

帕金森病致病因素及发病机制研究进展

张 森, 赵晓悦, 梁 宇, 李 莎, 杜冠华*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 药物靶点研究和新药筛选北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要: 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是中枢神经系统第二大退行性疾病。目前认为PD与年龄、性别、家族遗传、基因突变和环境等因素有关。PD发病机制复杂, 与多巴胺能神经元功能障碍和丢失有关, 涉及 α -突触核蛋白积聚、神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、神经黑色素过度累积等多方面, 各种因素既独立发挥作用又相互交叉促进, 构成脑组织损伤的恶性循环, 表现为PD病理的不断进展。本文就近年来PD致病因素和发病机制方面的研究作一综述, 为PD治疗和药物研发探索新的思路和潜在靶点。

关键词: 帕金森病; 致病因素; 发病机制; 治疗药物

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2020)10-2264-09

Advances in understanding the pathogenic factors and pathogenesis of Parkinson's disease

ZHANG Sen, ZHAO Xiao-yue, LIANG Yu, LI Sha, DU Guan-hua*

(Beijing Key Laboratory of Drug Target and Screening Research, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease of the central nervous system. It is currently believed that PD is related to factors such as age, gender, family inheritance, gene mutation and environment. The pathogenesis of PD is complex and is related to dysfunction and loss of dopaminergic neurons, involving accumulation of α -synuclein, neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and excessive accumulation of neuromelanin. In many ways, various factors act both independently and through cross-promotion, resulting in an ongoing pattern of brain tissue damage and progressing PD pathology. This article reviews the recent research on the pathogenic factors and pathogenesis of PD and explores new ideas and potential targets for PD treatment and drug development.

Key words: Parkinson's disease; pathogenic factor; pathogenesis; therapeutic drug

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的神经退行性疾病。其主要临床症状是运动功能障碍和静止性震颤, 并且常伴随有抑郁、乏力、自主神经功能障碍、睡眠障碍等非运动症状^[1]。根据流行病学统计, 60 岁以上人群发病率可达 1%^[2], 一旦发病, 严重影响患者

生活质量, 并对其身心造成严重损害, 给家庭和社会带来巨大的精神和经济负担。

PD 的致病因素和发病机制复杂, 目前认为其主要病理特征是纹状体和中脑黑质致密区 (substantia nigra pars compacta, SNc) 多巴胺能神经元功能障碍和丢失。迄今为止, 任何一种独立的学说都不能完全解释 PD 的发病机制。本文将梳理 PD 的致病因素、发病机制及 PD 药物研究新进展。

1 致病因素

自从 1817 年英国医生 James Parkinson 首次对该

收稿日期: 2020-03-17; 修回日期: 2020-04-20.

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制 (2018ZX09711001-012, 003-019); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-3-007, 2017-I2M-1-010).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0344

病的症状和发展过程进行了详细的描述,人们对PD的认识已有200多年的历史,但对引起疾病的各种因素的认识还很肤浅,这可能与其影响因素十分复杂有关。进一步了解PD的影响因素可为其防治提供新思路和新靶点。

1.1 年龄与性别 在年老的个体中,大脑老化可能形成一个神经退行性疾病的连续过程。因此,可将神经退行性疾病视为衰老加速的表现。同样衰老也是神经退行性疾病的主要危险因素,PD患病风险随着年龄的增长而增加,且男性发病率高于女性。

衰老的特征——基因组不稳定、表观遗传改变、端粒磨损、蛋白质稳态丧失、营养信号感知下调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞衰竭和细胞间通讯改变^[3],这些都与PD的易感性密切相关。

PD患者脑组织中 α -突触核蛋白的聚集也与衰老有关,衰老细胞外泌体分泌 α -突触核蛋白增多^[4],并为其提供成核环境,催化其聚集。了解衰老个体的特点,有助于研究者更好地认识PD,并为其治疗提供新思路。

1.2 家族遗传和基因突变 与阿尔茨海默症(Alzheimer disease, AD)类似,大多数PD是散发性的,也有约10%的PD病例是纯家族性,可见患者的直系亲属被诊断为PD。与AD相反,PD的遗传是高度复杂的,有多种常染色体显性、常染色体隐性和不完全外显基因座。PD遗传相关基因包括:葡萄糖脑苷脂酶(*glucocerebrosidase*, *GBA*)基因、 α -突触核蛋白(α -synuclein, *SNCA*)基因、富含亮氨酸的重复激酶2(*leucine-rich repeat kinase 2*, *LRRK2*)基因、空泡蛋白分型35(*vacuolar sorting protein 35*, *VPS35*)基因、磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶1(*PTEN induced putative kinase 1*, *PINK1*)基因、*parkin*、*DJ-1*、*FBXO7*等。

最常见家族性PD与*LRRK2*突变有关,其错义突变(如G2019S)增加了*LRRK2*激酶活性,破坏了囊泡转运和蛋白质平衡^[5]。其他一些基因突变导致了常染色体显性遗传性(*SNCA*、*VPS35*)^[6]或常染色体隐性遗传性(*parkin*、*PINK1*、*DJ-1*)^[7]相关的PD。*GBA*是典型的溶酶体帕金森危险基因^[8],这是由于PD在戈谢病(*Gaucher disease*, GD)家族中的高聚集性而确定的。

