

线粒体异常与帕金森病相关性

刘小钰 丁健青

【摘要】 帕金森病为中枢神经系统退行性疾病。尽管其确切的发病机制尚不清楚,但近年来越来越多的研究表明线粒体异常是帕金森病发病的关键。本文主要从线粒体动态变化、线粒体自噬、线粒体 DNA 突变,以及线粒体复合物 I 抑制等方面对线粒体异常与帕金森病发病的相关性进行概述。

【关键词】 帕金森病; 线粒体; 自噬; DNA,线粒体; 综述

Correlation between mitochondrial dysfunction and the pathogenesis of Parkinson's disease

LIU Xiao-yu, DING Jian-qing

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: DING Jian-qing (Email: jqding18@yahoo.com)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease. A growing number of studies have shown that mitochondrial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of PD. Therefore, this review will mainly discuss the research progress on the correlation between PD and abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial autophagy as well as mitochondrial DNA mutations and mitochondrial complex I inhibition.

【Key words】 Parkinson disease; Mitochondria; Autophagy; DNA, mitochondrial; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81371408).

帕金森病(PD)的主要病理改变为黑质多巴胺能神经元的进行性缺失,进而导致脑内多巴胺合成减少。由于多巴胺是一种兴奋性神经递质,其表达下降可导致兴奋性和抑制性神经递质失衡,进而出现静止性震颤、肌张力增高和步态障碍等典型表现^[1]。根据以往的研究可知,帕金森病与遗传因素、环境因素、年龄因素、免疫功能异常、细胞凋亡、线粒体异常、氧化应激反应、泛素蛋白酶体系功能障碍等有关。脑组织约占全身体重的2%,但耗氧量很大,约占整个人体的20%;而脑组织约半数能量都用于兴奋细胞的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶。为满足这种能量需求,中枢神经系统需要大量线粒体的装配。而线粒体是细胞能量代谢中心,同时也参与细胞凋亡

的启动,其主要功能是通过电子传递和氧化磷酸化反应,产生ATP,为细胞和组织提供能量^[2]。另外,如果线粒体呼吸链损伤,可产生氧自由基,引起氧化应激反应,造成细胞损伤和ATP生成减少。正是因为线粒体对中枢神经系统功能的重要性,目前,越来越多的研究着眼于关注线粒体功能异常与帕金森病之间的关系,发现线粒体结构或功能异常可以引起多巴胺能神经元进行性缺失,甚至出现帕金森病症状^[3-6],笔者拟针对上述引起线粒体功能障碍的因素进行概述。

一、线粒体动态变化与帕金森病

众多研究显示,线粒体形态的动态变化对细胞功能具有重要意义。在机体功能正常时,线粒体融合与分裂达平衡状态,从而保持线粒体数目和形态的稳定。线粒体分裂与细胞凋亡有关,线粒体融合有利于能量传递,也对细胞起一定的保护作用。线粒体分裂增多可导致线粒体片段化并损伤,线粒体膜电位下降、通透性增加^[7],ATP生成减少^[3,8-9]。同时由于线粒体自噬紊乱,使细胞内功能异常的线粒

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.02.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371408)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:丁健青(Email:jqding18@yahoo.com)

体和产生高水平氧自由基的线粒体过度聚集,产生大量神经毒性物质,最终引起帕金森病。

1. 线粒体分裂与融合的分子机制 (1) 线粒体分裂:参与线粒体外膜分裂的蛋白质包括 Drp1/Dnm1p、Fis1/Fis1p、Caf4p 和 Mdv1p(目前仅存在于酵母中)。Drp1 沿线粒体外膜呈点状分布,在 Fis1 的调控下,自胞质转移至线粒体外膜,在线粒体潜在分裂位点处分布较为密集,形成高位多聚体,在聚集处围绕线粒体外膜构成类似环状的结构,逐渐压缩,使线粒体断裂,然后再转移回胞质,结束一次分裂过程^[9]。Fis1 通过羧基末端(C末端)跨膜区定位于线粒体外膜,氨基末端(N末端)的 TPR 结构游离于胞质中,一旦 Fis1 跨膜区缺失,该蛋白将定位于全部胞质,不能促进线粒体分裂^[10]。(2) 线粒体融合:线粒体具有双层膜结构,其融合也分为外膜融合和内膜融合两个过程,二者相互独立又协同作用。线粒体融合蛋白(Mfn)分为 Mfn1 和 Mfn2,主要存在于线粒体外膜,与 GTP 酶分子 OPA1(定位于线粒体内膜)共同参与哺乳动物线粒体的融合过程,但 Mfn1 和 Mfn2 是线粒体融合的主要执行分子。这两种分子 N 末端有 GTP 酶结构域、C 末端有跨膜区,后者穿过线粒体外膜,两侧各有一个类似卷曲螺旋(coiled-coil)的结构^[11]。Koshihara 等^[12]的研究发现,卷曲螺旋结构在线粒体聚集过程中可形成同源或异源二聚体,使相邻两个线粒体相互靠近,进而融合。OPA1 定位于线粒体膜间隙,亦同样具有 GTP 酶结构域,通过小干扰 RNA(siRNA)抑制 OPA1 表达,可使线粒体出现凋亡前特征,提示其具有介导线粒体内膜融合的作用。

