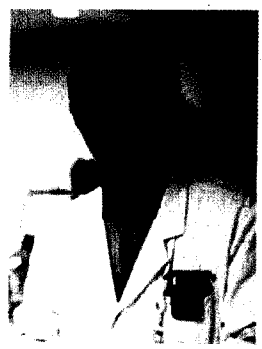
综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001288



尿液标志物在神经变性和脱髓鞘性疾病中的研究进展

张月琪，任汝静，王 刚
（上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科、
上海交通大学医学院神经病研究所，上海 200025）

【摘 要】近年来，基于尿液代谢组学等方法的生物标志物因其高灵敏度、高通量和高稳定性等优点已经在多种神经变性病和神经脱髓鞘性疾病的早期诊断和机制探索中得到应用，虽然目前大部分尿液标志物的作用机制尚不明确，但神经变性病尿液标志物中，氧化应激导致氨基酸、脂质和 DNA 等细胞成分过氧化的代谢产物占据了主要地位，而神经脱髓鞘疾病中，主要来自各种免疫相关成分。合格的标志物不仅可以反映疾病病理生理变化，还有助于在出现明显的临床表现前对患者进行早期诊断与治疗。

【关键词】神经变性病；神经脱髓鞘疾病；尿液标志物
【中图分类号】R749.1+5 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-30

Research progress of urinary biomarkers in both neurodegenerative and demyelinating diseases

Zhang Yueqi, Ren Rujing, Wang Gang
(*Department of Neurology & Neuroscience Institute, Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine*)

【Abstract】With the advantages of high sensitivity, throughput and reliability, urinary metabolomics has been widely applied in both neurodegenerative and demyelinating diseases for early diagnosis and pathogenesis exploration in recent years. Although, the mechanism of most urinary biomarkers is not clearly confirmed at present. Numerous studies have suggested that the products of DNA, lipid and protein oxidation play major roles in urinary biomarkers of neurodegenerative diseases, while the primary components in demyelinating diseases are substances associated with inflammation. Generally, a qualified biomarker not only reflects pathophysiological processes, but also contributes to early diagnosis and treatment before obvious symptoms start.

【Key words】neurodegenerative disease; demyelinating disease; urinary biomarker

神经变性疾病（neurodegenerative disease）是一类由于神经元变性导致其结构或功能进行性丧失的慢性神经系统疾病。主要包括阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、帕金森病（Parkinson's disease，PD）、肌萎缩侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis，ALS）、亨廷顿病（Huntingdon's disease，HD）等。进行性的神经元变性死亡导致患者严重的认知与运动功能障碍。中枢神经脱髓鞘疾病主要包括多发性硬化（multiple sclerosis，MS）及视神经脊髓炎（neuromyelitis optica，NMO）谱系疾病。这些脱髓鞘疾病发病率高，年轻人易罹患，是神经病学和免疫学的研究热点。因此，对上述疾病进行早期诊断和预防具有重要意义。

目前虽然已有许多生物学标志物应用于疾病的诊断，如脑脊液中 Aβ42、Tau 蛋白以及水通道蛋白-4（aquaporin-4，AQP4）和功能影像 PIB-PET 等，但脑脊液腰穿检查为有创性检查，患者难以接受，而 PET 检查又过于昂贵，难以临床普及应用。同时，神经变性病和神经脱髓鞘疾病为长病程慢性或

作者介绍：张月琪，Email：mint_zyq@hotmail.com，研究方向：神经变性病。
通信作者：王 刚，上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科副教授、副主任医师，硕士生导师，上海市曙光学者。先后赴加拿大多伦多大学医学院运动障碍疾病中心和美国埃默多大学医学院神经变性疾病研究中心从事临床进修及博士后研究。主持国家自然科学基金、上海市科委、教委、卫生局科技项目等在内的科研课题及人才基金十余项；荣获包括上海市科技进步一等奖等在内的省部级科技奖励 5 项；主持获得国家软件著作权 1 项；发表 SCI 收录论文近 60 篇，参编著作 6 部，主编（译）出版以《痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册》（科学出版社-2014 年-第一版）为代表的学术专著 3 本。Email：wgneuron@hotmail.com。
基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：81171027）；上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究资助项目（编号：2015272）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170516.1531.058.html（2017-05-16）