除家族遗传外,正常人群PD相关基因突变也极大地增加患PD的风险。酸性鞘磷脂酶1(*sphingomyelin phosphodiesterase 1*, *SMPD1*)基因或固醇调节因子结合蛋白1(*sterol regulatory element-binding protein 1*, *SREBF1*)基因突变增加脂质积累,并与PD的高风险相关。GTP环化水解酶1(*GTP cyclohydrolase 1*, *GCHI*)基因和儿茶酚-O-甲基转移酶(*catechol-O-methyltransferase*, *COMT*)基因突变与多巴胺(dopamine, DA)代谢异常

导致线粒体损伤有关^[9,10]。而且,全基因组关联分析(*genome wide association study*, GWAS)强调了适应性免疫系统^[11],通过人类白细胞抗原关联被确认^[12],越来越被认为是整个基因组风险的主要决定因素。

PD发病年龄(*age at onset*, AAO)也与基因突变有关。在最近一项迄今为止最大的帕金森病AAO-GWAS研究中^[13],鉴定了两个显著相关的基因座(*SNCA*和*TMEM175*)和几个辅助基因座。*TMEM175*的p.M393T变异已被证明损害溶酶体和线粒体功能,并促进 α -突触核蛋白沉积^[14];鉴定的其他位点也集中在 α -突触核蛋白的编码、聚集及清除过程。因此, α -突触核蛋白可能是未来疾病修饰或治疗的重要靶点。

PD遗传因素发挥重要作用,远高于已知的约10%严格家族遗传。造成这种差异的原因可能是PD基因座具有不完全外显性(*LRRK2*和*GBA*)、医疗记录不准确和因其他原因死亡的前驱性PD患者。总的来说,基因相关因素在PD中发挥的作用强于预期,基因异常影响线粒体代谢、囊泡运输和蛋白质清除,这些因素可能比外源性毒素更易引起PD。

1.3 前驱症状 PD在特征性运动症状出现前存在一个很长的前驱期,这些前驱症状包括便秘、嗅觉减退(嗅觉改变)、睡眠障碍、直立性低血压、抑郁、急迫性尿失禁和勃起功能障碍等。研究表明,在这些早期症状中,嗅觉减退和便秘的发生率约为90%,便秘在PD诊断前15年就可能出现,排便次数少的人5年后患PD的风险更高。更重要的是,这些症状与直接接触潜在外源性PD触发因素的外周组织密切相关^[15],提示PD病理改变可能始发于外周并逐步转移至中枢神经系统。

认识这些PD的前驱症状,有助于在特征性运动症状出现前早发现、早治疗,调整生活习惯,远离外源性触发因素,延缓或逆转PD的发生发展。

1.4 生活方式和环境因素 流行病学调查显示,个人行为和环境因素在PD发病中发挥了关键作用。

个人和环境因素包括长期接触农药,吸食安非他明或甲基苯丙胺(冰毒)^[16],风湿病史^[17],创伤性脑损伤史,中年有先兆偏头痛史,居住于铜、锰或铅高排放的城市或工业区,水污染、膳食中铁的摄入量过大或饮食结构不合理^[18],超重等。这些都极大地促进了PD的发生发展。

另外,幽门螺杆菌感染也可触发与PD发病机制相关的神经炎症、神经毒性和凋亡,破坏神经元,诱发PD。最近,有科学家证明猪嗜血杆菌与PD的全因死亡相关^[19]。甲型流感病毒、单纯疱疹病毒-1、日本脑炎病毒和丙型肝炎病毒等病毒感染也是PD的危险因素。

2 致病机制

了解上述危险因素有利于规避风险,但PD的发病机制至今仍不清楚。200多年来,科学家对PD发病机制的探索一直没有停止。目前已证实PD与多巴胺能神经元的功能障碍和丢失密切相关,与中枢多巴胺能神经系统和胆碱能系统失衡有关,与多种病理过程的联系也逐渐被发现。PD的发生机制复杂,涉及多方面相互作用(图1),仍将是研究者长期研究的课题。

2.1 α -突触核蛋白调控异常 PD主要病理学标志为SNc中形成路易小体(Lewy bodies, LBs),自1913年首次报道,已经对其有了比较深入的认识。免疫组化研究表明LBs主要由 α -突触核蛋白和泛素组成,最近发现其还包括囊泡结构、溶酶体、变形的线粒体和被破坏的细胞骨架结构等^[20]。分子遗传学和生物化学研究表明 α -突触核蛋白低聚物是LBs淀粉样蛋白生成途径中主要的毒性物质^[21]。

给小鼠SNc中注射过表达 α -突触核蛋白的腺相关病毒载体,可以复制PD的神经病理学特征^[22],表明过度表达 α -突触核蛋白是PD的一个重要诱因。 α -突触核蛋白生成增多和细胞蛋白降解系统功能低下是导致

其聚集物形成的主要原因。

研究发现, α -突触核蛋白在PD发病过程中既是主要标志也是中心环节,是PD遗传基因集中影响的主要靶点,在各种机制中起到连接和促进作用:加重线粒体功能障碍、引起氧化应激、激活神经炎症、引起或加重泛素-蛋白酶体系统功能异常、诱导轴突损伤^[23]等。其聚集体还具有类朊病毒样的传播特性,可进行跨突触传播和通过轴突运输到其他脑区,导致脑内更多 α -突触核蛋白低聚物产生^[24]。这些作用使黑质易受损区域发生的轻微、局部变性逐步扩展加重,激活一系列病理过程,最终引起DA能神经元退行性死亡,导致PD的临床症状。

