

本文引用:赵雪薇,陈珮琪,牛延翔,等.帕金森病的病因及发病机制研究进展[J].新乡医学院学报,2021,38(4):378-381. DOI:10.7683/xyxyxb.2021.04.018.

【综述】

帕金森病的病因及发病机制研究进展

赵雪薇^{1,2,3}, 陈珮琪^{1,2,3}, 牛延翔^{1,2,3}, 张凌星^{1,2,3}, 高智贤^{1,2,3}, 王 昌^{1,2,3}, 赵宗亚^{1,2,3}, 于 毅^{1,2,3}

(1. 新乡医学院医学工程学院,河南 新乡 453003;2. 新乡医学院神经传感与控制实验室,河南 新乡 453003; 3. 新乡市神经传感与控制工程技术研究中心,河南 新乡 453003)

摘要: 帕金森病(PD)是因中脑黑质多巴胺能神经元进行性缺失所造成的一种神经系统疾病,多发生于中老年人,临床上多伴随一系列运动及非运动症状,病程长且无法彻底治愈,严重影响到患者的生活质量,随着人口老龄化,其发病率呈逐年增高的趋势,给家庭和社会都造成了很大的负担。因此,探讨PD的发病机制和有效的治疗方法成为近年来学术界研究的热点,明确其病因及发病机制有助于从源头上给予积极防治,有效降低PD的发病率,提高患者的生存率。但PD发病机制复杂,研究相对困难,目前其病因及发病机制尚未完全明确。本文从氧化应激反应、神经毒性作用、炎症反应及免疫反应等方面对该病的发病机制作一综述。

关键词: 帕金森病;发病机制;研究进展

中图分类号: R742.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)04-0378-04

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹,是常见的中老年神经系统变性疾病之一,因最早由英国医生帕金森描述而被命名^[1]。随着人口老龄化的逐渐加剧,PD的相关研究越来越引起人们的高度重视^[2]。PD的主要临床表现包括运动症状和非运动症状。其中运动症状的主要表现有全身肌紧张增高、肌肉强直、随意运动减少、动作缓慢、面部表情呆板,常伴有静止性震颤^[3]。PD患者还可出现情绪低落、焦虑、睡眠障碍、认知障碍、疲劳感等非运动症状^[4-6]。PD起病隐袭,进展缓慢,通常发现时已经处于中晚期阶段,治疗难度较大且并发症较多。因此,如果能明确PD的病因及发病机制,可以从源头上对该病的发生进行防治,降低发病率,提高患者的生存质量。本文就目前PD的病因及发病机制的研究进展进行综述。

1 PD的病因

PD的病因迄今为止尚未完全清楚,但近年来流行病学及分子遗传学研究进展为揭示PD病因及发

病机制提供了重要线索。下面对PD可能存在的一些病因进行阐述。

1.1 年龄因素 在发达国家和发展中国家中,年龄增长与PD的发病有密切关系。随着年龄的增长,PD患者中脑黑质的多巴胺(dopamine, DA)神经元数目呈进行性丢失,导致黑质-纹状体投射系统中DA和乙酰胆碱浓度的失衡,引起相应的PD症状^[7-11]。有文献表明,每增长10岁,DA神经元可丢失5%~10%,但其发生机制尚不清楚^[12]。与青壮年相比,老年人的机体防御功能出现一定程度退化,当面对同样的未知因素侵袭时,老年人的氧化应激损伤会更加严重,因此,PD多好发于中老年人。研究发现,80岁左右的人群体内约50%的蛋白都存在不同程度的氧化应激损伤,说明与青中年人相比,老年人的机体会呈现一个更加“脆弱”“易攻击”的状态^[13-14]。当机体受到外来刺激发生氧化应激后,会产生活性氧,使机体发生一系列的变化,如DNA损伤、蛋白质崩解、酶及脂质物质破坏等^[15],从而引起神经细胞凋亡,产生相应的病理症状^[16]。

