene	2.44± 0.54	1.19± 0.66*	1.66± 0.58 [#]	0.80± 0.41 ^{#&}
Lycopene	1.65± 0.86	1.31± 0.83	1.16± 0.78	1.44± 0.85
Retinol (μ. mol/L)	1.91± 0.61	1.79± 0.65	2.09± 0.55	1.54± 0.62
Tocopherols (μ. mol/L)				
α-Tocopherol	18.68± 6.08	18.70± 6.43	19.25± 7.29	18.24± 5.59
γ-Tocopherol	3.20± 1.15	3.23± 1.52	3.04± 1.00	3.38± 1.83

Notes: * $P \leq 0.05$, Students' t test between control and total PD patient groups.

[#] $P \leq 0.05$, Kruskal-Wallis ANOVA followed by Dunn's post hoc test between control, early PD patient and advanced PD patient groups.

[&] $P \leq 0.05$ between advanced PD groups and early PD group, Kruskal-Wallis ANOVA followed by Dunn's post hoc test between control, early PD patient and advanced PD patient groups.

图 1 血清 α -胡萝卜素与 UPDRS 运动评分的相关性Fig.1 Correlations of UPDRS motor scores with serum α -Carotene level图 2 血清 β -胡萝卜素与 UPDRS 运动评分相关性分析Fig.2 Correlations of UPDRS motor scores with serum β -Carotene level

3 讨论

脑组织新陈代谢速度较快,且富含多元不饱和脂肪酸,因此对于自由基攻击非常敏感。脂溶性抗氧化类维生素可通过血脑屏障进入脑实质,发挥抗氧化作用^[14]。帕金森病是一种常见的神经退行性疾病,其主要特征为黑质致密部多巴胺能神经元的损伤及退化,而多巴胺能神经元对于氧化应激非常敏感^[15]。本研究主要对于包括类胡萝卜素类、视黄醇、生育酚类抗氧化性维生素在 PD 患者及健康受试者的血清水平进行了分析,结果显示 PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平显著低于健康对照组,并且与 PD 病人临床表现呈负相关,表明类胡萝卜素可能在 PD 的发病进程中起重要作用。

类胡萝卜素是一种脂溶性抗氧化剂,在人类额叶和枕叶中均有分布^[10,16]。研究表明血清中的类胡萝卜素可在一定程度上反映脑内类胡萝卜素水平^[17]。类胡萝卜素主要分为叶黄素和胡萝卜素两大类。其中,叶黄素包括叶黄素、玉米黄素和 β -隐黄

素,胡萝卜素主要包括 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素和番茄红素。以往有研究表明大量使用富含叶黄素类维生素的食物可一定程度上减缓 PD 的发病进程^[10],但是未有研究发现叶黄素类维生素的血清水平与 PD 的发病风险相关。本研究中,PD 患者和健康受试者叶黄素类维生素血清水平并未有显著差异,而叶黄素主要来源于食物^[18],两组受试者叶黄素类维生素血清水平未见差异,提示两组受试者并不存在由于饮食差异导致的血清类胡萝卜素水平差异。目前仅有少量研究针对叶黄素在 PD 患者中的保护作用进行研究,这部分研究结果并不相同,有部分研究认为饮食中的叶黄素类维生素可能减缓 PD 病程^[8],但另外研究认为摄入叶黄素和玉米黄素对 PD 病人并无明显的有益作用^[19]。

既往研究对 PD 病人血清胡萝卜素水平研究较多。体外细胞实验和动物实验证实给予胡萝卜素可减少氧化应激带来的神经元损伤^[20-22],而临床研究也显示大量摄入胡萝卜素可减缓 PD 发病病程。然而关于 PD 患者血清胡萝卜素水平的研究比

较有限,Jiménez-Jiménez 和 Foy CJ 等分别检测了 61 名和 41 名 PD 患者血清 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素和番茄红素水平,结果并未发现三种胡萝卜素水平与正常人群有差异^[23,24]。但今年的一项研究显示 PD 患者血清胡萝卜素水平低于正常受试者,与本研究结果相近^[25]。在本研究中,PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平显著低于健康对照组,同时晚期 PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平也显著低于早期 PD 患者,同时 PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平与其 UPDRS 运动评分也有相关性。结合近期研究,以上数据均有力的支持 PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平与病程进展密切相关。而 Jiménez-Jiménez 和 Foy CJ 等人的研究年代较为久远,可能由于检测手段和血清保存方式不同,造成其结果无显著差异。

关于 PD 病人血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平下降,可能存在以下两种原因:首先,可能是 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素被迅速转运进入血脑屏障;其次,有研究表明高水平维生素 A 可导致神经元内大量堆积 β 淀粉样蛋白^[26],PD 患者体内多巴胺神经元退化过程中大量消耗维生素,因此作为代偿, α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素被大量转化为维生素 A,这也可解释为何在本研究中 PD 患者维生素 A 水平未有显著性变化。而 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素是脑组织中重要抗氧化类维生素 A 合成的重要原料,因此可能在减缓 PD 发病进程中起到一定作用。

