

帕金森病发病机制与治疗研究十年进展

汪锡金 张煜 陈生弟

【关键词】 帕金森病； 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.004

帕金森病(PD)是中老年人常见的中枢神经系统变性疾病。其主要病理改变为中脑黑质致密部多巴胺(DA)能神经元进行性变性丢失,纹状体区多巴胺含量减少,以及残存的多巴胺能神经元内形成以 α -突触共核蛋白(α -Syn)为主要成分的嗜酸性包涵体——路易小体(LB)。该病起病缓慢,呈慢性进行性发展,以静止性震颤、肌强直、运动减少和姿势步态异常为主要表现。经过广大临床工作者的共同努力,帕金森病的基础研究和临床诊治取得了显著进展。本文拟就近 10 年来帕金森病发病机制与治疗方面的研究进展作一概述。

一、帕金森病病因与发病机制

随着流行病学调查的逐步深入,帕金森病大家系的发现和分子遗传学技术的应用,遗传因素在帕金森病病因与发病机制中的作用日益受到重视。在评价遗传学因素在疾病中所起的作用时双胞胎研究是一种经典的方法。Tanner 等^[1]对 19 842 名白人男性孪生子进行了遗传因素与帕金森病发病关系的分析,其中 7 882 名为单合子孪生子,9 699 名为双合子孪生子,2 261 名为双生子卵型性质不明,结果发现,在先证者为帕金森病的孪生子中,71 对单合子孪生子和 90 对双合子孪生子的发病一致率相似,分别为 15.50% 和 11.10%;另外,如果考虑年龄因素的影响,则其结果提示早发性帕金森病与遗传因素关系密切。通过对家族性帕金森病相关基因

的研究,迄今已发现 9 个基因、13 个基因位点与帕金森病的发病相关,分别被命名为 *PARK1* ~ *13*。在已知的 9 个基因中, α -synuclein 基因(*PARK1/PARK4*)、*UCH-L1* 基因(*PARK5*)、*LRRK2* 基因(*PARK8*)、*GIGYF2* 基因(*PARK11*)和 *Htra2/Omi* 基因(*PARK13*)为常染色体显性遗传性帕金森病致病基因;*Parkin* 基因(*PARK2*)、*PINK1* 基因(*PARK6*)、*DJ-1* 基因(*PARK7*)和 *ATP13A2* 基因(*PARK9*)为常染色体隐性遗传性帕金森病致病基因。 α -突触共核蛋白为一小蛋白质,在许多脑区中含量丰富,多集中于神经元突触前末梢。 α -synuclein 基因 Ala53Thr 和 Ala39Pro 的突变导致 α -突触共核蛋白异常沉积,最终形成路易小体。在小鼠或果蝇体内过量表达 α -synuclein 可产生典型的帕金森病症状。尽管 α -synuclein 基因突变仅出现在小部分家族性帕金森病患者中,但由于该基因所表达的蛋白质是路易小体的主要组成成分,提示它在帕金森病发病过程中起重要作用。泛素羧基末端水解酶 L1(*UCH-L1*) 在脑组织内含量丰富,路易小体中也存在该蛋白,为硫醇蛋白酶,属于去泛素化酶家族。*UCH-L1* 基因突变可导致 *UCH-L1* 活性降低,异常蛋白质聚集,进而引起神经元变性。目前,多数学者认同该基因突变仅为一种罕见的致病突变。富亮氨酸重复序列激酶 2(*LRRK2*) 基因是目前为止帕金森病患者中突变频率最高的帕金森病常染色体显性致病基因,与晚发性帕金森病相关。该基因突变在家族性帕金森病与散发性帕金森病中均有报道,具有显著的地域、人种差异性,其中 *LRRK2* G2019S 基因突变在南非及北欧帕金森病患者中的突变频率为 30% ~ 40%,而 *LRRK2* G2385R 基因突变在亚洲人群中多见^[2];我们的研究表明,*LRRK2* G2019S 基因突变在中国内地帕金森病患者中的突变频率约为 5.96%^[3]。由于 *LRRK2* 结构功能复杂,其具体的生理学功能与致病机制尚不清楚。

基金项目: 国家科技部 973 计划(项目编号: 2006CB500706); 国家科技部 973 计划(项目编号: 2010CB945200); 国家自然科学基金(项目编号: 30772280); 国家自然科学基金(项目编号: 30872729); 国家自然科学基金(项目编号: 30971031); 上海市领军人才计划(项目编号: LJ 06003)

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 神经病学研究所

通信作者: 陈生弟 (Email: chen_sd@medmail.com.cn)

