

囊泡单胺转运蛋白 2 基因多态性与帕金森病患者抑郁状态相关性的研究

王芳¹, 刘彬¹, 邢冬梅², 杨兴隆¹, 李柯麓¹, 吴崇明¹, 保健见¹, 任惠¹, 徐忠¹

1. 昆明医科大学第一附属医院老年神经内科, 云南省昆明市 650032

2. 云南省第三人民医院神经内科, 云南省昆明市 650032

摘要:目的 研究囊泡单胺转运蛋白 2 (VMAT2) 的 rs363371 和 rs363324 基因多态性与汉族人群中 PD 患者合并抑郁状态的相关性。方法 收集 102 例汉族帕金森病 (PD) 患者, 通过采用 17 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 将患者分为 PD 合并抑郁组和 PD 未合并抑郁组, 用连接酶法对 VMAT2 的 rs363371 和 rs363324 进行了基因型分型, 运用二元 Logistic 回归检验分析 PD 患者合并抑郁的危险因素。结果 rs363371 的 AA 基因型降低了 PD 患者合并抑郁的风险 ($OR = 0.22$, $59\% CI 0.07 - 0.75$, $P = 0.015$)。UP3 的高分值增加了 PD 患者合并抑郁的风险 ($OR = 1.08$, $59\% CI 1.02 - 1.15$, $P = 0.009$)。较长的病程增加了 PD 患者合并抑郁的风险 ($OR = 1.15$, $59\% CI 1.01 - 1.31$, $P = 0.038$)。rs363324 的基因多态性并未增加 PD 合并抑郁的风险。结论 VMAT2 的 rs363371 的 AA 基因型降低了汉族人群 PD 患者合并抑郁的风险。

关键词: 帕金森病; VMAT2 基因; 抑郁; 基因多态性

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.001

Association between vesicular monoamine transporter 2 polymorphisms and depression in Parkinson's disease

WANG Fang, LIU Bin, XING Dong-Mei, YANG Xing-Long, LI Ke-Lu, WU Chong-Ming, BAO Jian-Jian, REN Hui, XU Zhong. Department of Geriatric Neurology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China

Corresponding author: XU Zhong, E-mail: xz0702@126.com

Abstract: Objective To investigate the association between vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) polymorphisms, rs363371 and rs363324, and depression in the Han Chinese population with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 102 Han Chinese patients with PD were enrolled and divided into PD with depression group and PD without depression group according to the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. The two single nucleotide polymorphisms (SNPs) of VMAT2, rs363371 and rs363324, were genotyped using ligase detection reaction. Binary logistic regression was used to analyze the risk factors for depression in PD. **Results** The AA genotype at rs363371 reduced the risk of depression in PD [odds ratio (OR) = 0.22, 95% confidence interval (CI): 0.07 - 0.75, $P = 0.015$]. The high score for UP3 increased the risk of depression in PD ($OR = 1.08$, 95% CI : 1.02 - 1.15, $P = 0.009$). Long duration of PD increased the risk of depression in PD ($OR = 1.15$, 95% CI : 1.01 - 1.31, $P = 0.038$). The VMAT2 SNP rs363324 did not increase the risk of depression in PD. **Conclusions** The AA genotype at rs363371 reduces the risk of depression in the Han Chinese population with PD.

Key words: Parkinson's disease; vesicular monoamine transporter 2; depression; polymorphism

帕金森病 (PD) 主要的临床特点是静止性震颤、动作迟缓和僵直^[1]。同时包括抑郁、便秘、嗅觉减退和睡眠障碍等非运动症状^[2]。PD 的非运动症

状可能先于运动症状之前出现。在 PD 中, 抑郁是一种常见的非运动症状, 患病率平均为 35%^[3]。一方面, 抑郁症对 PD 患者的生活质量产生负面影

基金项目: 四川科技厅应用基础研究项目 (2014JY0247); 昆明医科大学第一附属医院博士科研基金项目 (2017BS005)

收稿日期: 2018-03-09; 修回日期: 2018-07-18

作者简介: 王芳 (1989-), 女, 住院医师, 硕士, 主要从事癫痫和帕金森病方面的研究。

通信作者: 徐忠 (1970-), 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事肌张力障碍方面的研究。E-mail: xz0702@126.com。

