

. 综 述 .

帕金森病的发病机制及治疗研究进展

管得宁 张 扬 徐 运

【关键词】帕金森病;发病机制;治疗

【文章编号】1009-153X(2016)11-0732-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.9

帕金森病(Parkinson's disease, PD),又称为震颤性麻痹,是一种临床常见的锥体外系疾病。目前认为PD的发病机制涉及遗传、环境、氧化应激、兴奋性毒性和免疫学异常等因素。PD是中老年人群中较常见的中枢神经系统变性疾病,主要病理特征是黑质致密部多巴胺神经元内出现Lewy小体。PD主要表现为运动障碍、静止性震颤、肌张力增高和运动迟缓。现将PD的发病机制及治疗研究进展综述如下。

1 发病机制

1.1 α -突触核蛋白与帕金森病 Lewy小体的主要成分是 α -突触核蛋白。 α -突触核蛋白由140个氨基酸组成,分子量为14 kDa,主要定位于神经元突触前终端、细胞核细胞质和细胞膜,如线粒体相关膜^[1]。尽管 α -突触核蛋白确切的功能仍不清楚,但是大量的研究表明 α -突触核蛋白可以直接与细胞膜磷脂相互作用,尤其是高度折叠的膜结构,如囊泡。因此, α -突触核蛋白可能在囊泡神经递质释放的过程中起到重要作用。在水溶液中, α -突触核蛋白没有固定的结构,通常被称为天然未折叠蛋白。然而在氧化应激等病理条件下, α -突触核蛋白变成低聚物或纤维状构象。

研究表明,病理性 α -突触核蛋白种类包括翻译后修饰、突变、低聚和聚合多种形式。这些病理形式可能通过以下几个机制影响细胞正常的生理机能并最终导致细胞损伤和死亡:①损伤 α -突触核蛋白蛋白在多巴胺释放过程中负性调控因子的功能^[2,3];②损害线粒体的结构和复合体I的活性,以及线粒体动力学和自噬功能^[4];③破坏内质网高尔基体小泡运

输,并最终导致中毒性内质网应激^[5];④降低某些蛋白降解机制的效率^[6]。

1.2 氧化应激与PD 正常状况下,体内存在还原型谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等物质可清除体内自由基,而这些清除机制在PD的发生过程中产生损害^[7],因此PD患者体内自由基大量聚集后引起脂质过氧化,进而对蛋白质、DNA产生氧化损伤,最终诱导细胞死亡。

1.3 遗传与PD 遗传学研究发现基因LRRK2和GBA在PD的发病中起到重要作用。最常见的显性致病基因是富含亮氨酸重复序列的激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)^[8]。LRRK2包含GTP酶和激酶两个结构域,而PD致病引起的突变主要集中在这些酶的结构域。在GTP酶结构域的突变(R1441C/G/H)降低GTP酶的活性,而在激酶结构域的突变(G2019S, I2020T)增加激酶活性^[9]。LRRK2疾病的典型病理过程包括Lewy小体的形成、神经纤维的病理性缠绕和黑质细胞的损失^[9]。LRRK2相关激酶抑制剂有可能成为治疗PD的一种手段^[10]。

葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GBA)基因功能位点的突变也是PD发病的一个重要危险因素,在普通人群中该基因的单杂合突变率上限为1%,但在PD患者可达到4%^[11,12]。研究发现存在GBA基因突变的PD患者认知功能下降出现的时间更早,恶化速度更快^[13]。这表明GBA基因突变可能影响Lewy小体的病理发展过程。

2 治疗研究进展

迄今为止,PD的治疗主要是改善患者的运动症状。PD的症状主要是大脑黑质致密部的多巴胺能神经元严重缺失,最终导致多巴胺分泌减少,而乙酰胆碱的作用相对增强,从而引起一系列症状。

2.1 药物治疗 左旋多巴作为多巴前体药物进入体内后,首先透过血脑屏障,在多巴脱羧酶的作用下,

转变成多巴胺,可补充脑内缺失的多巴胺。左旋多巴类的药物主要用于早期、轻度PD。虽然早期对其效果显著,并且疗效与剂量具有一定的相关性。有文献报道,随着病程的延长,症状缓解情况逐渐减弱;而且药物的疗效维持时间缩短。此外,长期服用左旋多巴,可引起左旋多巴综合征,即出现“开-关”现象。