GIGYF2 基因是近期新发现的帕金森病致病基因,但是我们的研究发现,该基因突变在中国帕金森病患者中极为罕见,与帕金森病发病无直接相关性^[4]。越来越多的研究证据显示,该基因突变可能为帕金森病的罕见突变或多态性^[5]。*Htra2/Omi* 基因编码一种线粒体相关蛋白质,其基因敲除小鼠具有帕金森病的表型,然而该突变除在德国家系报道外其余研究均无阳性报道^[6]。对其功能研究表明,该基因可能作为 *PINK1* 基因的下游基因发挥功能^[7]。*Parkin* 蛋白在正常大脑组织中尤其是黑质区表达丰富,具独特的分子结构,在泛素-蛋白水解酶复合体通路中发挥重要作用,参与细胞内异常蛋白质降解,是一种多用途的神经保护剂^[8,9]。*Parkin* 基因突变常导致 *Parkin* 蛋白功能障碍,酶活性减弱或消失,造成细胞内异常蛋白质沉积,最终导致多巴胺能神经元变性。*Parkin* 基因突变是早发常染色体隐性家族性帕金森病的主要病因之一。*PINK1* 基因最早在 3 个欧洲帕金森病家系中发现,该基因突变分布广泛,在北美、亚洲及我国台湾地区均有报道^[10-12];对该基因的功能研究发现,它与线粒体的融合、分裂密切相关,且与 *Parkin*、*DJ-1* 和 *Htra2* 等帕金森病致病基因间存在相互作用^[13],提示其在帕金森病发病机制中发挥重要作用。*DJ-1* 蛋白是氢过氧化物反应蛋白,参与机体氧化应激。*DJ-1* 基因突变后 *DJ-1* 蛋白功能受损,增加氧化应激反应对神经元的损害。*DJ-1* 基因突变与散发性早发性帕金森病的发病有关。*ATP13A2* 基因与常染色体隐性遗传性早发性帕金森病相关,该基因突变在亚洲人群中较为多见,但具体功能尚不清楚。尽管上述基因的作用已相对明确,但大多数学者认为,帕金森病散发病例是遗传易感性和环境等多重因素联合作用的结果。现已发现多种易感基因,如氧化应激过度相关基因、羟化缺陷相关基因等。遗传因素致病除基因机制外,还包括表观遗传学机制。目前表观遗传学与帕金森病发病之间关系的研究还不够深入,但是已有的研究提示:遗传因素致帕金森病的发病可能并非 DNA 序列的改变,而是表观遗传改变所致,这在一定程度上具有重要意义,因为表观遗传改变是可逆的,可以为治疗所逆转。目前,表观遗传学已成为基因转录调控研究的一项新热点,进一步的研究必将为帕金森病的诊治提供有价值的线索。

多年来,环境因素与帕金森病发病的关系一直

是学者们感兴趣的课题。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)和鱼藤酮(rotenone)均被报道与帕金森病发病相关,且在动物模型可产生类似帕金森病的症状和病理生化改变^[14];利用 MPTP 和鱼藤酮制作的动物模型已成为帕金森病实验研究的有效工具。MPTP 经单胺氧化酶 B 作用后的代谢产物 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)可抑制线粒体氧化呼吸链,产生氧自由基和一氧化氮等导致黑质多巴胺能神经元变性。与 MPP⁺ 结构相似的百草枯(paraquat)及其他吡啶类化合物,均具有与 MPTP 相似的神经毒性作用,也被证明与帕金森病发病相关。鱼藤酮为脂溶性,可穿越血-脑屏障,研究表明鱼藤酮可抑制线粒体复合体 I 活性,导致大量氧自由基和凋亡诱导因子产生,二者均为多巴胺能神经元变性的原因之一^[15]。锰剂和铁剂等也被报道参与了帕金森病的发病。尽管如此,环境因素的暴露诱发帕金森病只能解释部分病例,多数同样接触这些环境因素的人并未发生帕金森病,这使得越来越多的学者去研究环境因素和其他因素对黑质多巴胺能神经元的联合作用。多项证据证实,在遗传易感性的前提下,黑质多巴胺能神经元表现出对环境因素的敏感性增加^[16]。进一步的研究表明,有许多环境因素如 MPTP、鱼藤酮、百草枯、铁剂等诱导的多巴胺能神经元变性与小胶质细胞激活有关^[17]。提示帕金森病的发病与免疫/炎性机制相关。