任惠 (1963-), 女, 主任医师, 硕士, 主要从事癫痫和帕金森病方面的研究。

响,并导致运动功能的快速恶化^[4]。另一方面,随着 PD 患者病情的进展,抑郁风险也会增加^[6]。抑郁是否会导致 PD 的发生和发展,目前仍存在争议。一项研究表明抑郁与 PD 后续发展的风险相关,抑郁症可能是 PD 的早期症状或者二者有着相同的病因^[5]。由此有学者提出这样的假设:抑郁症可能是 PD 早期的前驱症状或是 PD 的致病因素。

我们的研究发现,PD 患者的抑郁症可能和普通抑郁症患者的基因相关,也可能和已知的与 PD 相关的基因有关,即 rs78162420 (TPH2) 和 rs1545843 (SLC6A 15) 基因多态性增加了中国汉族人群抑郁的发病风险^[7]。来自意大利的一项研究发现囊泡单胺转运蛋白 2 (vesicular monoamine transporter, VMAT2) 的 rs363371 和 rs363324 多态性降低了意大利人群发生 PD 的风险^[8]。然而,我们前期的研究并没有发现 rs363371 和 rs363324 多态性降低了中国人群中 PD 的发病风险。而仅仅是发现 rs363371 的 AA 基因型降低了中国男性人群 PD 的风险^[9]。因为 VMAT2 参与一元胺(如多巴胺和 5 羟色胺)的转运,因此,VMAT2 的异常可能与抑郁相关,所以我们拟进一步探讨在 PD 患者中,VMAT2 的 rs363371 和 rs363324 多态性是否与中国汉族 PD 人群合并抑郁的风险相关。

1 对象和方法

1.1 研究人群

本研究纳入了昆明医科大学第一附属医院 102 名散发性 PD 患者,他们年龄在 29~85 岁,平均年龄为 (60.52 ± 10.90) 岁。患者分为 PD 合并抑郁组 (44 例,其中男性 24 例) 和 PD 不合并抑郁组 (58 例,其中男性 33 例) (表 1)。

表 1 PD 合并抑郁组和不合并抑郁组的基本特征 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PD 合并抑郁组 (n = 44)	PD 不合并抑郁组 (n = 58)	P 值
性别	男 (54.5%)	男 (56.9%)	0.681
年龄	61.48 ± 9.90	60.52 ± 10.90	0.648
起龄	56.80 ± 10.29	55.87 ± 11.10	0.665
Hoehn-Yahr 分级	2.65 ± 0.74	2.04 ± 0.83	0.000259
HAMD-17 评分	13.13 ± 6.76	2.50 ± 2.00	<0.0001
UPDRS3 评分	40.50 ± 15.13	26.84 ± 16.61	<0.0001

入组患者的诊断都基于英国脑库原发性 PD 的诊断标准。入组患者需排除:①没有直系亲属患 PD、严格意义上的单侧症状持续 3 年以上、症状持续缓解、Babinski 征阳性和症状出现时使用神经安定剂治疗等情况。②继发性帕金森综合征或帕金

森叠加综合征、帕金森病手术和反复中风导致的帕金森症状呈阶梯式加重等。③其他的神经系统退行性疾病或者是经年龄和教育水平调整后,由精神状态检查 (MMSE) 的分数决定的痴呆、早期出现严重的痴呆伴记忆、言语、行为紊乱、核上性凝视麻痹、伴小脑疾病症状和早期出现自主神经系统严重受累等。④反复头外伤、确定的脑炎史、CT 发现大脑肿瘤或交通性脑积水和大剂量左旋多巴完全无效 (排除吸收障碍) 等。⑤其他严重疾患,如动眼危象、患有严重的心、肝、肾、造血系统疾病或恶性肿瘤、患有精神分裂症或双相情感障碍的患者等。

