

氧化应激生物标志物在帕金森病早期筛查中的研究进展

钟 敬*, 黄渊旭#

吉首大学第四临床学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月11日

摘 要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经退行性疾病之一, 随着人口老龄化程度不断加重, 其患病人数呈现出持续增长的趋势, 已给患者家庭及社会医疗卫生体系带来较大的疾病和照护负担。目前, PD的诊断仍主要依赖运动迟缓、静止性震颤、肌强直及姿势步态异常等典型的临床表现, 但当上述运动症状明显出现时, 黑质多巴胺能神经元通常已经发生较大程度的不可逆性损伤, 导致部分患者确诊时已错过较理想的早期干预时期。而影像学、脑脊液及其他生物标志物检测虽然能够为PD诊断提供一定依据, 但部分检查存在价格较高、设备要求高、操作复杂或有创等不足, 在社区卫生服务中心及基层医疗机构开展大规模早期筛查仍受到一定限制。需要明确的是, PD的临床诊断与人群筛查并非同一概念: 诊断是在临床疑似患者中依据诊断标准确认疾病, 而筛查是在尚未确诊、甚至尚未达到PD临床诊断阈值的人群中识别需要进一步评估的高风险个体; 筛查阳性只能提示风险增加, 不能等同于PD确诊。因此, 寻找无创、经济、操作简便且具有较好重复性的生物标志物, 是PD早期筛查及风险识别的重要研究方向。氧化应激(oxidative stress, OS)是PD发生发展的重要病理生理机制, 可与线粒体功能障碍、多巴胺代谢异常、铁代谢紊乱、 α -突触核蛋白异常聚集及神经炎症相互促进, 形成持续性氧化损伤。RNA较易受到活性氧攻击, 氧化后可形成8-氧-7,8-二氢鸟苷(8-oxo-7,8-dihydroguanosine, 8-oxoGsn), 其水平能够反映机体RNA氧化损伤程度。已有研究在PD患者黑质神经元、脑脊液及部分外周体液中发现RNA氧化损伤及8-oxoGsn水平异常, 为其用于PD早期风险识别提供了一定生物学依据。但目前血液和尿液8-oxoGsn水平及二者之间关系的研究相对欠缺。由于8-oxoGsn可在血液和尿液中稳定检测, 尤其尿液具有无创、便于重复采集等优势, 因此其具有作为PD早期筛查候选生物标志物的潜力。但目前相关证据主要来自于已确诊PD患者, 其在前驱期及高风险人群中的筛查效能仍需进一步验证。

关键词

帕金森病, 氧化应激, 8-氧鸟苷, RNA氧化, 血液, 尿液, 早期筛查

*第一作者。

#通讯作者。

Research Progress of Oxidative Stress Biomarkers in the Early Screening of Parkinson's Disease

Jing Zhong*, Yuanxu Huang#

The Fourth Clinical College of Jishou University, Jishou Hunan

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 11, 2026

Abstract

Parkinson's disease (PD) is one of the common neurodegenerative disorders. With the continuous increase in the aging population, the number of patients with PD is showing a continuous growth trend, which has brought significant disease and care burdens to patients' families and the social healthcare system. Currently, the diagnosis of PD mainly relies on typical clinical manifestations such as bradykinesia, resting tremor, muscle rigidity, and abnormal posture and gait. However, when the above movement symptoms are obvious, the dopaminergic neurons in the substantia nigra usually have undergone a significant irreversible damage, resulting in some patients missing the ideal early intervention period upon diagnosis. Although imaging, cerebrospinal fluid, and other biomarker tests can provide certain basis for PD diagnosis, some of these tests have disadvantages such as high cost, high equipment requirements, complex operation, or invasiveness. Large-scale early screening in community health centers and grassroots medical institutions is still limited due to these issues. It is important to note that the clinical diagnosis of PD and population screening are not the same concept: diagnosis is confirming the disease based on diagnostic criteria in clinically suspected patients, while screening is identifying high-risk individuals who need further assessment in populations that have not yet been diagnosed or even reached the clinical diagnostic threshold of PD; a positive screening result only indicates an increased risk, but cannot be equivalent to a confirmed diagnosis of PD. Therefore, finding non-invasive, economical, simple-to-operate, and highly reproducible biomarkers is an important research direction for early screening and risk identification of PD. Oxidative stress (OS) is an important pathological and physiological mechanism for the occurrence and development of PD, which can interact with mitochondrial dysfunction, abnormal dopamine metabolism, iron metabolism disorder, abnormal aggregation of α -synuclein, and neuroinflammation to form continuous oxidative damage. RNA is more susceptible to oxidative attack and can form 8-oxo-7,8-dihydroguanosine (8-oxoGsn) after oxidation, and its level can reflect the degree of RNA oxidative damage in the body. Studies have found that RNA oxidative damage and abnormal 8-oxoGsn levels have been detected in substantia nigra neurons of PD patients, cerebrospinal fluid, and some peripheral body fluids, providing certain biological basis for its use in early risk identification of PD. However, research on the levels of 8-oxoGsn in blood and urine and their relationships is relatively lacking. Since 8-oxoGsn can be stably detected in blood and urine, especially urine has the advantages of being non-invasive and easy to repeat collection, therefore it has the potential to be a candidate biomarker for early screening of PD. However, the screening efficacy of this biomarker in the prodromal stage and high-risk populations still needs further verification based on evidence from diagnosed PD patients.