左旋多巴是多巴胺的一种前体药物,与卡比多巴合用可以阻止左旋多巴的外周逆转并减少剂量依赖的副作用。这种用药方案分为长效、即时和短效三种搭配方法。由于左旋多巴价格低廉、初始效果强,因此仍是最广泛的初次单一用药方案。但该用药方案的最大缺点是逐渐紊乱的运动症状,往往发生在治疗4~5年后出现随意的开关效应。

多巴胺受体激动剂普拉克索和罗匹尼罗,可用于早期PD治疗或作为疾病后期的辅助用药。虽然这些长效药物通常不能引起运动障碍症状,但是却可以引起多巴胺的外周效应,如恶心、低血压、嗜睡、水肿等,以及可能出现的神经精神不良反应。尽管多个研究已经证明左旋多巴可引起运动症状,但是对于具有轻微运动症状的患者,尤其是年轻的PD患者来说有可能从该治疗方案中获益^[14]。

单胺氧化酶B(monoamine oxidase B, MAO-B)抑制剂司来吉兰和雷沙吉兰单药治疗对PD均有效。在大脑中,司来吉兰可以通过抑制MAO-B进而抑制多巴胺的分解,从而增加多巴胺的可用性^[15]。

2.2 外科治疗 脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS),又称脑起搏器治疗术,适用于出现严重的药物副作用或病情进展出现严重功能障碍的患者。DBS治疗,首先对大脑进行准确的立体定向,然后在脑内特定的神经核团部位植入刺激性电极,通过体外的调频装置选择性的释放高频电刺激,抑制某些过度兴奋的神经元,最终缓解PD的各种症状。

DBS治疗技术是一种有效而创伤小的新型治疗方法,与以往的PD治疗方法相比,DBS相对保护相关神经核团,治疗过程是具有可逆性和可调节性。可以不断根据患者的反馈信息和电生理监测信息来对颅内安置的电极的电流、电压、频率及电极位置等多项指标进行调整,最终达到对症状最佳的控制状态。尽管该手术风险较大,但是在一些随机对照研究中接近50%的患者症状获得明显改善,并可以减少了药物的使用量^[16,17]。

2.3 干细胞治疗 除了常规的药物和手术方法外,基于细胞再生原理的干细胞治疗可能成为治疗PD的

新方法。多种类型的干细胞已用于PD的实验研究,其中包括胚胎多潜能干细胞,间充质干细胞(mesenchymal, MSCs)和诱导多功能干细胞。MSCs可从多种组织中获得,如骨髓、脂肪组织和外周血等,其中从骨髓中获得的骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)已被广泛研究。BMSCs具有多种分化潜能,可分化为成骨细胞、软骨细胞、肌细胞、脂肪细胞、成纤维细胞和多巴胺能神经元^[18]。BMSCs可以生成多种细胞来保护受损组织,比如可以生成多巴胺神经元来补充PD中丧失的细胞^[19]。BMSCs的应用不存在伦理问题和潜在的导致肿瘤生成问题,而且BMSCs在动物模型和人体中都对多巴胺神经元具有保护作用^[20]。此外,由于缺乏主要组织相容性复合体-II类分子, BMSCs具有低免疫性。因此, BMSCs在治疗神经系统疾病上极具潜能。

2.4 运动并发症治疗 PD的运动并发症包括症状波动和异动症(运动障碍)。其发生机制可能与多巴胺受体非生理性“脉冲样”刺激有关。具体的说,黑质神经元减少,对左旋-多巴胺缓冲能力减低,血浆浓度波动,加重多巴胺受体“脉冲样”刺激。此外,多巴胺受体非生理性“脉冲样”刺激,致突触可塑性改变、基因和蛋白表达失调、基底核输出神经元放电模式改变。过去关注最多的是多巴胺血浆浓度“脉冲样”波动中的剂峰。然而,近年发现运动并发症的发生与其反复出现的“谷底”有关。