越来越多的证据表明,免疫/炎性机制参与帕金森病的发病。小胶质细胞是脑组织中主要的免疫细胞。有研究显示,在神经变性疾病的发生发展中,小胶质细胞不仅是简单的“反应性增生”,而且深刻地参与了整个病理过程,包括神经变性疾病的发生、进展乃至最终结局^[18]。小胶质细胞活化后可通过产生氧自由基等促炎因子,对神经元产生毒性作用。应该说,小胶质细胞的激活可能参与了几乎所有中枢神经系统变性疾病的发生、发展乃至全过程。然而,多巴胺能神经元对氧化应激十分敏感,而活化的小胶质细胞是氧自由基产生的主要来源,另外,中脑黑质是大脑中小胶质细胞分布最为密集的区域。这一切,决定了小胶质细胞的活化在帕金森病发生发展中具有更为重要的作用。小胶质细胞的活化在帕金森病发病和病情进展中的作用还为其他实验所证实,包括于离体或在体水平抑制小胶质细胞的活化显示出对多巴胺能神经元的保护

作用的研究。国内研究也表明,雷公藤内酯醇和植物雌激素金雀异黄酮可通过抑制小胶质细胞活化而保护炎症介导的多巴胺能神经元变性^[19,20]。因此,小胶质细胞活化在众多老年神经变性疾病特别是帕金森病发病和进展中具有重要作用。

氧化应激与帕金森病发病的关系一直为学者们所关注。氧自由基可致脂质过氧化(LPO),也对蛋白质和DNA产生氧化损伤,导致细胞包括神经元变性死亡。在正常情况下,机体存在氧自由基清除系统,脑组织内主要有超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等,从而保护机体免遭氧自由基的损伤。以下因素参与氧化应激所致的多巴胺能神经元变性:(1)帕金森病患者脑黑质内谷胱甘肽和铁蛋白含量降低,铁离子和脂质过氧化物浓度升高。(2)在水和氧气存在的情况下,多巴胺受单胺氧化酶的作用生成过氧化氢(H₂O₂)、氨和醛,过氧化氢又可导致毒性氧自由基增加,而加重氧化应激反应。(3)帕金森病患者黑质线粒体呼吸链中复合体 I 活性降低,使多巴胺能神经元对氧自由基损伤的敏感性增加。(4)帕金森病患者黑质存在小胶质细胞活化。兴奋性神经毒理学说源于帕金森病动物模型丘脑底核谷氨酸能神经元放电增加。作为兴奋性氨基酸,谷氨酸主要通过其离子型的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(AMPA)受体对多巴胺能神经元产生作用,其中,由 NMDA 受体介导的兴奋性神经毒性作用与多巴胺能神经元变性密切相关,NMDA 受体阻断剂可阻断 MPTP 对黑质多巴胺能神经元的神经毒性。NMDA 受体多存在于由皮质到纹状体的投射神经元中,目前认为,兴奋性神经毒性在帕金森病中的作用机制为 NMDA 受体被活化后,引起广泛性钙离子内流并在线粒体内快速堆积,导致线粒体功能紊乱。NMDA 受体兴奋还可使一氧化氮合酶(NOS)活性增强,导致一氧化氮(NO)合成增加,产生神经元毒性作用。此外,谷氨酸毒性与引发帕金森病的其他机制,例如,线粒体 DNA 缺陷导致过多自由基形成和还原型谷胱甘肽减少等有关,其中任一环节发生紊乱均可引起神经元变性。然而,在 6-羟基多巴胺制备的帕金森病大鼠模型中并未发现明显的神经末梢谷氨酸释放增加的证据^[21]。帕金森病的发生发展与老年化密切相关,老年化与帕金森病之间关系的确切机制尚不

清楚,研究证据表明,随着正常老年化,黑质区域小胶质细胞反应性增强,多巴胺能神经元对氧化应激的敏感性增加^[22];并且,其他机制也参与了帕金森病的发病,如钙稳态失衡、细胞内游离钙浓度升高均可导致多巴胺能神经元变性^[23,24]。有研究显示,细胞凋亡是帕金森病患者多巴胺能神经元变性的基本形式,许多基因及其产物通过多种机制参与多巴胺能神经元变性的凋亡过程;另外,多种迹象表明多巴胺转运体和囊泡转运体的异常表达与多巴胺能神经元的变性直接相关^[25]。

尽管上述因素均被表明与帕金森病的发生发展相关,然而,目前大多数学者认同:帕金森病并非单一因素引起,而是由多种因素包括遗传因素、环境因素、老年化、免疫/炎症因素等通过多种机制联合作用的结果。另外,这些因素与发病机制并非孤立,而是相互关联、相互影响。因此,在今后的研究中,我们需要考虑多种因素与多种机制的联合作用及其之间的相互作用,使帕金森病的病因与发病机制的研究更加深入。

