

神经递质在帕金森病发病机制中的作用

马利芳 梁建庆 何建成 孙 雪 梁 鹏

摘 要 神经递质是存在于神经元突触间的特定物质,主要参与化学信号传递过程。帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以多巴胺(dopamine, DA)含量减少为主要病理改变的神经退行性疾病。现已证实,除神经递质 DA 参与 PD 的发病之外,其他单胺类和氨基酸类神经递质同样参与 PD 发病过程,且神经递质网路紊乱是 PD 生化改变的重要特征。因此,概述神经递质与 PD 之间的关系研究进展,有助于深入了解神经递质如何影响着 PD 的发病进程以及 PD 脑内 DA 能神经元选择性受损的机制。

关键词 神经递质 帕金森病 发病机制

中图分类号 R742

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.034

神经递质是一类存在于神经元突触间的化学物质,其作用是结合突触后膜上的特异性受体产生电学信号以介导兴奋性或抑制性效应。以递质为介质的信号传递是中枢神经系统(central nervous system, CNS)传递的主要方式。其中,中枢神经递质根据分子特性被分为 3 类,分别为单胺类、氨基酸类、多肽类。3 类递质均参与机体的多种病理生理过程。特定病理状态下,神经递质的异常改变会引起 CNS 功能失调,诱发神经系统疾病,比如帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)等^[1,2]。PD 是一种因黑质-纹状体内多巴胺(dopamine, DA)能神经元丢失致神经递质 DA 耗竭的神经退行性病变,该病多发于中老年人群,临床表现以静止性震颤、肌强直、运动迟缓等运动症状为主^[3]。PD 的病因及致病机制受环境、遗传、衰老等多重因素干扰,故而到目前为止,PD 的具体发病机制仍不清楚,但可以肯定的是神经递质网络紊乱是 PD 生化改变的重要特征。越来越多的研究发现,神经递质 DA 的减少并不是 PD 唯一的发病基础,CNS 中的 5-羟色胺、乙酰胆碱、谷氨酸(glutamate, GLU)以及 γ -氨基

丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)同样参与 PD 的发病,且在 PD 的发病过程中发挥着重要作用^[1,2]。因此,本文概述两类神经递质与 PD 的关系以及在 PD 发病过程中发挥的作用,有助于阐明神经递质如何影响 PD 的发病以及 DA 能神经元选择性受损机制。

一、单胺类神经递质

单胺类神经递质包括儿茶酚胺(以 DA 为主)和吲哚胺(以 5-羟色胺为主)两类,主要参与记忆、运动、情感、睡眠等方面。随着机体的衰老,单胺类神经递质会逐步下降致机体产生记忆衰退、运动失调以及睡眠障碍等异常症状。PD 的病理变化主要是以 DA 能神经元缺失为主,以至于单胺类神经递质 DA 的合成率降低,进而导致 DA 以及代谢产物 3,4-二羟苯乙酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC)和高香草酸(homovanillic acid, HVA)降低。也就是说 DA 及其代谢产物的减少是 PD 的主要生化改变^[4]。另有研究发现,DA 以及 DOPAC 和 HVA 的下降与 PD 运动症状的关系更为密切,并且现有阶段研究治疗 PD 药物的指标是以脑内单胺类神经递质的变化作为依据^[5]。单胺类神经递质参与 PD 的发生、发展,下面将概述 DA 以及 DOPAC、HVA 三者与 PD 之间的关系进展。

1. 多巴胺:DA 是大脑分泌最丰富的一种儿茶酚胺类递质,其在 CNS 和外周合成。它是脑功能的物质基础,参与运动、情绪、以及认知动机等活动^[6]。DA 神经元与其他神经元比较自身较为脆弱,并且它会以每 10 年 4% 的速度下降,当神经元下降超过 80%,机体将会出现运动行为障碍^[1]。 α -突触核蛋白(α -synuclein)的聚集是 PD 的另一病理变化,其

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573899、82160929、81660767);甘肃省教育厅青年博士基金资助项目(2021QB-077);敦煌医学与转化教育部重点实验室开放基金项目(DHYX18-08);甘肃省中医药研究中心专项开放课题(zyzx-2020-zx20)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学基础医学院(马利芳、梁建庆、孙雪);730000 兰州,敦煌医学与转化教育部重点实验室(梁建庆);201203 上海中医药大学基础医学院(何建成);730000 兰州大学第二临床医学院临床四班(梁鹏)