对于剂末现象的处理,目前主要使用左旋-多巴胺制剂,同时加用儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT) I类药物和MAO-B抑制剂,前者如恩他卡朋,后者如司来吉兰。对于异动症的处理,目前主要有两种情况。对于在左旋多巴剂峰效应期出现的剂峰异动症的治疗,主要的治疗方法是减少每次复方左旋多巴剂量,或者在单药治疗时减少左旋多巴剂量,同时加用多巴胺受体激动剂或COMT抑制剂。此外,加用金刚烷胺或改复方左旋多巴控释片为标准片,避免控释片的累积作用也能起到一定的治疗作用。对于在服用左旋多巴剂初和剂末出现的双相异动症,目前主要的治疗为使用复方左旋多巴控释片为标准片或水溶剂,缓解剂初异动症。

PD是仅次于阿尔茨海默病的第二常见神经退行性疾病。尽管近些年来其治疗方法得到了较大提升,但是确切的机制仍然不清楚。因此,仍需要大量的基础和临床研究来探索PD的发病机制,研发新的

治疗药物和新技术。

【参考文献】

- [1] Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Rub C, *et al.* alpha-Synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(1): 249-259.
- [2] Chen RH, Wislet-Gendebien S, Samuel F, *et al.* alpha-Synuclein membrane association is regulated by the Rab3a recycling machinery and presynaptic activity [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(11): 7438-7849.
- [3] DeWitt DC, Rhoades E. alpha-Synuclein can inhibit SNARE-mediated vesicle fusion through direct interactions with lipid bilayers [J]. *Biochemistry*, 2013, 52(14): 2385-2387.
- [4] Nakamura K, Nemani VM, Azarbal F, *et al.* Direct membrane association drives mitochondrial fission by the Parkinson disease-associated protein alpha-synuclein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(23): 20710-20726.
- [5] Thayanidhi N, Helm JR, Nycz DC, *et al.* Alpha-synuclein delays endoplasmic reticulum (ER)-to-Golgi transport in mammalian cells by antagonizing ER/Golgi SNAREs [J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(11): 1850-1863.
- [6] Martinez-Vicente M, Vila M. Alpha-synuclein and protein degradation pathways in Parkinson's disease: a pathological feed-back loop [J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 308-313.
- [7] Toppmeyer D, Seidman AD, Pollak M, *et al.* Safety and efficacy of the multidrug resistance inhibitor Incel (biricodar; VX-710) in combination with paclitaxel for advanced breast cancer refractory to paclitaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(3): 670-678.
- [8] 李妍, 孙黎光, 吕世杰. α -突触核蛋白的细胞毒性作用 [J]. *生命的化学*, 2007, 27(6): 503-505.
- [9] Hassin-Baer S, Laitman Y, Azizi E, *et al.* The leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2) G2019S substitution mutation: association with Parkinson disease, malignant melanoma and prevalence in ethnic groups in Israel [J]. *J Neurol*, 2009, 256(3): 483-487.
- [10] Lewis PA, Manzoni C. LRRK2 and human disease: a complicated question or a question of complexes [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(207): pe2.
- [11] Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, *et al.* Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism [J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79(2): 104-109.
- [12] Neumann J, Bras J, Deas E, *et al.* Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 7): 1783-1794.
- [13] Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, *et al.* Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 2): 392-399.
- [14] Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(5): 563-570.
- [15] Olanow CW, Rascol O, Hauser R, *et al.* A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(13): 1268-1278.
- [16] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care [M]. London: Royal College of Physicians (UK), 2006.
- [17] Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(14): 1718-1728.
- [18] El-Sadik AO. Potential sources of stem cells as a regenerative therapy for Parkinson's disease [J]. *Stem Cells Cloning*, 2010, 3: 183-191.
- [19] Fu YS, Cheng YC, Lin MY, *et al.* Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: potential therapeutic application for Parkinsonism [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(1): 115-124.
- [20] Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, *et al.* Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(10): 1187-1194.

(2015-09-29收稿, 2015-11-09修回)