Keywords

Parkinson's Disease, Oxidative Stress, 8-Oxoguanosine, RNA Oxidation, Blood, Urine, Early Screening



1. 引言

帕金森病是常见的年龄相关性神经退行性疾病之一[1], 随着全球人口老龄化程度不断加深, 其患病人数和疾病负担持续增加[2]。PD 主要病理特征为中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失及 α -突触核蛋白异常聚集形成路易小体, 患者可出现运动迟缓、静止性震颤、肌强直等运动症状, 同时伴有嗅觉减退、便秘、睡眠障碍、抑郁以及认知功能异常等非运动症状[3]。目前 PD 临床诊断主要依据临床表现和神经系统检查[4]。然而, PD 病理过程可在典型运动症状出现之前存在较长时间, 部分患者在前驱阶段即可出现快速眼动睡眠行为障碍、嗅觉减退、自主神经功能异常等表现[5]。由于上述症状特异性较低[6], 早期 PD 在临床实践中仍较难识别[7]。影像学检查能够为 PD 诊断提供辅助依据, 但部分功能影像学检查费用较高、设备和专业人员要求较高[8]; 脑脊液相关标志物则存在取材具有侵入性等问题[9]。因此, 目前仍需要进一步寻找来源方便、患者接受度较高且能够客观定量的外周体液生物标志物。血液和尿液样本获取相对简便, 其中尿液还具有无创、便于反复采集等优势, 因此, 从血液和尿液中寻找能够反映帕金森病早期病理变化的生物标志物, 可能为社区和基层医疗机构开展高风险人群初步筛查提供新的方向。

2. 氧化应激机制

氧化应激是由于机体活性氧等氧化物质的产生与清除失衡所引起的一种病理状态[10]。脑组织耗氧量较高, 当活性氧产生过多时, 可损伤细胞膜、线粒体、蛋白质及核酸等细胞成分, 从而导致神经元功能异常甚至死亡。已有研究发现 PD 患者黑质组织存在明显氧化损伤[11], 提示氧化应激参与 PD 的发生发展。

PD 患者黑质多巴胺能神经元可因多巴胺代谢、线粒体功能障碍等产生较多活性氧[12], 同时黑质铁代谢异常[13]以及谷胱甘肽等抗氧化物质减少[14], 可进一步造成氧化与抗氧化系统失衡。 α -突触核蛋白异常聚集及神经炎症也可促进活性氧产生[15], 进一步加重神经元氧化损伤。持续增加的活性氧除可损伤脂质和蛋白质外, 还能够造成 DNA 和 RNA 氧化损伤[16]。已有研究发现 PD 患者黑质神经元存在明显的 RNA 氧化损伤, 提示 RNA 氧化产物可能成为反映 PD 氧化应激状态的潜在生物标志物[17]。