反复进展性疾病，需要连续监测疾病进展，多次多点取样检测。因此，无创便捷的尿液就成为临床检验中最理想的体液样本；与脑脊液相比，尿液更易获得，且可重复频繁检测，可为疾病提供连续性样本，便于及时观察疾病进展。此外，许多病理改变导致的代谢产物水平变化，在肾小球滤过和肾小管重吸收作用下，具有明显的浓度改变。尤其是近年来，尿液代谢组学因其高灵敏度、高通量和高稳定性等优点已经在多种神经变性病和神经脱髓鞘性疾病的早期诊断和机制探索中得到应用[1]。本文拟就目前神经变性病和脱髓鞘疾病中的潜在尿液生物学标志物进行一系统总结阐述。

1 AD

AD 是最常见神经系统变性疾病，临床表现为记忆障碍、认知功能改变和人格行为异常。病理表现为神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFT）、老年斑和神经元的丢失。AD 是导致痴呆与认知障碍最主要的原因，并随着全球老龄化的加重而日益严重。

1.1 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

阿尔茨海默病相关神经丝蛋白（Alzheimer-associated neuronal thread protein，AD7c-NTP）是属于 NTP 超家族的跨膜蛋白，由 Monte 于 1992 年在 AD 患者脑组织中首次发现，在随后的体外研究发现，在神经元中过表达 AD7c-NTP 基因可促进神经炎症和神经元死亡。在早期疑似 AD 患者脑脊液中，AD7c-NTP 水平明显高于正常及其他神经疾病组[2]。

Ghanbari 等通过对不同疾病分期的 AD 患者和正常对照尿液检测发现，在 AD 疾病早期即可在尿液中检测出 AD7c-NTP，且中晚期 AD 组水平明显高于早期 AD 组[3]，而携带 APOE-4 等位基因的轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）患者中也发现了较健康人群升高的尿液 AD7c-NTP 水平[4]。此外，Ma 等[5]也发现，对于未达到 AD 诊断的 MCI 时期，尿液 AD7c-NTP 已经较正常对照升高。上述研究均表明，AD7c-NTP 可能是 AD 及 MCI 早期诊断的有效标志物。

1.2 氧化应激产物

在神经变性病的病理机制中，氧化应激学说占据了重要位置。氧自由基攻击 DNA，使 DNA 氧化损伤，产生大量嘌呤羟基化、嘧啶羟基化的碱基修饰产物。其中 8-羟基脱氧鸟苷（8-hydroxy-2'-deoxyguanosine，8-OHdG）是公认的衡量DNA氧化损伤的标志物，8-OHdG 在体内较为稳定，且只通过 DNA 氧化损伤途径产生，尿液中的水平不易受饮食的影响，因此，已广泛应用于 DNA 氧化损伤的检测。

有假说认为，活性氧（reactive oxygen species，ROS）参与了 Aβ 的神经毒性作用，同时研究也发现，AD 患者脑组织、血液和尿液中，8-OHdG 的水平均有不同程度的升高[6]。Zengi 等[7]对 21 例中度 AD 患者研究发现，患者尿液中 8-OHdG 水平明显高于正常老人。

氧自由基催化细胞膜上花生四烯酸，经 β 裂解所形成的前列腺素 F2α（prostaglandin F2，PGF2α）是目前公认评价脂质过氧化的标志物。它和 8-OHdG 一样稳定存在于体液中并最终从尿液中排出。脂质的过氧化可能会导致神经元的死亡[8]。Kim 检测了尿液中脂质过氧化的产物 PGF2α、前列腺素 F2β（prostaglandin F2β，PGF2β）和 8-异前列腺素 F2α（8-isoprostaglandin F2，8-iso-PGF2α），发现 AD 患者尿液中 PGF2α 和 PGF2β 较健康对照组水平均有明显的升高，而 8-iso-PGF2α 无差异，可能是由于 8-iso-PGF2α 是通过非酶促反应而来，并未影响 AD 的病理改变[9]。

1.3 其他

高磺基丙氨酸（homocysteic acid，HCA）是同型半胱氨酸的氧化产物，作为 NMDA 受体拮抗剂，可以破坏血脑屏障，进入中枢神经系统，对神经元产生毒性。在 AD 的病理过程中，HCA 可以诱导 Aβ42 的聚集。研究发现，AD 患者尿液中 HCA 水平明显降低，且与 MMSE 评分正相关[10]。但尿液 HCA 水平也同时受到年龄和吸烟的影响，其作为 AD 潜在尿液标志物的特异性和敏感性仍有待于更多临床试验证实[11]。

