

脑源性神经营养因子对帕金森病治疗作用的研究

方 幸

摘 要 帕金森病为临床常见的一种锥体外系疾病,其主要发病机制受到遗传、环境、兴奋性毒性、氧化应激、免疫学异常的作用。现阶段临床上对于帕金森病的治疗主要是针对帕金森病临床症状的对症处理,其用药的不良反应不可避免。随着帕金森病治疗的研究进展,发现脑源性神经营养因子作为一种多肽激素,在损伤后神经元的修复中起到重要作用,随后又有研究证实脑源性营养因子对于帕金森病的多巴胺能神经元有保护作用。现就脑源性营养因子对帕金森病有治疗作用的可能机制进行综述。

关键词 帕金森病 脑源性神经营养因子

[中图分类号] R4 [文献标识码] A

脑源性神经营养因子 (brain - derived neurotrophic factor, BDNF) 属于神经成长因子家族,其广泛分布于中枢神经系统及周围神经系统,其中,脑组织中海马和皮质的含量最高^[1]。BDNF 可以促进中枢神经元的发育、增殖分化,并保证其存活,此外,对于损伤后的神经元,BDNF 还起到了修复和功能重塑的作用^[2]。

一、BDNF 在神经系统中的作用机制研究

中枢神经系统 BDNF 的主要作用有:①支持中脑多巴胺能神经元存活、促进其分化,并且保护多巴胺能神经元免受神经毒素如 6 - 羟多巴胺的损害;②增强神经系统记忆和学习的能力;③保护神经元免受脑缺血、缺氧的损伤^[3]。

BDNF 作为体内一种多肽激素,其主要与神经元细胞膜表面其特异性受体酪氨酸激酶 B 受体 (tyrosine kinase receptor - B, TrkB) 结合,激活细胞内信号转导通路,从而发挥生物学效应。当体内 BDNF 与受体 TrkB 结合形成受体二聚体时,可激活酪氨酸激酶活性,发生自身磷酸化并激活 G 蛋白,通过丝裂原活化蛋白激酶通路 (mitogen - activated protein kinases, MAPK)、PI₃K 通路,有效阻止兴奋性氨基酸诱导的神经毒性,保护神经元免受凋亡,并且可防止细胞内钙超载导致的细胞凋亡^[4]。除此之外,BDNF 于 TrkB 结合后可降低胆碱酯酶的活性,从而促进胆碱能神经元的存活、生长,并抑制其退化^[5]。

P75 受体为 BDNF 的低亲和力受体,与其结合后可产生正性调节和负性调节的作用,BDNF 与 P75 受

体结合激活核因子 - κ B (nuclear - factor κ B, NF - κ B)、JUN 激酶 (JUN - Kinase, JNK) 及神经酰胺通路,发挥对神经元细胞的保护作用。同时,神经元细胞分泌的 pro - BDNF 又可与 P75 受体作用介导神经元的凋亡^[6]。研究发现,在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 模型大鼠脑中,BDNF 表达显著低于对照组,随着 BDNF 的减少,AD 的细胞死亡数增多^[7,8]。研究证实,只有 TrkB 受体是随着年龄的增加而逐渐减少,并且细胞出现退行性病变,这说明,BDNF 与神经系统退行性病变有着密切关系^[7,8]。

BDNF 与 TrkB 结合后不仅保证正常神经元细胞的发育、分化,同时在受损的神经元细胞中有着重要作用。在建立脑缺血、缺氧的大鼠模型中发现 BDNF 和 TrkB 不仅可以修复神经元,促进神经元的再生,还可以拮抗兴奋性氨基酸,调控钙离子通道,阻止细胞外的钙离子进入同时也防止胞内钙离子的释放,保护细胞受损,并且通过调节 Bax/Bcl 蛋白的表达,抑制细胞的凋亡,并且增强蛋白激酶 C 的活性,抑制 ERK 通路激活^[9,10]。

二、帕金森病的主要发病机制研究现状

帕金森病 (Parkinson's disease, PD), 又称震颤性麻痹,是一种临床常见的锥体外系疾病,主要临床表现为:运动减少、肌强直、震颤 (静止性震颤)。其主要病理特征为脑部黑质致密区神经元严重缺失。现认为 PD 的主要发病机制受到遗传、环境、兴奋性毒性、氧化应激、免疫学异常的作用。