α -突触核蛋白是疾病进展过程中的重要物质,其产生和清除过程可作为PD治疗的重要靶点。此外,针对 α -突触核蛋白的PD主动或被动免疫疫苗的研究也取得一定进展^[25,26]。

2.2 线粒体功能障碍 线粒体是生物体内重要的产能细胞器,早在20世纪70年代就有人报道PD患者骨骼肌线粒体结构功能异常,直到90年代末,PD与线粒体的关系才开始得到重视。目前认为,线粒体功能障

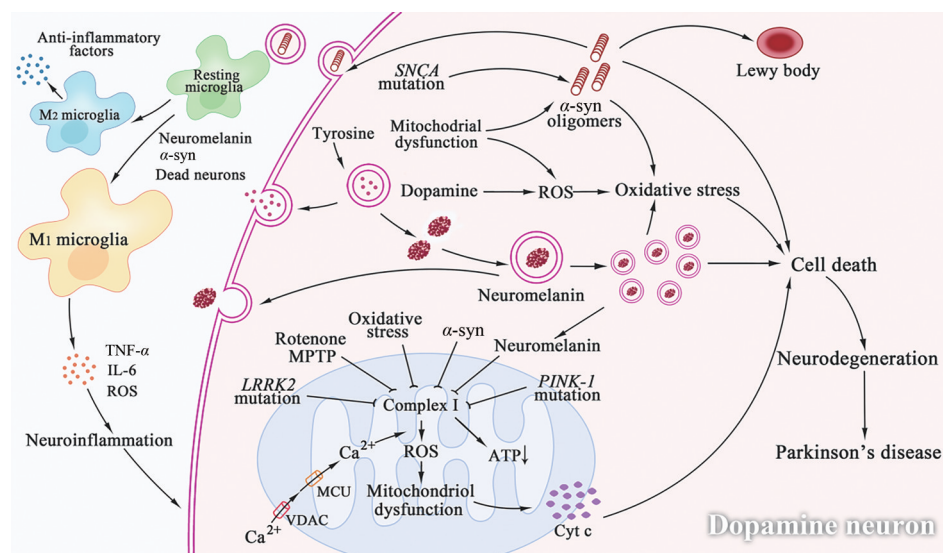


Figure 1 The complex regulatory network of Parkinson's disease. 1) α -Synuclein, chemicals, gene mutation, oxidative stress and excessive accumulation of neuromelanin inhibit complex-I leading to reduction of ATP synthesis and mitochondrial dysfunction, and then, the apoptosis is activated by Cyt C, α -syn is accumulated, increased ROS promotes oxidative stress. Ca^{2+} is transferred into mitochondria through VDAC and MCU, causing mitochondrial calcium overload and ROS production. 2) Tyrosine is converted to dopamine, abnormally increased dopamine metabolism promotes oxidative stress and neuromelanin accumulation. SNCA mutation causes increased expression of α -syn, producing α -syn oligomers and lewy bodies. Neuromelanin and α -syn exacerbate ROS production and oxidative stress. 3) Resting microglia are activated by neuromelanin, α -syn, and dead neurons, producing M1 and M2 microglia. M2 microglia release inflammatory factors such as TNF- α , IL-6 and ROS, which act on dopamine neurons and cause neuron death. M2 microglia release anti-inflammatory factors and exert neuroprotective effects. These mechanisms interact to promote the occurrence and development of PD. TNF- α : Tumor necrosis factor α ; IL-6: Interleukin-6; ROS: Reactive oxygen species; α -syn: α -Synuclein; MAO: Monoamine oxidase; LRRK2: Leucine-rich repeat kinase 2; MPTP: 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; PINK1: PTEN-induced kinase 1; Ca^{2+} : Calcium ion; VDAC: Voltage-dependent anion channel; MCU: Mitochondrial Ca^{2+} uniporter; ATP: Adenosine triphosphate; Cyt C: Cytochrome C

碍是PD发病的关键环节,给动物注射几种线粒体毒素如MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 和鱼藤酮,可以复制PD的动物模型,并表现出PD的神经病理学特点^[27]。线粒体功能障碍的直接证据来源于散发性PD患者的黑质中线粒体复合物-I活性降低了32%~38%,以及携带*LRRK2* G2019S突变的PD患者皮肤成纤维细胞中,线粒体膜电位和细胞内ATP水平显著降低^[28]。

线粒体功能障碍与 α -突触核蛋白积累密切相关,后者抑制受损线粒体的清除,并通过与囊泡相关膜蛋白相关蛋白B结合,扰乱线粒体和内质网之间的钙交换,引起钙超载和ATP合成障碍^[29],而受损线粒体又会加重 α -突触核蛋白的聚集。线粒体钙超载促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,抑制电子传递链(electron-transport chain, ETC),尤其是复合物-I,触发了 α -突触核蛋白积累、线粒体功能障碍和氧化应激之间的恶性循环,导致大量的线粒体通透性转化孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,促凋亡介质细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)释放,引起不可逆的凋亡过程。