2 PD

PD 是最为常见的神经变性病之一，主要病理改变为黑质多巴胺能神经元选择性丢失和神经元胞内出现路易小体。因其在老年人中的高发病率而备受关注。临床主要变现为静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高和姿势平衡障碍等，严重影响患者的运动能力和生活质量。

2.1 8-OHdG

Shigeto Sato 检测了 72 例不同疾病分期的 PD 患者，与对照相比，PD 患者尿液中 8-OHdG 水平明显升高，且并不受服用多巴类药物剂量的影响。同时，尿液 8-OHdG 的水平与疾病的严重程度呈正相关[12]。此外，尿液 8-OHdG 水平还被发现与 PD 的幻觉量表评分有明显正相关，表明 PD 幻觉产生的机制可能与体内 8-OHdG 的蓄积有关[13]。但研究发现，在 AD 患者尿液中 8-OHdG 也存在类似升高[7]，提示 8-OHdG 可能是神经变性病中的一项非特异性指标。

2.2 富含亮氨酸重复序列激酶 2

富含亮氨酸重复序列激酶 2（leucine-rich repeat kinase 2，LRRK2）是一种具有多种功能域的复杂蛋白，包括 GTP 酶和激酶功能[13]。而 LRRK2 明确的生物学功能仍未完全明了，可能在调节免疫系统和 α-突触蛋白中具有重要作用[14-15]。LRRK2 基因突变在散发性和家族性 PD 中均有报道[16-17]。研究发现，LRRK2 蛋白水平在 PD 患者前额皮质较对照组升高。LRRK2 可以在多种组织中表达，包括脑、肺、肾脏等，在脑脊液、尿液和血液中也均可检出[18]。这可能与 LRRK2 在脑组织和肾脏中的表达有关。研究发现，细胞可释放含有 LRRK2 的外泌体到脑脊液或尿液中[18]。

Gonzales 等[19]在 1 项对尿液中外泌体的非靶向代谢组学研究中首次发现，尿液外泌体中存在 LRRK2 蛋白。Kyle 等通过对散发性 PD 患者和健康对照的队列分析发现，PD 尿液中外泌体 Ser(P)-1292 LRRK2 水平在散发性 PD 中明显升高，且与蒙特利尔认知评估量表（MoCA）、统一帕金森病评定量表（UPDRS）Ⅰ和Ⅱ部分、日常生活能力量表等评分成负相关，这表明尿液中 LRRK2 水平越高，患者认知障碍越严重，但却并未发现与 PD 的运动障碍评分有明显相关性[20]。

2.3 其他

在 1 项对 PD、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy,PSP)、ALS 患者尿液的研究中发现，同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)和甲基丙二酸(methylmalonate,MMA)均较对照组明显升高，且在这 3 种疾病间无显著差异，提示 Hcy 和 NMA 可能是神经变性病的非特异性标志物[21]。Hcy 具有神经和血管毒性，在 AD 和 PD 的血浆中均有不同程度的升高[22-23]。

此外，Luan 通过非靶向代谢组学方法对 PD 尿液进行的检测，发现 18 种代谢物改变，这些物质主要与支链氨基酸的代谢、类固醇激素的生物合成、色氨酸代谢和苯丙氨酸的代谢有关[24]。

3 HD

HD 是一种常染色体显性遗传的神经变性疾病，由位于 4 号染色体的 IT-15 基因 CAG 三核苷酸重复序列异常扩增导致，主要临床表现包括舞蹈症、认知障碍和精神症状。病理表现为基底节区纹状体传出型棘状神经元大量丢失。

3.1 血红蛋白和 α1 微球蛋白

α1 微球蛋白(alpha1-microglobulin,A1M)是体内的一种糖蛋白，在结合其他蛋白后很难通过肾小球滤过膜，可以敏感地反映出肾小球滤过功能异常，一直被广泛应用于肾脏疾病的诊断。近年研究发现[25]，A1M 参与机体氧化还原反应，捕获自由基，抑制血红素和 ROS 诱导的超微结构损伤，发挥抗氧化作用，是体内的清道夫。人体内损伤的红细胞释放的血红素是主要的促氧化剂，产生自由基和炎性介质，而氧化应激则是导致 HD 病理改变潜在的机制。A1M 作为还原酶和自由基清除剂，可将自由基和氧化剂从组织中转移到肾脏中排出，从而保护细胞和组织免于异常血红蛋白和氧化应激的损伤[26]。