中枢神经系统存在兴奋性氨基酸谷氨酸,当其释放过多或者其灭活机制受损后,介导的神经细胞毒性作用,对 PD 的产生有一定作用。正常情况下,维生

素 D 依赖的钙结合蛋白广泛分布于中枢神经系统,起到结合细胞内多余钙离子,防止钙超载引起的细胞凋亡。研究发现,PD 患者黑质中钙结合蛋白的含量及其基因表达水平明显下降,表明钙超载介导的细胞凋亡在 PD 发病中起到一定作用^[11]。除此之外,氧化应激学说对于 PD 的发生现阶段也有研究,体内自由基的存在,引起脂质过氧化,对蛋白质、DNA 均可产生氧化损伤,诱导细胞变性死亡。正常状况下,体内有还原型谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH - px)、超氧化物歧化酶(SOD)来清除体内自由基,而这些清除机制的损害在 PD 中可能存在作用,研究发现 PD 患者体内 GSH 含量约降低一半^[12]。

除上述外,信号转导通路的异常还与神经元的活性和神经元细胞的凋亡存在着明显的关系。PD 基因与相关蛋白结合主要激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein kinases, MAPK)、NF - κ B 以及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路。(1) MAPK 通路: MAPK 含有丝氨酸/苏氨酸的蛋白激酶,其主要包括胞外信号蛋白调节激酶(extracellular signal - regulated protein kinase, ERK) 通路, c - JUN 氨基酸末端激酶(c - JUN NH - α - terminal kinase, JNK) 通路, p38 通路,通过转录因子的磷酸化,改变基因的表达水平参与神经的损伤及修复过程^[13]。① ERK 与 PD 的关系: ERK 在体内主要调控机体发育、生长,细胞的迁移和成熟,除 PD 外, ERK 在多种神经及精神类的疾病发生、发展过程中起到重要作用。体内 ERK 通路主要参与调节细胞分化、增殖,同时对于恶性转化也起到一定作用。脑组织中 BDNF 与其受体结合后,激活 MAPK/ERK 通路,形成脑内长时程增强和突触构造^[14]。孔敏等^[15]实验研究中,长期使用左旋多巴的 PD 大鼠脑内 ERK1/2 磷酸化水平增强, ERK 通路激活,作用于突触结构蛋白,改变突触以及神经元的可塑性,从而改变 PD 大鼠的行为学;② p38 与 PD 的关系: MPAA/p38, 主要介导细胞的凋亡、氧化应激等病理生理改变,其在引起 PD 的过程中主要作用为激活 NF - κ B, 环氧化酶,主要损伤黑质 - 纹状体系统中多巴胺能神经元,从而引起 PD, 增强脑组织内原癌基因 c - myc 的表达,通过 Bax/Bcl 的调节,介导神经元细胞凋亡^[16,17];③ JNK 与 PD 的关系: JNK 通路信号主要调节应激生理过程,激活后导致神经元细胞凋亡,引起 PD。Rita 等^[18]实验中发现, JNK 通路激活后,主要通过活性氧途径引起细胞凋亡,从而导致 PD 发病。而关榆根等^[19]发

现,给予 PD 模型 JNK 通路抑制剂后,可以减轻多巴胺能神经元的凋亡。(2) NF - κ B 与 PD 的关系: NF - κ B 主要依赖 ERK/MAPK、p38/MAPK 通路激活,引起中脑多巴胺能神经元的损伤^[9]。(3) 蛋白激酶 C 与 PD 的关系: 蛋白激酶 C 对于 PD 的发生、发展,主要通过调控 ERK 通路的激活,当其活性减弱时,对 ERK 通路调节减弱, ERK 通路激活增强,选择性降低 ERK1/2 磷酸化水平,从而引起神经元的损伤、凋亡^[16,20]。

三、帕金森病的药物治疗现状

目前对于帕金森病的治疗主要是改善患者的运动症状,帕金森症状的产生主要是由于大脑黑质致密部的多巴胺能神经元严重缺失,多巴胺减少,而乙酰胆碱的作用相对增强引起的。现阶段对于帕金森病症状的治疗药物主要有以下两类。