尽管机体老化造成的氧化应激反应与PD的发生有着密切的关系,但目前仍不能确定年龄增长是造成PD发生的直接原因,一般认为年龄增长只是PD的一个诱发因素。因为目前研究只是发现了老年人体内存在DA神经元丢失现象,这一现象在结果上与PD的病理表现一致,但这二者产生的机制

DOI:10.7683/xyxyxb.2021.04.018

收稿日期:2020-07-24

基金项目:河南省科技攻关资助项目(编号:192102310455)。

作者简介:赵雪薇(1996-),女,河南新乡人,硕士研究生在读,研究方向:神经传感与控制。

通信作者:于毅(1984-),男,山东威海人,博士,教授,研究方向:神经传感与控制、脑机接口等;E-mail:yuyi@xxmu.edu.cn。

可能并不相同,所以年龄介导的神经元衰老机制仍需进一步研究。

1.2 遗传因素 研究表明,PD患者亲属中的PD患病率增高^[17-19]。通过对家族性PD相关基因的研究,迄今已经发现9个基因、13个基因位点与PD的发病相关,分别被命名为PARK 1~13^[20]。通过大量的实验研究,目前对于许多导致PD原发综合征及相关并发运动综合征的基因已有一定了解。研究发现,PD在遗传上具有各种不同的遗传形式及症状^[21],这种情况也可从基因角度进行解释,可能与某些特殊基因发生突变相关,但其中具体的生物化学途径仍不清楚^[22]。目前认为,相关的基因突变会引起氧化应激损伤、谷氨酸(glutamic acid, GLU)兴奋性毒性、线粒体功能障碍、神经炎症和细胞凋亡等,从而导致神经细胞损害,造成不同的遗传方式及症状^[23],这样一定程度上解释了PD的发病隐匿、症状复杂且不易早期发现的原因。

1.3 环境因素 20世纪二三十年代嗜睡性脑炎暴发后,PD发病呈现明显增多的现象,使部分学者开始研究环境与PD发病之间的联系,并由此提出了环境学说^[24]。研究发现,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)是一种杜冷丁类似物合成时的伴随物,在20世纪80年代初期被偶然发现,当它被吸毒者误吸时,会在生物化学、病理和临床特征上产生与PD类似的表现,因此,推断MPTP可能也是一种引起PD的环境因素^[25]。随后,对MPTP-PD动物模型的研究进一步证实了环境因素可能与PD的发病有关^[26-27]。关于环境因素的致病机制,目前的研究普遍认为MPTP本身没有毒性,需要通过B型单胺氧化酶氧化代谢成1-甲基-4-苯基吡啶离子后,才具有神经毒性,从而对中枢神经系统产生一定的损伤^[28]。同时,在MPTP氧化为1-甲基-4-苯基吡啶离子的过程中,会产生大量的自由基,对黑质神经元造成损伤,二者共同作用,出现相应的PD症状。

另一方面,流行病学研究显示,喝井水、农村生活史和对杀虫剂、除草剂等工业化合物的暴露也是诱发PD的危险因素^[29]。与MPTP结构相似的除锈剂百草枯以及其他吡啶类药物均具有与MPTP相似的神经毒性作用^[30]。此外,兴奋性毒素、锰尘、一氧化碳、四羟异喹啉化合物和 β -卡波林衍生物等也被认为是与PD发病相关的环境因素。有研究认为,

金属也可引起类似PD的症状,常见的包括锰、铁、铅、铝、钙、镁、汞、锌、砷等^[31]。同时,有研究认为生活习惯也与PD的发病相关^[32],一些不健康的饮食习惯如高脂肪摄入是PD危险因素之一,但吸烟、茶叶、维生素C、咖啡等可能也是PD的保护因素^[33]。