Olsson 等[27]在 HD 患者、基因携带者和正常对照的队列研究中发现，HD 患者尿液中血红蛋白和 α1 微球蛋白均明显升高。值得注意的是，尿液中血红蛋白的水平与临床疾病严重程度程正比，表明溶血可能与 HD 的病理机制有关，血红蛋白与 α1 微球蛋白可作为疾病发生发展的潜在标志物。

3.2 8-OHdG

同 AD 相似，线粒体功能失调和氧化损伤可能也是 HD 的重要病理机制。Bogdanov 在 HDR6/2 转基因小鼠中发现其尿液、血浆和纹状体中 8-OHdG 水平均较普通的小鼠明显升高[28]，表明 HD 同样存在氧化应激。

4 ALS

ALS 是以一种最常见的运动神经元病，包括脊髓前角细胞、脑干运动神经核及锥体束均受累，临床主要表现为进行性加重肌萎缩、无力，甚至是呼吸麻痹而导致患者死亡。ALS 较其他神经变性病发展速度快，死亡率高，但起病隐匿，早期症状不典型，

4.1 神经营养因子低亲和力受体

神经营养因子低亲和力受体(neurotrophin receptor p75,p75NTR)是一种分子量为 75 KD 的Ⅰ型跨膜糖蛋白，在胚胎发育中的运动神经元上高表达，而在成年后，只有少数神经元保留低水平的表达。但在神经系统各种病理损伤后则迅速上调，p75NTR 的诱导表达与促进损伤细胞凋亡相关。近来有研究表明其在修复肌肉和神经损伤中发挥了作用。

动物实验发现，在坐骨神经损伤的大鼠尿液中，可以检测出 p75NTR，而在正常成年大鼠的尿液中却没有[29]。同样，在 ALS 动物模型 SOD1G93A 小鼠的尿液中也检测出了 p75NTR[30]。

在 ALS 患者，包括肢体起病型和球部起病型，其尿液中 p75NTR 水平是正常对照组的 3 倍，而肢体起病型患者较球部起病患者升高更明显；且与其他神经系统疾病(PD 和 MS)相比，ALS 尿液 p75NTR 水平也是明显升高[30]。研究表明，尿液 p75NTR 可能是一种有效的疾病进展和预测因子。

4.2 葡萄糖基半乳糖羟赖氨酸

研究发现 ALS 患者存在脊髓和皮肤的胶原异常，包括胶原含量的减少，交联改变以及溶解度的增加。胶原的异常分解可通过尿液中的代谢产物检测，包括葡萄糖基半乳糖羟赖氨酸(glucosylgalactosyl hydroxylysine,Glu-Gal Hyl)和半乳糖基羟基赖氨酸(galactosyl hydroxylysine,Gal Hyl)[31]。

Ono 等[32]发现，ALS 患者尿液中Ⅳ型胶原水平较正常明显下降，同时胶原代谢产物 Glu-Gal Hyl 在尿液中的水平也明显下降，且与疾病病程有明显的负相关，而在其他神经变性病与对照组则无差异，ALS 与对照组间 Gal Hyl 也无明显差异[31]。这可能与血浆金属基质蛋白酶 9 的升高[33]和脊髓前角细胞及皮肤中胶原的代谢异常有关[34-35]。

4.3 其他

研究发现 8-OHdG 作为 DNA 氧化损伤的标志物，在 ALS 患者的尿液中升高，且与 ALSFRS-R 评分呈负相关，表明氧化应激参与了 ALS 的病理改变，并与疾病的严重程度有关[36]，但在另一项研究中，并未发现相关趋势，还存在争议[37]。因此，尿液 8-OHdG 作为检测疾病发生发展的标志物的准确性仍有待于检验。

5 MS

MS 是一种以中枢系统白质脱髓鞘病变为特点的慢性炎性疾病，可能与遗传、环境因素、病毒感染和自身免疫等有关，主要表现为中枢神经系统脱髓鞘、少突胶质细胞损伤以及轴突或神经元的损伤。