1. 多巴前体药物: 主要代表为左旋多巴,左旋多巴在进入体内后透过血脑屏障,在多巴脱羧酶的作用下,形成 DA,补充脑内 DA。左旋多巴类的药物主要用于早期、轻度的帕金森病,对其效果显著,并且疗效与剂量相关,但研究发现,随着病程的延长,症状缓解减弱,且药物的疗效持续时间缩短。并且长期使用左旋多巴,可引起左旋多巴综合征,出现“开 - 关”现象。

2. 左旋多巴增效药: (1) 多巴脱羧酶抑制剂: 多巴脱羧酶亦广泛分布于外周脏器和血管,因此左旋多巴进入体内后在外周分解为多巴胺,刺激外周多巴胺受体,易引起恶心、呕吐等不良反应,临床上可加用多巴脱羧酶抑制剂如苄丝肼,多巴脱羧酶抑制剂不能透过血脑屏障,仅能抑制外周左旋多巴的分解,减少不良反应之余,还可以减少左旋多巴的使用量。(2) B 型单胺氧化酶抑制剂(MAO - B): 单胺氧化酶 B (MAO - B) 主要分布于黑质纹状体,起到降解多巴胺的作用,并且在降解过程中,产生氧自由基损伤神经元细胞。而 MAO - B 抑制剂如司来吉兰可以阻止多巴胺的降解,并且减少 DA 再摄取,延长 DA 的作用时间,辅助左旋多巴的治疗作用。(3) 儿茶酚胺 - O - 甲基转移酶抑制剂(COMT 抑制剂),据研究显示, COMT 可清除体内儿茶酚胺类产物,并降解多巴胺,形成 3 - 氧基多巴,这与长期“左旋多巴综合征”运动波动和异动症有关^[21]。而 COMT 抑制剂可以阻止多巴胺被降解,延长作用时间,增强左旋多巴疗效的作用,这类药物主要代表为托卡朋、恩他卡朋,但托卡朋的不良反较重,可引起明显腹泻,肝损害。(4) 多

巴胺受体激动剂:多巴胺受体激动剂主要作用于突触后多巴胺受体,并对多巴胺能神经元有一定保护作用,并且在 MPTP 致帕金森模型中,DA 受体激动剂比左旋多巴明显降低异动症的发生率。(5)谷氨酸受体拮抗剂:Jonkers 在试验中发现,谷氨酸受体功能改变,可加重 DA 减少引起的 PD 症状,同时,与左旋多巴治疗引起的运动并发症有密切关系,因此使用谷氨酸受体拮抗剂不仅可以改善 PD 症状,并且可以减少运动并发症。(6)抗胆碱制剂:现认为 PD 患者出现运动系统症状与脑组织内 DA 和乙酰胆碱两个神经递质系统的相对平衡被打破有关,当 DA 含量减少,乙酰胆碱相对较多,出现 PD 运动症状,因此,抗胆碱制剂在一定程度上可控制 PD 患者的运动症状。

四、BDNF 对帕金森病治疗研究进展

帕金森病药物治疗只针对改善患者症状,其在用药过程中,不良反应也会出现。现对该病治疗的研究,以神经营养因子脑内注射及基因治疗相对先进。神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)是一类对神经系统生命活动至关重要的可溶性肽类物质,对于多巴胺能神经元有保护作用,促进多巴胺能神经元的再生。其中的脑源性神经营养因子 - BDNF 作为保护神经元细胞的药物正在被开发,有实验发现,电针刺激或者 BDNF 脑内定位注射的 PD 大鼠,BDNF 对黑质中多巴胺能神经元有保护作用。而 BDNF 对 PD 的可能治疗机制为:①促进神经元再生;②修复损伤的神经元细胞;③促进功能恢复;④增强抗氧化酶活性,抗自由基损伤作用。BDNF 对于治疗 PD 优势在于,减少了药物引起的异动症及其他不良反应。但由于外源性 BDNF 不能透过血脑屏障,因此,BDNF 对于 PD 的治疗还在研究阶段。