此外,线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变/缺失以及线粒体自噬、生物发生缺陷也与PD有关。PD患者基底神经节mtDNA的缺失、变异程度明显增高^[30],且主要累积于SNc-DA神经元^[31]。*PINK1*、*Parkin*突变可导致DA神经元线粒体自噬缺陷,受损线粒体清除受阻,引起线粒体应激,导致炎症^[32];同时突变还可引起*Parkin*相互作用底物(*parkin* interacting substrate, PARIS)依赖性的过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)转录抑制,线粒体生物发生受阻,共同驱动DA神经元的丢失^[33]。

α -突触核蛋白积聚、线粒体毒素、线粒体生物发生和自噬功能缺陷、遗传因素、局部特性和mtDNA突变/缺失等均可造成线粒体功能障碍,引发ATP合成不足和氧化应激等。由此可见,线粒体功能障碍是PD发病的重要环节,是上游致病因素引起的主要病理改变,导致DA能神经元变性死亡。近年来PD的研究也越来越聚焦于线粒体,保护线粒体、恢复线粒体功能,成为PD治疗的重要策略。

2.3 氧化应激 年老个体抗氧化系统出现缺陷,ROS生成与清除平衡失调,激发氧化应激。脑组织富含对自由基敏感的多不饱和脂肪酸,容易发生脂质过氧化。PD患者死后大脑研究显示,DNA和RNA氧化产物8-羟基脱氧鸟苷、8-羟基鸟苷和羰基修饰的可溶性蛋白质以及脂质氧化副产物4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal,

HNE)增多^[34],支持氧化应激参与PD的病理过程。

氧化应激对SNc中的DA能神经元具有特异性,后者具有大而发达的无髓鞘轴突,以及经L型Cav1.3 Ca^{2+} 通道实现钙振荡和钙挤压,完成自主起搏活动^[35],消耗更多能量,加重氧化应激。氧化应激代谢产物介导细胞的氧化损伤和死亡,HNE是DA能神经元最重要的脂质过氧化产物之一,通过激活凋亡级联反应和诱导DNA片段化引起死亡^[36]。

氧化应激与其他致病机制相互影响。神经炎症激活小胶质细胞,释放大环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和ROS,释放的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)也会激活还原型辅酶II氧化酶,产生ROS,引起或加重氧化应激。而小胶质细胞释放的抗炎因子白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)与其受体IL-13R α 1相互作用也可通过JAK-STAT和PI3K-mTOR途径增加DA神经元对氧化应激的敏感性,加重神经损伤^[37]。 α -突触核蛋白与囊泡单胺转运体2结合影响囊泡形成,抑制DA再摄取,加重黑质氧化应激。线粒体功能障碍,导致ROS蓄积,损伤mtDNA,导致*PINK1/PRKN*基因突变。各种机制相互促进,表现为PD病理过程的不断进展。

在氧化应激中,铁元素也起着关键作用。PD患者脑部黑质中铁增加了约50%,且神经铁蛋白的改变被证明主要导致PD^[38]。铁的沉积加剧了脂质过氧化,降低抗氧化系统中谷胱甘肽过氧化物酶4和谷胱甘肽的水平,细胞氧化损伤加重,引起铁死亡^[39]。因此,降低脑内铁含量而抑制铁死亡^[40]可能成为PD治疗的新策略。

氧化应激是PD重要的下游病理过程,它往往并不是PD最开始的变化,而是由各种典型的致病机制引起的中枢神经系统放大和应激反应。因此,抑制氧化应激对各种不同类型的PD可能会取得一定效果。

2.4 免疫炎症机制 PD的发病机制涉及免疫和神经炎症机制。免疫和神经炎症是机体抵御感染和损伤的一种保护机制,但过度的免疫和神经炎症会破坏正常组织,导致DA能神经元炎症损伤,推动PD的病理发展。

支持性证据来自于在PD患者中发现促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)水平升高,COX-2表达上调。来自PD患者死后脑组织GWAS表明^[41],胶质细胞介导的慢性无菌性神经炎症是PD进展的关键因素。 α -突触核蛋白、MPTP和神经黑色素(neuromelanin, NM)等激活胶质细胞,产生趋化因子、促炎因子和ROS等,破坏血脑屏障(blood brain barrier, BBB),引起DA能神经元炎症损伤和死亡,神经元碎片

又继续激活胶质细胞,引起神经炎症和神经元死亡的恶性循环。 α -突触核蛋白还可以同时启动和激活小胶质细胞中的NLRP3炎症小体^[42],驱动PD的慢性进展。而抗炎因子IL-13的抗炎机制包括破坏炎症细胞,但同时也损伤组成性表达IL-13R α 1的DA能神经元,rs148077750(IL-13)和rs145868092(IL-13R α 1)这两种错义突变具有更显著的神经元损伤作用^[43]。这表明神经炎症过程中DA神经元损伤不仅依赖于炎症本身,还依赖于其下调方式。

固有免疫和适应性免疫也发挥了重要作用。PD患者血液中的巨噬细胞、淋巴细胞等通过细胞因子、趋化因子等的相互作用,穿过并破坏BBB,引起中枢神经系统炎症。自然杀伤细胞和补体系统也参与了固有免疫介导的神经炎症^[44]。适应性免疫也发挥重要作用,研究发现,PD患者的SN中存在CD8⁺和CD4⁺T细胞,且患者外周血CD4⁺/CD8⁺T细胞比值降低,免疫功能低下。CD4⁺T细胞优先分化形成辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)和Th17等,分泌IFN- γ 和IL-4等细胞因子激活小胶质细胞^[45],也可通过Fas/FasL途径直接引起DA能神经元死亡。