通信作者:梁建庆,副教授、副主任医师,医学博士、博士后,硕士生导师,电子信箱:1766424015@qq.com

产生的毒性不良反应会导致 DA 能神经元凋亡,并且两者间存在互相促进关系,且这种关系会加速 DA 能神经元的死亡。此过程虽涉及氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍等多种过程,但 α -synuclein 如何影响 DA 的具体机制尚不清楚^[7]。在 PD 患者黑质内 DA 神经元丢失,神经黑色素(neuromelanin, NM)浓度也随着降低,并且在人脑中切片显示 NM 的 MRI 信号与 NM 的浓度呈线性关系^[8]。这就表明 NM 的 MRI 可看作 NM 浓度的标志,能间接判断出 PD 中 DA 能神经元的损伤程度,并据此做出预防或防治神经元丢失的治疗措施^[8]。此外, NM 还能加速 α -synuclein 过表达细胞的凋亡,并且 Pan 等在过表达 α -synuclein 的 DA 神经母细胞瘤细胞中发现 NM 合成增加,提示着 NM 可能参与了 α -synuclein 诱导的 DA 能神经元损伤^[9,10]。从上述研究中可以看出 NM、 α -synuclein 和 DA 三者间互相作用且相互影响。以 NM、 α -synuclein 为主线,有助于进一步研究 PD 中 DA 能神经元的选择性丢失的具体机制。

2.3.4-二羟苯乙酸:DOPAC 是脑内 DA 在单胺氧化酶催化转变成的主要代谢物,测定 DOPAC 浓度可以间接反映 DA 浓度变化。DA 代谢物 DOPAC 的降低是 PD 的特征,但 DOPAC 是否与 PD 的特异性相关尚不清楚^[4]。研究发现,PD 患者脑脊液中 DOPAC 水平降低^[11]。Goldstein 等^[12]筛选 26 例 PD 风险受试者进行检测儿茶酚水平试验,结果显示低水平的 DOPAC 会加大易患 PD 的风险,且认为 DOPAC 作为中枢性 DA 缺乏的神经化学生物学标志物,低浓度下可在临床前阶段识别 PD。因此,改善 DA 的代谢水平以增加 DOPAC 含量可达到减轻 PD 症状的目的。因此,DOPAC 影响着 DA 的合成代谢进而与 PD 的发病紧密关联。

3. 高香草酸:HVA 是 DA 在单胺氧化酶以及儿茶酚-O-甲基转移酶的作用下转变成的最终代谢产物,HVA/DA 比值可以间接反映 DA 的代谢情况^[6]。先前的研究表明,PD 患者的脑脊液 HVA 水平降低,并且 HVA 的含量与疾病进展相关等^[13]。Lunardi 等^[14]研究发现,以 HVA/DA 比值较高为特征的 DA 代谢增加与晚期 PD 患者运动障碍的发生有关,认为脑脊液中 DA 代谢物 HVA 水平可能是判断 PD 分期的合适指标。针对 HVA 与 PD 之间的相关性文献较少,但是从上述研究仍可以得出在 PD 疾病进展中检测 DA 代谢物 HVA 或 HVA/DA 指标的改变,利用这些指标作为生物学标志物帮助诊断 PD 的发展阶段。

二、脑组织氨基酸类神经递质

氨基酸类神经递质是一种能发挥神经递质作用的氨基酸,主要参与神经退行性病变、脑损伤、学习认知障碍等病理过程。按照递质对突触后神经元的兴奋或抑制效应,氨基酸类递质被分成两种:一种为兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA),包括 GLU 和天门冬氨酸(aspartic acid, ASP);一种为抑制性氨基酸(inhibitory amino acid, IAA),包括甘氨酸(glycine, GLY)和 GABA^[15]。生理情况下,EAA 和 IAA 处于平衡稳定状态,共同参与神经冲动的传导过程;病理情况下,无论是哪一方的递质失调,机体均会出现异常兴奋或抑制现象。EAA 产生的兴奋性毒性会损伤 DA 能神经元参与 PD 的致病过程,并且兴奋性和抑制性氨基酸之间的平衡失调在 PD 的发病机制中起着至关重要的作用。因此,除 EAA 外,IAA 也参与 PD 的发病进程。下面将概述 EAA 和 IAA 在 PD 中所发挥着的作用。