二、帕金森病的治疗

1. 药物治疗 神经科学和其他相关科学的发展,为帕金森病的药物治疗带来了新的机遇和希望。目前,临床用于治疗帕金森病的药物有复方左旋多巴制剂、抗胆碱能药物、金刚烷胺、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶 B(MAO-B)抑制剂、儿茶酚-氧位-甲基转移酶(COMT)抑制剂,以及神经保护剂等。尽管如此,目前仍无根治帕金森病的药物,且随着患病时间的延长病情逐渐加重。因此,帕金森病的治疗需长期给药,并从长远着手,遵循“不求全效,细水长流”的原则。临床治疗中应结合药物疗效和不良反应,采用滴定的方案,即从小剂量开始,逐渐增加剂量,在可耐受的不良反应的剂量范围内,寻求达到最佳疗效的合理剂量,然后以该剂量维持治疗,不可随意停药、换药。另外,帕金森病的治疗应遵循个体化原则,依患者的临床表现、疾病严重程度、年龄、身体状况和经济条件等综合考虑,因人施治。左旋多巴治疗的“蜜月期”一般为 5 年,此后,患者常可出现运动波动或异动症等并发症。对于运动波动等并发症,目前认为主要由两方面原因引起,其一为左旋多巴半衰期短,在血液和脑组织内的浓度波动明显;其二为随病情进展,多巴胺能神经元不断变性、死亡导致其缓冲能力下降,造

成对多巴胺受体的脉冲式刺激。持续多巴胺能刺激(CDS)的治疗策略是近年来帕金森病治疗理念的最新进展,有望解决运动波动等困扰帕金森病患者的难题。实现持续多巴胺能刺激,可以通过以下几条途径:(1)改变多巴制剂的剂型、给药途径或方式。例如,改用缓释剂、持续静脉或肠管给药、增加给药次数等。(2)选择长效的多巴胺受体激动剂。(3)COMT抑制剂的应用。(4)短效的阿朴吗啡静脉或皮下注射。目前,已经上市的COMT抑制剂有恩他卡朋,与复方左旋多巴制剂联合应用,是实现持续多巴胺能刺激较为简便和理想的方案,在实际应用过程中,由于恩他卡朋的价格问题,临床医师须结合患者的实际情况,制订相应的对策。2007年震动神经病学界的大事之一,是多巴胺受体激动剂培高利特在上市19年后由于被发现具有损害心脏瓣膜的作用而黯然退出市场,因而,药物安全性再度敲响警钟,引起关注。新一代非麦角类多巴胺受体激动剂普拉克索的研发,再次为帕金森病患者带来了福音。该药可以有效改善帕金森病患者的运动症状,且可显著改善帕金森病患者伴发的抑郁症状,既可与左旋多巴联合应用,亦可单独应用,被美国神经病学学会、运动障碍学会,以及我国帕金森病治疗指南推荐为一线治疗药物,该药已在中国上市3年有余。目前,国内已经应用B型单胺氧化酶抑制剂司来吉兰(selegiline)治疗帕金森病。该药既可与左旋多巴联合应用,亦可单独应用,可缓解帕金森病症状,重要的是,该药可能有一定的神经保护作用^[26]。B型单胺氧化酶抑制剂第二代药物雷沙吉兰(rasagiline)也已问世并投入临床应用,其抑制B型单胺氧化酶的作用优于第一代司来吉兰5~10倍,对各期帕金森病患者的症状均有改善作用,且雷沙吉兰也被证明具有神经保护作用。另外,由于雷沙吉兰的代谢产物为一种无活性的非苯丙胺物质Aminoindan,其安全性较第一代B型单胺氧化酶抑制剂显著增加。唑尼沙胺(zonisamide)为抗癫痫药物,对于同时罹患帕金森病的癫痫患者,在应用唑尼沙胺(300 mg/d)有效控制癫痫后,出人意料的是帕金森病症状也得到显著缓解,后期的研究也支持该药具有抗帕金森病的作用,其作用机制为抑制B型单胺氧化酶。此外,它对氧化应激及T型钙离子的作用也可能是抗帕金森病的作用机制,这无疑为帕金森病的药物治疗提供了新的思路和途