5.1 新喋呤

新喋呤是巨噬细胞在 γ-干扰素(γ- interferon,IFN-γ)的诱导下产生释放的，因此新蝶呤的产生与免疫细胞的活化直接相关，是免疫活性的敏感指标。目前可作为评估 INF-γ 对 MS 疗效的标志物。新蝶呤在人体中分子性质较为稳定，分子量小，易扩散，可以在多种体液中检测到，包括细胞静止因子(cytostatic factor,CSF)、血液和尿液。早在 1993 年，研究人员就在 MS 患者 CSF 和血清中检测了新蝶呤水平，发现在复发

缓解型患者血清和 CSF 中新喋呤均明显升高[38]。

在尿液的研究中，常取新蝶呤与肌酐或总蛋白的比值来排除尿液浓度的影响。研究发现，尿液中新蝶呤的水平较正常对照组明显升高[39]。虽然目前仍缺乏对其敏感性和特异性的评价研究，但综合过去的数据[39-40]可发现，新蝶呤在 MS 的诊断和检测中表现出较高的敏感性，但因新蝶呤在病毒感染或其他免疫疾病导致的细胞免疫活性增加时也可增高，因此其特异性可能相对较差。

因此，新蝶呤作为 MS 潜在的生物标志物可能有助于检测及监测疾病，而必要的临床与影像资料仍不可或缺。

5.2 6-羟基硫酸褪黑素

褪黑素（Melatonin，MT）是松果体分泌的一种吲哚类神经内分泌激素，分泌呈昼夜节律性变化，具有抗氧化、调节免疫等多重作用[41]。6-羟基硫酸褪黑素（6-sulphatoxymelatonin，6-SMT）是褪黑素的主要代谢产物。既往研究表明，松果体褪黑素的分泌与 MS 的病理生理相关[42]。系统免疫疾病可抑制褪黑素的分泌，从而影响患者昼夜节律。在 MS 中，血浆促炎因子的大量增加和异常循环免疫细胞可能导致松果体褪黑素分泌的异常[43]。

多项尿液代谢检测发现，复发缓解型 MS（relapsing remitting MS，RRMS）患者夜间 6-SMT 水平明显下降，且这些患者在过去 12 个月中表显出更为严重的疲劳和无力症状[44-45]。此外，有研究报道了一例 MS 患者在接受褪黑素的补充治疗后，肢体障碍得到改善，这可能与褪黑素抗氧化应激的作用有关[46]。

5.3 异前列腺素

在对继发进展型 MS 患者（secondary progressive MS，SPMS）的尿液研究中发现，尿液异前列素水平较正常对照升高 6 倍[47]。不仅 SPMS，其他类型的 MS 患者，包括良性 MS（benign course MS，BMS）和原发进展性 MS（primary progressive MS，PPMS），尿中异前列腺素（8-iso-PGF2α）均较正常对照升高，且临床严重程度与尿中浓度成正相关[48]。这些均提示在 MS 患者体内存在过度的脂质过氧化和氧化应激，这与既往对 MS 患者血浆和尸检结果也是相一致的。

6 NMO

NMO 是一种主要累及视神经和脊髓的原发性中枢神经系统脱髓鞘病变。过去曾认为 NMO 是 MS 的亚型，但近年来随着研究机制的深入和 NMO 特异性免疫标志物中枢神经系统 AQP4 抗体的发现，人们重新认识了 NMO 和 MS 在发病机制和临床表现等方面的差异。

Helle 等通过对 NMO 患者、MS 患者和健康对照组尿液非靶向蛋白质组学的研究发现，尿液代谢组分的改变足以区分 NMO、MS 和健康对照，在 NMO 与健康对照相比，3 种免疫球蛋白链（IgG3、Ig-κ、Ig-λ light chains）均升高，而与 MS 相比，NMO 较 MS IgG3 水平也明显升高，表明 NMO 体内可能存在 IgG 的过度分泌或碎片[49]。而在另一项研究中，Teklab 等发现了一些区分 NMO 和健康对照的潜在标志物，包括醋酸盐、肌酸酐、3-羟基丁酸、3-羟基异戊酸、甲基丙二酸、草酰乙酸和琥珀酸盐。而在 NMO 与 MS 之间也有一些独特代谢产物可以鉴别两者，包括肌酸酐、3-羟基丁酸、3-羟基异戊酸、甲基丙二酸[50]。基于多个代谢产物的检测可能对 NMO 的快速初步诊断和鉴别诊断有一定意义。