1. 谷氨酸:GLU 是参与细胞合成蛋白质和中间代谢过程的一种必需氨基酸,同时也是 CNS 内的兴奋性神经递质,它所介导的神经传递主要在神经发育、认知、学习及突触可塑性方面发挥作用^[16]。机体正常神经传导所需要的是生理浓度下安全无毒的 GLU,而当 GLU 浓度达到最大阈值后会产生毒性作用,这一毒性过程最先是由约翰·奥尔尼在 1969 年提出,之后被称为兴奋性毒性。有研究表明,DA 能神经元的变性死亡是由于 GLU 的兴奋性毒性造成,其毒性的产生主要受来自神经元和星形胶质细胞上的受体及转运蛋白的影响,这提示着 GLU 受体及转运蛋白参与兴奋性毒性过程,与 PD 的发病关系紧密^[17]。另有研究发现,寡聚的 α -synuclein 一方面能释放过量的星形胶质细胞 GLU,激活神经元突触外 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate acid, NMDA)受体诱导突触损伤;另一方面能直接激活 NMDA 受体诱导损伤。针对 NMDA 受体诱导的突触损伤,Trudler 等^[18]采用 NMDA 受体拮抗剂进行干预发现,突触外 NMDA 受体活性会选择性抑制进而保护突触免受寡聚 α -synuclein 的诱导损伤。上述研究可以看出 α -synuclein 可能会加速 GLU 兴奋性毒性对神经元的损伤危险。此外,有研究发现,兴奋性氨基酸转运体功能失调是众多 PD 患者常见的共性特征,抑制其转运体功能会引起 DA 能神经元死亡诱发 PD 症状^[19]。因此,深入了解 GLU 兴奋性毒性的分子机制,可为理解 PD 的发病机制提供更多

的信息。

2. 天门冬氨酸: ASP 是一种由 GLU 经转氨基作用转化而成的兴奋性递质, 参与脑神经代谢、记忆、情绪等方面^[20]。先前的研究发现, ASP 可与 GLU 共同参与兴奋性毒性过程, 这是由于 ASP 是 NMDA 受体的天然配体, 可激活 NMDA 受体产生兴奋性效应, 进而参与兴奋性毒性过程以损伤 DA 能神经元^[17,21]。虽说 ASP 在 PD 中发挥着作用不如 GLU, 但它所在 PD 中担任的角色同样是至关重要的。此外, 袁永胜观察早期 PD 血浆神经递质水平变化发现 ASP 水平显著降低, 与统一评分量表 (UPDRS) 部分评分呈负相关, 并认为 ASP 的异常可能与 PD 的非运动症状有关^[21]。因此, 恢复 ASP 水平可降低兴奋性毒性来改善 PD 的异常行为。

3. 甘氨酸: GLY 是一种可对突触后神经元产生抑制性效应的神经递质, 在抗炎、免疫调节以及细胞保护方面发挥着重要作用。高浓度的 GLY 具有神经保护作用。Egger 等^[22]研究发现, GLY 能减少脂多糖/干扰素- γ 诱导的细胞凋亡, 增加活细胞比例, 并抑制小胶质细胞活化引起的炎症反应, 与 PD 密切相关。GLY 除对突触后神经元产生抑制性效应, 还可能与 GLU 共同参与兴奋性毒性过程, 这是由于 NMDA 受体的离子化激活需要激动剂 GLU 和辅激动剂 GLY 共同协作完成^[23]。因此, GLY 在 PD 的发病过程可能充当着两种角色, 一种作为抑制性递质, 参与神经细胞的保护; 一种作为 GLU 的协同激动剂, 参与 GLU 的兴奋性毒性过程。总之, 无论哪种情况, GLY 与 PD 之间均存在着密不可分的关联性。