径。腺苷A₂A受体在基底节选择性表达并与运动行为有关。腺苷A₂A受体阻断剂在帕金森病治疗中的应用备受关注,多项证据表明,阻断腺苷A₂A受体能够减轻多巴胺能神经元的退行性病变^[27]。Istradefylline是一种新型的腺苷A₂A受体阻断剂,可明显延长帕金森病患者的症状“开期”,缩短“关期”,且具有良好的安全性和耐受性,有望成为治疗帕金森病的新药。近期研究表明,治疗结核病和麻风病的抗生素利福平有抑制帕金森病致病蛋白 α -突触共核蛋白聚集的作用^[28],利福平或相关化合物可能会为帕金森病患者带来新的福音。

2. 神经外科手术 中晚期帕金森病患者,常不可避免地出现药物疗效减退和严重并发症,通过系统的药物调整亦无法解决,此时,可考虑选择神经外科手术治疗。由于其远期疗效不尽如人意,及其不可预测的并发症,以苍白球损毁术为代表的损毁手术目前在临床已很少施行甚至被淘汰。现阶段,脑深部电刺激(DBS)是治疗帕金森病的最新进展之一。该项技术亦称为脑起搏器术,采用立体定向的方法在脑内某一特殊位置植入电极,发放弱电脉冲,刺激控制运动的相关神经核团,抑制异常电活动的发放和传导,以减轻帕金森病的临床症状。尽管如此,施行脑深部电刺激术仍需严格掌握适应证:(1)患典型帕金森病,左旋多巴制剂有效,确诊后经左旋多巴治疗至少5年以上者。(2)经系统而正规的药物治疗后,症状仍无法控制或出现异动症等并发症,调整药物也不能改善者。(3)无严重脑萎缩及严重的认知和精神障碍者。脑深部电刺激术后电极刺激参数需定时调整,且必须坚持药物治疗,二者结合方能取得较好的疗效。脑深部电刺激术的难度在于如何将电极准确地植入脑组织深处的微小区域,这在一定程度上限制了它在临床应用。法国学者Drouot等^[29]尝试刺激脑皮质运动区,结果出现帕金森病狒狒的症状改善。2006年,Benvenuti等^[30]报告,应用硬膜外运动皮质刺激法(EMCS)治疗一例68岁的女性帕金森病患者,手术后患者帕金森病统一评分量表(UPDRS)评分改善35%。硬膜外运动皮质刺激法的优点在于,它是一种非创伤性外科治疗方法,适用于老年患者,且精神症状、认知障碍,以及脑萎缩不再是绝对的禁忌证,但尚需大样本临床试验证实其疗效。

3. 细胞和组织移植治疗 在中枢神经系统变性

疾病、损伤性疾病,以及先天性疾病等的治疗研究中,细胞和组织移植具有诱人的前景。它通过选择适当的细胞或组织群,移植于宿主脑组织内,替代受损的神经元以达到重建或恢复神经功能的目的。帕金森病患者由于损害部位的选择性,使它更适合于移植治疗,通过目前的立体定向技术较易实现,且已有易于建立的、较为可靠的疾病动物模型用于移植疗效的判定与评价。Bjorklund 等^[31]将未分化的胚胎干细胞移植入 6-羟多巴胺(6-OHDA)制备的帕金森病大鼠模型脑组织内,观察到移植细胞分化成为有功能的多巴胺能神经元,且动物行为改善。该项实验说明干细胞治疗帕金森病的有效性,并同时提出了干细胞移植中值得注意的问题,即成瘤性。在存活的移植细胞中有很多尚未分化的细胞,这些细胞的高分化潜能可能是导致移植后畸胎瘤形成的重要因素。2005 年,日本京都大学的学者采用猕猴受精卵制备胚胎干细胞,经培养分化为多巴胺能神经元,然后移植到 MPTP 模型猴脑组织内,免疫组织化学、功能成像和行为学检测显示,移植细胞在体内存活,成为有功能的多巴胺能细胞,且患猴临床症状有所改善。临床上, Piccini 等^[32]将人类胎儿脑组织移植入帕金森病患者脑组织内,使其帕金森病症状得到有效改善。关于干细胞的治疗机制,目前存在两种观点:一种观点认为,移植的干细胞分化成有功能的细胞,替代原有的患病细胞,发挥细胞功能;另一种观点则认为,移植的干细胞除了替代原有的功能外,还起到“细胞伙伴”的作用,提供神经营养、神经保护,以及促进病变组织的自我修复。未来的发展在于积极寻找和开发可用于移植的、有效的、有实际应用前景的细胞来源,进一步完善细胞和组织移植技术。同时,也需积极探索是否可通过补充神经生长因子、神经营养因子和应用免疫调节剂来增加移植细胞的存活时间、存活数量和存活质量等。经基因修饰的、具有特定功能的细胞和人自身神经干细胞诱导分化研究业已显示出其广阔的应用前景。值得一提的是,为了避开干细胞的伦理学争论和免疫排斥问题,需要寻找一种替代途径,以便将个体的体细胞直接转化为多潜能干细胞,为患者提供“个性化”的自体干细胞。诱导型多潜能干细胞(iPSCs)的出现无疑解决了上述问题,被誉为干细胞研究领域中具有里程碑意义的突破,多种体细胞经过体外培养和诱导均可转变为