免疫和神经炎症不仅可导致PD的发生和恶化,小胶质细胞还可以通过Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)介导的选择性吞噬靶向清除 α -突触核蛋白并预防神经变性^[46]。CD4⁺T细胞分化形成的Th2和调节性T细胞(Tregs)可释放TNF- β 和IL-10等抑制Th1和Th17介导的免疫损伤,Tregs还可通过跨膜蛋白CD47与神经元上的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRPA)相互作用直接保护DA能神经元免受MPTP介导的损伤^[47],具有神经保护作用。综上,免疫和神经炎症在PD进展过程中损伤与保护机制并存,抑制过度免疫炎症,充分发挥其保护作用是PD治疗的重要策略^[48]。

2.5 NM过度累积 NM是DA氧化代谢的副产物,是SNc多巴胺能神经元中含量最多的黑色颗粒物质,研究认为NM具有神经保护和神经损伤双重作用^[49]。NM可防止儿茶酚胺毒性代谢产物积聚,对农药、金属阳离子、神经镇静药以及其他氧化剂的伤害起很好的化学保护作用。但是NM的密度和组成一旦发生改变会加剧PD-SNc中ROS生成、铁沉积和 α -突触核蛋白聚集,神经元死亡时释放的NM又会加重PD的炎症反应^[50]。

研究发现,NM与PD对人类的特异性有关,只有人类才能积累如此高的细胞内NM水平。在PD中,富含NM的神经元尤其是黑质DA能神经元优先发生变性退化,DA能神经元内NM水平与其功能障碍和变性

之间存在强正相关性^[51],与这种色素密切相关的神经病理包涵体形成有关。在PD早期, α -突触核蛋白会重新分布并被局限到NM的脂质成分中。PD相关的神经炎症也高度局限在含NM的区域,在非黑色素区域(如皮质)几乎没有观察到,尽管后者表现出PD相关的 α -突触核蛋白沉积。

细胞内不断累积的NM与溶酶体系统(autophagy-lysosome pathway, ALP)和泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)活动的显著减少有关,ALP和UPS都被报道在富含NM的情况下受损,但在PD患者死后脑的非黑化区域则没有出现^[52]。当黑色素累积达到一定的阈值时,便会从形态和功能上激活小胶质细胞,后者吞噬NM颗粒,产生炎症细胞因子,使核酸片段断裂,脂质过氧化,伴随着从NM颗粒中释放的金属和有毒化合物,神经炎症不断加剧,加速神经元变性和死亡。而自噬细胞内持续的、年龄依赖性的NM累积最终耗尽细胞的囊泡储存能力,影响细胞内小泡运输和改变内吞/分泌作用,使细胞内沟通和蛋白质合成/降解途径紊乱,最终引起PD相关的神经功能障碍。

α -突触核蛋白和NM存在交叉反应,NM能够增强其毒性作用^[53],使NM形成、溶酶体功能障碍、 α -突触核蛋白聚集、有丝分裂缺陷、线粒体功能障碍、神经炎症之间形成一个恶性循环。因此,NM可能成为PD治疗的新靶点。

2.6 胃肠相关功能障碍 胃肠道功能与PD的关系是近年来研究的热点,据报道,胃肠相关功能障碍可能与PD有关。肠神经系统(enteric nervous system, ENS)中的神经元产生DA,维持胃肠道张力,独立于中枢神经系统。

胃肠功能障碍参与PD的发生和发展。胃促生长素(ghrelin)是一种新型内源性脑肠肽,参与正常黑质纹状体DA能神经元功能的维持和保护,PD患者中胃促生长素分泌受损^[54],损害了DA能神经元功能的维持。 α -突触核蛋白也被证明在ENS中更早地出现,通过迷走神经到达大脑^[55],显示出LB样包涵体,并可沿交感干和迷走神经进一步传播引起心脏交感神经受累和胃继发性病变^[56],迷走神经切除术部分阻断了LB病理学的传播。在正常老人群的ENS中也可见到 α -突触核蛋白聚集体,但在PD患者中更加广泛^[57]。

肠道菌群(gut microbiota, GM)失调与PD也有一定的联系。PD患者肠道菌群中普雷沃菌属、乳酸杆菌属和链球菌属等水平降低,双歧杆菌属等水平升高^[58]。GM失调与肠道通透性、炎症反应和 α -突触核蛋白聚集有关^[59]。细菌产生的脂多糖可以激活NF- κ B途径,促

进肠神经胶质细胞的激活诱导炎症反应,并刺激ROS生成,肠道氧化应激状态增加。肠源性炎性产物能够破坏BBB,促进DA能神经元的死亡。除细菌以外,噬菌体也可以作用于肠道炎症过程,加重 α -突触核蛋白错误折叠^[60]。这些作用还有待进一步研究和证实。