参考文献

- 1 Von Bartheld CS, Johnson JE. Target - derived BDNF(brain - derived neurotrophic factor)is essential for the survival of developing neurons in the isthmooptic nucleus[J]. J Comp Neurol,2001,443:550 - 564
- 2 Shumsky JS, Tobias CA, Tunolo M, *et al.* Delayed transplantation of fibroblasts genetically modified to secrete BDNF and NT - 3 into spinal cord injury site is associated with limited recovery of function[J]. Experimental Neurology,2003,184:114 - 130
- 3 Minichiello L, Coalella A, Medina D, *et al.* Mechanism of TrkB - mediated hippocampal long - term potentiation [J]. Neuron, 2002, 36: 121 - 137
- 4 Xia Y, Wang CZ, Liu J, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor prevents phencyclidine - induced apoptosis in developing brain by parallel activation of both the ERK and PI - ₃k/Akt pathways[J]. Neuroparmacology,2010,58:330 - 336

- 5 Allen AT, Masher KN, Wani KA, *et al.* Coexpressed D1 - and D2 - like dopamine receptors antagonistically modulate acetylcholine release in *Caenorhabditis elegans* [J]. Genetics,2011,188(3): 579 - 590
- 6 Yang J, Siao CJ, Nagappan G, *et al.* Neuronal release of pro - BDNF [J]. Nat Neurosci,2009,12:113 - 115
- 7 宁晓霞,师社会,胡海涛,等. 脑源性神经营养因子及其受体 TrkB 在大鼠新皮质的表达研究[J]. 陕西医学杂志,2007,36(9):1122 - 1124
- 8 Croll SD, Nancy Y, Ronald M, *et al.* Expression of BDNF and TrkB as a function of age and cognitive performance[J]. Brain Res,1998,812(1 - 2):200 - 218
- 9 Cheng B, Mattson MP. NT - 3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insult[J]. Brain Res,1994,640(2):56 - 57
- 10 Tremblay R, Hheitt K, Lesiuk H, *et al.* Evidence of the BDNF neuroprotection is linked to its ability to reverse the NMDA - induced inactivation of protein kinase C in cortical neurons [J]. J Neurochem, 1999,72(1):102 - 111
- 11 Iacopino HM, Christakos S. Specific reduction of calcium - blinding protein(28 - kilodalton calbindin - D) gene expression in aging and neurodegeneration disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(11):4078 - 4082
- 12 Toppmeyer D, Seidman AD, Pollak M, *et al.* Safety and efficiency 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
- 13 陈生弟,王刚,刘军,等. 帕金森病发病机制及诊治基础与临床研究进展[J]. 上海交通大学学报:医学版,2012,32(9):1221 - 1226
- 14 陶昕,孟祥志,孙丽,等. MAPK 信号通路神经损伤的研究进展[J]. 解剖学进展,2010,16(6):574 - 577
- 15 孔敏,巴茂文,刘振国. 细胞外信号调节激酶通路在帕金森运动并发症的作用[J]. 中华神经科杂志,2009,42(5):67 - 70
- 16 王茜,张辉,张作凤,等. p38/MAPK 对帕金森病 MPTP 模型小鼠 NF - κ B 和 COX - 2 调控的研究[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(28):15 - 20
- 17 孙欣. p38/MAKP 通路和帕金森病[J]. 国外医学 - 老年医学分册,2009,30(2):65 - 67
- 18 Rita P, Teresa CO, Ana CR. Reprint of: revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease - resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse [J]. Free Radical Biology and Medicine,2013,62(1):186 - 201
- 19 关榆根,张建鹏. JNK 信号通路的激活在帕金森发病机制中的作用[J]. 生物技术通讯,2012,23(6):874 - 878
- 20 Craig R, Larkin A, Mingo AM, *et al.* P38/MAKP and NF - κ B collaborate to induce interleukin - 6 gene expression and release. Evidence for a cytoprotective autocrine signaling pathway in a cardiac myocyte model system [J]. J Biol Chem, 2000, 275(31):23814 - 23824
- 21 范鹰,李静,杨奕,等. 通过抑制 PKC - ERK1/2 通路减轻 6 - 羟基多巴胺所致多巴胺能细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2011,27(12):1133 - 1140 (收稿日期:2014 - 04 - 26)

(修回日期:2014 - 05 - 23)