

S100B 蛋白与帕金森病相关性的研究进展

任炜霞 刘毅 武前福 王雨青

摘要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的进行性神经退行性疾病,其病因尚不完全明确,目前已知年龄和基因是 PD 的主要危险因素。该疾病的主要特征是黑质纹状体中多巴胺能神经元的严重丧失以及病理性产物 α -突触核蛋白的异常聚集。有研究显示,S100B 水平与年龄呈正相关,并且已在 PD 患者体内检测到了 S100B 浓度的增加,这表明 S100B 蛋白可能参与 PD 的发病过程,为 PD 的机制探索提供了一条新的可研究途径,也为 PD 的诊断和治疗开辟了新的道路。

关键词 帕金森病 S100B 机制 生物学标志物 活性因子

中图分类号 R741.02

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.006

帕金森病(Parkinson's disease, PD)作为第二大神经退行性疾病,其确切发病机制仍不清楚,迄今为止,已发掘的可作为诊断的生物学标志物亦有限,其中反映疾病严重程度及预后的生物学标志物更为缺乏。S100B 蛋白是一种高度保守的蛋白质,是 S100 钙结合蛋白家族的重要成员,其具有细胞内和细胞外活性,功能广泛。研究表明,S100B 与 PD 具有相关性,本文首先介绍该蛋白的基本生物学特征以助了解其结构和功能,并提供关于 S100B 蛋白在 PD 发病机制中的新进展,旨在为该疾病提供可能的临床靶向。

一、S100B 蛋白的基本生物学特征

S100B 蛋白属于具有 25 个成员(如钙调蛋白/小白蛋白/肌钙蛋白 C)的诱变家族 S100 家族,因其中性 pH 值的 100% 饱和硫酸铵溶液中的溶解度而得名。该家族中的蛋白质在多种细胞功能中发挥作用,包括酶调节、磷酸化和细胞骨架动力学,并且还参与多种癌症、炎症反应以及神经系统疾病密切相关。与普遍存在的钙结合蛋白、钙调蛋白不同,S100 蛋白家族成员的表达模式似乎是细胞特异性的,个体表达水平取决于所处的环境因素^[1]。该家族的第 1 个成员是两种蛋白 S100A1 和 S100B 的未分级混合物^[2]。其中 S100B 蛋白是一种 21kDa 的酸性蛋白质,其蛋白基因包含 13 个成员,在染色体 1q21 上以簇的形式存在。在结构上,S100B 蛋白由 2 个参与细胞骨架形成

和细胞增殖的 α 螺旋-环-螺旋钙结合蛋白组成,是同型二聚体,每个亚基包含两个 EF-手钙结合结构域,由中央铰链区连接^[3,4]。同时,每个亚基又包含 4 个螺旋(螺旋 1, E2-R20;螺旋 2, K29-N38;螺旋 3, Q50-D61;螺旋 4, F70-A83)和 1 个反平行 β 折叠(链 1, K26-K28;链 2, E67-D69)。这些螺旋和薄片共同形成正常和伪 EF 手^[5]。该蛋白是哺乳动物的重要下属单位,主要位于中枢神经胶质细胞(星形胶质细胞为主)和周围神经系统中,但也存在于黑素细胞、软骨细胞和脂肪细胞中。在细胞内,S100B 蛋白可以以 Ca^{2+} 敏感方式与 20 多种不同的蛋白质相互作用,并参与钙稳态、能量代谢、细胞增殖、流动性和细胞骨架调节等^[6]。同时,它也可以在细胞应激条件下从受损或激活的细胞中释放出来,被认为是脑损伤的重要标志物,并通过与高级糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)的相互作用充当损伤相关分子模式(damage-related molecular patterns, DAMP)蛋白^[7],详见图 1。



图 1 S100B 蛋白结构图

二、S100B 蛋白与 PD

基于已有研究可知 S100B 蛋白与 PD 存在密切联系,其主要通过作为神经损伤的活性因子参与 PD

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会中医药科研项目(2018LP029);上海市临床重点专科建设项目(中医专业)(201913502N)