目前,研究者还不能确定胃肠功能障碍和肠道菌群失调在PD发病中的作用,脑肠轴的内涵和实际功能还需要长期的研究。

2.7 其他 中枢神经轴突丢失是PD重要的标志性变化。研究发现,纹状体DA能神经元轴突终末丢失先于黑质细胞体丢失^[61]。坏死性凋亡是一种程序性细胞死亡过程,介导神经退行性疾病中神经元丢失。最近有研究发现,介导细胞坏死性凋亡的关键元件受体相互作用蛋白激酶-1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、RIPK3和混合系列蛋白激酶样结构域 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 在DA能神经元轴突变性中发挥重要作用,提出了由坏死性凋亡关键元件介导的轴突变性新机制—necroapoptosis。敲除MLKL和RIPK3的基因,以及药物抑制RIPK1,可减少DA神经元变性,改善运动功能^[62]。总之,DA能神经元轴突变性可能是由necroapoptosis介导的,并涉及ROS生成,为PD治疗提供新思路。

兴奋性神经毒性机制也促进了PD的进展。与健康受试者相比,PD患者血清中谷氨酸水平明显升高($P<0.0001$)^[63],谷氨酸受体过度激活,导致氧化应激和兴奋性毒性,影响细胞活力并促进神经元死亡^[64]。活化的小胶质细胞可以释放谷氨酸,加重兴奋性毒性,这又进一步激活小胶质细胞并维持炎症过程,调节促炎症因子的释放。 α -突触核蛋白也被证明能促进谷氨酸的释放^[65],还可上调代谢型谷氨酸受体5的表达,增加谷氨酸受体介导的自发微型突触电流的频率,从而加重了细胞内 Ca^{2+} 紊乱,增强兴奋毒性作用。谷氨酸介导的兴奋性毒性与各种机制相互促进,引起PD的病理过程。

3 抗PD药物研究现状

目前,PD仍以对症治疗为主,不能恢复病变神经元正常功能,也无法逆转疾病进程。临床应用的治疗药物主要通过干预PD发病机制相关的主要靶点发挥作用:多巴胺能系统包括多巴胺受体、多巴胺转运体、儿茶酚-O-甲基转移酶、单胺氧化酶-B等,胆碱能系统包括烟碱型乙酰胆碱受体、毒蕈碱型乙酰胆碱受体以及5-羟色胺能系统^[66]。其他靶点还包括兴奋性和抑制性氨基酸系统,有N-甲基-D-天冬氨酸受体、 γ -氨基丁酸受体和腺苷 A_{2A} 受体等。

PD最常用的药物治疗策略是DA替代疗法,这类

药物只能改善临床运动症状,不能阻止或逆转疾病进展,长期使用还会导致严重的运动并发症,如左旋多巴引起的运动障碍。因此,降低不良反应,寻找新的、行之有效的治疗策略是目前研究的重点。

代谢型谷氨酸受体2的正构激动剂 (LY-354,740) 和正向变构调节剂 (LY-487,379) 可有效缓解左旋多巴引起的运动障碍和神经病样行为^[67],降低不良反应。 α -突触核蛋白的强特异性短肽AFFITOPEs® (AFF1) 介导主动免疫,接种AFF1疫苗可产生针对PD的长期、特异性、非交叉抗体应答反应,在减少 α -突触核蛋白聚集物的同时抑制炎症反应^[25]。恢复受损线粒体功能也具有重要意义,葱贝素 (embelin) 通过增加沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1, SIRT1) 和PGC1 α 的水平,促进线粒体生物发生,恢复其功能,抑制DA神经元死亡^[68]。此外,T细胞疗法具有特殊优势,可在外周给予治疗以影响随后迁移到黑质的T细胞,醋酸格拉替雷诱导周围Th2和Tregs形成,迁移并穿过BBB,发挥抗炎和神经营养作用,使受损的纹状体DA能神经元轴突终末几乎完全恢复^[48],由此可见T细胞疗法具有巨大的潜力。

作用于多靶点的药物也是PD药物研发的重要方向。PD是一种多因素慢性疾病,多靶点药物可能会发挥更理想的效果。天然产物类药物主要发挥保护线粒体、抗氧化和抗凋亡等温和而有效的保护作用。红景天提取物红景天苷 (salidroside, Sal) 通过保护线粒体和调节氧化应激等途径来保护DA能神经元^[69];樟脑香菇中富含的香樟多糖 (antrodia camphorata polysaccharide, ACP) 最近被发现可以减少NLRP3的激活和相关炎症因子的表达,抑制炎症反应,发挥抗PD的作用^[70]。

4 结语

迄今为止,PD在临床上仍以对症治疗为主,研制出真正解除症状、缓解病情的药物一直是探索的方向。本文介绍了PD的主要致病因素和发病机制,以期早期预防和基于抗PD新靶点进行药物研发,如靶向 α -突触核蛋白的主动、被动免疫治疗,基于遗传的细胞治疗、基因治疗,靶向线粒体生物发生、自噬、ROS等的线粒体保护治疗,免疫炎症介导的神经保护疗法,抑制NM的过度积累等。另外,各机制从来都不是独立的,基于多靶点的药物研发如具有线粒体保护、抗氧化和抗凋亡作用的活性化合物也成为研究的重点,老药新用同样具有巨大的潜力。充分利用人工智能、高通量筛选和生物信息学等新技术手段,结合新致病因素、新发病机制和新靶点给未来PD药物研发带来希望。

