

帕金森氏病的研究进展

马羽 综述, 高东明 审校

(锦州医学院生理学教研室, 辽宁 锦州 121001)

【中图分类号】 R 742.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1000- 5161 (2003) 06- 0058- 03

帕金森氏病 (Parkinson's disease, PD) 是神经退行性运动功能障碍疾病。虽对其生化改变、病理特点已进行了大量研究, 但病因仍不明确。近来的研究提示 PD 的病因中存在细胞凋亡的作用。PD 的治疗目前仍以改善症状为主, 未能阻止其病变进程。分子神经科学的新进展认为可以通过特异性的神经保护措施阻止神经元的退行性病变。然而, 这需要对 PD 神经元死亡机制, 尤其分子通路进行更深入的探讨。

1 帕金森氏病

1.1 概述

PD 由 James Parkinson 在 1817 年首次提出, 是一种神经退行性运动功能障碍, 并与特定的神经病理学改变相关的一组临床综合征^[1]。病理改变主要是中脑的黑质致密部多巴胺 (DA) 神经元进行性减少, 出现嗜酸性包含体- Lewy 小体。在亚临床阶段, 脑内的 DA 系统已经失衡, 但因出现纹状体代偿, 比如神经元的兴奋性提高, DA 受体的敏感性增强等, 病人没有异常表现。黑质致密部神经元缺失达到 50- 70% 以前, 病人并不会出现临床症状^[2], 因此也为明确 PD 患者黑质发生退行性病变的确切时间, 确定病因以及采取针对性的治疗手段增加了困难。

1.2 病因 - 遗传与环境

如今虽然 PD 的病因仍未明确, 但普遍认为遗传与环境因素的影响可能占主导地位。

PD 患者中, 约 5% ~ 10% 有家族史, 以常染色体遗传为主, 也存在某些突变。Polymeropoulos 在 1997 年首次提出家族性 PD 基因可能位于染色体 4q21- q23 上^[3]。线粒体 DNA (mtDNA) 基因

的突变可诱发 PD, 也证实青少年型 PD 和家族型 PD 中都存在突变基因。因此, 遗传基因对于 PD 的发生是一个很关键的内在因素。不过, 偶发 PD 病人中仅少数发生了突变, 并以早期发病为主。由于遗传因素的影响, 使机体处于敏感状态, 在内外源性刺激的作用下, 神经元极易发生退行性病变。

环境理论的提出源自神经毒素 MPTP (1- 甲基- 4- 苯基- 1, 2, 3, 6- 四氢吡啶) 的发现。然而, 虽然已发现许多内、外源性的毒物如 CO、哌啶等可损害 DA 能神经元, 但还不能确定某一物质是 PD 的主要致病因素。

1.3 敏感状态与氧化应激、线粒体功能障碍

在对 PD 病因的研究中, 黑质退行性病变现象逐渐引起人们注意, 氧自由基毒性、氧化应激状态及线粒体损伤都是引起退行性病变的重要因素。黑质 DA 神经元对各种损伤非常敏感。黑质区的抗毒及抗氧化能力较弱, 而 DA 在体内代谢的酶促和非酶促反应过程都会产生大量活性氧 (ROS), 因此, DA 神经元易受损害发生退行性病变。相关研究也证实了黑质神经元退行性病变的过程中存在强氧化应激状态。PD 患者线粒体的主要受损部位是复合物 I - 氧化呼吸链的重要组成部分, 原因可能与线粒体内编码氧化磷酸化蛋白系统的基因突变有关^[4]。PD 遗传学研究证实线粒体基因突变参与 PD 的发病, 且 mtDNA 比核 DNA 的突变率要高。此外, MPTP 等神经毒素实验提示环境因素也会引起线粒体功能损伤^[5]。线粒体功能缺陷, 导致 ATP 产生减少、质子泵障碍、线粒体膜电势降低, 这些都是引起细胞凋亡的主要因素。