作者单位:201203 上海中医药大学(任炜霞);200071 上海中医药大学附属市中医院(刘毅、武前福、王雨青)

通信作者:刘毅,电子邮箱:Liuy60117@163.com

的发病,且该蛋白与PD的病情分级呈正相关。此外,在脑脊液及外周血中的高度表达,为S100B蛋白成为PD生物学标志物提供了重要依据。由于该蛋白主要存在于星形胶质细胞中,因此对星形胶质细胞中S100B蛋白的观察与探索或可成为PD研究的一个重要切入点。

1. S100B蛋白作为神经损伤的活性因子:研究表明,S100B蛋白在低浓度(nmol)下具有神经营养作用,这被认为是生理性的;相比之下,高浓度(μmol)的S100B显示出毒性或促炎作用^[8]。低浓度S100B浓度产生少量信号氧自由基,可导致抗凋亡因子Bcl-2的激活;而高浓度的S100B可持续激活RAGE以产生更多的氧自由基,这可能诱导线粒体功能障碍和细胞凋亡^[9]。

RAGE是一种普遍存在的跨膜免疫球蛋白样受体,存在于神经元和小胶质细胞上,可与多种细胞外配体和细胞内效应物结合,启动复杂的细胞内信号级联反应,这也可能与一系列病理状况有关,包括对神经损伤的神经炎症反应^[10,11]。同时,RAGE也是一种45kDa细胞表面多配体受体,并参与促炎反应,其发挥促炎作用主要通过激活核因子- κB ,也包括白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)等的表达。在目前的研究中,S100B的基因消融不仅降低了RAGE的水平,还降低了TNF- α 的水平,而促炎性细胞因子TNF- α 水平的增加被视为对细胞死亡的反应,是炎症级联反应的重要环节^[12,13]。另外,Viana等^[14]使用基于神经毒素的PD啮齿动物模型,通过向C57BL/6小鼠施用1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,MPTP),并在MPTP处理6h后处死动物以评估S100B/RAGE含量。结果提示,在小鼠中MPTP诱导的PD的初步阶段,RAGE抑制亚型增加。这种推定的细胞保护性S100B/RAGE与促进大脑多巴胺能去神经支配的炎症和促氧化环境相对应。该研究证明星形胶质细胞在RAGE抑制变异增加的情况下显示出更高的S100B密度,但没有明显的肥大迹象或NF- κB 激活(RAGE的典型效应物),为未来研究星形胶质细胞RAGE在大脑多巴胺能神经保护策略中的相关性奠定了基础。

当然,除了S100B,AGEs、高迁移率组框1(high mobility group box 1,HMGB1)、淀粉样原纤维和其他S100蛋白被证明也可以与RAGE相互作用^[15]。另外,高细胞外 Ca^{2+} 水平与S100B多聚体的形成增加

有关,这会诱导RAGE寡聚体的稳定化或RAGE二聚化,是RAGE介导的信号转导中的一个重要过程。除此之外,S100B/RAGE之间的相互作用还可激活三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate,GTP)酶,包括Ras、Rac1和Cdc42,导致转录因子NF- κB 和激活蛋白1(activator protein 1,AP-1)的激活。另有报道显示,S100B激活RAGE可通过Ras/Rac1-Cdc42/NF- κB 、Ras/MEK/细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)/NF- κB 来诱导小胶质细胞活化和迁移、Ras/Rac1-Cdc42/c-Jun NH2末端蛋白激酶(JNK)/AP-1和Src/Ras/PI₃K/RhoA/ROCK通路来实现^[16]。

诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)和环氧合酶2(cyclooxygenase-2,COX-2)是神经炎症和氧化应激的重要标志物。有研究者提出,用S100B处理星形胶质细胞培养物会导致iNOS活化和一氧化氮(nitric oxide,NO)产生,而响应S100B产生的NO可诱导星形胶质细胞发生凋亡性细胞死亡。且有研究显示,NO介导的兴奋性毒性、炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、DNA损伤和蛋白质的S-亚硝基化等也可最终导致神经元的死亡^[17]。COX-2活化已被证明与PD的神经退行性变有关,其活化导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)种类的增加和促炎性细胞因子如TNF- α 以及多种白细胞介素的释放。也有报道称S100B可通过Cdc42/Rac1-JNK和Ras-Rac1-核因子- κB 途径上调小胶质细胞中COX-2的表达从而发挥炎症因子作用,而这需要它与RAGE结合^[18]。

