

帕金森病非运动症状相关基因多态性研究进展

杨雅玲, 卢武生, 刘华斌, 林庆金

中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院 厦门大学附属东南医院神经内科, 福建 漳州 363000

摘要: 帕金森病是一种复杂的神经退行性疾病,其临床表现极其复杂,各种非运动症状的出现除了疾病本身进展因素参与,药物的不良反应也尤为重要。已有大量的临床研究表明,基因多态性可能影响个人对多巴胺的治疗反应和与药物相关的非运动并发症的易感性。本文提供了一个关于帕金森病非运动症状相关基因多态性的研究总结,并探讨潜在的实用性和局限性。

关键词: 帕金森病; 非运动症状; 基因多态性

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)03-0409-04

1817年英国医生 James Parkinson 首次认识到了帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的重要性,并强调需重视其主要的非运动症状,如便秘、睡眠障碍、构音及言语障碍、流涎、尿失禁以及认知和精神神经症状^[1]。嗅觉减退、抑郁、快速眼动睡眠行为障碍、便秘为早期常见的非运动症状,甚至在运动症状前期出现;而精神症状、认知损害和自主神经功能障碍为晚期常见的非运动症状;而疲劳、疼痛等症状则贯穿整个疾病过程^[2]。在临床上,非运动症状的识别率和知晓率较低,因此易延迟就诊、耽误治疗;在治疗上,非运动症状表现多样,处理棘手。一些研究表明,基因多态性可能影响个人对多巴胺的治疗反应和与药物相关的非运动并发症的易感性,例如抑郁、幻觉、冲动控制障碍等神经精神及行为障碍和睡眠障碍等。本文就关于 PD 非运动症状相关的基因多态性研究进展进行综述。

1 神经精神症状及行为障碍

1.1 抑郁 抑郁症是 PD 的一种常见症状,平均患病率为 40% (4% ~ 70%)^[3]。PD 患者抑郁的原因被认为与单胺能神经传递障碍,以及大脑皮质和中脑边缘多巴胺能系统、去甲肾上腺素能和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能系统功能障碍有关^[4-5]。在神经精神障碍疾病中,内源性大麻素系统通过直接或间接与单胺能、 γ -氨基丁酸以及谷氨酸能系统发生交互作用发挥控制行为和情绪的作用。

大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1) 由 CNR1 基因编码,定位于染色体 6q14-q15,全长约 26.8 kb,包含 8 个外显子,在海马、基底神经节、大脑皮质、小脑和边缘系统高水平表达,参与记忆、认知、情感和运动控制的调节^[6]。Hermann 等^[7]在小鼠前脑切片实验研究中发现 CB1 受体与多巴胺 D₁、D₂ 类受体和 5-HT 受体在纹状体共同表达, CB1 受体和 D₂ 类受体存在协同作用, CB1 受体可以调节多巴胺和 5-HT 系统的功能。有研究表明 CB1 通过突触前机制作用于运动神经元的

谷氨酸能突触可快速可逆的诱导短期抑郁^[8]。Barrero 等^[9]对 CNR1 rs6454674 微卫星多态性 (AAT) n 进行研究,该研究纳入 48 名 PD 患者和 41 名骨关节炎患者,分析 PD 患者的抑郁症状和 CNR1 基因多态性之间的关系。该研究表明,PD 患者的抑郁症状与至少存在一个大麻素 CB1 受体基因短扩展 (基因型 <5) 的等位基因密切相关,而具有 CNR1 长等位基因 (基因型 ≥ 5) 的 PD 患者患抑郁症的易感性较低。

1.2 幻觉 约 1/3 长期接受多巴胺能治疗的 PD 患者会产生幻觉^[10]。幻觉既是帕金森病用药的一种副作用,也是晚期帕金森病的一种表现。其精确的神经药理学特性尚不清楚,但可能与多巴胺能通路与其他神经递质的交互作用有关,包括胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)、5-HT 能和胆碱能系统等。