具有多向分化潜能的干细胞,且可定向分化为有特定功能的细胞。美国科学家 Wernig 等^[33]将纤维母细胞来源的诱导型多潜能干细胞在体外诱导分化为多巴胺能神经元,并将其移植入 6-OHDA 大鼠模型脑组织内,发现移植细胞在脑组织内存活,且大鼠行为症状有所改善。尽管如此,诱导型多潜能干细胞的成瘤性及基因转染带来的潜在风险等,为其应用于临床设置了种种障碍,对其安全应用尚需进一步的探索研究。

4. 基因治疗 细胞和组织移植是帕金森病治疗研究的重要方向,但它具有侵害性,且存在移植排斥的风险。考虑到这一点,科学家们正在探索另外的治疗途径——基因治疗。帕金森病基因治疗面临的首要问题,是靶基因的选择。近 10 年来,围绕以下三大类靶基因进行了深入的研究。第一类:靶基因为多种参与多巴胺代谢的酶,包括酪氨酸羟化酶(TH)、三磷酸鸟苷环化水解酶 I (GCH I)和左旋芳香氨基酸脱羧酶(AADC)等,以上靶基因的选择其目标是提高脑组织内的多巴胺含量,改善帕金森病症状;第二类:靶基因为各种神经营养因子,包括脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质源性神经营养因子(GDNF)等,以上靶基因的选择是基于这些神经营养因子具有营养保护作用;第三类:靶基因为基因转导对凋亡进行干预,可通过多重环节实现。移植途径的选择也是帕金森病基因治疗所面临的重要问题,通常有间接体内(ex vivo)和直接体内(in vivo)两种方法。前者是在体外采用携带治疗基因的表达载体转染目标细胞后再植入脑组织内。目前备受关注的是将靶基因转染干细胞后再进行移植,期望基因治疗和干细胞治疗均发挥作用;后者是将携带靶基因的表达载体直接移植入脑组织内,以达到治疗帕金森病的目的。帕金森病基因治疗还须进行转运工具即载体的选择,目前研究的载体主要包括:腺病毒(adenovirus)、逆转录病毒(retrovirus)、腺相关病毒(AAV)、慢病毒(lentivirus)。腺相关病毒和慢病毒似乎更有前途,原因在于它们的高转染效率和长表达时间,即使针对不分裂的细胞(神经元属于不分裂的细胞)亦是如此。在美国,以谷氨酸脱羧酶(GAD)为靶基因,以立体定向局部脑注射为移植途径,以腺相关病毒为载体的帕金森病基因,经治疗动物模型(大鼠和猴)取得初步成果后,于 2003 年进行了帕金森病患

者的 I 期临床试验^[34]。这是文献报道的、首次进入临床试验阶段的帕金森病基因治疗方案。2007 年其 I 期临床试验结果公布于 *Lancet*, 在实施基因治疗 3 个月后, 患者治疗侧临床症状明显好转, 疗效持续 12 个月, 且未观察到相应的不良反应。由此可见, 帕金森病的基因治疗已初显曙光, 前景诱人, 但距离真正意义上的造福患者尚有漫长的征程, 亟待艰辛、细致的工作。

尽管帕金森病的治疗在药物治疗、外科治疗、细胞和组织移植治疗、基因治疗等方面均已取得了显著的进展, 但目前国内外帕金森病的治疗仍以药物为主, 期待进一步的研究, 探索更为有效安全的治疗方法, 为广大帕金森病患者造福。我们应该认识到, 帕金森病属老年神经变性疾病, 在众多老年神经变性疾病纷繁复杂的“外表”的背后, 一定蕴藏着更为深刻的共性, 如何从众多个性中找出真正有意义的共性而又是老年神经变性疾病特异的改变, 虽然并非易事, 但这样的发现必然会带来意想不到的惊喜。总之, 近 10 年来, 帕金森病病因与发病机制以及治疗方面的研究取得了较大的进步, 也已看到预防和控制帕金森病的曙光。尽管任重道远, 但我们坚信, 进一步的深入研究必将开创帕金森病治疗的新篇章, 也必将为人类认识和治疗众多老年神经变性疾病提供有价值的线索。