7 展 望

神经变性和脱髓鞘性疾病中潜在的尿液生物标志物对疾病早期诊断和鉴别诊断都具有重要意义。虽然目前大部分尿液标志物的作用机制尚不明确，但神经变性病中，氧化应激导致氨基酸、脂质和 DNA 等细胞成分过氧化的代谢产物占据了主要地位，而神经脱髓鞘疾病中，主要来自各种免疫相关成分。尿液标志物在近年来发展迅速。合格的标志物不仅可以反映疾病病理生理变化，还有助于在出现明显的临床表现前对患者进行早期诊断与治疗。虽然目前尿液标志物已应用于多种疾病中的早期诊断、疾病预防及疗效评价中，但在神经变性病和神经脱髓鞘病中尚缺乏足够敏感性与特异性的尿液标志物，因此尚需要更多大规模实验研究与临床验证。

参 考 文 献

[1] 张宸罡，程 绮，唐亚斌，等. 尿液代谢组学对神经变性疾病诊断及机制探索应用的研究进展[J]. 诊断学理论与实践，2016，15(1)：77-79.

[2] Monte SM，Ghanbari K，Frey WH，et al. Characterization of the AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid[J]. Journal of Clinical Investigation，1997，100(12)：3093-3104.

[3] Munzar M，Levy S，Rush R，et al. Clinical study of a urinary competitve ELISA for neural thread protein in Alzheimer disease[J]. Neurol Clin Neurophysiol，2002，2002(1)：2-8.

[4] Wang C，Cui Y，Yang J，et al. Combining serum and urine biomarkers in the early diagnosis of mild cognitive impairment that evolves into Alzheimer's disease in patients with the apolipoprotein E4 genotype[J]. Biomarkers，2015，20(1)：84-88.

[5] Ma L，Chen J，Wang R，et al. The level of Alzheimer-associated neuronal thread protein in urine may be an important biomarker of mild cognitive impairment[J]. J Clin Neurosci，2015，22(4)：649-652.

[6] Mecocci P，Polidori MC，Cherubini A，et al. Lymphocyte oxidative DNA damage and plasma antioxidants in Alzheimer disease[J]. Archives of Neurology，2002，59(5)：794-798.

[7] Zengi O，Karakas A，Ergun U，et al. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level and plasma paraoxonase 1 activity with Alzheimer's disease[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine，2011，50(3)：529-534.

[8] Busciglio J，Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro[J]. Nature，1995，378(6559)：776-779.

[9] Kim KM，Jung BH，Paeng KJ，et al. Increased urinary F(2)-isoprostanes levels in the patients with Alzheimer's disease[J]. Brain Research Bulletin，2004，64(1)：47-51.

[10] Hasegawa T,Ichiba M,Matsumoto SE,et al. Urinary homocysteic acid levels correlate with mini-mental state examination scores in Alzheimer's disease patients[J]. J Alzheimer Dis,2012,31(1):59-64.

[11] 张月琪,任汝静,王 刚. 尿液生物标志物对痴呆诊断价值的研究进展[J]. 诊断学理论与实践,2016,15(2):190-194.

[12] Hirayama M,Nakamura T,Watanabe H,et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord,2011,17(1):46-49.

[13] Guaitoli G,Raimondi F,Gilsbach BK,et al. Structural model of the dimeric Parkinson's protein LRRK2 reveals a compact architecture involving distant interdomain contacts[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113(30):201523708.

[14] Lin X,Parisiadou L,Gu XL,et al. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's-disease-related mutant alpha-synuclein[J]. Neuron,2009,64(6):807-827.

[15] Puccini JM,Marker DF,Fitzgerald T,et al. Leucine-rich repeat kinase 2 modulates neuroinflammation and neurotoxicity in models of human immunodeficiency virus 1-associated neurocognitive disorders[J]. J Neurosci,2015,35(13):5271-5283.

[16] Alcalay RN,Mirelman A,Saunders-Pullman R,et al. Parkinson disease phenotype in Ashkenazi Jews with and without LRRK2 G2019S mutations[J]. Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society,2013,28(14):1966-1971.

[17] Nalls MA,Pankratz N,Lill CM,et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease[J]. Nature Genetics,2014,46(9):989-993.

[18] Fraser KB,Moehle MS,Daher JP,et al. LRRK2 secretion in exosomes is regulated by 14-3-3[J]. Human Molecular Genetics,2013,22(24):4988-5000.