2. α -突触共核蛋白诱导线粒体融合-分裂动力失衡 α -突触共核蛋白(α -Syn)的神经毒性在帕金森病的发病过程中起重要作用,正常情况下,该蛋白存在于中枢神经系统突触前膜,但相关研究显示, α -突触共核蛋白在帕金森病患者脑组织中异常沉积,且为其特征性病理改变 Lewy 小体致密核心的主要成分^[13]。目前认为,氧自由基对 α -突触共核蛋白的氧化性损伤作用在散发性帕金森病的发病过程中发挥主导作用,并可使野生型蛋白(即未发生突变的 α -突触共核蛋白)遭受氧化性损伤作用,在细胞内异常沉积^[14]。有研究探讨线粒体动态变化失衡在 α -突触共核蛋白所致细胞损伤中的作用及其可能机制,结果显示,野生型或 A53T 突变型 α -突触共核蛋白可以增加促分裂蛋白 DLPI 转移至线粒体,从

而引起线粒体过度分裂和细胞损伤^[15]。

二、线粒体自噬与帕金森病

线粒体自噬系指通过自噬作用选择性清除细胞内多余或受损线粒体的过程。通过清除细胞内功能异常和产生大量氧自由基的线粒体,保证线粒体的正常数目和功能。近期研究显示,线粒体自噬作用分为 3 个阶段,即 Parkin 向受损线粒体的转移、线粒体聚集体(mito-aggregates)的形成及线粒体最终被自噬降解^[16]。

1. 线粒体自噬异常与帕金森病 大量研究表明,线粒体损伤是帕金森病的重要原因之一。帕金森病患者黑质和杏仁核线粒体自噬功能存在重大缺陷^[17]。多种帕金森病相关致病基因对线粒体功能有影响。对帕金森病模型的研究发现,其神经细胞中存在增大和水肿的线粒体^[18],提示帕金森病的发病与线粒体清除失败有关。未能通过正常的线粒体自噬作用清除受损的线粒体,可导致线粒体损伤、聚集,引起氧化应激反应和毒性物质增多,导致多巴胺能神经元死亡,继而引起帕金森病^[19]。

2. 线粒体自噬的影响因素 (1) 线粒体动态变化促进自噬:线粒体融合对神经细胞正常形态和功能有重要作用,然而线粒体自噬需要线粒体的促分裂状态,例如,对于 PINK1 或 Parkin 基因突变的果蝇,若 Mfn 被抑制,线粒体自噬加快,使其异常表型有一定程度的缓解^[20]。PINK1/Parkin 通路调节线粒体自噬的方式是将 Mfn 泛素化和降解以形成线粒体促分裂状态;但也有研究显示,线粒体分裂不参与线粒体自噬的调节。因此,线粒体分裂对线粒体自噬的调控作用仍不十分清楚,尚待进一步研究证实。(2) 相关基因突变对线粒体自噬的影响:线粒体选择性自噬的确切分子机制可能与线粒体的选择性自噬及 PINK1、Parkin 和 PINK1/Parkin 通路密切相关^[21],PINK1 和 Parkin 通过同一信号转导通路维持线粒体的完整性,且 PINK1 作用于 Parkin 上游^[19]。2010 年,Geisler 等^[22]的研究阐述了在 PINK1/Parkin 通路介导下的线粒体自噬及其分子机制,以及其对帕金森病发病的影响。Parkin 具有泛素-蛋白连接酶 E3 活性,在被 PINK1 激酶活化后,泛素化标记待降解的线粒体电压依赖性阴离子通道蛋白 1(VDAC1),泛素化的线粒体与相关信号接头蛋白相互识别,并与吞噬膜表面的 Atg8 家族同源蛋白(如 LC3A-C、GATE-16 等)相结合,进而开始线粒体的降解。PINK1 基因突变会使激酶活性、稳定性及线粒