3. 氧化应激相关生物标志物

3.1. 8-氧鸟苷

RNA 是活性氧作用的重要靶点之一。与 DNA 相比, RNA 多呈单链结构, 且广泛分布于细胞质和线粒体中, 因此较易受到活性氧攻击[18]。RNA 发生氧化后可能造成翻译错误及蛋白质合成异常[19], 从而影响细胞正常功能。鸟嘌呤是核酸中较易发生氧化的碱基之一, RNA 中的鸟苷经氧化后可形成 8-oxoGsn, 因此 8-oxoGsn 被认为是评价 RNA 氧化损伤的重要生物标志物[20]。

PD 患者中枢神经系统已经发现 RNA 氧化损伤的相关证据。既往研究在 PD 患者黑质神经元中发现 8-羟基鸟苷免疫反应明显增加[21], 提示 RNA 是 PD 黑质核酸氧化损伤的重要靶点。其他研究亦发现 PD 脑组织存在明显的氧化核酸损伤[22], 进一步支持 RNA 氧化可能参与 PD 病理过程。

组织细胞中氧化 RNA 在正常代谢过程中被降解后, 可产生 8-oxoGsn 并释放进入血液, 随后经血液

循环到达肾脏并通过尿液排泄[23]。因此, 血液及尿液均可以成为 8-oxoGsn 的检测样本。动物实验表明, 随着年龄增长, DNA 及 RNA 氧化程度增加[24], 8-oxoGsn 可在组织、血液及尿液中被检测, 其中尿液中具有较高水平[25]。目前利用液相色谱 - 串联质谱等技术已经可以对 8-oxoGsn 进行较为准确的定量测定[26]。因此, 血液及尿液 8-oxoGsn 可能为研究 PD 患者 RNA 氧化损伤提供较为方便的外周检测指标。

3.2. 血液 8-氧鸟苷

血液是临床常用的生物样本, 采集和检测流程较成熟。细胞内 RNA 发生氧化并降解后形成的 8-oxoGsn 可进入血液循环, 因此血液 8-oxoGsn 可能在一定程度上反映机体 RNA 氧化水平[27]。

目前有关 PD 患者血液 RNA 氧化标志物的研究数量仍较少, 且研究结果尚不完全一致。部分研究提示 PD 患者外周血中氧化核酸产物增加[28], 但也有研究发现 PD 患者脑脊液中 8-氧鸟苷水平明显升高, 而血清中并未出现同样程度的改变[29]。出现上述结果可能来自研究设计差异。既往研究样本量普遍有限, 纳入对象在疾病阶段、病程、运动与非运动症状、药物使用以及共病方面并不完全一致; 部分研究以确诊 PD 为主, 另一些研究则关注老年人群或不同神经退行性疾病。对于一个受全身氧化状态影响的指标而言, 这些差异都会改变基线水平和组间效应。尤其在横断面研究中, 单次测量较难区分 PD 氧化应激与年龄、性别、炎症、肝肾功能、糖尿病、心脑血管疾病及用药情况造成的背景升高, 因此同样的 8-oxoGsn 水平, 在不同队列中可能得到不同解释。由此可见, PD 患者中枢神经系统存在 RNA 氧化损伤具有一定研究基础, 但血液 8-oxoGsn 能否稳定反映 PD 相关氧化损伤仍需进一步探究。

随着检测技术的发展, 血浆及血清中 8-oxoGsn 已经可以通过液相色谱 - 串联质谱方法进行定量测定, 同时也已有方法能够实现血液和尿液 8-oxoGsn 的同步检测[30]。这为进一步研究 PD 患者血液 8-oxoGsn 水平及其临床意义提供了方法学基础。

3.3. 尿液 8-氧鸟苷

尿液具有无创、采集方便、样本量充足及便于反复留取等特点, 因此是体液生物标志物研究中常用的样本类型。既往 PD 研究已经对尿液氧化核酸产物进行了探索, 并发现部分尿液氧化核酸指标可能与疾病进展[31]或临床表现[32]存在一定关系。这提示尿液氧化核酸产物具有作为 PD 外周生物标志物进行研究的可能性。

目前 8-oxoGsn 已经能够在尿液中被较为稳定地检测[33]。利用液相色谱 - 质谱方法可以对尿液 8-oxoGsn 进行定量, 并可进一步分析健康人群中的参考范围[34]。研究提示年龄等因素可能影响尿液 8-oxoGsn 水平, 因此在研究老年 PD 患者时, 需要对年龄等混杂因素进行控制。