1.2.1 CCK 及其受体 人 CCK 基因定位于 3p22.1,全长约 8 kb,包含 6 个外显子,与多巴胺共同定位,调节中脑边缘多巴胺释放。CCK 的特点是不同结构类型的 CCK 受体具有不同的亲和力,介导不同的生物学效应。其中,胆囊收缩素 A 受体 (CCK A receptor, CCKAR) 主要在外周组织和中枢的黑质、中脑腹侧背盖区等区域分布,介导 CCK 的行为活动和增加受体激活后伏隔核后中部多巴胺的释放。胆囊收缩素 B 受体 (CCK B receptor, CCKBR) 广泛分布于中枢神经系统的大脑皮质、黑质、嗅球、中脑腹侧背盖区等,介导抑制伏隔核前部多巴胺释放效应^[11]。CCKAR 基因定位于 4p15.2,与多巴胺受体 (dopamine receptor D, DRD)5 基因相邻,全长 9 kb,由 5 个外显子和 4 个内含子组成。CCKBR 基因定位于 11p15.4,全长约 12 kb,与 DRD4 基因相邻,包含 6 个外显子^[12]。

Wang 等^[13]对 160 例有和 160 例没有幻觉且接受左旋多巴治疗的 PD 中国人群的研究表明,CCK rs1799923 T 等位基因增加 PD 患者大于四倍的幻觉风险,当 CCKAR C 等位基因协同存在时风险增加近六倍,而当 CCKAR rs1800857 (779 T/C) 和 CCKBR rs1805002 (1550 G/A) 多态性单独考虑时与 PD 幻觉无关联。Goldman 等^[14]研究了白种人群 CCK 基因及其

受体的遗传多态性与增加 PD 患者幻觉风险之间的关联。该研究纳入 44 例有幻觉的 PD 患者和 44 例无幻觉的 PD 患者,比较发现 CCK T 等位基因在 PD 幻觉组出现更频繁,尽管这一发现并不显著($P=0.06$)。此外,日本的一项纳入 209 例样本的病例对照研究中亦发现了该差异性分布,CT 和 TT 基因型在幻觉者中比例更高,CCK 基因启动子区-45 位点的突变可能增加左旋多巴治疗的 PD 患者产生幻觉的风险^[15]。等位基因频率的种族差异是研究基因多态性很重要的因素。有研究表明白种人群 CCK T 等位基因频率低于亚洲人群^[16]。

1.2.2 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) ApoE 基因定位于 19q13.32,全长 3.6 kb,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,共有 ApoE 2、ApoE 3 和 ApoE 4 3 个等位基因^[17]。ApoE 4 rs429358 和 rs7412 是晚发型阿尔茨海默病的一个显著遗传危险因素,该病常伴有幻觉、情绪障碍等精神行为症状^[18]。Fuente-Fernández 等^[19]发现 ApoE 4 基因多态性与没有痴呆的 PD 患者幻觉症状存在一定的关联($P=0.0003$)。然而, Pierzchlińska 等^[20]在 PD 白种人群病例对照研究中没有发现这种关联。此外, Camicioli 等^[21]在 47 例病理确诊的 PD 患者中也没有发现幻觉和 ApoE 4 基因多态性之间的联系。有学者在一项纳入 47 项研究的荟萃分析中发现 ApoE 4 等位基因可能是亚洲 PD 人群幻觉易感的危险因素^[22]。