4. γ -氨基丁酸: GABA 是由 GLU 脱羧形成的代谢产物, 主要分布在大脑基底节、海马以及小脑等, 尤其在纹状体内含量最为密集^[24]。GABA 作为抑制性递质, 其作用主要是维持兴奋性 GLU 与抑制性 GABA 之间的平衡稳定^[25]。当 DA 耗竭时, 基底神经节中直接通路和间接通路发生失衡, 导致间接通路活性的释放, 最终引起丘脑 GABA 浓度升高和运动皮质缺乏促进作用。有研究发现, 基底神经节内 GABA 水平的升高与 PD 步态障碍的程度相关^[26]。此外, van Nuland 等^[27]研究发现, 初级运动皮质中的 GABA 浓度与疾病严重程度呈负相关, 并认为 GABA 不依赖 DA 能神经, 调节 PD 的病理生理过程。另外, 小胶质细胞的激活可诱发神经炎症, 加重 DA 能神经元死亡, 此过程受 GABA 能神经传递的负调节^[28]。因此, 增加 GABA 含量可抑制小胶质细胞的激活进而抑制

神经炎症的发生。Liu 等^[29]研究发现, GABA 转运蛋白-1 抑制剂可通过增强 GABA 能神经元的传递来阻断小胶质细胞的激活, 进而 PD 模型中发挥着神经保护作用。综上, 纠正基底神经内 GABA 水平, 可改善神经递质网络紊乱达到减轻 PD 症状的目的。

三、展望

PD 是一种与基底节神经递质网络紊乱有关的神经营养性疾病, 黑质纹状体内 DA 耗竭是 PD 的发病基础。目前 PD 的发病机制尚不清晰, 但可以确定的是神经递质参与 PD 的全过程, 以神经递质为代表的 DA 替代策略仍是现今治疗 PD 的最有效的治疗手段, 然而 DA 替代手段并不能阻止 PD 的发展, 甚至长期服用会加重病情。因此, 从新角度出发去探寻 PD 的治疗方法具有现实意义。现研究已表明, 单胺类神经递质、氨基酸类神经递质参与 PD 的全过程, 且针对性恢复神经递质水平以有效纠正基底节递质紊乱被认为有利于 PD 的治疗^[1]。PD 的发病是由于多种神经递质参与影响的, 以神经递质为靶点的治疗途径将成为预防和减缓神经退行性病变的新方向。现今关于以神经递质受体和转运蛋白为主线的抗 PD 药物在动物实验中已取得了不错的成绩, 但倘若应用于临床, 仍需进一步探索神经递质如何影响 PD 的进程以及分子机制。相信不久的将来, 神经递质与 PD 的研究将打破现今抗 PD 药物存在的局限性。

参考文献

- 1 Jamwal S, Kumar P. Insight into the emerging role of striatal neurotransmitters in the pathophysiology of Parkinson's disease and Huntington's disease: a review[J]. *Curr Neurol - pharmacol*, 2019, 17(2): 165-175
- 2 孙正海, 朱家进, 孟静文, 等. 阿尔茨海默病患者脑神经递质变化及分布特点研究[J]. *中国医学创新*, 2017, 14(14): 9-12
- 3 李运恒, 李燕梅. 地黄饮子治疗帕金森病的研究进展及机制探讨[J]. *光明中医*, 2019, 34(19): 2941-2943
- 4 Goldstein DS, Holmes C, Sullivan P, et al. Elevated cerebrospinal fluid ratios of cysteinyl-dopamine/3, 4-dihydroxyphenylacetic acid in parkinsonian synucleinopathies[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 31(12): 79-86
- 5 邹瑜驰, 陈珺, 黄文婷, 等. 姜黄素类似物 L6H3 对帕金森病大鼠脑部位纹状体中单胺类神经递质代谢物的影响[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(9): 625-629
- 6 Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 31-59
- 7 赵晋英, 李艳, 李艳伟. 帕金森病黑质多巴胺神经元易损伤性的内在因素[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(1):