参 考 文 献

- [1] Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, 1999, 281:341-346.
- [2] Farrer MJ, Stone JT, Lin CH, et al. Lrrk2 G2385R is an ancestral risk factor for Parkinson's disease in Asia. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13:89-92.
- [3] Li C, Ting Z, Qin X, et al. The prevalence of LRRK2 Gly2385Arg variant in Chinese Han population with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22:2439-2443.
- [4] Zhang Y, Zheng L, Zhang T, et al. GIGYF2 Asn56Ser mutation is rare in Chinese Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett*, 2009, 463:172-175.
- [5] Tan EK, Schapira AH. Summary of GIGYF2 studies in Parkinson's disease: the burden of proof. *Eur J Neurol*, 2009, Nov 10.[Epub ahead of print]
- [6] Strauss KM, Martins LM, Plun - Favreau H, et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 2005, 14:2099-2111.
- [7] Tain LS, Chowdhury RB, Tao RN, et al. Drosophila HtrA2 is dispensable for apoptosis but acts downstream of PINK1 independently from Parkin. *Cell Death Differ*, 2009, 16:1118-1125.
- [8] Henn IH, Bouman L, Schlehe JS, et al. Parkin mediates neuroprotection through activation of I κ B kinase/nuclear factor- κ B signaling. *J Neurosci*, 2007, 27:1868-1878.
- [9] Hasegawa T, Treis A, Patenge N, et al. Parkin protects against tyrosinase - mediated dopamine neurotoxicity by suppressing stress - activated protein kinase pathways. *J Neurochem*, 2008, 105:1700-1715.
- [10] Funayama M, Li Y, Tsoi TH, et al. Familial Parkinsonism with digenic parkin and PINK1 mutations. *Mov Disord*, 2008, 23:1461-1465.
- [11] Marongiu R, Ferraris A, Ialongo T, et al. PINK1 heterozygous rare variants: prevalence, significance and phenotypic spectrum. *Hum Mutat*, 2008, 29:565.
- [12] Weng YH, Chou YH, Wu WS, et al. PINK1 mutation in Taiwanese early - onset parkinsonism: clinical, genetic, and dopamine transporter studies. *J Neurol*, 2007, 254:1347-1355.
- [13] Plun-Favreau H, Klupsch K, Moiso N, et al. The mitochondrial protease HtrA2 is regulated by Parkinson's disease - associated kinase PINK1. *Nat Cell Biol*, 2007, 9:1243-1252.
- [14] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003, 39:889-909.
- [15] Cicchetti F, Drouin-Ouellet J, Gross RE. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30:475-483.
- [16] Benmoyal-Segal L, Soreq H. Gene-environment interactions in sporadic Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2006, 97:1740-1755.
- [17] Wang XJ, Ye M, Zhang YH, et al. CD200-CD200R regulation of microglia activation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2007, 2:259-264.
- [18] Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol*, 2009, 8:382-397.
- [19] Wang X, Chen S, Ma G, et al. Genistein protects dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *Neuroreport*, 2005, 16:267-270.
- [20] Zhou HF, Liu XY, Niu DB, et al. Triptolide protects dopaminergic neurons from inflammation - mediated damage induced by lipopolysaccharide intranigral injection. *Neurobiol Dis*, 2005, 18:441-449.
- [21] Kickler N, Lacombe E, Chassain C, et al. Assessment of metabolic changes in the striatum of a rat model of parkinsonism: an in vivo (1)H MRS study. *NMR Biomed*, 2009, 22:207-212.
- [22] Kanaan NM, Kordower JH, Collier TJ. Age and region-specific responses of microglia, but not astrocytes, suggest a role in selective vulnerability of dopamine neurons after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine exposure in monkeys. *Glia*, 2008, 56:1199-1214.
- [23] Chan CS, Gertler TS, Surmeier DJ. Calcium homeostasis, selective vulnerability and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 2009, 32:249-256.
- [24] Wang X, Chen S, Ma G, et al. Involvement of proinflammatory factors, apoptosis, caspase-3 activation and Ca²⁺ disturbance in microglia activation - mediated dopaminergic cell degeneration. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126:1241-1254.
- [25] Volz TJ, Farnsworth SJ, Rowley SD, et al. Age - dependent differences in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter - 2 function and their implications for methamphetamine neurotoxicity. *Synapse*, 2009, 63:147-151.
- [26] Youdim MB, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol*, 2006, 147 Suppl 1:287-296.
- [27] Morelli M, Carta AR, Jenner P. Adenosine A2A receptors and Parkinson's disease. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (193):589-615.