1.4 帕金森氏病与细胞凋亡

PD 病因中的氧化应激损伤, 抗毒能力降低以及线粒体功能缺陷等都是引起许多细胞系统发生细

【作者简介】马羽 (1977-), 女, 辽宁省辽阳市人, 在读硕士研究生, 主要研究方向是神经生理学。

高东明 (1950-), 男, 辽宁省丹东市人, 硕士研究生导师, 主要研究方向是神经生理学。

胞凋亡的主要原因。1996年以来,许多研究提示细胞凋亡可能是引起PD发病的主要原因之一。Mochizaki等^[6]最先利用原位末端标记技术对PD病人黑质进行观察,在4/7晚发病例患者的黑质中发现了凋亡细胞,但不存在于早发病人黑质中。不过,其它研究小组也发现退行性病变的黑质内存在着阳性细胞,并具有凋亡细胞的典型特征。也有人认为PD病因中是否真正存在细胞凋亡提出了质疑。Banati等利用TUNEL和形态学方法就未能在PD病人的黑质中观察到凋亡细胞。因此,PD病因中细胞凋亡因素作用仍存争议,而这可能与检测方法的可靠性、组织的取材与固定、病人濒死时脑缺氧状态、以及病人的退行性病变进程有关。患者只在50%~70%黑质DA神经元缺失时才会表现出临床症状。也就是说,PD的临床发病时间比黑质DA能神经元发生病变的时间迟得多,而细胞凋亡又是一个瞬间过程,1~2h内即被吞噬清除。诸些因素增加了对PD病因凋亡理论研究的难度。不过,现今人们普遍认为PD的发病原因中存在细胞凋亡作用。

2 细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)又称程序性细胞死亡(Programmed cell death, PCD)是多细胞生物为调控机体生长发育,维持内环境稳定,由基因控制的细胞主动死亡过程^[7],接受机体的严格调控,一旦失衡就会引发很多疾病。

2.1 细胞凋亡与氧化应激、线粒体功能障碍

细胞凋亡是在多种生理病理因子参与下,由凋亡相关基因启动的细胞主动死亡过程,炎症介质和细胞因子均可影响凋亡的发生与发展。其中,氧化应激产生的大量活性氧(ROS)和继发引起的细胞损害在细胞凋亡过程中起着重要作用,通过细胞脂质过氧化、DNA分子损伤、调节凋亡相关基因的表达或直接活化凋亡程序等诱导细胞凋亡。

细胞凋亡会引起细胞器改变,溶酶体增多,内质网、线粒体增殖并区域化。尤其是线粒体,其发生的一系列相关变化,生成ROS增加,膜电势下降,呼吸链解偶联,ATP产生减少,也是诱导细胞凋亡的主要因素。Bossy-Wetzel等人认为^[8]线粒体同时也参与了细胞凋亡过程的实施与调控。细胞凋亡是基因调控下的自主性死亡形式,因此各种致病因素无论经何途径最终将会影响胞内基因的表达,导致细胞凋亡。

2.2 细胞凋亡的调控

细胞凋亡这种普遍存在的细胞死亡形式的提出,最初虽是因发现在不同组织内存在凋亡细胞的形态改变,并通过对CE线虫细胞死亡基因的研究中证实了细胞凋亡的存在,一种由基因介导的细胞死亡过程^[9],且具有进化的保守性。

细胞凋亡是多基因调控过程,从功能上可将凋亡基因分为^[10]诱导基因、抑制基因和调节基因。其中研究最多的是P53、Caspase基因家族和Bcl-2基因家族等。

Caspase家族即半胱氨酸-天冬氨酸特异性蛋白酶家族,是与哺乳动物细胞凋亡有关的重要因子,参与凋亡信号传递的必经途径,起着中心环节的作用。经Bax介导的Caspase基因的激活将引发凋亡的系列反应过程,导致细胞死亡。而P53基因为抑癌基因,是完成细胞周期检查点功能的重要组成部分,可阻止受损的DNA在子代细胞中扩散,维持基因组的稳定性。如果细胞受损严重难以修复,P53则启动凋亡机制,细胞发生主动死亡。P53本身是转录因子,既可启动、促进转录,也可抑制转录,调控着细胞凋亡及细胞生长分化。P53基因还能够协同多种癌基因或凋亡基因。Bcl-2基因则是一种对细胞凋亡有明显抑制作用的新型癌基因,通过阻断细胞凋亡的最后通路,阻止受损DNA翻译或抑制翻译产物功能,对细胞起到保护作用。Bcl-2基因家族各成员以不同的机制在凋亡通路中的多个水平发挥作用,相互影响,并以Bcl-2/Bax之间的调节作用为主。Bcl-2、Bax蛋白水平的高低及比率变化与凋亡的调控机制直接相关,Bcl-2增加抑制凋亡,Bax增加则促进细胞凋亡。有人认为^[11]P53就可能是通过Bax诱导细胞凋亡的,Bax是P53的一个早反应基因,P53与Bax基因上的启动子结合,促进Bax的转录与翻译。并且在某些损伤的神经元中发现,损伤因素通过P53诱导Bax表达,从而激活了依赖Bax的Caspase-3反应途径,最终引起神经元发生凋亡。