42 – 48

- 8 Monzani E, Nicolis S, Dell'Acqua S, *et al.* Dopamine, oxidative stress and protein – quinone modifications in parkinson's and other neurodegenerative diseases[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(20): 6512 – 6527
- 9 Li J, Yang J, Zhao P, *et al.* Neuromelanin enhances the toxicity of α – synucleinuclein in SK – N – SH cells[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2012, 119(6): 685 – 691
- 10 Pan T, Zhu J, Hwu WJ, *et al.* The role of alpha – synuclein in melanin synthesis in melanoma and dopaminergic neuronal cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45183
- 11 Andersen AD, Blaabjerg M, Binzer M, *et al.* Cerebrospinal fluid levels of catecholamines and its metabolites in Parkinson's disease; effect of l – DOPA treatment and changes in levodopa – induced dyskinesia[J]. *J Neurochem*, 2017, 141(4): 614 – 625
- 12 Goldstein DS, Holmes C, Lopez GJ, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers of central dopamine deficiency predict Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 50(5): 108 – 112
- 13 Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, *et al.* Homovanillic acid and 5 – hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: an autopsy – confirmed study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171524
- 14 Lunardi G, Galati S, Tropepi D, *et al.* Correlation between changes in CSF dopamine turn – over and development of dyskinesia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(5): 383 – 389
- 15 张晨光, 何建成. 阴虚动风证帕金森病 LID 大鼠氨基酸变化的动态研究及复方地黄方的干预作用[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(4): 501 – 506
- 16 Parkin GM, Udawela M, Gibbons A, *et al.* Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders[J]. *World J Psychiatry*, 2018, 8(2): 51 – 63
- 17 Wang J, Wang F, Mai D, *et al.* Molecular mechanisms of glutamate toxicity in parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14(11): 585584 – 585596
- 18 Trudler D, Sanz – Blasco S, Eisele YS, *et al.* α – synucleinuclein oligomers induce glutamate release from astrocytes and excessive extrasynaptic NMDAR activity in neurons, thus contributing to synapse loss[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(10): 2264 – 2273
- 19 Assous M, Had – Aissouni L, Gubellini P, *et al.* Progressive parkinsonism by acute dysfunction of excitatory amino acid transporters in the rat substantia nigra[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 65(5): 69 – 81
- 20 漆明. 氨基酸类神经递质与智力及癫痫的关系[J]. *医学信息*, 2019, 32(20): 33 – 36
- 21 袁永胜, 佟晴, 徐勤荣, 等. 早期帕金森病患者血浆 Glu、天冬氨酸和 GABA 水平的改变及其诊断价值的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(6): 601 – 605
- 22 Egger F, Jakab M, Fuchs J, *et al.* Effect of glycine on BV – 2 microglial cells treated with interferon – γ and lipopolysaccharide[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 804 – 819
- 23 Hu R, Chen J, Lujan B, *et al.* Glycine triggers a non – ionotropic activity of GluN2A – containing NMDA receptors to confer neuroprotection[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 34459 – 34471
- 24 Boccalaro IL, Schwerdel C, Cristiá – Lara L, *et al.* Dopamine depletion induces neuron – specific alterations of GABAergic transmission in the mouse striatum[J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(5): 3353 – 3374
- 25 Siucinska E. Γ – Aminobutyric acid in adult brain: an update[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376(12): 112224 – 112247
- 26 O'Gorman Tuura RL, Baumann CR, Baumann – Vogel H. Beyond dopamine; GABA, glutamate, and the axial symptoms of parkinson disease[J]. *Front Neurol*, 2018, 9(9): 806 – 815
- 27 van Nuland AJM, den Ouden HEM, Zach H, *et al.* GABAergic changes in the thalamocortical circuit in Parkinson's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(4): 1017 – 1029
- 28 Zafar S, Jabeen I. Structure, function and modulation of γ – aminobutyric acid transporters – r1 (gat1) in neurological disorders: a pharmacoinformatic prospective[J]. *Front Chem*, 2018, 6(9): 397 – 416
- 29 Liu J, Huang D, Xu J, *et al.* Tiagabine protects dopaminergic neurons against neurotoxins by inhibiting microglial activation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(10): 15720 – 15733

(收稿日期: 2021 – 04 – 14)

(修回日期: 2021 – 04 – 20)

(上接第 139 页)

- 29 Bookman MA, Darcy KM, Clarke – Pearson D, *et al.* Evaluation of monoclonal humanized anti – HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 283 – 290
- 30 Kristeleit RS, Shapira – Frommer R, Oaknin A, *et al.* Clinical activity of the poly(ADP – ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high – grade ovarian carcinoma (HGOC) and a BRCA mutation (BRCAmut): analysis of pooled data from study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Supl. 6): vi296
- 31 Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, *et al.* Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum – resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1247 – 1258
- 32 Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti – malarial drug artesunate[J]. *Mole Carcinogene*, 2017, 56(1): 75 – 93

(收稿日期: 2020 – 09 – 06)

(修回日期: 2020 – 09 – 07)