2 PD的发病机制

2.1 氧化应激反应 从上述关于PD病因的相关研究可以看出,年龄、遗传因子、环境等很多因素与引起PD时的氧化应激反应有着不可分割的关系。动物实验证明,氧化应激对PD起着十分重要的作用^[34]。人类的脑组织中含有很多磷脂和多链不饱和脂肪酸,这些成分很容易受到活性氧自由基的损伤,发生氧化损伤后,细胞内的蛋白质会发生相应变化,影响正常的生理过程^[35];同时,细胞膜本身正常的磷脂双分子层结构也发生了变化,细胞结构的完整性被破坏,最终导致了细胞功能不全或损伤^[36],引起身体的病理改变。在人体内,线粒体的氧化呼吸链是保证身体正常活动的重要结构,如果身体受到氧化应激损伤,氧化呼吸链的结构就会被破坏。研究表明,25%~30%的PD患者存在着各种程度的氧化呼吸链中复合体I的缺失^[37]。如果线粒体氧化呼吸链中的重要部分丢失,就会增加神经源性氧的产生,最终导致黑质功能的降低。

2.2 神经毒性作用 GLU是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质,在脑组织中含量最多,在各种神经疾病中发挥着重要作用。研究表明,重吸收是中枢神经系统停止内源性GLU兴奋作用的主要机制^[38]。在病态条件下,GLU在细胞外空间的浓度增加,其受体的过度刺激对中枢神经系统有明显的毒性作用^[39]。过度的GLU活性化有可能增加神经细胞的兴奋性和毒性,氧化应激也会相应增加。GLU激活N-甲基-D-天冬酰胺受体,使之去极化,引起钙离子流入,导致细胞内的生理环境发生变化,最终引起多巴胺能神经元的损伤^[40]。

2.3 炎症反应与免疫反应 当机体中出现毒素、病原体等促炎物质时,免疫系统中的吞噬细胞和胶质细胞会被激活,并释放免疫调节因子,从而介导神经元损伤,这是中枢神经系统炎症反应发生的过程^[41]。近年来的研究开始关注免疫反应在神经退行性疾病中的作用,由免疫反应介导的PD的发生机制也逐渐被发现。当机体发生PD后,机体中的 α

突触核蛋白会增多,沉积的 α 突触核蛋白可以激活星形胶质细胞,免疫反应由此被启动^[42]。星形胶质细胞被激活后,会分泌大量的细胞因子,从而激活更多的小胶质细胞,活化的小胶质细胞会进一步释放大量的神经炎症介质、趋化因子,最终导致神经元损伤^[43]。同时,活化的星形胶质细胞激活氧化应激作用最终也会导致神经元死亡。

2.4 能量代谢障碍 线粒体能量代谢障碍会导致腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)产生的减少,造成细胞构造损伤和功能降低。神经细胞比其他组织对低氧损伤更加敏感,线粒体功能障碍对中枢神经系统的损伤更加严重。线粒体功能障碍造成的ATP生成减少会影响大脑组织的能量供给,从而导致多巴胺系统的失衡^[44]。因此,很多研究人员使用2种线粒体呼吸链复合物I的抑制剂鱼藤酮和MPTP破坏中脑多巴胺能神经元,以此来制备高度选择性的PD动物模型^[45]。因此,在PD病理生理学的进一步研究中,线粒体的功能障碍和结构变化依然值得关注。

综上所述,绝大多数PD是由环境因素与遗传易感性共同作用而致病的,遗传因素是基础,内外源毒素是诱因,二者共同作用产生氧化应激作用、神经毒性作用、中枢神经系统炎症及免疫反应、线粒体能量代谢障碍等病理过程,多种发病机制存在交互作用,最终因多巴胺能神经细胞变性坏死导致发病。但PD的病因及发病机制十分复杂,仍有待进一步研究。

3 结语

PD与基底核的功能密切相关,黑质-纹状体DA递质系统是帕金森病的发病机制和治疗研究的关键点。PD的发病机制十分复杂,目前多认为,年龄、遗传因素、环境因素为其诱因,氧化应激作用、神经毒性作用、中枢神经系统炎症及免疫反应、线粒体能量代谢障碍等病理过程互相交织作用,从而引起PD的发病。

参考文献:

[1] PARKINSON J. Mr. Parkinson's letter on the committee of apothecaries[J]. *Med Phys J*, 1813, 29(168):132-133.
[2] CHEN Z, LI G, LIU J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment

[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 134:104700.
[3] FU P, GAO M, YUUNG K K L. Association of intestinal disorders with Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *ACS Chemical Neuroence*, 2020, 11(3):395-405.
[4] JELLINGER K A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(9):e168.
[5] DE RIJK M C, BRETELER M M, GRAVELAND G A, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly the rotterdam study [J]. *Neurology*, 1995, 45(12):2143-2146.
[6] CHEKANI F, BALI V, APARASU R R. Quality of life of patients with Parkinson's disease and neurodegenerative dementia: a nationally representative study [J]. *Res Social Adm Pharm*, 2016, 12(4):604-613.
[7] 傅文玉, 黄岩. 黑质、纹状体与帕金森病[J]. *解剖科学进展*, 1997, 3(1):51-56.
[8] MINGAZOV E R, PAVLOVA E N, SURKOV S A, et al. Proteins of the vesicular cycle as a marker of neuroplasticity of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain [J]. *Dokl Biochem Biophys*, 2019, 489(1):399-402.
[9] MARTIN-BARTIN A, LAO-KAIM N P, ROUSSAKIS A A, et al. Relationship between neuromelanin and dopamine terminals within the Parkinson's nigrostriatal system [J]. *Brain*, 2019, 142(7):2023-2036.
[10] BARBOSA E N B E, CHARCHAT-FICHMAN H. Systematic review of neuropsychological instruments used in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients [J]. *Dement Neuropsychol*, 2019, 13(2):162-171.
[11] TOURN N A, SENEL G B, GUNDUZ A, et al. Sleep parameters associated with long-term outcome following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Rev Neurol*, 2020, 176(4):277-284.
[12] PAN P Y, YUE Z. Genetic causes of Parkinson's disease and their links to autophagy regulation [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(Suppl 1):S154-S157.
[13] ZUO L, MOTHERWELL M S. The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease [J]. *Gene*, 2013, 532(1):18-23.
[14] KOZAKIEWICZ M, ROWINSKI R, KORNATOWSKI M, et al. Relation of moderate physical activity to blood markers of oxidative stress and antioxidant defense in the elderly [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:5123628.
[15] 杨梅桂, 郑凯, 宋质银. 线粒体-内质网相互作用机制、功能及其与相关疾病的关系研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(10):996-1001.
[16] SIRISHA A, GAUR G S, PAL P, et al. Effect of honey and insulin treatment on oxidative stress and nerve conduction in an experimental model of diabetic neuropathy Wistar rats [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1):e0245395.

