

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200624.1320.002.html\(2020-06-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200624.1320.002.html(2020-06-24))

P 物质及其受体 NK-1R 在肿瘤中的研究进展^{*}

张 渝,杨 昆 综述,黄江菊[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科,重庆 400016)

[摘要] P 物质是一种进化保守的小分子活性肽,主要由神经元分泌,属于速激肽家族。P 物质主要与 G 蛋白偶联受体家族的神经激肽-1 受体结合,从而发挥多种生物学效应,包括痛觉传递、炎症及免疫调节等。目前研究发现,P 物质及其受体神经激肽-1R(NK-1R)参与了肿瘤的演进过程,本文综述了 P 物质及其受体 NK-1R 与肿瘤最新的相关研究进展,揭示 P 物质及其受体 NK-1R 在恶性肿瘤发生、发展过程中的意义。

[关键词] P 物质;神经激肽-1R;肿瘤

[中图法分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4194-05

Research progress of substance P and its receptor NK-1R in tumors^{*}

ZHANG Yu, YANG Kun, HUANG Jiangju[△]

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] The substance P is an evolutionarily conserved small molecule active peptide which mainly secreted by neurons and belongs to the tachykinin family. The substance P mainly binds to the neurokinin 1 receptors which belong to the G protein coupled receptor family to exert a variety of biological effects, including pain transmission, inflammation and immune regulation and so on. The current studies have found that the substance P and its receptor NK-1R are involved in the evolution process of tumors. This paper reviews the latest related research progress of substance P and its receptor NK-1R with tumors and reveals the significance of substance P and its receptor NK-1R in the occurrence and development process of malignant tumors.

[Key words] substance P; neurokinin-1 receptor; tumor

P 物质(SP)广泛分布于神经系统和免疫系统中,具有多种生物学活性,如疼痛的传递、炎症、免疫的调节及平滑肌收缩等^[1-4]。SP 需要与其受体相结合,才能发挥各种生物学效应,进而调节生物体内的各种功能^[5]。P 物质受体包括神经激肽(NK)-1、NK-2 和 NK-3 3 种受体,其中 NK-1 受体与 SP 的亲合力最高,优先与 SP 结合从而调节生物学功能^[6]。研究表明,SP/NK-1R 除了在免疫调节、炎症、平滑肌收缩和疼痛传递中发挥重要作用,也在肿瘤的演进过程中起着相当重要的作用^[7]。本文综述了 SP/NK-1R 在恶性肿瘤中的最新进展。

1 SP/NK-1R 的结构特点

SP 由 TAC-1 基因编码,位于人类第 7 号染色体,

是速激肽家族成员,其家族成员还包括神经激肽 A、神经激肽 B、神经肽 K 及神经肽 Y 等^[8]。SP 是由 11 个氨基酸残基构成,相对分子质量为 1 348^[9]。SP 的空间构型根据外部环境的影响呈现出不同的空间结构,如在甲醇中表达为一个 β -片层回旋的结构,而在水中则表达为一个伸展型的单链。SP 中 C 端的氨基酸结构与其生物活性密切相关,它可以与 NK-1R 特异性地结合并且激活 NK-1R,如果 C 端的氨基酸结构被破坏,SP 的活性可明显降低或消失^[5-6]。

NK-1R 最初是由大鼠脑 cDNA 库中克隆而成,克隆的 NK-1R 序列具有典型的 7 次跨膜受体结构,属于 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族。NK 受体有 3 种典型类型,即 NK-1R、NK-2R、NK-3R,通常表达在同

一种细胞中,其中 NK-1R 与 SP 亲和力最高。NK-1R 基因可以编码两种产物:全长型 NK-1R 和截短型 NK-1R^[10]。

2 SP/NK-1R 在体内的分布及其生理功能

SP 广泛地分布于人体的各大系统及组织中。在中枢神经系统中,SP 在大脑主要存在于下丘脑、中脑、松果体及视前区等,在脊髓主要存在于后脚。有研究认为 SP 在调控 CNS 的神经元形成和成熟中有着不可或缺的作用^[11];在外周神经系统中,SP 主要分布于脊神经节、颈交感神经节、初级感觉神经元及胃肠道的内在神经元。在外周组织中,不仅呼吸道和胃肠道,还有泌尿生殖道中也发现有 SP 的表达^[12-13];血管内皮细胞中也含有 SP^[14]。全长型 NK-1R 是人脑某些部分的主要表达形式,而截短型 NK-1R 则广泛分布于中枢神经系统和外周组织。

SP 主要与 NK-1R 结合可以调节多种生理功能:

(1)参与神经痛觉的传导。中枢端脊髓背角释放神经兴奋递质 SP,通过初级感觉神经纤维向上传递至脊髓中枢,参与脊髓水平的痛觉传导和调制;外周端受到伤害刺激释放 SP,诱导组胺等炎症因子的释放,引起炎症细胞浸润,提高伤害感受器的痛觉敏感性^[1]。(2)参与免疫功能的调节。SP/NK-1R 通过神经内分泌的方式作用于人体的各种免疫细胞,如促进淋巴细胞增殖分化进而参与免疫功能的调节,促进免疫系统的反应^[3]。(3)促进平滑肌的收缩,从而实现不同的生理功能。SP 能使 L 型钙通道开放,胞内钙离子增加,启动平滑肌兴奋-收缩偶联,促进平滑肌收缩。如刺激胃肠道腺体分泌,促进胃肠动力作用^[4]。(4)促进细胞增殖。SP/NK-1R 具有有丝分裂活性,能够增强多种细胞的增殖能力。(5)促进新生血管形成。SP 通过诱导位于基质上的内皮细胞形成毛细血管样结构参与血管生成^[14]。(6)SP/NK-1R 能诱导各种肿瘤细胞发生增殖、侵袭和转移^[15]。

3 SP/NK-1R 的作用机制

SP 与 NK-1R 的相互作用信号通过多种胞内途径传递,这些途径涉及许多第二信使,如二酰甘油(DAG)、肌醇三磷酸(IP3)和环腺苷磷酸(cAMP),它们控制细胞因子的表达,调节离子通道的活动。SP/NK-1R 偶联激活磷脂酶 C(PLC)和腺苷酸环化酶,产生 IP3/DAG 和 cAMP,IP3 与 IP3R 结合可诱导内质网的钙离子释放,DAG 与钙离子可激活蛋白激酶 C(PLC),胞内浓度升高的钙离子和活化 PLC 实现跨膜信号传导。SP/NK-1R 可诱导含蛋白 Grb2 和 SH3 的表皮生长因子受体(EGFR)复合物的形成,进而激

活 Ras/Raf-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,活化的 ERK1/ERK2 调控细胞的增殖与分化^[7]。此外,SP/NK-1R 能激活 JAK2-Akt 抗凋亡信号通路,还可激活 PI3K-Akt 信号通路,活化的 Akt、叉头转录因子和 Caspase-9 磷酸化促进细胞存活并保护细胞抗凋亡,可保护细胞不受 Fas 配体等凋亡因子的影响^[16]。SP/NK-1R 还能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进细胞增殖、侵袭。SP/NK-1R 系统还可激活 P38 MAPK/NF- κ B 信号通路,促进白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多种炎症因子的生成,进而诱导多种细胞黏附因子的表达,进一步促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[17]。因此 SP 一旦与 NK-1R 结合,即可引起迅速有效的细胞反应,如细胞增殖和分化、细胞分泌。

4 SP/NK-1R 在不同肿瘤中的研究进展

SP/NK-1R 通过启动和激活 MAPK、Akt 和其他信号通路,广泛参与肿瘤的发生、发展过程,促使肿瘤组织及周围组织中的神经纤维细胞和血管内皮细胞增殖,还可以促进转录因子和炎症因子的合成,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及血管生成,并抑制肿瘤细胞的凋亡等^[18]。目前研究发现,SP/NK-1R 在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和子宫内膜癌等多种恶性肿瘤中表达上调,并且与肿瘤的 TNM 临床分期及预后有密切联系,这使得 SP/NK-1R 有望成为一种新的肿瘤诊治标志物,为肿瘤的治疗及预后提供新的思路。

4.1 结直肠癌

LORESTANI 等^[19]在结直肠癌(CRC)的研究中,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 CRC 患者及健康对照组血清 SP 水平,免疫组织化学方法(IHC)评估 NK-1R 在 CRC 肿瘤组织及其癌旁正常组织中的表达与分布。研究结果显示,与健康对照组相比,CRC 患者血清中 SP 水平明显升高,CRC 肿瘤组织中的 NK-1R 表达量也明显高于癌旁正常组织,表明了 SP/NK-1R 可能参与了 CRC 的发病过程,CRC 的发生与神经内分泌有关。此外,CHEN 等^[20]收集了 267 例结直肠癌患者的癌组织和癌旁正常组织,并详细统计了所有患者的临床资料。利用 IHC 方法染色和卡方检验统计分析得出以下结论:在 CRC 组织中的 SP、NK-1R 呈现阳性表达;并且上调的 SP、NK-1R 与 CRC 的临床分期及淋巴结转移有显著的相关性;对 CRC 患者进行生存分析后显示,相对于 SP/NK-1R 高表达的患者,SP/NK-1R 表达较低的患者预后较好。研究证明 90% 的结直肠癌中都存在 Wnt/ β -