[19] Gonzales PA,Pisitkun T,Hoffert JD,et al. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes[J]. Journal of the American Society of Nephrology,2009,20(2):363-379.

[20] Fraser KB,Rawlins AB,Clark RG,et al. Ser(P)-1292 LRRK2 in urinary exosomes is elevated in idiopathic Parkinson's disease[J]. Movement Disorders Official Journal of the Movement Disorder Society,2016,31(10):1543-1550.

[21] Levin J,Bötzel K,Giese A,et al. Elevated levels of methylmalonate and homocysteine in Parkinson's disease,progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders,2010,29(6):553-559.

[22] Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease[J]. The Lancet Neurology,2003,2(7):425-428.

[23] O'Suilleabhain P,Diaz-Arrastia R. Levodopa elevates homocysteine:is this a problem?[J]. Archives of Neurology,2004,61(5):633-634.

[24] Luan H,Liu LF,Tang Z,et al. Comprehensive urinary metabolomic profiling and identification of potential noninvasive marker for idiopathic Parkinson's disease[J]. Scientific Reports,2015,5(1):13888.

[25] Larsson J,Allhorn M,Kerström B. The lipocalin alpha(1)-microglobulin binds heme in different species[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics,2004,432(2):196-204.

[26] Olsson MG,Allhorn M,Bülow L,et al. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin:molecular mechanisms,clinical significance,and novel therapeutic opportunities for α(1)-microglobulin[J]. Antioxidants & Redox Signaling,2012,17(5):813-846.

[27] Olsson MG,Davidsson S,Muhammad ZD,et al. Increased levels of hemoglobin and alpha1-microglobulin in Huntington's disease[J]. Frontiers in bioscience (Elite edition),2012,4:950-957.

[28] Bogdanov MB,Andreassen OA,Dedeoglu A,et al. Increased oxidative damage to DNA in a transgenic mouse model of Huntington's disease[J]. Journal of Neurochemistry,2001,79(6):1246-1249.

[29] DiStefano PS,Johnson EM. Identification of a truncated form of the nerve growth factor receptor[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,1988,85(1):270-274.

[30] Shepheard SR,Chataway T,Schultz DW,et al. The extracellular domain of neurotrophin receptor p75 as a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis[J]. PLoS One,2014,9(1):e87398.

[31] Ono S,Shimizu N,Imai T,et al. Urinary collagen metabolite excretion in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Muscle & Nerve,2001,24(6):821-825.

[32] Ono S,Imai T,Matsubara S,et al. Decreased urinary concentrations of type IV collagen in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Acta neurologica Scandinavica,1999,100(2):111-116.

[33] Beuche W,Yushchenko M,Mäder M,et al. Matrix metalloproteinase-9 is elevated in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neuroreport,2000,11(16):3419-3422.

[34] Ono S,Mechanic GL,Yamauchi M. Amyotrophic lateral sclerosis:unusually low content of collagen in skin[J]. Journal of the Neurological Sciences,1990,100(1-2):234-237.

[35] Ono S,Imai T,Munakata S,et al. Collagen abnormalities in the spinal cord from patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Journal of the Neurological Sciences,1998,160(2):140-147.

[36] Bogdanov M,Brown RH,Matson W,et al. Increased oxidative damage to DNA in ALS patients[J]. Free Radical Biology & Medicine,2000,29(7):652-658.

[37] Mitsumoto H,Santella RM,Liu X,et al. Oxidative stress biomarkers in sporadic ALS[J]. Amyotrophic Lateral Sclerosis:Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases,2008,9(3):177-183.

[38] Ott M,Demisch L,Engelhardt W,et al. Interleukin-2,soluble interleukin-2-receptor,neopterin,L-tryptophan and beta 2-microglobulin levels in CSF and serum of patients with relapsing-remitting or chronic-progressive multiple sclerosis[J]. Journal of Neurology,1993,241(2):108-114.

[39] Khorami H,Neyestani T,Kadkhodaee M,et al. Increased urinary neopterin:creatinine ratio as a marker of activation of cell-mediated immunity and oxidative stress in the Iranian patients with multiple sclerosis[J]. Iranian Journal of Allergy,Asthma,and Immunology,2003,2(3):155-158.

[40] Giovannoni G,Lai M,Kidd D,et al. Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis[J]. Brain,1997,120(Pt1):1-13.