尿液检测过程中还需要考虑尿液浓缩程度的影响[35]。相关研究比较随机尿与 24 h 尿液后发现, 经肌酐校正的随机尿 8-oxoGsn 水平与 24 h 尿液具有较好一致性[36], 提示随机尿可以用于评价机体 RNA 氧化水平[37]。这一点对于社区和基层医疗机构具有较大的实际意义, 因为随机尿比 24 h 尿更加容易获取, 也更适合老年人群进行筛查。

除 PD 外, 尿液 8-oxoGsn 在其他老年相关疾病中也显示出一定研究价值。已有研究发现尿液 8-oxoGsn 与老年患者衰弱状态[38]、认知功能异常等存在一定联系[39], 提示其在老年人群健康风险评估中具有进一步探索的价值。

然而, 目前直接针对 PD 患者尿液 8-oxoGsn 的研究仍较少, 尿液 8-oxoGsn 能否反映 PD 患者 RNA 氧化损伤, 以及其与患者疾病严重程度之间是否存在稳定相关性, 仍需进一步研究。

3.4. 血液与尿液 8-氧鸟苷检测的潜在价值

血液和尿液均可用于 8-oxoGsn 检测[40], 但两种样本各有特点。血液采集及检测流程较成熟, 能够

反映循环中 8-oxoGsn 水平; 尿液则具有无创、操作简单、患者接受度较高等优势, 更适合反复采集。现有方法学研究已经证实 8-oxoGsn 可以同时 in 血浆、血清和尿液中进行定量。

目前有关 PD 患者 8-oxoGsn 的研究多集中于脑组织、脑脊液或单一外周体液, 直接比较同一 PD 患者血液与尿液 8-oxoGsn 水平的研究较少。因此, 同步检测 PD 患者血液和尿液 8-oxoGsn, 并比较两种体液指标之间的差异及相关性, 有助于进一步明确外周 RNA 氧化损伤与 PD 之间的关系, 同时也有助于探索哪一种样本更适合作为临床及人群筛查材料。

若尿液 8-oxoGsn 能够获得与血液相近的筛查判别能力, 则尿液无创、采集方便及适于反复检测的优势可能更符合社区及基层医疗机构老年人群筛查的实际需要。反之, 如果血液 8-oxoGsn 与 PD 疾病状态相关性更强, 则基层医疗机构常规静脉采血亦为其推广提供了良好的基础。因此, 比较血液和尿液 8-oxoGsn 具有进一步研究价值。

4. 8-oxoGsn 与其他 PD 外周血生物标志物的比较

近年来, PD 生物标志物的研究逐渐由反映一般性病理改变的指标, 转向能够表征特定分子病理或神经元损伤程度的指标。 α -突触核蛋白种子扩增检测(α -synuclein seed amplification assay, α -syn SAA)和神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)是目前较受关注的两类生物标志物。前者主要反映病理性 α -突触核蛋白的聚集与种子活性, 后者主要反映神经轴突损伤; 相比之下, 8-oxoGsn 反映的是 RNA 氧化损伤。三者所代表的病理层级不同, 因此其临床价值可以作为互补, 而非替代。

4.1. 与 α -syn SAA 的比较

α -syn SAA 利用病理性 α -突触核蛋白聚集体的“种子”特性, 通过 RT-QuIC 或 PMCA 等方法放大微量异常构象信号[41]。脑脊液 α -syn SAA 目前具有较高的 PD 病理识别能力, 并已成为 PD 生物学分型研究的重要工具[42]。近年来, 基于血清、血浆或神经元来源细胞外囊泡的血液 α -syn SAA 也显示出较高的研究潜力, 部分研究甚至在临床诊断前数年即可检出异常 α -突触核蛋白种子。2025 年的系统评价进一步提示, 血液及细胞外囊泡样本中的 α -syn SAA 具有较好的诊断性能, 但不同样本处理、扩增体系和判读标准之间仍存在异质性[43]。

α -syn SAA 的优势在于其更接近 PD 的核心分子病理, 对突触核蛋白病具有较强的病理指向性, 因此更适合用于疾病生物学确认、前驱期研究及临床试验人群富集。