1.2.3 DRD 多巴胺的反应是通过 D₁ 类受体 (DRD₁、DRD₅) 或 D₂ 类受体 (DRD₂、DRD₃、DRD₄) 介导的。D₁ 类受体活化后可以增强调节递质合成酶的活力,影响神经细胞的兴奋性,并介导环磷酸腺苷引起的基因表达,而 D₂ 类受体作用则与之相反。多巴胺受体基因调控失调引起表达异常,使大脑某些区域多巴胺功能紊乱,从而可引起精神疾病。人 DRD₁ 基因定位于 5q35.1,全长约 4 kb,由 2 个外显子和 1 个内含子组成,广泛表达于前额叶皮质、纹状体以及海马等区域,有研究表明该基因多态性与情感障碍有关^[23]。DRD₂ 基因位于 11q22-23,全长约 65.6 kb,主要定位在纹状体和边缘区,是多巴胺能神经元作用的靶点区域,包含 9 个外显子、数个内含子及短核苷酸重复序列。已有许多研究表明其 3' 端编码区下游的 TaqI 多态性位点与抑郁症状及精神症状相关^[24]。DRD₃ 基因定位于 3q13.3,全长约 50 kb,由 6 个外显子和 5 个内含子组成,主要在大脑边缘区域和海马回表达,与思维情感及认知等功能相关。有研究表明 DRD₃ rs6280 (Ser9Gly) 多态性位点(第 9 密码子丝氨酸替代甘氨酸)与精神分裂症的易感性有关^[25]。DRD₄ 基因位于 11p15.5,全长约 3.4 kb,包含 4 个外显子,主要在前额叶皮质和杏仁核表达,有研究表明第 3 外显子 48 bp 可变串联重复序列多态性与记忆及情感有关^[26]。DRD₅ 基因定位于 4p16.1,全长约 2.3 kb,由 5' 端双核苷酸重复 (CA)_n 构成,主要分布于大脑边缘系统、纹状体、额叶皮质等,有学者认为该基因多态性与精神症状相关^[27]。人多巴胺转运体 (DAT1) 主要分布于纹状体和伏隔核,该基因定位于 5p15.3,全长 52.6 kb,包含 15 个外显子和 14 个内含子。该基因 15 外显子 3' 端非翻译区的 40 bp 可变串联重复序列多态性与多巴胺表达水平有关^[28]。因此,有学者猜测多巴胺受体家族遗传

变异可能易诱发幻觉等精神症状。

Wang 等^[29]在调查 140 例有幻觉和 140 例没有幻觉的 PD 患者时并没有发现 DRD₂、DRD₃ 或 DRD₅ 与幻觉之间相关联的证据。同样, Goldman 等^[14]在 PD 白种人群中也没有发现差异性,然而在病例组和对照组之间 DRD₃ 基因型分布存在差异($P=0.047$),病例组 DRD₃ 2/2 基因型有过度表达趋势($P=0.05$)。因此, DRD₃ 2 等位基因与 PD 幻觉的关联值得进一步探究。在另一项病例对照研究, Makoff 等^[30]发现 DRD₂ TaqI A rs1800497 多态性的 C 等位基因与疾病进程后期出现的幻觉有关。该位点由谷氨酸突变为赖氨酸,影响基因转录和翻译,可能导致蛋白质结构修饰以致受体表达降低,引起神经精神症状。

1.2.4 SNCA α -突触核蛋白 (SNCA) 基因定位于 4q21-23,包含 6 个外显子,广泛表达于中枢神经系统的黑质、丘脑、边缘系统和突触前神经细胞质,参与突触的发育、功能和可塑性,神经传递以脂质代谢,帮助调节多巴胺神经递质^[31]。目前已经证实 SNCA 是散发型 PD 的易感基因, SNCA 基因突变常见于幻觉早发型 PD,且患者多表现为各种非运动症状,仅少数患者以 PD 的典型表现起病^[32]。在一项纳入 53 例有幻觉和 47 例无幻觉的中国人不伴痴呆的 PD 人群研究中发现, SNCA rs894278 的 GG 基因型可能是幻觉早发型 PD 出现幻觉的危险因素^[33]。

1.3 冲动控制和相关行为障碍 冲动控制和相关行为 (ICRB) 障碍在接受多巴胺能药物治疗(特别是多巴胺受体激动剂和左旋多巴)的 PD 患者中越来越多的被发现。一项北美流行病学调查显示 PD-ICRB 发生率约为 13.61%,可表现为病态性赌博(5%)、性欲亢进(3.6%)、强迫性购物(5.7%)和强迫性进食(4.3%),还会出现强迫性药物使用和刻板行为等^[34]。多巴胺系统的奖赏机制、冲动和决策过程以及谷氨酸能及 5-HT 能共同参与了 ICRB 的发生发展。