1.2 临床评估

收集患者的年龄、性别、起病年龄和病程 (患者从发病到评估时间之间的间隔) 等基本信息。采用帕金森综合评分量表第三部分 (The unified Parkinson's disease rating scale 3, UPDRS3) 评分、Hoehn-Yahr 分级评估 PD 患者的病情严重程度 (在患者处于运动症状波动的“开”期时)。采用 17 项汉密尔顿量表 (Hamilton Depression Scale 17, HAMD-17) 评估患者抑郁程度 (在患者处于“开”期时,对运动波动的患者进行抑郁评估)。进一步根据 HAMD-17 的评分将病人分为抑郁组和无抑郁组 (评分大于 9 分为抑郁组)^[9]。

1.3 单核苷酸多态性分型

首先,我们用经典的苯酚-氯仿萃取法从外周白细胞中提取基因组 DNA。随后,委托上海翼博生物应用技术公司采用连接酶法对这 2 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 进行了基因型分型^[10]。VMAT2 基因中的靶 DNA 序列采用多重 PCR 法进行扩增 (具体引物信息及探针详见表 2),扩增产物用 ABI sequencer 377 读取。此外,我们采取了几项质控措施来确保基因分型的准确性和可靠性:第一,进行基因分型程序的研究人员对样本的同一性一无所知。第二,随机抽取样本的子集 (占总数的 20%) 由不同的研究者重新进行基因分型,得到 100% 的复制率。第三,随机选取 10 个样本,对 ABI Prism3730 进行直接测序,获得 100% 的准确率。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计量资料采用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用率表示,组间比较采用卡方检验。二元 Logistic 回归检验用于分析 PD 患者合并抑郁的危险因素。以 $P < 0.05$ 为检验水准。

表 2 rs363371 和 rs363324 的引物和探针信息

引物/探针	序列	产物大小 (bp)
引物/rs363324	5'-GATGAACCCAAGGCAGGAAC-3' 5'-, CTCACATGGCACAATGAATG-3'	94
引物/rs363371	5'-CCCTGGAACATAATTCCTGTC-3' 5'-, AAATGCCGATGGACCAGTTC-3'	92
探针		
rs363371_修正	P-GCCGGGAGCCTCACAGCTGTAGGGGTTT-FAM	
rs363371_A	TTCACATGGCACAATGAATGGAGAAGT	165
rs363371_G	TTCACATGGCACAATGAATGGAGAAGC	167
rs363324_修正	P-AACCCACCATGGTGTTGACAGGAATT-FAM	
rs363324_A	TTTGGACCAGTTCGAATGGAAGTTGATT	160
rs363324_G	TTTGGACCAGTTCGAATGGAAGTTGATC	162

2 结果

在本研究中,PD 合并抑郁患者的 Hoehn-Yahr 分级高于 PD 未合并抑郁的患者,PD 合并抑郁患者的帕金森综合评分量表第三部分(UPDRS3)分值高于 PD 未合并抑郁的患者(表 1),其余均无明显差异。而 PD 患者 UPDRS3 分值越高,合并抑郁的风险也更大。

我们通过二元 Logistic 回归分析探讨 PD 患者合并抑郁的危险因素。结果发现 rs363371 的 AA 基因型降低了 PD 合并抑郁的风险 ($OR = 0.22$, 59% CI $0.07 - 0.75$, $P = 0.015$)。UPDRS3 的高分值增加了 PD 患者合并抑郁的风险 ($OR = 1.08$, 59% CI $1.02 - 1.15$, $P = 0.009$)。患者较长的病程增加了 PD 患者合并抑郁的风险 ($OR = 1.15$, 59% CI $1.01 - 1.31$, $P = 0.038$)。rs363324 的基因多态性并未增加 PD 合并抑郁的风险。见表 3。

表3 PD患者抑郁相关危险因素的二元 Logistic 回归分析

危险因素	OR	95% CI	Wald	B	P
性别	1.09	0.37 - 3.25	0.024	0.086	0.877
年龄	1.02	0.95 - 1.10	0.252	0.019	0.616
起病年龄	3.36	0.64 - 17.70	2.048	1.213	0.152
UPDRS3 评分	1.08	1.02 - 1.15	6.878	0.077	0.009
UPDRS2 评分	1.07	0.95 - 1.20	1.141	0.065	0.29
Hoehn-Yahr	0.72	0.25 - 2.09	0.358	-0.234	0.55
病程	1.15	1.01 - 1.31	4.310	0.140	0.038
rs363371(AA 基因型)	0.22	0.07 - 0.75	5.937	-1.500	0.015
rs363324(AA 基因型)	0.00	0.00	0.00	-19.559	0.999