catenin 信号通路异常激活,在 NIU 等^[21]研究中发现 NK-1R 拮抗剂 NKP608 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑止人结直肠癌细胞系 HCT116 的增殖、侵袭和迁移,Western blot 实验证实了 NKP608 降低 Wnt-3a、 β -catenin、Cyclin D1 和 E-Cadherin 等 Wnt 信号通路下游分子的表达,上调了 Bax 和 Active-Caspase-3 等促凋亡因子的表达,说明拮抗 SP/NK-1R 的作用可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和促进肿瘤细胞凋亡。上述研究结果说明了 SP/NK-1R 可以作为结直肠癌诊断及预后的标志物,其相关信号通路的抑制为 CRC 的治疗提供了新的策略。

4.2 乳腺癌

DAVOODIAN 等^[22]在乳腺癌患者血清中 SP 表达及肿瘤组织中 NK-1R 分布的研究中,发现乳腺癌患者血清中 SP 水平明显高于健康组,并且 SP 水平与 HER-2 表达存在显著相关性;患者组织中 NK-1R 阳性表达率明显高于健康组,并与乳腺癌的 TNM 分期、肿瘤分级及 HER-2 表达存在相关性,说明 SP/NK-1R 参与了 HER-2 的持续激活,从而导致了乳腺癌的恶性进展和耐药性。另外,LI 等^[23]发现 SP/NK-1R 可通过 MAPK 通路诱导基质金属蛋白酶 2 (MMP2)和 MMP14 及 c-Src 基因的表达,从而促进细胞中的一些酪氨酸激酶受体磷酸化,导致乳腺癌细胞的增殖和侵袭。20%~30%的乳腺癌转移患者在原发肿瘤确诊后的数年内会发生脑转移,SP 可能是导致血脑屏障破坏的重要因素。RODRIGUEZ 等^[24]研究发现 SP 可诱导 TNF- α 来激活脑微血管内皮细胞(BMECs),并促进 BMECs 分泌促血管生成素-2,导致血脑屏障的重要支架蛋白 ZO-1 和紧密连接蛋白 claudin-5 的定位和分布发生变化,增加 BMECs 的通透性,说明 SP 可通过破坏紧密连接的完整性而促进乳腺癌向大脑的转移。由此可见 SP/NK-1R 可诱导多种信号通路的发生促进乳腺癌的增殖及转移,这进一步说明了 SP/NK-1R 在乳腺癌晚期转移中的重要作用,也说明了 SP/NK-1R 有望成为治疗乳腺癌的新的靶点。

4.3 胰腺癌

MUNOZ 等^[25]在 SP/NK-1R 在胰腺癌的研究中,发现 SP/NK-1R 在胰腺癌组织中明显上调,显著高于正常的胰腺组织;进一步研究发现 NK-1R 拮抗剂可以抑制胰腺癌肿瘤细胞的生长并且促进肿瘤细胞凋亡,可以作为胰腺癌一种新的治疗手段。LI 等^[26]将含高表达 NK-1R 的胰腺癌 BxPC-3 细胞加入 SP 和 NK-1R 拮抗剂与新生大鼠背根神经节共同培

养,发现 SP/NK-1R 能够诱导胰腺癌细胞转移到大鼠的新生背根神经节中,进而参与胰腺癌神经浸润;并在胰腺癌细胞增殖和侵袭试验中,发现 SP/NK-1R 在胰腺癌中的过度表达使其能够刺激胰腺癌细胞增殖及侵袭,从而促进胰腺癌的发生、发展。研究发现 MMP-1/PAR1/SP/NK-1R 旁分泌环在原发肿瘤形成早期参与了神经浸润的形成,基质金属蛋白酶-1 (MMP1)激活蛋白激酶 B,诱导表达蛋白酶激活受体 1(PAR1)的背根神经节释放 SP,进而激活表达 NK-1R 的胰腺导管腺癌细胞,通过 SP/NK1-R/ERK 促进细胞迁移、侵袭和神经浸润^[27]。ZHANG 等^[28]在 SP 对成年胰腺导管细胞影响的试验中,发现 SP 增强 NK-1R 的表达,增强 β -catenin 并降低糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)的水平;而 NK-1R 拮抗剂 L-703、606 降低 NK-1R 的表达并减轻 SP 对 β -catenin 和 GSK-3 β 的影响,这表明 SP 与 NK-1R 结合通过 Wnt/ β -catenin 信号通路参与诱导胰腺导管细胞的增殖。上述实验研究揭示了 SP/NK-1R 在胰腺癌发展中扮演了重要角色,并有希望成为诊断胰腺癌新的标志物。