- [17] ALESSI D R, SAMMLER E. LRRK2 kinase in Parkinson's disease[J]. *Science*, 2018, 360(6384): 36-37.
- [18] CRISTINA T P, PABLO M, TERESA P M, et al. A genetic analysis of a Spanish population with early onset Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238098.
- [19] 汪锡金, 张煜, 陈生弟. 帕金森病发病机制与治疗研究十年进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10(1): 36-42.
- [20] 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(5): 730-741.
- [21] KOTAGAL V, BOHNEN I, MARTIJN L T M, et al. Cerebral amyloid burden and hoehn and yahr stage 3 scoring in Parkinson disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(1): 143-147.
- [22] ZHANG J Y, WANG G. Genetic predisposition to bullous pemphigoid[J]. *J Dermatol*, 2020, 100(2): 86-91.
- [23] KAIYRZHANOV R, RIZIG M, AITKULOVA A, et al. Parkinson's Disease in Central Asian and Transcaucasian Countries; a review of epidemiology, genetics, clinical characteristics, and access to care[J]. *J Parkinsons Dis*, 2019, 2019: 2905739.
- [24] CHANG C C, LIN T M, CHANG Y S, et al. Autoimmune rheumatic diseases and the risk of Parkinson disease; a nationwide population-based cohort study in Taiwan[J]. *Ann Med*, 2018, 50(1): 83-90.
- [25] LANGSTON J W. The MPTP story[J]. *J Parkinson's Dis*, 2017, 7(Suppl 1): S11-S22.
- [26] CHO H, KANG K. Effects of environmental enrichment on neurotrophins in an MPTP-induced Parkinson's disease animal model; a randomized trial[J]. *Biol Res Nurs*, 2020, 22(4): 506-513.
- [27] ZHI Y, JIN Y, PAN L, et al. Schisandrin ameliorates MPTP-induced Parkinson's disease in a mouse model via regulation of brain autophagy[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(11): 1012-1020.
- [28] LI X, ZHANG J, RONG H, et al. Ferulic acid ameliorates MPP + / MPTP-induced oxidative stress via ERK1/2-dependent Nrf2 activation; translational implications for Parkinson disease treatment[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 2981-2995.
- [29] KAYA D. Optimization of SVM parameters with hybrid CS-PSO algorithms for Parkinson's disease in LabVIEW environment[J]. *Parkinsons Dis*, 2019, 2019(18): 1-9.
- [30] 刘丽, 罗广轩, 林健琳, 等. 虫草素对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠运动与认知能力的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(2): 326-331.
- [31] BROOKS J, EVERETT J, LERMYTE F, et al. Analysis of neuronal iron deposits in Parkinson's disease brain tissue by synchrotron X-ray spectromicroscopy[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 62: 126555.
- [32] 杨仕林. 生活方式, 环境因素与帕金森病发病风险的病例对照研究[D]. 北京: 协和医学院, 2012.
- [33] MÁRQUEZ I, MUÑOZ M F, AYALA A, et al. Effects on goal directed behavior and habit in two animal models of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Learn Memory*, 2020, 169: 107190.
- [34] NASUTION R A, ISLAM A A, HATTA M, et al. Role of CAPE in reducing oxidative stress in animal models with brain injury[J]. *Ann Med Surg*, 2020, 57: 118-122.
- [35] VERMAV A, RAVINDRANATH V. CaV1. 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] WU J R, TUO Q Z, LEI P. Ferroptosis, a recent defined form of critical cell death in neurological disorders[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(2): 197-206.
- [37] GUINEY S J, ADLARD P A, BUSH A I, et al. Ferroptosis and cell death mechanisms in Parkinson's disease[J]. *Neurochem Int*, 2017, 104: 34-48.
- [38] PARK J S, PARK J H, Kim K Y. Neuroprotective effects of myristargenol; a against glutamate-induced apoptotic HT22 cell death[J]. *Royal Soc Chemistry*, 2019, 9(54): 31247-31254.
- [39] SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation[J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 258-262.
- [40] OSTER S, RADAD K, SCHELLER D, et al. Rotigotine protects against glutamate toxicity in primary dopaminergic cell culture[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 724: 31-42.
- [41] NALLS M A, BLAUWENDRAAT C, VALLERGA C L, 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(12): 1091-1102.
- [42] PANICKER N, SARKAR S, HARISCHANDRA D S, et al. Fynkinase regulates misfolded alpha-synuclein uptake and NLRP3 inflammasome activation in microglia[J]. *Exp Med*, 2019, 216(6): 1411-1430.
- [43] FAN Y, MAGHIMAA M, CHINNATHAMBI A, et al. Tomentosin reduces behavior deficits and neuroinflammatory response in MPTP-induced Parkinson's disease in mice[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2021, 40(1): 75-84.
- [44] ESTRADA-ORIHUELA S F, IBARRA-PÉREZ C. Lasalocid immediately and completely prevents the myocardial damage caused by coronary ischemia reperfusion in rat heart[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 453(1/2): 121-130.
- [45] YANG J, LV D J, LI L X, et al. Nicotine improved the olfactory impairment in MPTP-induced mouse model of parkinson's disease[J]. *Neuro Toxicology*, 2019, 73: 175-182.