3 讨论

我们的研究发现 VMAT2 的 rs363371 的 AA 基因型降低了中国汉族 PD 人群合并抑郁的风险。但并没有发现 rs363324 基因多态性与 PD 合并抑郁的风险相关。据我们所知,这是第一项探讨 VMAT2 基因多态性与 PD 合并抑郁风险的研究。

rs363371 和 rs363324 是存在于 VMAT2 基因的

启动子区域的两个单核苷酸多态性 (SNPs)。目前关于 PD 的发病风险与 VMAT2 的其他的单核苷酸多态性之间的关系的研究结论不一致, 日本的两项研究未发现关联^[11,12]; 在高加索地区的 4 个全基因组关联研究也未发现关联^[13-16]。但是这些研究并没有包含 rs363371 和 rs363324。我们前期的一项研究发现 rs363371 的 AA 基因型降低了中国男性人群 PD 的风险^[9]。同样来自中国西部的一项研究也并没有发现 VMAT2 的基因多态性与 PD 发病风险相关。因此, VMAT2 基因与 PD 的关系尚需要进一步大样本、多中心的研究来验证。

目前认为 PD 的病理特征与单胺神经递质多巴胺和去甲肾上腺素介导的蛋白质和脂质氧化有关。6-羟多巴胺 (6-ohda) 能够成功的诱导 PD 动物模型, 这说明了多巴胺对多巴胺能神经细胞的损伤作用^[17]。先前的研究表明, 单胺的储存和代谢, 特别是多巴胺的储存和代谢可以影响氧化应激水平, 进而导致 PD。并且氧化应激是由细胞质多巴胺引起的, 而不是细胞外多巴胺^[18]。胞质多巴胺浓度的维持依赖于多巴胺转运体 (DAT) 的转运和 VMAT2, 一方面 DAT 能将多巴胺从胞外介质中循环到细胞质中, 而 VMAT2 则将多巴胺包裹到囊泡中, 并将其输送到细胞外介质中^[19]。VMAT2 的功能障碍会导致过多的多巴胺聚合在细胞质中, 其代谢生成毒害神经的活性氧化物醌类, 如 OH^\cdot 、 O_2^\cdot 和 H_2O_2 ^[20]。VMAT2 功能障碍可能通过两条途径与 PD 产生关联。第一个途径是活性氧化物抑制线粒体呼吸, 抑制蛋白酶活性, 同时抑制细胞内抗氧化性, 直接导致黑质多巴胺能神经元变性。第二个途径是通过 VMAT2 和 α -突触核蛋白之间的相互影响, 目前认为 α -突触核蛋白通过干扰离子稳态、线粒体的功能和蛋白质平衡来诱导神经炎症, 从而导

致 PD^[21]。VMAT2 功能障碍会导致细胞内黑质多巴胺神经元内的多巴胺水平升高,增加了黑质多巴胺神经元对 α -突触核蛋白介导的神经元变性的易感性^[22]。因此,VMAT2 功能对于防止内源性多巴胺成为神经毒素是至关重要的。