作者贡献: 张森负责文章的资料收集、撰写以及修改工

作; 杜冠华对文章结构和具体内容进行审阅和指导以及获取研究经费; 赵晓悦和梁宇对文章内容进行指导, 李莎对示意图进行指导。

利益冲突: 本文所有作者无任何利益冲突。

References

- [1] Parkinson J. Mr. Parkinson's letter on the Committee of Apothecaries [J]. *Med Phys J*, 1813, 29: 132-133.
- [2] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124: 901-905.
- [3] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153: 1194-1217.
- [4] Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival [J]. *Neurosci*, 2010, 30: 6838-6851.
- [5] Alessi DR, Sammler E. LRRK2 kinase in Parkinson's disease [J]. *Science*, 2018, 360: 36-37.
- [6] Kasten M, Hartmann C, Hampf J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes parkin, PINK1, DJ1: MDSGene systematic review [J]. *Mov Disord*, 2018, 33: 730-741.
- [7] Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review [J]. *Mov Disord*, 2018, 33: 1857-1870.
- [8] Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, et al. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism [J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 81: 70-73.
- [9] Mok KY, Sheerin U, Simón-Sánchez J, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 585-596.
- [10] Mencacci NE, Pittman AM, Isaias IU, et al. Reply: Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers [J]. *Brain*, 2015, 138: e352.
- [11] Holmans P, Moskvina V, Jones L, et al. A pathway-based analysis provides additional support for an immune-related genetic susceptibility to Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22: 1039-1049.
- [12] Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease [J]. *Nat Genet*, 2010, 42: 781-785.
- [13] Blauwendraat C, Heilbron K, Vallerga CL, et al. Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: defining heritability, genetic loci, and alpha-synuclein mechanisms [J]. *Mov Disord*, 2019, 34: 866-875.
- [14] Jinn S, Blauwendraat C, Toolan D, et al. Functionalization of the TMEM175 p.M393T variant as a risk factor for Parkinson disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28: 3244-3254.
- [15] Mou L, Ding W, Fernandez-Funez P. Open questions on the nature of Parkinson's disease: from triggers to spreading pathology [J]. *J Med Genet*, 2020, 57: 73-81.
- [16] Curtin K, Fleckenstein AE, Robison RJ, et al. Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: a population-based assessment [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2015, 146: 30-38.
- [17] Chang CC, Lin TM, Chang YS, et al. Autoimmune rheumatic diseases and the risk of Parkinson disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan [J]. *Ann Med*, 2018, 50: 83-90.
- [18] Jiang W, Ju C, Jiang H, et al. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29: 613-619.
- [19] Augustin AD, Savio A, Nevel A, et al. *Helicobacter suis* is associated with mortality in Parkinson's disease [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 188.
- [20] Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1099-1109.
- [21] Ingelsson M. Alpha-synuclein oligomers-neurotoxic molecules in Parkinson's disease and other lewy body disorders [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 408.
- [22] Zhang J, Dongwei Z, Zhang Z, et al. miR-let-7a suppresses alpha-synuclein-induced microglia inflammation through targeting STAT3 in Parkinson's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519: 740-746.
- [23] Tilve S, Difato F, Chiergatti E. Cofilin 1 activation prevents the defects in axon elongation and guidance induced by extracellular alpha-synuclein [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16524.
- [24] Flores-Cuadrado A, Saiz-Sanchez D, Mohedano-Moriano A, et al. Neurodegeneration and contralateral α -synuclein induction after intracerebral α -synuclein injections in the anterior olfactory nucleus of a Parkinson's disease A53T mouse model [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7: 56.
- [25] Mandler M, Valera E, Rockenstein E, et al. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127: 861-879.
- [26] Henderson MX, Covell DJ, Chung CH, et al. Characterization of novel conformation-selective α -synuclein antibodies as potential immunotherapeutic agents for Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 136: 104712.
- [27] Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 1989, 1: 1269.
- [28] Mortiboys H, Johansen KK, Aasly JO, et al. Mitochondrial impairment in patients with Parkinson disease with the G2019S mutation in LRRK2 [J]. *Neurology*, 2010, 75: 2017-2020.
- [29] Paillusson S, Gomez-Suaga P, Stoica R, et al. α -Synuclein binds