8-oxoGsn 的优势则主要体现在检测对象稳定、可采用成熟的液相色谱-串联质谱进行定量, 并且血液和尿液均可检测, 尤其尿液采集无创, 适合老年人群重复监测。其不足是氧化应激并非 PD 特有, 年龄、炎症、肾功能、代谢性疾病及其他神经退行性疾病均可能影响结果。因此, 从现阶段证据看, α -syn SAA 更接近“病理确认型”标志物, 而 8-oxoGsn 更适合被定位为“风险筛查”标志物。

4.2. 与血液 NfL 的比较

NfL 是神经元轴突骨架的重要组成成分, 神经轴突损伤后可释放至脑脊液并进入外周血。随着超敏免疫检测技术的发展, 血浆或血清 NfL 已可较稳定地定量[44]。现有研究表明, 血液 NfL 在 PD 与多系统萎缩、进行性核上性麻痹、皮质基底节综合征等非典型帕金森综合征的鉴别中具有较高价值, 非典型帕金森综合征患者的 NfL 通常高于 PD 患者[45]。因此, NfL 的主要优势并不是对 PD 病理本身具有高度特异性, 而是能够反映神经轴突损伤负荷, 并辅助判断疾病进展速度及鉴别诊断。

与 NfL 相比, 8-oxoGsn 的优势在于直接反映 RNA 氧化损伤水平, 而氧化应激是 PD 发生发展过程中较早出现且持续存在的重要病理生理机制, 因此其有望在明显神经轴突损伤形成之前捕捉机体氧化损

伤状态, 为 PD 早期风险识别提供一定依据。

4.3. 三类标志物的综合比较与潜在联合应用

从临床转化角度看, 单一生物标志物较难同时满足早期敏感性、疾病特异性、动态监测能力、低成本和基层可及性等全部要求。 α -syn SAA 的优势是病理特异性相对较高, 但血液检测尚处于快速发展和标准化阶段; NfL 检测成熟度较高、能够反映神经轴突损伤并有助于鉴别 PD 与非典型帕金森综合征, 但疾病特异性有限; 8-oxoGsn 检测技术较成熟、尤其尿液样本具有无创和适合重复检测的优势, 但目前 PD 专病证据明显弱于前两者, 且易受全身氧化应激相关因素影响。

因此, 8-oxoGsn 在当前 PD 生物标志物研究体系中的定位, 并非替代 α -syn SAA 或 NfL, 而是作为反映氧化损伤维度的补充指标。未来可探索分层联合策略: 在社区或基层高风险人群中首先采用临床量表联合尿液或血液 8-oxoGsn 进行低成本初筛; 对风险较高者进一步结合血液 NfL 评估神经轴突损伤程度, 并在专科条件允许时使用 α -syn SAA 进行病理性 α -突触核蛋白确认。若多标志物联合模型能够在独立队列中获得稳定的敏感度、特异度和成本效益, 其临床应用价值可能高于任何单一指标。

5. 总结与展望

随着人口老龄化趋势加剧, PD 患病人数不断增加, 严重影响老年人生活质量, 并给家庭和社会带来较大的疾病及照护负担。目前 PD 临床诊断仍主要依赖临床表现和神经系统检查, 但 PD 病理改变可早于典型运动症状出现, 前驱期临床表现又缺乏足够特异性, 因此部分患者难以及时识别。

氧化应激参与 PD 的发生发展, 活性氧增加能够造成包括 RNA 在内的多种生物大分子氧化损伤。8-oxoGsn 作为 RNA 氧化损伤的重要生物标志物, 可在血液和尿液中被定量检测。虽然 PD 患者黑质神经元及脑脊液中已经发现 RNA 氧化损伤增加, 但目前有关 PD 患者外周血及尿液 8-oxoGsn 的研究仍相对不足, 尤其缺乏两种体液之间的直接比较。

现有影像学检查价格相对较高, 部分检查对设备要求较高, 而脑脊液检查存在有创、取材困难等问题, 因此仍需要从血液及尿液等易获得体液中寻找适用于 PD 早期风险识别的生物标志物。血液样本检测流程成熟, 尿液则具有无创、采集方便及适宜重复检测等优势。

未来可通过同步检测 PD 患者血液及尿液 8-oxoGsn, 比较两种体液中的浓度差异、相关性以及与疾病严重程度之间的关系, 进一步评价其作为 PD 辅助筛查生物标志物的潜在价值。同时, 应充分考虑年龄、性别、炎症、肝肾功能、糖尿病、心脑血管疾病等可能影响氧化应激水平的因素。