VMAT2 除了在转运 DA 中起着至关重要的作用,在转运 5-羟色胺(5-HT)也有一定的作用。而 5-HT 正是抑郁症患者病理生理机制中重要的一环。据报道,5-羟色胺(5-HT)摄取点的密度在自杀死者前额皮质组织中较对照组更低^[23]。在患抑郁的自杀者的下丘脑中也发现了这些部位的 5-羟色胺(5-HT)摄取点的密度降低^[24]。此外,在 vivo 正电子发射断层摄影(PET)研究中表明,在重度抑郁症患者的脑干及患有季节性情感障碍的抑郁患者的下丘脑和丘脑内 5-HT 转运体的水平降低^[25]。因此,VMAT2 的功能失调可能导致中枢神经系统中 5-HT 转运的异常,进而促进抑郁的发生、发展。我们的研究发现 VMAT2 的 rs363371 的 AA 基因降低了中国汉族 PD 人群合并抑郁的风险。rs363371 位于 VMAT2 基因的启动子区域。而既往研究发现 rs363371 与 VMAT2 的另一个功能性的变异体 rs2619096 处于连锁不平衡,后者能增加 VMAT2 活性的 2 倍^[26]。因此,rs363371 是一个具有潜在功能性的多态位点。我们推测 A 等位基因可能和 VMAT2 基因的活性增加相关,rs363371 基因多态性可能通过增加了 VMAT2 的功能从而增强了 5-HT 等一元胺的转运从而降低了抑郁的发病风险。然而 rs363371 的功能尚需要进一步的功能试验证实。

既往的研究发现 PD 患者抑郁的危险因素包括:严重的运动症状、长时间的病程、疾病的进展程度和大剂量的左旋多巴治疗量,以及非运动症状的出现,如认知功能下降或睡眠障碍等^[27]。Zhu 等^[26]和 Bertucci 等^[27]的研究发现,患有抑郁症的 PD 患者的病程比不患抑郁症患者的病程更长。而其他的一些研究者并未发现两者之间有明显的关联^[26,30,31]。在我们的研究中,较长的病程增加了 PD 患者抑郁症的风险。原因可能是随着疾病的发展, α -突触核蛋白不断影响着多巴胺、血清素激活系统、去肾上腺素能系统和类胆碱能系统,从而加重抑郁^[32]。同时,长时间的病程会导致患者身体和心理负担加重,从而加重抑郁。既往也有大量的研究显示,UPDRS3 评分和抑郁症之间有明显的相关性,UPDRS3 评分增加了 PD 患者合并抑郁的风

险^[29,33]。而其他的研究者却并未发现运动症状的严重程度与 PD 患者抑郁之间的相关性^[34]。Zhu 等^[26]通过逐步多元回归分析发现,UPDRS3 是预测焦虑/躯体形式障碍、延迟和无望症状的独立危险因素。而与轻度抑郁的患者相较,中度或者重度的抑郁患者有较高度度的肢体残疾。这与 Piccinni 等^[33]的研究结果一致。此外,有严重运动症状如震颤和运动障碍的患者,可能需要更高的药物剂量,而后者正是 PD 患者合并抑郁的危险因素。

我们的研究也有一定的局限性。首先,我们研究的样本量较少,仅仅纳入了 102 例 PD 患者;其次我们仅仅是探讨了 VMAT2 两个 SNP 和抑郁的关系,因此可能还存在其它的 VMAT2 的基因多态性与抑郁相关,在将来的研究中有必要对 VMAT2 直接进行测序;最后我们并没有对患者服药的种类进行校正,因此可能存在对结果有一定的影响。

综上,我们的研究发现 VMAT2 上 rs363371 的 AA 基因降低了中国汉族 PD 人群合并抑郁的风险。同时也发现了 UPDRS3 的高分值和患者较长的病程是 PD 合并抑郁的危险因素。然而,我们的研究需要在多中心、大样本的研究中证实。

参 考 文 献

- [1] 杨勤,田田,赵然,等. 帕金森病运动分型研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(3): 327 - 332.
- [2] 郭配,张晓韬. 帕金森病睡眠障碍的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(3): 332 - 335.
- [3] Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 8(1): 35-47.
- [4] Fontoura JL, Baptista C, Pedrosa FB, et al. Depression in Parkinson's Disease: The Contribution from Animal Studies [J]. Parkinsons Dis, 2017, 2017: 9124160.
- [5] Fang F, Xu Q, Park Y, et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP diet and health study[J]. Mov Disord, 2010, 25(9): 1157-1162.
- [6] Hsu YT, Liao CC, Chang SN, et al. Increased risk of depression in patients with Parkinson disease: a nationwide cohort study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2015, 23(9): 934-940.
- [7] Yang X, Xu P, Zhao Q, et al. Polymorphism in the Vesicular Monoamine Transporter 2 Gene Decreases the Risk of Parkinson's Disease in Han Chinese Men[J]. Parkinsons Dis, 2015, 2015: 903164.
- [8] Brighina L, Riva C, Bertola F, et al. Analysis of vesicular-