体定位改变,导致与 Parkin 的相互作用减弱,从而干扰 Parkin 转移至线粒体的能力^[23]。Parkin 与线粒体也有密切联系,之前的研究发现,在增殖细胞中过表达 Parkin 可以增加线粒体 DNA 的转录和修复水平,而且 Parkin 还能通过结合线粒体转录因子 A (TFAM) 增加其介导的线粒体蛋白转录,从而维持线粒体稳态。最新研究显示,采用线粒体损伤剂和氧化磷酸化解耦联剂羰基氰化物间氯苯腈 (CCCP) 处理细胞或过表达 PINK1, Parkin 可从胞质大量转移至线粒体,并通过诱发线粒体自噬降解受损的线粒体,保护神经细胞;而 Parkin 突变可导致泛素-蛋白连接酶 E3 失活性,进而影响线粒体自噬^[24]。另外, PINK1/Parkin 通路对线粒体形态具有调控作用,因此当上述因素发生异常变化时,即阻断线粒体自噬过程,使细胞内异常线粒体无法清除,造成大量毒素聚集,从而产生神经毒性作用^[25]。在帕金森病的发病过程中, α -突触核蛋白与线粒体异常存在关联性^[26]。研究表明, α -突触核蛋白可以加剧线粒体损伤, α -Syn 基因突变可使线粒体过度分裂,而线粒体自噬需自身促分裂状态,因此, NACP 基因突变导致的线粒体自噬异常活跃,可使线粒体氧化磷酸化功能下降、多巴胺代谢异常,氧自由基生成增多、氧化应激反应增强、ATP 产生不足、蛋白异常聚集、细胞凋亡,最终引起多巴胺能神经元死亡。

三、线粒体 DNA 与帕金森病

1. 线粒体 DNA 特点 线粒体具有自己的 DNA, 即线粒体 DNA (mtDNA), 其与胞核 DNA 之间存在较大差异, 表现为: (1) mtDNA 无内含子, 呈双环状。(2) mtDNA 裸露于靠近线粒体内膜的胞质中, 且缺乏组蛋白的保护。(3) mtDNA 靠近氧自由基的主要生成部位, 更易受到氧化产物的损伤。(4) mtDNA 损伤修复主要通过碱基切除, 远比胞核 DNA 的修复系统差。(5) mtDNA 功能部分依赖于核基因, 因此也有可能受到核基因组损害的影响。(6) mtDNA 突变、缺失和重排概率远大于核基因组^[2]。

2. 线粒体 DNA 变异与帕金森病 mtDNA 变异可能与帕金森病有关, 神经细胞含大量线粒体, 故 mtDNA 含量丰富。然而, 由于检测单个 mtDNA 复制过程中的点突变有一定困难, 且核基因的污染不易被排除, 因此目前还缺乏单一 mtDNA 变异与帕金森病相关的证据。Vives-Bauza 等^[27]对 8 例帕金森病患者和 9 例正常对照者的完整 mtDNA 序列进行检测, 发现两组无显著差异。另外, 也有对单个神经

元内 mtDNA 变异进行定量检测的报道, 并未检测到受损神经元的精确数目^[28]。

四、线粒体复合物 I 抑制作用

1. 线粒体复合物 I 抑制引起细胞能量代谢损害 线粒体复合物 I 抑制作用通过影响线粒体 ATP 合成, 使细胞内依赖 ATP 的酶功能紊乱, 导致细胞失稳态。1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP⁺) 是一种线粒体复合物 I 抑制剂, 通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 脱氢酶, 使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺, 辅酶 I) 表达水平下降, 以阻碍电子传递。在体外进行的多巴胺对神经母细胞瘤细胞株 SH-SY5Y 的毒性作用研究结果显示, 低于中毒浓度的多巴胺可以引起线粒体复合物 I 抑制, 使 ATP 合成显著减少^[29]。

2. 线粒体复合物 I 抑制可使细胞内氧化应激反应增强 氧化应激反应是线粒体复合物 I 抑制造成神经细胞损伤的重要因素之一。而单一的呼吸链损伤和 ATP 合成减少并不会十分迅速地影响神经细胞。线粒体复合物 I 和 III 这两条电子传递链是神经细胞产生氧自由基的主要部位, 其中复合物 III 参与泛醌的氧化还原循环。因此, 线粒体复合物 I 抑制与氧自由基的产生紧密相连。Sipos 等^[30]对不同线粒体复合物抑制后产生氧自由基的能力进行比较, 其结果显示, 鱼藤酮对复合物 I、抗霉素对复合物 III、氰化物对复合物 V 的抑制可增加氧自由基的产生; 然而, 对复合物 III 和 V 的抑制须达 70% 以上才能够产生足量的氧自由基, 而鱼藤酮对复合物 I 的轻度抑制即可增加氧自由基的生成。因此, 对黑质多巴胺能神经元线粒体复合物 I 的抑制可以促进氧自由基的生成, 并使其逐渐在细胞中聚集, 造成线粒体损伤, 引起细胞死亡^[31]。与此同时, 氧化应激反应主要通过以下两条途径抑制线粒体复合物 I: 一是直接氧化损伤; 二是通过 α -酮戊二酸脱氢酶提供复合物 I 作用底物 NAD⁺, 利用氧化作用抑制该酶活性而发挥抑制复合物 I 的作用。谷胱甘肽 (GSH) 在体内发挥抗氧化和调节氧化还原的作用, 若其在强力霉素诱导下去除, 也可抑制复合物 I 活性, 造成线粒体功能障碍^[32-33]。