1.3.1 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B (GRIN2B) GRIN2 受体亚基是由 GRIN2B 基因编码,该基因定位于 12p13.1,全长约 544 kb,包含 13 个外显子,主要在海马、纹状体等前脑区域表达,参与大脑谷氨酸介导的神经传递及调节通道特性^[35]。Lee 等^[36]在 404 例 PD 患者(其中 ICRB 者 58 例)及 559 例健康对照组的韩国人群中发现 GRIN2B CC 基因型可能是 ICRB 的独立危险因素($P=0.0087$),该位点单核苷酸突变改变了 DNA 序列,但不改变编码的氨基酸序列。该研究还发现 DRD₃ rs6280 (Ser9Gly) 的 AA 基因型显著增加 ICRB 的风险($P=0.0094$)。此外,一项病例对照研究中发现 GRIN2B rs7301328 的 GG 基因型可能是 PD 相关幻觉的保护因素^[33]。在临床上,金刚烷胺是一种非选择性的 NMDA 受体拮抗剂,部分 PD 患者服用后会出现便秘、幻觉、网状青斑、踝部水肿等副作用,因此,针对 GRIN2 选择性受体拮抗剂的研究逐渐成为热点^[37]。

1.3.2 DRD Zainal Abidin 等^[38]研究 52 例有和 32 例没有 ICRB 的 PD 患者的 DRD₁-5 和 GRIN2B 共 11 个基因多态性,发现 DRD₁ (rs4532、rs4867798、rs265981), DRD₂ (TaqI A rs1800497), DRD₃ (rs3732783 和 rs6280) 和 GRIN2B

(rs7301328) 7个基因的野生型和突变型等位基因多态性在两组之间具有显著差异,其中 DRD₂ Taq1 A rs1800497、DRD₁ rs4867798、DRD₁ rs4532 和 GRIN2B rs7301328 突变型增加 PD 患者 ICRB 发生风险。

2 睡眠障碍

睡眠障碍是 PD 患者常见的困扰,国外报道显示患病率为 60% ~ 98%^[39],可分为日间睡眠障碍和夜间睡眠障碍,例如白天嗜睡过度(15% ~ 50%),夜间运动不能和肌张力障碍,生动的梦境(40% ~ 58%),失眠,不宁腿综合征(7.9% ~ 20.8%)和快速眼动睡眠行为障碍(50% ~ 75%)等^[40]。导致 PD 睡眠障碍的原因可能涉及运动症状波动、精神症状、药物不良反应和 PD 的神经退化过程等。

2.1 促甲状腺激素细胞胚胎因子(Tef) Tef 定位于 22q13.2,全长约 32 kb,包含 5 个外显子,是一个控制生物钟的基因,参与调节神经递质内稳态。Hua 等^[41]通过分析 92 例 PD 患者睡眠量表 14 项得分发现 Tef rs738499 的 TT 基因型与 PD 患者低质量的睡眠有关,其中睡眠干扰、抑郁和疾病严重程度对与量表得分相关的基因型具有重要影响。此外,Hua 等^[42]在另一项纳入 408 例 PD 患者的研究中发现 Tef rs738499 多态性与 PD 抑郁症状有关($P=0.004$)。Kripke 等^[43]研究发现,Tef rs738499 多态性与单相抑郁症、不宁腿综合征和睡眠障碍患者的慢波睡眠有关,该位点的 T 等位基因与不宁腿综合征比例和慢波睡眠百分比呈正相关。

2.2 食欲素 人类编码下丘脑神经肽前体蛋白的食欲素神经肽前体(hypocretin, HCRT)基因定位于 17q21.2,全长约 1.39 kb,包含 2 个外显子,在丘脑底核大量表达,在睡眠-觉醒中发挥主要作用^[44]。Rissling 等^[45]比较 132 例有和 132 例没有睡眠发作的 PD 患者,证明 HCRT-909 T/C 多态性的基因型和等位基因分布具有显著差异($P=0.024$; $P=0.018$)。而在另一项 DRD₂-4 受体多态性的相关性研究发现只有 DRD₂ Taq1 A 多态性与 PD 患者睡眠发作有关^[46]。

3 展望

PD 的非运动症状多于疾病早期出现,与运动症状相比,其致残率以及难治度更高。通过基因多态性分析可以预测易感人群,从而指导治疗,不仅可以为引进个体化的治疗铺平道路,使医生更大程度的优化个体化给药,减少非运动症状的发生,提高患者的生活质量。此外,通过分析基因多态性对 PD 药物相关性副作用和并发症的影响,为疾病的研究进一步提供有益的信息,将有助于开发提供最佳效益和缓解的药品。

参考文献

[1] Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2008, 255(S5): 18-32.
[2] Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years[J]. Mov Disord, 2008, 23(6): 837-844.