氧化应激在 PD 的病理过程中起到重要作用,而维生素 E (生育酚)可通过在脂质过氧化作用早期清除脂质过氧化氢自由基^[27],保护细胞免受氧化应激伤害^[28]。因此,本研究也检测了维生素 E 水平,但并未发现维生素 E 水平有所变化。该结果可能与维生素 E 并不能像类胡萝卜素一样迅速通过血脑屏障相关。针对维生素 E 与 PD 病程的关系有大量研究,但结果不尽相同,一部分研究显示补充维生素 E 或者摄入富含维生素 E 的食物可以降低 PD 风险,然而也有研究得出相反结论^[29,32]。此外,一些人体尸检结果及脑脊液研究也显示维生素 E 在帕金森病患者脑中或脑脊液中水平无显著性变化^[33,34]。2017 年,一项研究显示维生素 E 与 ω -3 不饱和脂肪酸共同服用可减缓 PD 病程^[35]。因此,以往研究得出摄入富含维生素 E 的食物可降低 PD 风险的结论,可能与相关食物同时含有大量 ω -3 不饱和脂肪酸相关。

本研究也存在一些不足之处,比如由于条件所限,无法精确的衡量不同饮食习惯对于血清中抗氧化类维生素水平的影响。此外,本研究主要对脂溶性抗氧化类维生素进行了分析,水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸盐和尿酸等因素并未纳入本研究考虑中,后续应综合分析脂溶性和水溶性抗氧化剂对 PD 病程和病理发展的作用。不同的血清抗氧化类维生素与 PD 进程的相关性研究结果差异较大,因此进行分地区分人群的荟萃分析,可能能够较好地阐明抗氧化类维生素与 PD 病程的相关性。

综上所述,本研究针对 PD 患者血清抗氧化类维生素水平进行了研究,以往虽然也有相似研究,但本研究与以往研究相比,采用了更为精确的测量方法,测量了更多种类的抗氧化类维生素,且将维生素水平与 PD 病程进展和 UPDRS 评分进行

相关性研究,使结果更具有说服力。本研究表明 PD 患者血清 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平均显著下降,并且与病情严重程度相关,补充胡萝卜素或富含胡萝卜素的食物可能降低 PD 发病风险。同时, α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素水平也可作为分子标志物,用于 PD 的诊断和病程标志。后续研究可针对更大的群体进行分地区分人群的研究,以更好地阐明 α -胡萝卜素和 β -胡萝卜素在 PD 病程中起到的作用及相关机制。

参考文献(References)

- [1] M C de Rijk, M M Breteler, G A Graveland, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study[J]. *Neurology*, 1995, 45(12): 2143-2146
- [2] R Barnett. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 217
- [3] P Jenner, CW Olanow. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 1996, 47(6 Suppl 3): S161-170
- [4] G S Gaki, A G. Papavassiliou. Oxidative stress-induced signaling pathways implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(2): 217-230
- [5] N E. Craft, T B Haitema, K M Garnett, et al. Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain [J]. *J Nutr Health Aging*, 2004, 8(3): 156-162
- [6] L Ulatowski, R Parker, G Warrier, et al. Vitamin E is essential for Purkinje neuron integrity[J]. *Neuroscience*, 2014, 260: 120-129
- [7] Y Miyake, W Fukushima, K Tanaka, et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(1): 106-113
- [8] C C Johnson, J M Gorell, B A Rybicki, et al. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease [J]. *Int J Epidemiol*, 1999, 28(6): 1102-1109
- [9] M Sohmiya, M Tanaka, N W Tak, et al. Redox status of plasma coenzyme Q10 indicates elevated systemic oxidative stress in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 223(2): 161-166
- [10] C Buhmann, S Arlt, A Kontush, et al. Plasma and CSF markers of oxidative stress are increased in Parkinson's disease and influenced by antiparkinsonian medication[J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 15(1): 160-170
- [11] A Takeda, O P Nyssen, A Syed, et al. Vitamin A and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and metaanalysis [J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 42(1): 25-38
- [12] L H Yin, H Shen, O Diaz-Ruiz, et al. Early post-treatment with 9-cis retinoic acid reduces neurodegeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease[J]. *BMC Neurosci*, 2012, 13: 120
- [13] K. Yeum, S H Ahn, S A Rupp de Paiva, et al. Correlation between carotenoid concentrations in serum and normal breast adipose tissue of women with benign breast tumor or breast cancer [J]. *J Nutr*, 1998, 128(11): 1920-1926
- [14] H Y Tang, H Y Ho, D T Chiu, et al. Alterations of plasma concentrations of lipophilic antioxidants are associated with Guillain-Barre syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 470: 75-80
- [15] T Jiang, Q Sun, S Chen. Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 147: 1-19
- [16] M Zuluaga, V Gueguen, G Pavon-Djavid, et al. Carotenoids from microalgae to block oxidative stress[J]. *Bioimpacts*, 2017, 7(1): 1-3