2.3 细胞凋亡与神经毒素

因有关PD的尸检研究有较大的局限性,很难为研究黑质神经细胞凋亡机制提供确切的线索和依据。因此,利用神经毒素制备的PD离体与在体实验模型就成为研究发病机制及凋亡理论的主要手段。常用的神经毒素有6-OHDA、DA、MPTP等。90年代起,人们开始关注神经毒素与神经细胞凋亡的关系。1994年,Walkinshaw等人^[11]首次证实了6-OHDA的促凋亡作用,他们在NGF分

化的PC12培养细胞中发现了具有典型特征的凋亡细胞。并随后开展了许多关于神经毒素引起细胞凋亡的机制(尤其分子通路)的研究,认为神经毒素可以诱导各种离体或在体神经元发生凋亡,其在代谢过程中能产生 H_2O_2 ,与 Fe^{2+} 结合后生成羟基;可在细胞内氧化系统作用下产生ROS,二者均可导致强氧化状态、DNA分子的损伤、脂质过氧化、细胞骨架断裂,线粒体功能缺陷伴ATP产生减少。同时,这些改变可能影响到机体内细胞凋亡的调控机制,比如引起P53基因的表达。P53调控着Bcl-2基因家族,特别是Bcl-2和Bax。P53能激活Bax,使线粒体膜电势降低,细胞色素C释放,活化caspases基因家族(尤其是caspase-3)等一系列反应导致细胞凋亡。对细胞凋亡分子通路的研究,为从根本上治疗PD提供了可能。

3 PD细胞凋亡的调节-治疗前景

目前,对PD的治疗有药物和手术两种方法。药物治疗仍以替代疗法,改善症状为主,但不能阻止多巴胺能神经元的凋亡进程。而左旋多巴本身就能够诱导细胞凋亡,并且副作用较多。因此,人们将目光转向了PD的外科治疗。对脑内特定神经核团进行损毁或高频刺激(DBS),抑制其异常活动,能够显著改善PD患者的运动症状。而DBS又因其具有可逆性、可调节性等独特优势逐渐成为治疗难治性PD的主要方法。现今,人们对DBS的作用机制及其它作用仍不十分了解,还有待进一步的研究探讨。不过,随着研究的不断深入,这些疑问将会被解决,并为PD的治疗提供美好的前景。

〔参考文献〕

- [1] Fahn S. The history of Parkinsonism. *MOV* [J]. *Disord*, 1989, 4: S2- S10.
- [2] Blum D, Torch S, Nissou M F. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6- OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson' s disease [J]. *Progress in neurobiology*, 2001, 65: 135- 172.
- [3] Polymeropoulos M H, Higgins J J, Golbe L I. Mapping of a gene for Parkinson' s disease to chromosome 4q21- q23 [J]. *Science*, 1996, 274: 1197- 1199.
- [4] Schapira A H. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochim* [J]. *Biophys. Acta*, 1998, 1366: 225- 233.
- [5] Mizuno Y, Hattori N, Matsumine H. Neurochemical and neurogenetic correlates of Parkinson' s disease [J]. *J Neurochem*, 1998, 71 (3): 893- 902.
- [6] Mochizuki H, Goto K, Mori H, *et al.* Histochemical detection of apoptosis in Parkinson' s disease [J]. *J Neurol Sci*, 1996, 137: 120- 123.
- [7] 姜泊. 细胞凋亡基础与临床 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1999. 3- 4.
- [8] Bossy- Wetzel E, Newmyer D D, Green D R. Mitochondrial cytochrome C release in apoptosis occurs upstream of DEVD- specific caspase activation and independently of mitochondrial transmembrane depolarization [J]. *EMBO J*, 1998, 274: 1855.
- [9] Conrad B, Horvitz H R. The *C. elegans* protein EGL- 1 is required for programmed cell death and interacts with the Bcl- 2- like protein CED- 9 [J]. *Cell*, 1998, 93: 519- 529.
- [10] 姜泊. 细胞凋亡基础与临床 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1999. 16- 40.
- [11] Walkinshaw, Waters C M. Neurotoxin- induced cell death in neuronal PC12 cells is mediated by induction of apoptosis [J]. *Neuroscience*, 1994, 63: 975- 987.

〔收稿日期〕2003- 11- 10