4.4 子宫内膜癌

在子宫内膜癌(EC)的研究中,马静^[29]对子宫内膜癌组织以及癌旁正常组织的病理标本进行了免疫组织化学染色定量分析,探究 SP 与 EC 的临床病理参数之间的相关性,其实验结果证明 SP 在 EC 组织中呈强阳性表达,EC 肌层浸润深度大于二分之一组和淋巴结转移组的 SP 阳性表达率明显高于对照组,SP 的高表达同样与高 TNM 期呈正相关。另外,GH-ARAEE 等^[30]发现 EC 患者血清中的 SP 水平明显高于平滑肌瘤对照组,EC 患者肿瘤组织的 NK-1R 的表达水平也显著高于正常组织,并且 NK-1R 的表达水平与淋巴结转移和疾病分期有显著的相关性。说明了 SP/NK-1R 系统不仅促进了 EC 的进展,还与其淋巴结转移等临床病理特征密切相关。马静^[29]和李金亭^[31]在子宫内膜癌 Ishikawa 细胞株的研究中,发现 SP/NK-1R 在 Ishikawa 细胞株中呈阳性表达,同时发现 SP 可促进 Ishikawa 细胞株中的基质金属蛋白酶 9 (MMP9)和血管内皮生长因子 C(VEGF-C)的表达,进而增强 Ishikawa 细胞株的侵袭、转移的能力,而 NK-1R 拮抗剂 L-733、060 可抑制 SP 对 Ishikawa 细胞株的侵袭、转移能力。因此,SP/NK-1R 有望成为一种新的 EC 诊断标志物,也有望成为检测 EC 发生发展及预后的指标。

5 总结与展望

综上所述,SP/NK-1R 在多种恶性肿瘤中表达上

调,并且在肿瘤进展过程中发挥的重要作用已经越来越多地为人们所证实,这也说明 SP/NK-1R 可能作为一个完整的系统来调控恶性肿瘤的生长、分化、迁移和抗凋亡的关键分子机制。SP/NK-1R 信号通路的致癌性已被了解,然而这些功能潜在的机制尚不清楚,需要更多的体内实验研究来阐明其在肿瘤中的作用。对 SP/NK-1R 信号通路的深入理解,有助于探索肿瘤发生的病理机制,从而攻克肿瘤这一难题。随着对 SP/NK-1R 的深入研究,SP/NK-1R 可能作为肿瘤治疗的新靶点,为进一步探究肿瘤药物提供新的策略,为肿瘤患者的治疗带来更多的希望。

参考文献

- [1] ZIEGLGÄNSBERGER W. Substance P and pain chronicity[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(1): 227-241.
- [2] SUVAS S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(5): 1543-1552.
- [3] MASHAGHI A, MARMALIDOU A, TEHRANI M, et al. Neuropeptide substance P and the immune response[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(22): 4249-4264.
- [4] ZALECKI M. Gastric ulcer induced changes in substance P and Nk1, Nk2, Nk3 receptors expression in different stomach localizations with regard to intrinsic neuronal system[J]. *Histochem Cell Biol*, 2019, 151(1): 29-42.
- [5] MUÑOZ M, ROSSO M, COVEÑA S R. Neurokinin-1receptor antagonists against hepatoblastoma[J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1258.
- [6] MUÑOZ M, COVEÑA S R. Neurokinin-1 receptor antagonists as anticancer drugs[J]. *Lett Drug Design Disc*, 2019, 16(10): 1110-1129.
- [7] JAVID H, MOHAMMADI F, ZAHIRI E, et al. The emerging role of substance P/neurokinin-1 receptor signaling pathways in growth and development of tumor cells[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4): 415-421.
- [8] PENG L, AGOGO G O, GUO J, et al. Substance P and fibrotic diseases[J]. *Neuropeptides*, 2019, 76: 101941.
- [9] CHANG C T, JIANG B Y, CHEN C C, et al. Ion channels involved in substance P-mediated nociception and antinociception[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1596.
- [10] ZHANG L F, WANG L H, DONG D, et al. MiR-34b/c-5p and the neurokinin-1 receptor regulate breast cancer cell proliferation and apoptosis[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(1): e12527.
- [11] HE Z X, LIU T Y, YIN Y Y, et al. Substance P plays a critical role in synaptic transmission in striatal neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(2): 369-373.
- [12] 刘文敏, 朱静静, 刘华. P 物质在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疾病中的调控作用[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 42(5): 280-283.
- [13] ALTUNTASS Ç, IPEKÇI T, YAKUPOĞLU G, et al. Changes in urine levels of substance P, vasoactive intestinal peptide and calcitonin-gene-related peptide in patients with urinary tract infections[J]. *Peptides*, 2014, 56(6): 151-155.
- [14] SHAFIQ M, ZHANG Q, ZHI D, et al. In situ blood vessel regeneration using SP (substance P) and SDF (stromal cell-derived factor)-1 α peptide eluting vascular grafts[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7): e117-e134.
- [15] BAKIRTZI K, MAN LAW IK, FANG K, et al. MiR-21 in substance P-induced exosomes promotes cell proliferation and migration in human colonic epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(6): G802-G810.
- [16] BAYATI S, BASHASH D, AHMADIAN S, et al. Inhibition of tachykinin NK1 receptor using aprepitant induces apoptotic cell death and G1 arrest through Akt/p53 axis in pre-B acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791(2): 274-283.
- [17] YAMAGUCHI K, KUMAKURA S, MURAKAMI T, et al. Ketamine suppresses the substance P-induced production of IL-6 and IL-8 by human U373MG glioblastoma/astrocytoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3): 687-692.
- [18] XU Y, GU Q, TANG J, et al. Substance P attenuates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis

- tosin via the Akt signalling pathway and the NK1-receptor in H9C2 cells[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(12):1498-1506.
- [19] LORESTANI S, GHAHREMANLOO A, JAN GJOO A, et al. Evaluation of serum level of substance P and tissue distribution of NK-1 receptor in colorectal cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5):3469-3474.
- [20] CHEN X Y, RU G Q, MA Y Y, et al. High expression of substance P and its receptor neurokinin-1 receptor in colorectal cancer is associated with tumor progression and prognosis[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:3595-3602.
- [21] NIU X L, HOU J F, LI J X. The NK1 receptor antagonist NKP608 inhibits proliferation of human colorectal cancer cells via Wnt signaling pathway[J]. *Biol Res*, 2018, 51(1):14.
- [22] DAVOODIAN M, BOROUMAND N, MEHR ABIB AHAR M, et al. Evaluation of serum level of substance P and tissue distribution of NK-1 receptor in breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(1):1285-1293.
- [23] LI J, ZENG Q, ZHANG Y, et al. Neurokinin-1 receptor mediated breast cancer cell migration by increased expression of MMP-2 and MMP-14[J]. *Eur J Cell Biol*, 2016, 95(10):368-377.
- [24] RODRIGUEZ PL, JIANG S, FU Y, et al. The proinflammatory peptide substance P promotes blood-brain barrier breaching by breast cancer cells through changes in microvascular endothelial cell tight junctions[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(5):1034-1044.
- [25] MUÑOZ M, COVEÑAS R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9):2321-2334.
- [26] LI X, MA G, MA Q, et al. Neurotransmitter substance P mediates pancreatic cancer perineural invasion via NK-1R in cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(3):294-302.
- [27] HUANG C, LI Y, GUO Y, et al. MMP1/PAR1/SP/NK1R paracrine loop modulates early perineural invasion of pancreatic cancer cells[J]. *Theranostics*, 2018, 8(11):3074-3086.
- [28] ZHANG N, GAO D, LIU Y D, et al. Effects of neuropeptide substance P on proliferation and β -cell differentiation of adult pancreatic ductal cells[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:806.
- [29] 马静. P 物质对子宫内膜腺癌生物学行为的影响及机制研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.
- [30] GHARAEI N, POURALI L, JAFARIAN A H, et al. Evaluation of serum level of substance P and tissue distribution of NK-1 receptor in endometrial cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(6):2257-2262.
- [31] 李金亭. P 物质在子宫内膜腺癌中的表达及其意义[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.

(收稿日期:2020-02-28 修回日期:2020-08-16)

(上接第 4189 页)

- [27] 袁永胜, 佟晴, 徐勤荣, 等. 早期帕金森病患者血浆谷氨酸、天冬氨酸和 γ -氨基丁酸水平的改变及其诊断价值的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(6):601-605.
- [28] SCHRAG A, TADDEI R N. Depression and anxiety in parkinson's disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 133(6):623-655.
- [29] CHAUDHURI K R, MARTINEZ-MARTIN P. Clinical assessment of nocturnal disability in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Sleep Scale[J]. *Neurology*, 2004, 63(3):17-20.
- [30] RAHMAN S, GRIFFIN H J, QUINN N P, et al. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(10):1428-1434.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-07-19)