如果未来在更大样本、特别是早期 PD 患者及社区高风险老年人群中证实血液或尿液 8-oxoGsn 具有较稳定的筛查价值, 可进一步结合临床症状及简易筛查工具, 探索适用于社区和基层医疗机构的 PD 风险筛查及分级转诊模式, 从而为 PD 早期筛查、风险评估和长期管理提供新的研究思路。

从应用角度看, 8-oxoGsn 的无创性和可重复检测优势值得保留, 但其疾病特异性不足决定了它更适用于风险筛查和动态监测, 而不宜作为单一确诊依据。未来可构建“临床前驱特征 + 8-oxoGsn + NfL + α -syn SAA”的分层或多标志物组合模型, 并通过大样本、多中心及独立外部队列验证其敏感度、特异度、预测值、校准度和成本效益。若组合模型能够稳定提高特异性, 同时维持尿液检测的低成本和可及性, 8-oxoGsn 才更有可能真正进入社区和基层 PD 早期筛查流程。

参考文献

- [1] Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., Marras, C., San Luciano, M. and Tanner, C. (2024) The Epidemiology of Parkinson's Disease. *The Lancet*, **403**, 283-292. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01419-8)
- [2] (2018) Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **17**, 939-953.
- [3] Bloem, B.R., Okun, M.S. and Klein, C. (2021) Parkinson's Disease. *The Lancet*, **397**, 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00218-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00218-x)
 - [4] Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., *et al.* (2015) MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **30**, 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
 - [5] Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B., *et al.* (2015) MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **30**, 1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
 - [6] Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C. and Postuma, R.B. (2019) Update of the MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **34**, 1464-1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>
 - [7] Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S.W. and Poewe, W. (2021) Challenges in the Diagnosis of Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **20**, 385-397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00030-2)
 - [8] Bidesi, N.S.R., Vang Andersen, I., Windhorst, A.D., Shalgunov, V. and Herth, M.M. (2021) The Role of Neuroimaging in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **159**, 660-689. <https://doi.org/10.1111/jnc.15516>
 - [9] Miller, D.B. and O'Callaghan, J.P. (2015) Biomarkers of Parkinson's Disease: Present and Future. *Metabolism*, **64**, S40-S46. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.030>
 - [10] Trist, B.G., Hare, D.J. and Double, K.L. (2019) Oxidative Stress in the Aging Substantia Nigra and the Etiology of Parkinson's Disease. *Aging Cell*, **18**, e13031. <https://doi.org/10.1111/accel.13031>
 - [11] Dexter, D.T., Carter, C.J., Wells, F.R., Javoy-Agid, F., Agid, Y., Lees, A., *et al.* (1989) Basal Lipid Peroxidation in Substantia Nigra Is Increased in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **52**, 381-389. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb09133.x>
 - [12] Schapira, A.H.V., Cooper, J.M., Dexter, D., Clark, J.B., Jenner, P. and Marsden, C.D. (1990) Mitochondrial Complex I Deficiency in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **54**, 823-827. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb02325.x>
 - [13] Dexter, D.T., Wells, F.R., Lee, A.J., Agid, F., Agid, Y., Jenner, P., *et al.* (1989) Increased Nigral Iron Content and Alterations in Other Metal Ions Occurring in Brain in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **52**, 1830-1836. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb07264.x>
 - [14] Sofic, E., Lange, K.W., Jellinger, K. and Riederer, P. (1992) Reduced and Oxidized Glutathione in the Substantia Nigra of Patients with Parkinson's Disease. *Neuroscience Letters*, **142**, 128-130. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90355-b](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90355-b)
 - [15] Xing, N., Dong, Z., Wu, Q., Kan, P., Han, Y., Cheng, X., *et al.* (2022) Identification and Validation of Key Molecules Associated with Humoral Immune Modulation in Parkinson's Disease Based on Bioinformatics. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 948615. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.948615>
 - [16] Wei, Z., Li, X., Li, X., Liu, Q. and Cheng, Y. (2018) Oxidative Stress in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article No. 236. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00236>
 - [17] Gmitterová, K., Gawinecka, J., Heinemann, U., Valkovič, P. and Zerr, I. (2018) DNA versus RNA Oxidation in Parkinson's Disease: Which Is More Important? *Neuroscience Letters*, **662**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.09.048>
 - [18] Essack, M., Salhi, A., Van Neste, C., Raies, A.B., Tifratene, F., Uludag, M., *et al.* (2020) DES-ROD: Exploring Literature to Develop New Links between RNA Oxidation and Human Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 5904315. <https://doi.org/10.1155/2020/5904315>
 - [19] Dai, D., Gan, W., Hayakawa, H., Zhu, J., Zhang, X., Hu, G., *et al.* (2018) Transcriptional Mutagenesis Mediated by 8-oxoG Induces Translational Errors in Mammalian Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 4218-4222. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718363115>
 - [20] Poulsen, H.E., Speccht, E., Broedbaek, K., Henriksen, T., Ellervik, C., Mandrup-Poulsen, T., *et al.* (2012) RNA Modifications by Oxidation: A Novel Disease Mechanism? *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 1353-1361. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.009>
 - [21] Zhang, J., Perry, G., Smith, M.A., Robertson, D., Olson, S.J., Graham, D.G., *et al.* (1999) Parkinson's Disease Is Associated with Oxidative Damage to Cytoplasmic DNA and RNA in Substantia Nigra Neurons. *The American Journal of Pathology*, **154**, 1423-1429. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65396-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65396-5)
 - [22] Wang, Y., Gao, L., Chen, J., Li, Q., Huo, L., Wang, Y., *et al.* (2021) Pharmacological Modulation of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway as a Therapeutic Target of Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 757161. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.757161>
 - [23] Zhang, X. and Li, L. (2020) The Significance of 8-oxoGsn in Aging-Related Diseases. *Aging and disease*, **11**, 1329-1338. <https://doi.org/10.14336/ad.2019.1021>
 - [24] Nie, B., Gan, W., Shi, F., Hu, G., Chen, L., Hayakawa, H., *et al.* (2013) Age-Dependent Accumulation of 8-Oxoguanine