[3] Marín-Lahoz J, Sampedro F, Martínez-Horta S, et al. Depression as a risk factor for impulse control disorders in parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2019, 86(5): 762-769.
[4] Yoo SW, Oh YS, Hwang EJ, et al. "Depressed" caudate and ventral striatum dopamine transporter availability in de novo Depressed Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2019, 132: 104563.
[5] Huot P, Fox SH. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease[J]. Exp Brain Res, 2013, 230(4): 463-476.
[6] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain[J]. Annu Rev Psychol, 2013, 64(1): 21-47.
[7] Hermann H, Marsicano G, Lutz B. Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain[J]. Neuroscience, 2002, 109(3): 451-460.
[8] García-Morales V, Montero F, Moreno-López B. Cannabinoid agonists rearrange synaptic vesicles at excitatory synapses and depress motoneuron activity in vivo[J]. Neuropharmacology, 2015, 92: 69-79.
[9] Barrero FJ, Ampuero I, Morales B, et al. Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNRI) [J]. Pharmacogenomics J, 2005, 5(2): 135-141.
[10] Kurita A, Koshikawa H, Akiba T, et al. Visual hallucinations and impaired conscious visual perception in parkinson disease[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2020, 33(6): 377-385.
[11] Shen CJ, Zheng D, Li KX, et al. Cannabinoid CB1 receptors in the amygdalar cholecystokinin glutamatergic afferents to nucleus accumbens modulate depressive-like behavior[J]. Nat Med, 2019, 25(2): 337-349.
[12] Taher S, Borja Y, Cabanela L, et al. Cholecystokinin, gastrin, cholecystokinin/gastrin receptors, and bitter taste receptor TAS2R14: trophoblast expression and signaling[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2019, 316(5): R628-R639.
[13] Wang J, Si YM, Liu ZL, et al. Cholecystokinin, cholecystokinin-A receptor and cholecystokinin-B receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease[J]. Pharmacogenetics, 2003, 13(6): 365-369.
[14] Goldman JG, Goetz CG, Berry-Kravis E, et al. Genetic polymorphisms in parkinson disease subjects with and without hallucinations[J]. Arch Neurol, 2004, 61(8): 1280-1284.
[15] Fujii C, Harada S, Ohkoshi N, et al. Association between polymorphism of the cholecystokinin gene and idiopathic Parkinson's disease[J]. Clin Genet, 1999, 56(5): 394-399.
[16] Goldman JG, Marr D, Zhou LL, et al. Racial differences may influence the role of cholecystokinin polymorphisms in Parkinson's disease hallucinations[J]. Mov Disord, 2011, 26(9): 1781-1783.
[17] Tu KH, Abhari D, Narayanaswami V. Conformational analysis of apolipoprotein E3/E4 heteromerization[J]. Febs J, 2019, 286(10): 1986-1998.
[18] Abyadeh M, Djafarian K, Heydarinejad F, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in an Iranian population: a meta-analysis[J]. J Mol Neurosci, 2019, 69(4): 557-562.