3. 线粒体复合物 I 抑制使细胞对其他毒性物质的敏感性增加 在鱼藤酮致帕金森病模型中可以发现小胶质细胞活化, 体外实验也得到与其相类似的研究结果^[34]。表明帕金森病的发病存在炎症机制, 而鱼藤酮的神经毒性作用与脂多糖 (LPS) 具有

协同作用,提示线粒体复合物 I 抑制与炎症反应存在叠加性。

五、结语

线粒体动态变化对神经细胞功能具有重要意义,当线粒体动态变化失衡时,线粒体损伤,同时也可由于线粒体自噬紊乱而使细胞内功能异常的线粒体和产生高水平氧自由基的线粒体过度聚集,产生大量神经毒性物质,最终引起帕金森病。线粒体自噬在帕金森病的发病中作用重大。目前有关 PINK1/Parkin 通路对线粒体自噬影响的研究较多,由于 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬在清除受损线粒体方面具有重要作用,且该功能障碍也可能与其他神经退行性疾病的发病密切相关,因此对 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬的进一步研究,将指导帕金森病及其他神经退行性疾病的治疗。此外,其他途径对线粒体自噬的研究仍待进一步深入。mtDNA 损伤亦可引起线粒体功能异常,最终导致帕金森病。然而,由于各种因素的限制,前期研究结果均未达到可重复性;与此同时,由于 mtDNA 在结构和功能方面的独特性,尚有许多问题需要探讨。在线粒体复合物 I 受抑制时,多巴胺能神经元更易引起能量生成障碍和氧化应激反应;浓度较低的线粒体复合物 I 抑制剂使细胞对环境中毒性物质更加敏感,可能造成特异性损伤。