- in the DNA and RNA in Various Rat Tissues. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, Article ID: 303181. <https://doi.org/10.1155/2013/303181>
- [25] Gan, W., Nie, B., Shi, F., Xu, X., Qian, J., Takagi, Y., *et al.* (2012) Age-Dependent Increases in the Oxidative Damage of DNA, RNA, and Their Metabolites in Normal and Senescence-Accelerated Mice Analyzed by LC-MS/MS: Urinary 8-Oxoguanosine as a Novel Biomarker of Aging. *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 1700-1707. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.016>
- [26] Andreoli, R., Manini, P., Palma, G.D., Alinovi, R., Goldoni, M., Niessen, W.M.A., *et al.* (2010) Quantitative Determination of Urinary 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine, 8-Oxo-7,8-Dihydroguanine, 8-Oxo-7,8-Dihydroguanosine, and Their Non-Oxidized Forms: Daily Concentration Profile in Healthy Volunteers. *Biomarkers*, **15**, 221-231. <https://doi.org/10.3109/13547500903434501>
- [27] Henriksen, T., Weimann, A., Larsen, E.L. and Poulsen, H.E. (2021) Quantification of 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine and 8-Oxo-7,8-Dihydro-Guanosine Concentrations in Urine and Plasma for Estimating 24-H Urinary Output. *Free Radical Biology and Medicine*, **172**, 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.014>
- [28] Kikuchi, A., Takeda, A., Onodera, H., Kimpara, T., Hisanaga, K., Sato, N., *et al.* (2002) Systemic Increase of Oxidative Nucleic Acid Damage in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Neurobiology of Disease*, **9**, 244-248. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0466>
- [29] Abe, T., Isobe, C., Murata, T., Sato, C. and Tohgi, H. (2003) Alteration of 8-Hydroxyguanosine Concentrations in the Cerebrospinal Fluid and Serum from Patients with Parkinson's Disease. *Neuroscience Letters*, **336**, 105-108. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01259-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01259-4)
- [30] Zou, Y., Ma, X., Tang, Y., Lin, L., Yu, J., Zhong, J., *et al.* (2023) A Robust LC-MS/MS Method to Measure 8-oxoGuo, 8-oxodG, and NMN in Human Serum and Urine. *Analytical Biochemistry*, **660**, Article ID: 114970. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2022.114970>
- [31] Sato, S., Mizuno, Y. and Hattori, N. (2005) Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine Levels as a Biomarker for Progression of Parkinson Disease. *Neurology*, **64**, 1081-1083. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000154597.24838.6b>
- [32] Hirayama, M., Nakamura, T., Watanabe, H., Uchida, K., Hama, T., Hara, T., *et al.* (2011) Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine Correlate with Hallucinations Rather than Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **17**, 46-49. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.11.004>
- [33] Shih, Y., Cooke, M.S., Pan, C., Chao, M. and Hu, C. (2019) Clinical Relevance of Guanine-Derived Urinary Biomarkers of Oxidative Stress, Determined by LC-MS/MS. *Redox Biology*, **20**, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.11.016>
- [34] Andreoli, R., Mutti, A., Goldoni, M., Manini, P., Apostoli, P. and De Palma, G. (2011) Reference Ranges of Urinary Biomarkers of Oxidized Guanine in (2'-Deoxy)ribonucleotides and Nucleic Acids. *Free Radical Biology and Medicine*, **50**, 254-261. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.009>