[41] Reiter RJ,Tan DX,Fuentes-Broto L. Melatonin:a multitasking molecule[J]. Progress in Brain Research,2010,181(6):127-151.

[42] Sandyk R. Multiple sclerosis:the role of puberty and the pineal gland in its pathogenesis[J]. The International Journal of Neuroscience,1993,68(3-4):209-225.

[43] Carrillo-Vico A,Lardone PJ,Alvarez-Sánchez N,et al. Mela-

tonin: buffering the immune system[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14(4): 8638-8683.

[44] Damasceno A, Moraes AS, Farias A, et al. Disruption of melatonin circadian rhythm production is related to multiple sclerosis severity: a preliminary study[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2015, 353(1-2): 166-168.

[45] Gholipour T, Ghazizadeh T, Babapour S, et al. Decreased urinary level of melatonin as a marker of disease severity in patients with multiple sclerosis[J]. Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology, 2015, 14(1): 91-97.

[46] López-González A, Alvarez-Sánchez N, Lardone PJ, et al. Melatonin treatment improves primary progressive multiple sclerosis: a case report[J]. Journal of Pineal Research, 2015, 58(2): 173-177.

[47] Miller E, Mrowicka M, Saluk-Juszczak J, et al. The level of isoprostanes as a non-invasive marker for in vivo lipid peroxidation in secondary progressive multiple sclerosis[J]. Neurochemical Research, 2011, 36(6): 1012-1016.

[48] Guan JZ, Guan WP, Maeda T, et al. Patients with multiple sclerosis show increased oxidative stress markers and somatic telomere length shortening [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2015, 400(1-2): 183-187.

[49] Nielsen HH, Beck HC, Kristensen LP, et al. The urine proteome profile is different in neuromyelitis optica compared to multiple sclerosis: a clinical proteome study[J]. PLos One, 2015, 10(10): e0139659.

[50] Gebregiworgis T, Nielsen HH, Massilamany C, et al. A urinary metabolic signature for multiple sclerosis and neuromyelitis optica[J]. Journal of Proteome Research, 2016, 15(2): 659.

（责任编辑：冉明会）

瑞金医院 2017 年国家级继续医学教育项目《阿尔茨海默病及相关认知障碍临床诊治新进展》学习班暨第二届痴呆及认知障碍疾病瑞金学术论坛通知

经国家继续医学教育委员会批准，上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科 2017 年国家级继续医学教育项目《阿尔茨海默病（AD）及相关认知障碍临床诊治新进展》学习班，项目编号：2017-03-07-469（国）将于 2017 年 6 月 17 日—6 月 18 日在上海举办。本学习班授课师资由国内该领域知名专家组成，授课内容均为临床内容。学习班面向主治及以上医（护）师和有志于转化研究的基础研究人员（中级及以上职称或博士毕业），采用授课与讨论结合，理论与实践结合，力求使学员经过系统的学习，熟悉 AD 及相关认知障碍临床诊治的最新进展，在对 AD 的临床诊治，尤其是神经心理测评量表的使用能力和对不同类型痴呆的鉴别诊断能力有较大的提高。本学习班招收名额有限，额满即止。

主要教材：《痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册》2014 年科学出版社第一版

《阿尔茨海默病及其他类型痴呆：临床实践指南（第 3 版）》2015 年上海交通大学出版社

现将有关事项通知如下：

一、学习班举办时间：2017 年 6 月 17 日—6 月 18 日。

二、招生对象：从事神经内科、精神科、老年科及相关学科的主治及以上医（护）师。

三、学员经学习、考试合格者，授予国家级 I 类学分 10 分。

四、学费：1000 元/人（会务费、资料教材费），住宿及交通费自理，报到时付款。

五、学习班提供收费凭证，收款单位盖章是上海交通大学医学院附属瑞金医院财务处，提供税控机打发票。

有意参加本学习班者，请填写回执表于 6 月 10 日前发送至下列电子邮箱：

邹扬医师：zouyangmed@163.com

联系电话：13795450203

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科

上海交通大学医学院附属瑞金医院继续教育办公室

2017 年 5 月 9 日

回　执

2017年国家级继续医学教育项目

《阿尔茨海默病及相关认知障碍临床诊治新进展》学习班申请表

工作单位：_____　单位地址：_____　邮编：_____

姓名	性别	年龄	学历	科室	职称	微信号	联系电话

（复印有效）