综上所述,对于线粒体异常和帕金森病发病的相关性研究仍然具有广阔的前景,尚有许多方面待进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Li W. The research status of dopamine and its receptor ligands. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:104-106. [李伟. 多巴胺及其受体的研究现状. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:104-106.]
- [2] Yu L, Xiong N, Wang T. The research progress of relationship between mitochondrial DNA and Parkinson's disease. *Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing*, 2012, 19:120-122. [余兰, 熊念, 王涛. 线粒体 DNA 与帕金森病关系的研究进展. 卒中与神经疾病, 2012, 19:120-122.]
- [3] Simcox EM, Reeve A, Turnbull D. Monitoring mitochondrial dynamics and complex I dysfunction in neurons: implications for Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41:1618-1624.
- [4] Lei H, Wang XL, Peng Y. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease. *Zhongguo Yao Li Xue Tong Bao*, 2013, 29:1337-1341. [雷慧, 王晓良, 彭英. 线粒体损伤与阿尔采末病. 中国药理学通报, 2013, 29:1337-1341.]
- [5] Anand SK, Tikoo SK. Viruses as modulators of mitochondrial functions. *Adv Virol*, 2013:ID738794.
- [6] Guo M. *Drosophila* as a model to study mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2:A009944.
- [7] Abeliovich H, Zarei M, Rigbolt KT, Youle RJ, Dengjel J. Involvement of mitochondrial dynamics in the segregation of mitochondrial matrix proteins during stationary phase mitophagy. *Nat Commun*, 2013, 4:2789.
- [8] Chaturvedi RK, Flint Beal M. Mitochondrial diseases of the brain. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63:1-29.
- [9] Ju WK, Liu Q, Kim KY, Crowston JG, Lindsey JD, Agarwal N, Ellisman MH, Perkins GA, Weinreb RN. Elevated hydrostatic pressure triggers mitochondrial fission and decreases cellular ATP in differentiated RGC-5 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48:2145-2151.
- [10] Disatnik MH, Ferreira JC, Campos JC, Gomes KS, Dourado PM, Qi X, Mochly - Rosen D. Acute inhibition of excessive mitochondrial fission after myocardial infarction prevents long-term cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2:E000461.
- [11] McInnes J. Insights on altered mitochondrial function and dynamics in the pathogenesis of neurodegeneration. *Transl Neurodegener*, 2013, 2:12.
- [12] Koshiba T, Detmer SA, Kaiser JT, Chen H, McCaffery JM, Chan DC. Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes. *Science*, 2004, 305:858-862.
- [13] Sundal C, Fujioka S, Uitti RJ, Wszolek ZK. Autosomal dominant Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 Suppl 1:7-10.
- [14] Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27:831-842.
- [15] Gui YX, Wang XY, Kang WY, Zhang YJ, Zhang Y, Zhou Y, Quinn TJ, Liu J, Chen SD. Extracellular signal-regulated kinase is involved in alpha-synuclein-induced mitochondrial dynamic disorders by regulating dynamin-like protein 1. *Neurobiol Aging*, 2012, 33:2841-2854.
- [16] Wager K, Russell C. Mitophagy and neurodegeneration: the zebrafish model system. *Autophagy*, 2013, 9:1693-1709.
- [17] Alvarez-Erviti L, Rodriguez-Oroz MC, Cooper JM, Caballero C, Ferrer I, Obeso JA, Schapira AH. Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. *Arch Neurol*, 2010, 67:1464-1472.
- [18] Chen Y, Dorn GW 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science*, 2013, 340:471-475.
- [19] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12:9-14.
- [20] Tanaka A. Parkin-mediated selective mitochondrial autophagy, mitophagy: Parkin purges damaged organelles from the vital mitochondrial network. *FEBS Lett*, 2010, 584:1386-1392.
- [21] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol*, 2008, 183:795-803.
- [22] Geisler S, Holmström KM, Skujat D, Fiesel FC, Rothfuss OC, Kahle PJ, Springer W. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*, 2010, 12:119-131.
- [23] Wang XJ, Zhang Y, Chen SD. Ten-year advance in the study on pathologic mechanism and treatment of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:36-42. [汪锡金, 张煜, 陈生弟. 帕金森病发病机制与治疗研究十年进展. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:36-42.]
- [24] Yin XM, Ding WX. The reciprocal roles of PARK2 and mitofusins in mitophagy and mitochondrial spheroid formation. *Autophagy*, 2013, 9:1687-1692.
- [25] Chen D. Study on regulation of autophagy by Parkin, a

- Parkinson's disease related protein. Hefei: University of Science and Technology of China, 2010. [陈冬. 帕金森病相关蛋白 Parkin 对自噬调节的研究. 合肥: 中国科学技术大学, 2010.]
- [26] Hong Y, Zhang BS. Relationship between genetic polymorphism of *Parkin* gene and genetic susceptibility to Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6: 291-294. [洪雁, 张本恕. *Parkin* 基因多态性与帕金森病遗传易感性关系的研究. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:291-294.]
- [27] Vives-Bauza C, Andreu AL, Manfredi G, Beal MF, Janetzky B, Gruenewald TH, Lin MT. Sequence analysis of the entire mitochondrial genome in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290:1593-1601.
- [28] Vermulst M, Bielas JH, Loeb LA. Quantification of random mutations in the mitochondrial genome. *Methods*, 2008, 46:263-268.
- [29] Arshad A, Chen X, Cong Z, Qing H, Deng Y. TRPC1 protects dopaminergic SH-SY5Y cells from MPP⁺, salsolinol, and N-methyl - (R) - salsolinol - induced cytotoxicity. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013. [Epub ahead of print]
- [30] Sipos I, Tretter L, Adam - Vizi V. Quantitative relationship between inhibition of respiratory complexes and formation of reactive oxygen species in isolated nerve terminals. *J Neurochem*, 2003, 84:112-118.
- [31] Zhen GH, Jiang B, An LJ. Mitochondrial complex I suppress and Parkinson's disease. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2008, 28:1555-1557. [真国辉, 姜波, 安利佳. 线粒体复合物 I 抑制与帕金森病. 中国老年学杂志, 2008, 28:1555-1557.]
- [32] Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2013. [Epub ahead of print]
- [33] Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62:13-25.
- [34] Fang F, Ding JQ. The role of abnormally activated microglia in the pathogenesis of Parkinson's disease and its potential clinical application. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:153-156. [方芳, 丁健青. 小胶质细胞异常激活在帕金森病发病中的作用及潜在临床应用. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:153-156.]

(收稿日期:2013-12-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%可信区间。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每帧图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图(表)内容均采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbbz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小8 cm \times 6 cm,分辨率300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。