- [35] Li, Z., Yao, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Shao, Y., Tang, C., *et al.* (2019) Classification and Temporal Variability in Urinary 8-oxodG and 8-oxoGuo: Analysis by UHPLC-MS/MS. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 8187. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44240-0>
- [36] Mao, Y.-H., Weng, Q.-H., Xu, L.-N., *et al.* (2017) Levels of 8-oxo-dGsn and 8-oxo-Gsn in Random Urine Are Consistent with 24 H Urine in Healthy Subjects and Patients with Renal Disease. *Free Radical Research*, **51**, 616-621. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1346249>
- [37] Zhang, R., Yu, S., Wang, D., Yin, Y., Yu, J., Cao, Y., *et al.* (2020) Short-Term Biological Variation and Reference Change Values of Urinary 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine and 8-Oxo-7,8-dihydroguanosine. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23522. <https://doi.org/10.1002/jcla.23522>
- [38] Jiang, S., Kang, L., Zhu, M., Zhang, X., Wang, C., Cai, J., *et al.* (2020) A Potential Urinary Biomarker to Determine Frailty Status among Older Adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **88**, Article ID: 104038. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104038>
- [39] Yao, S., Zheng, P., He, W., Cai, J., Wang, H. and Yang, J. (2021) Urinary 8-OxoGsn as a Potential Indicator of Mild Cognitive Impairment in Frail Patients with Cardiovascular Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 672548. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.672548>
- [40] Mao, Y., Xu, L., Weng, Q., Li, X., Zhao, B., Nie, J., *et al.* (2018) The Ratio of Plasma and Urinary 8-oxo-Gsn Could Be a Novel Evaluation Index for Patients with Chronic Kidney Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 4237812. <https://doi.org/10.1155/2018/4237812>
- [41] Bellomo, G., De Luca, C.M.G., Paoletti, F.P., Gaetani, L., Moda, F. and Parnetti, L. (2022) α -Synuclein Seed Amplification Assays for Diagnosing Synucleinopathies: The Way Forward. *Neurology*, **99**, 195-205. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200878>
- [42] Mestre, T.A. and Kalia, L.V. (2023) A-Synuclein Seed Amplification in Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **22**,

-
- 984-985. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00374-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00374-5)
- [43] Rissardo, J.P. and Fornari Caprara, A.L. (2025) Alpha-Synuclein Seed Amplification Assays in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clinics and Practice*, **15**, Article No. 107. <https://doi.org/10.3390/clinpract15060107>
- [44] Hansson, O., Janelidze, S., Hall, S., Magdalinou, N., Lees, A.J., Andreasson, U., *et al.* (2017) Blood-Based NFL: A Biomarker for Differential Diagnosis of Parkinsonian Disorder. *Neurology*, **88**, 930-937. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003680>
- [45] Marques, T.M., van Rumund, A., Oeckl, P., Kuiperij, H.B., Esselink, R.A.J., Bloem, B.R., *et al.* (2019) Serum NFL Discriminates Parkinson Disease from Atypical Parkinsonisms. *Neurology*, **92**, e1479-e1486. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007179>