[28] Li J, Zhu M, Rajamani S, et al. Rifampicin inhibits alpha-synuclein fibrillation and disaggregates fibrils. *Chem Biol*, 2004, 11:1513-1521.

[29] Drouot X, Oshino S, Jarraya B, et al. Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation. *Neuron*, 2004, 44:769-778.

[30] Benvenuti E, Cecchi F, Colombini A, et al. Extradural motor cortex stimulation as a method to treat advanced Parkinson's disease: new perspectives in geriatric medicine. *Aging Clin Exp Res*, 2006, 18:347-348.

[31] Bjorklund LM, Sánchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:2344-2349.

[32] Piccini P, Pavese N, Hagell P, et al. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain*, 2005, 128(Pt 12):2977-2986.

[33] Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:5856-5861.

[34] Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet*, 2007, 369:2097-2105.

(收稿日期:2009-12-25)

· 专题小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 蛋白聚糖 proteoglycan(PG)
- 蛋白磷酸酶 protein phosphatase(PP)
- 蛋白磷酸酶 1 protein phosphatase 1(PP1)
- 蛋白磷酸酶 2A protein phosphatase 2A(PP2A)
- 蛋白转导结构域 protein transduction domain(PTD)
- 5-氮杂胞苷 5-azacytidine(5-aza-C)
- ⁹⁹Tc^m-六甲基丙二胺胍 technetium-99m(⁹⁹Tc^m)-hexamethyl propyleneamine oxime (⁹⁹Tc^m-HMPAO)
- 低密度脂蛋白受体相关蛋白 low-density lipoprotein receptor-related protein(LRP)
- 第二信使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶激活物 second mitochondria-derived activator of caspases(Smac)
- 淀粉样蛋白前体β位点剪切酶-1 β-site amyloid cleaving enzyme-1(BACE-1)
- β-淀粉样蛋白前体 amyloid β-protein precursor(APP)
- 凋亡蛋白酶激活因子-1 apoptotic protease activating factor-1(APAF-1)
- 凋亡抑制蛋白 inhibitor of apoptosis protein(IAP)
- 凋亡诱导因子 apoptosis-inducing factor(AIF)
- 丁酰胆碱酯酶 butyrylcholinesterase(BuChE)
- 动-静脉畸形 arteriovenous malformation(AVM)
- 动脉药物灌注 intra-arterial drug infusion(IADI)
- 动脉自旋标记 arterial spin labeling(ASL)
- 多层螺旋CT multi-detector spiral CT(MSCT)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1 poly(ADP-ribose)polymerase-1(PARP-1)
- 多聚谷氨酰胺 polyglutamine(PolyQ)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 恶性外周神经鞘膜肿瘤 malignant peripheral nerve sheath tumor(MPNST)
- 儿茶酚-氧位-甲基转移酶 catechol-O-methyltransferase(COMT)
- 泛素羧基末端水解酶 L1 ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1(UCH-L1)
- 非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤 atypical teratoid/rhabdoid tumor(AT/RT)
- 分数指数张量成像 fractional exponent tensor imaging(FETI)
- 峰值时间 time to peak(TTP)
- ¹¹C-氟马西尼 ¹¹C-flumazenil(FMZ)
- 复发-缓解型多发性硬化 relapse-remitting multiple sclerosis(RRMS)
- 复合肌肉动作电位 compound muscle action potential(CMAP)
- 富亮氨酸重复序列激酶 2 leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)
- 腹内侧额叶皮质 ventromedial prefrontal cortex(vmPFC)
- 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II)
- 干燥综合征 sjogren syndrome(SS)
- 干细胞因子 stem cell factor(SCF)
- 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD) [Wilson病 Wilson disease(WD)]
- 肝细胞生长因子 hepatocyte growth factor(HGF)
- 高级糖基化终末产物 advanced glycation endproducts(AGEs)
- 高级糖基化终末产物受体 receptors for advanced glycation endproducts(RAGE)
- 高迁移率族蛋白 1 high mobility group box protein 1(HMGB1)
- 微栓子保护装置下支架植入术与内膜切除术治疗高危患者的研究 Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy(SAPPHIRE)
- 格林-巴利综合征 Guillain-Barre syndrome(GBS)
- 功能性血管舒缩反应 functional vasomotor reactivity(fVMR)
- Friedreich 共济失调 Friedreich ataxia(FRDA)
- 谷氨酸脱羧酶 glutamic acid decarboxylase(GAD)