- to the ER-mitochondria tethering protein VAPB to disrupt Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial ATP production [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134: 129-149.
- [30] Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease [J]. *Nat Genet*, 2006, 38: 515-517.
- [31] Neuhaus JF, Baris OR, Hess S, et al. Catecholamine metabolism drives generation of mitochondrial DNA deletions in dopaminergic neurons [J]. *Brain*, 2014, 137: 354-365.
- [32] Sliter DA, Martinez J, Hao L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation [J]. *Nature*, 2018, 561: 258-262.
- [33] Pirooznia SK, Yuan C, Khan MR, et al. PARIS induced defects in mitochondrial biogenesis drive dopamine neuron loss under conditions of parkin or PINK1 deficiency [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15: 17.
- [34] Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2013, 3: 461-491.
- [35] Verma A, Ravindranath V. $\text{CaV}1.3$ L-type calcium channels increase the vulnerability of substantia nigra dopaminergic neurons in MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 11: 382.
- [36] Liu W, Kato M, Akhand AA, et al. 4-Hydroxynonenal induces a cellular redox status-related activation of the caspase cascade for apoptotic cell death [J]. *J Cell Sci*, 2000, 113: 635-641.
- [37] Maher P, Conti B. Deciphering the pathways that protect from IL-13-mediated potentiation of oxidative stress-induced dopaminergic nerve cell death [J]. *Cytokine*, 2018, 103: 114-120.
- [38] Oakley AE, Collingwood JF, Dobson J, et al. Individual dopaminergic neurons show raised iron levels in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2007, 68: 1820-1825.
- [39] Wu JR, Tuo QZ, Lei P. Ferroptosis, a recent defined form of critical cell death in neurological disorders [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66: 197-206.
- [40] Zhao Z, Bao XQ, Zhang D. Mechanisms of ferroptosis and its involvement in Parkinson's disease [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2019, 54: 399-406.
- [41] Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 1091-1102.
- [42] Panicker N, Sarkar S, Harischandra DS, et al. Fyn kinase regulates misfolded alpha-synuclein uptake and NLRP3 inflammatory activation in microglia [J]. *J Exp Med*, 2019, 216: 1411-1430.
- [43] Aguirre CA, Concetta Morale M, Peng Q, et al. Two single nucleotide polymorphisms in IL13 and IL13RA1 from individuals with idiopathic Parkinson's disease increase cellular susceptibility to oxidative stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 920-924.
- [44] Mihara T, Nakashima M, Kurolwa A, et al. Natural killer cells of Parkinson's disease patients are set up for activation: a possible role for innate immunity in the pathogenesis of this disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14: 46-51.
- [45] Kustrimovic N, Comi C, Magistrelli L, et al. Parkinson's disease patients have a complex phenotypic and functional Th1 bias: cross-sectional studies of CD4^{+} Th1/Th2/T17 and Treg in drug-naive and drug-treated patients [J]. *Neuroinflammation*, 2018, 15: 205.
- [46] Choi I, Zhang Y, Seegobin SP, et al. Microglia clear neuron-released α -synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 1386.
- [47] Huang Y, Liu Z, Cao BB, et al. Treg cells protect dopaminergic neurons against MPP⁺ neurotoxicity via CD47-SIRPA interaction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41: 1240-1254.
- [48] Baird JK, Bourdette D, Meshul CK, et al. The key role of T cells in Parkinson's disease pathogenesis and therapy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 60: 25-31.
- [49] Zecca L, Zucca FA, Albertini A, et al. A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2006, 67: S8-S11.
- [50] Zhang W, Zecca L, Wilson B, et al. Human neuromelanin: an endogenous microglial activator for dopaminergic neuron death [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013, 5: 1-11.
- [51] Carballo-Carbajal I, Laguna A, Romero-Gimenez J, et al. Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 973.
- [52] Vila M, Laguna A, Carballo-Carbajal I. Intracellular crowding by age-dependent neuromelanin accumulation disrupts neuronal proteostasis and triggers Parkinson disease pathology [J]. *Autophagy*, 2019, 15: 2028-2030.
- [53] Li J, Yang J, Zhao P, et al. Neuromelanin enhances the toxicity of alpha-synuclein in SK-N-SH cells [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2012, 119: 685-691.
- [54] Unger MM, Moller JC, Mankel K, et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? [J]. *J Neurol*, 2011, 258: 982-990.
- [55] Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal propagation of pathologic alpha-synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2019, 103: 627-641.
- [56] Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138: 535-550.
- [57] Barrenschee M, Zorenkov D, Bottner M, et al. Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5: 1.
- [58] Jin M, Li J, Liu F, et al. Analysis of the gut microflora in patients with Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1184.

- [59] Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e28032.
- [60] Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25: 285-299.
- [61] O'keeffe GW, Sullivan AM. Evidence for dopaminergic axonal degeneration as an early pathological process in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 56: 9-15.
- [62] Oñate M, Catenaccio A, Salvadores N, et al. The necroptosis machinery mediates axonal degeneration in a model of Parkinson disease [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27: 1169-1185.
- [63] Mironova YS, Zhukova IA, Zhukova NG, et al. Parkinson's disease and glutamate excitotoxicity [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118: 50-54.
- [64] Ambrosi G, Cerri S, Blandini F. A further update on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121: 849-859.
- [65] Dos-Santos-Pereira M, Acuna L, Hamadat S, et al. Microglial glutamate release evoked by alpha-synuclein aggregates is prevented by dopamine [J]. *Glia*, 2018, 66: 2353-2365.
- [66] Zhang X, Zhang W, Du LD, et al. Advances in anti-Parkinson's disease drugs and their related pharmacological targets [J]. *J Int Pharm Res (国际药学研究杂志)*, 2016, 43: 87-96.
- [67] Nuara SG, Hamadjida A, Kwan C, et al. Combined mGlu2 orthosteric stimulation and positive allosteric modulation alleviates L-DOPA-induced psychosis-like behaviours and dyskinesia in the parkinsonian marmoset [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127: 1023-1029.
- [68] Rao SP, Sharma N, Kalivendi SV. Embelin averts MPTP-induced dysfunction in mitochondrial bioenergetics and biogenesis via activation of SIRT1 [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2020, 1861: 148157.
- [69] Li T, Zhang W, Kang X, et al. Salidroside protects dopaminergic neurons by regulating the mitochondrial MEF2D-ND6 pathway in the MPTP/MPP⁺-induced model of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2019, 153: 276-289.
- [70] Han C, Guo L, Yang Y, et al. Study on antrodia camphorata polysaccharide in alleviating the neuroethology of PD mice by decreasing the expression of NLRP3 inflammasome [J]. *Phytother Res*, 2019, 33: 2288-2297.