- monoamine transporter 2 polymorphisms in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(6): 1712. e9-e13.
- [9] Zheng J, Yang X, Zhao Q, et al. Association between gene polymorphism and depression in Parkinson's disease: A case-control study [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 375(15): 231-234.
- [10] Thomas G, Sinville R, Sutton S, et al. Capillary and micro-electrophoretic separations of ligase detection reaction products produced from low-abundant point mutations in genomic DNA[J]. *Electrophoresis*, 2004, 25(10-11): 1668-1677.
- [11] Kariya S, Hirano M, Takahashi N, et al. Lack of association between polymorphic microsatellites of the VMAT2 gene and Parkinson's disease in Japan[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 232(1-2): 91-94.
- [12] Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al. Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(7): 1151-1158.
- [13] Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(12): 1308-1312.
- [14] Pankratz N, Wilk JB, Latourelle JC, et al. Genome wide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease[J]. *Hum Genet*, 2009, 124(6): 593-605.
- [15] Fung HC, Scholz S, Matarin M, et al. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(11): 911-916.
- [16] Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TC, et al. High resolution whole-genome association study of Parkinson disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 77(5): 685-693.
- [17] Asanuma M, Miyazaki I, Ogawa N. Dopamine- or LDOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease[J]. *Neurotox Res*, 2003, 5(3): 165-176.
- [18] Mosharov EV, Larsen KE, Kanter E, et al. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and α -synuclein causes selective death of substantia nigra neurons[J]. *Neuron*, 2009, 62(2): 218-229.
- [19] Schafer MK, Weihe E, Eiden LE. Localization and expression of VMAT2 across mammalian species: a translational guide for its visualization and targeting in health and disease[J]. *Adv Pharmacol*, 2013, 68(15): 319-334.
- [20] Haddad D, Nakamura K. Understanding the susceptibility of dopamine neurons to mitochondrial stressors in Parkinson's disease[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(24): 3702-3713.
- [21] Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8): 855-866.
- [22] Ulusoy A, Björklund T, Buck K, et al. Dysregulated dopamine storage increases the vulnerability to α -synuclein in nigral neurons[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 47(3): 367-377.
- [23] Sadkowski M, Dennis B, Clayden RC, et al. The role of the serotonergic system in suicidal behavior[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 1699-1716.
- [24] Paul SM, Rehavi M, Skolnick P, et al. High affinity binding of [³H]desipramine to rat cerebral cortex: relationship to tricyclic antidepressant-induced inhibition of norepinephrine uptake[J]. *Eur J Pharmacol*, 1981, 70(4): 597-599.
- [25] Zitterl W, Aigner M, Stompe T, et al. [¹²³I]-beta-CIT SPECT imaging shows reduced brain serotonin transporter availability in 24 drug-free obsessive-compulsive checkers[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(8): 1661-1668.
- [26] Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, et al. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 10(1): 23-28.
- [27] Becker C, Brobert GP, Johansson S, et al. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(3): 448-453.
- [28] Bertucci Filho D, Teive HA, Werneck LC. Early-onset Parkinson's disease and depression[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65(1): 5-10.
- [29] Zhu J, Lu L, Pan Y, et al. Depression and associated factors in nondemented Chinese patients with Parkinson's disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 163: 142-148.
- [30] Farabaugh AH, Locascio JJ, Yap L, et al. Pattern of depressive symptoms in Parkinson's disease[J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(5): 448-454.
- [31] Borek LL, Kohn R, Friedman JH, et al. Mood and sleep in Parkinson's disease[J]. *Clin. Psychiatry*, 2006, 67(6): 958-963.
- [32] Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(Suppl. 3): S1-S5.
- [33] Piccinni A, Marazziti D, Veltri A, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease[J]. *Compr Psychiatry*, 2012, 53(6): 727-731.
- [34] Kanda F, Oishi K, Sekiguchi K, et al. Characteristics of depression in Parkinson's disease: evaluating with Zung's self-rating depression scale[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(1): 19-23.