- [17] E J Johnson, R Vishwanathan, M A Johnson, et al. Relationship between Serum and Brain Carotenoids, alpha-Tocopherol, and Retinol Concentrations and Cognitive Performance in the Oldest Old from the Georgia Centenarian Study[J]. *J Aging Res*, 2013, 2013: 951786
- [18] S J Duthie, G G Duthie, W R Russell, et al. Effect of increasing fruit and vegetable intake by dietary intervention on nutritional biomarkers and attitudes to dietary change: a randomised trial [J]. *Eur J Nutr*, 2017
- [19] S M Zhang, M A Hernan, H Chen, et al. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk [J]. *Neurology*, 2002, 59(8): 1161-1169
- [20] A Prema, U Janakiraman, T Manivasagam, et al. Neuroprotective effect of lycopene against MPTP induced experimental Parkinson's disease in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599: 12-19
- [21] J Nataraj, T Manivasagam, A J Thenmozhi, et al. Lutein protects dopaminergic neurons against MPTP-induced apoptotic death and motor dysfunction by ameliorating mitochondrial disruption and oxidative stress[J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19(6): 237-246
- [22] C B Liu, R Wang, H B Pan, et al. Effect of lycopene on oxidative stress and behavioral deficits in rotenone induced model of Parkinson's disease[J]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2013, 29(4): 380-384
- [23] F J Jimenez-Jimenez, J A Molina, P Fernandez-Calle, et al. Serum levels of beta-carotene and other carotenoids in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 1993, 157(1): 103-106
- [24] C J Foy, A P Passmore, M D Vahidassr, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease[J]. *QJM*, 1999, 92(1): 39-45
- [25] J H Kim, J Hwang, E Shim, et al. Association of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations with the progression of Parkinson's Disease[J]. *Nutr Res Pract*, 2017, 11(2): 114-120
- [26] A Kunzler, E A Kolling, J D da Silva-Jr, et al. Retinol (Vitamin A) Increases alpha-Synuclein, beta-Amyloid Peptide, Tau Phosphorylation and RAGE Content in Human SH-SY5Y Neuronal Cell Line[J]. *Neurochem Res*, 2017
- [27] E Niki. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxyl radical scavenger: in vitro and in vivo evidence[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66: 3-12
- [28] W Stahl, H Sies. Antioxidant activity of carotenoids [J]. *Mol Aspects Med*, 2003, 24(6): 345-351
- [29] C A Weber, M E Ernst. Antioxidants, supplements, and Parkinson's disease[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(5): 935-938
- [30] Y Miyake, W Fukushima, K Tanaka, et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(1): 106-113
- [31] M Etminan, S S Gill, A Samii. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(6): 362-365
- [32] M Zilli Canedo Silva, N Carol Fritzen, M de Oliveira, et al. Protein intake, nitrogen balance and nutritional status in patients with Parkinson's disease; time for a change? [J]. *Nutr Hosp*, 2015, 31(6): 2764-2770
- [33] F J Jimenez-Jimenez, F de Bustos, J A Molina, et al. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 1997, 104(6-7): 703-710
- [34] D R Galasko, E Peskind, C M Clark, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(7): 836-841
- [35] M Taghizadeh, O R Tamtaji, E Dadgostar, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Neurochem Int*, 2017

(上接第 60 页)

- [22] Qin J, Wang F, Jiang H, et al. MicroRNA-145 suppresses cell migration and invasion by targeting paxillin in human colorectal cancer cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1328-1340
- [23] Ye Y, Li Z, Feng Q, et al. Downregulation of microRNA-145 may contribute to liver fibrosis in biliary atresia by targeting ADD3 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0180896
- [24] Cheng P, Gui C, Huang J, et al. Molecular mechanisms of ampelopsis from *Ampelopsis megalophylla* induces apoptosis in HeLa cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2691-2698
- [25] Tao J, Ding WF, Che XH, et al. Optimization of a cationic liposome-based gene delivery system for the application of miR-145 in anticancer therapeutics[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1345-1354
- [26] 郭琳琳,李哲,柯娟,等.miR-21 对 HeLa 细胞增殖、凋亡和 MMP2 基因表达的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45(7): 583-586
- Guo Lin-lin, Li Zhe, Ke Xian, et al. Effects of miR-21 on the Proliferation, Apoptosis and MMP2 Expression of HeLa Cells [J]. *Journal of China Medical University*, 2016, 45(7): 583-586
- [27] Azizmohammadi S, Safari A, Azizmohammadi S, et al. Molecular identification of miR-145 and miR-9 expression level as prognostic biomarkers for early-stage cervical cancer detection [J]. *QJM*, 2017, 110(1): 11-15
- [28] How C, Pintilie M, Bruce JP, et al. Developing a prognostic micro-RNA signature for human cervical carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123946
- [29] Wang Q, Qin J, Chen A, et al. Downregulation of microRNA-145 is associated with aggressive progression and poor prognosis in human cervical cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3703-3708
- [30] Ye C, Sun NX, Ma Y, et al. MicroRNA-145 contributes to enhancing radiosensitivity of cervical cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(6): 702-709