- [19] de la Fuente-Fernández R, Núñez MA, López E. The apolipoprotein E Epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1999, 22 (4): 226-230.
- [20] Pierzchlińska A, Białecka M, Kurzawski M, et al. The impact of Apolipoprotein E alleles on cognitive performance in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurol I Neurochir Polska*, 2018, 52 (4): 477 - 482.
- [21] Camicioli R, Rajput A, Rajput M, et al. Apolipoprotein E ε4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: Relationship to dementia and hallucinations [J]. *Mov Disord*, 2005, 20 (8): 989 - 994.
- [22] Li J, Luo J, Liu L, et al. The genetic association between apolipoprotein E gene polymorphism and Parkinson disease: a meta-analysis of 47 studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (43): e12884.
- [23] Reed JL, D' Ambrosio E, Marengo S, et al. Interaction of childhood urbanicity and variation in dopamine genes alters adult prefrontal function as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI) [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0195189.
- [24] Jung Y, Montel RA, Shen PH, et al. Assessment of the association of D₂ dopamine receptor gene and reported allele frequencies with alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (11): e1914940.
- [25] Kang Y, Zhang W, Lv Y, et al. Effects of the 5-HT_{2A} and DRD₃ genotypes on cortical morphology and functional connectivity density in drug-naive first episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2020, 216: 213 - 221.
- [26] Green CG, Babineau V, Jolicoeur-Martineau A, et al. Prenatal maternal depression and child serotonin transporter linked polymorphic region (5-HTTLPR) and dopamine receptor D₄ (DRD₄) genotype predict negative emotionality from 3 to 36 months [J]. *Dev Psychopathol*, 2017, 29 (3): 901 - 917.
- [27] Klein M, Berger S, Hoogman M, et al. Meta-analysis of the DRD₅ VNTR in persistent ADHD [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26 (9): 1527 - 1532.
- [28] Ma Y, Fan R, Li MD. Meta-analysis reveals significant association of the 3'-UTR VNTR in SLC6A3 with alcohol dependence [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40 (7): 1443 - 1453.
- [29] Wang J, Zhao CY, Chen B, et al. Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and hallucinations in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 355 (3): 193 - 196.
- [30] Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ, et al. Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. *Pharmacogenetics*, 2000, 10 (1): 43 - 48.
- [31] Emelyanov A, Kulabukhova D, Garaeva L, et al. SNCA variants and alpha-synuclein level in CD45+ blood cells in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 395: 135 - 140.
- [32] Konno T, Ross OA, Puschmann A, et al. Autosomal dominant Parkinson's disease caused by SNCA duplications [J]. *Park Relat Disord*, 2016, 22: S1 - S6.
- [33] 杨雅玲, 吴钢, 胡志坚, 等. 中国人 GRIN2B、SNCA 基因多态性与帕金森病相关幻觉的关联分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35 (3): 205 - 210.
- [34] Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease [J]. *Park Relat Disord*, 2012, 18: S80 - S84.
- [35] Bialecki J, Werner A, Weilingner NL, et al. Suppression of presynaptic glutamate release by postsynaptic metabotropic NMDA receptor signalling to pannexin-1 [J]. *J Neurosci*, 2020, 40 (4): 729 - 742.
- [36] Lee JY, Lee EK, Park SS, et al. Association of DRD₃ and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2009, 24 (12): 1803 - 1810.
- [37] Ohno T, Maeda H, Murabe N, et al. Specific involvement of postsynaptic GluN2B-containing NMDA receptors in the developmental elimination of corticospinal synapses [J]. *PNAS*, 2010, 107 (34): 15252 - 15257.
- [38] Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 59.
- [39] Mukhtar S, Imran R, Zaheer M, et al. Frequency of non-motor symptoms in Parkinson's disease presenting to tertiary care centre in Pakistan: an observational, cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (5): e019172.
- [40] Gros P, Videnovic A. Overview of sleep and circadian rhythm disorders in parkinson disease [J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36 (1): 119 - 130.
- [41] Hua P, Liu WG, Zhao YY, et al. Tef polymorphism is associated with sleep disturbances in patients with Parkinson's disease [J]. *Sleep Med*, 2012, 13 (3): 297 - 300.
- [42] Hua P, Liu WG, Kuo SH, et al. Association of Tef polymorphism with depression in Parkinson disease [J]. *Mov Disord*, 2012, 27 (13): 1694 - 1697.
- [43] Kripke DF, Shadan FF, Dawson A, et al. Genotyping sleep disorders patients [J]. *Psychiatry Investig*, 2010, 7 (1): 36 - 42.
- [44] Dong XS, Ma SF, Cao CW, et al. Hypocretin (orexin) neuropeptide precursor gene, HCRT, polymorphisms in early-onset narcolepsy with cataplexy [J]. *Sleep Med*, 2013, 14 (6): 482 - 487.
- [45] Rissling I, Körner Y, Geller F, et al. Preprohypocretin polymorphisms in parkinson disease patients reporting "sleep attacks" [J]. *Sleep*, 2005, 28 (7): 871 - 875.
- [46] Rissling I, Geller F, Bandmann O, et al. Dopamine receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease patients reporting "sleep attacks" [J]. *Mov Disord*, 2004, 19 (11): 1279 - 1284.