2. S100B蛋白与PD病情分级:长期以来,没有一致的证据表明疾病严重程度与脑脊液或血清中S100B浓度之间存在相关性。因此,S100B在监测疾病进展方面的作用被认为是有限的^[19]。但是后来的研究发现,PD患者的S100B水平降低,而S100B水平降低的个体可能更容易出现神经系统问题。这一发现表明,S100B可能在PD发展机制或疾病评估中发挥潜在的作用^[20]。

Papuc'等^[21]在58例PD患者和28例健康对照受试者中测量了脑脊液S100B蛋白水平以了解其是否可能对PD的诊断有帮助,以及确定是否与疾病严重程度相关。实验结果显示,与健康对照组比较,PD受试者的脑脊液S100B显著增加($P=0.007$),且脑脊液S100B水平与疾病严重程度(Hoehn-Yahr分期和UPDRS第Ⅲ部分)呈显著正相关($P<0.05$)。该结果在一定程度上对研究者的猜想做出了肯定答复。

在此之前,李雪莲等^[22]也曾在此方面做过探索,他们将35例PD患者和35例健康者纳入研究,对PD患者组进行病史登记及详细查体,并评估了Hoehn-Yahr分期和日常生活活动能力量表(activity of daily life, ADL)。实验结果表明,PD患者组血清S100B水平显著高于对照组($P < 0.001$),并且PD患者血S100B水平与Hoehn-Yahr分期之间呈正相关($P < 0.001$)。由此显示,血清S100B水平与PD患者Hoehn-Yahr分期及日常生活活动能力均具有一定相关性,可作为反映疾病严重程度的一项指标。

目前PD的诊断主要依赖于病史的采集、量表的评估以及查体,而这些均具有一定的主观性,难以对病情和疾病分级做出客观准确的判定。因此,寻找与PD相关的客观因子作为诊断标准及疾病严重程度的判断依据对于PD的精准施治有着重要意义,是今后研究的一个重要的可选择方向。

3. S100B蛋白作为PD的生物学标志物:生物学标志物是一种用于衡量疾病发生或严重程度的指标,可作为确定生物体是否发生或存在某种特定疾病的依据,其可以是特定细胞、分子或基因、基因产物,也可以是激素或酶等。生物学标志物有助于疾病的预防、早期诊断、药物靶标识别以及药物反应观察等。目前尚未探索出PD诊断的“金标准”。越来越多的证据表明,S100B具有作为PD生物学标志物的潜力。

在起初的探索中,一个直观的体现是研究者在PD患者的血液中检测到针对S100B蛋白的抗体效价增加,但在对照组中没有检测到^[23]。另一项研究检测到PD患者以及MPTP处理小鼠(PD模型)的黑质致密部的腹侧中脑中S100B水平均有升高,且在同一区域也观察到S100B信使RNA水平升高,这表明S100B表达增加可能会促进PD的发病;这些变化在用MPTP处理后立即发生,表明S100B上调可能是激活参与PD发病机制的其他下游分子的触发因素^[24]。此外,tau、磷酸化tau(phosphorylation-tau, p-tau)和 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)肽的改变已成为公认的阿尔茨海默病的生物学标志物,有研究证实,PD患者的总tau或p-tau水平也明显升高,A β 42降低。而S100B水平的升高会导致tau的过度磷酸化^[25]。Maarouf等^[26]通过深入研究发现,S100B与p-tau 181呈显著正相关趋势。另有报道进一步称p-tau/tau具有区分路易体痴呆(Lewy body dementia, DLB)与帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)的重要价值^[27]。

众所周知,衰老是PD发病的关键性危险因素之一,有趣的是,Maarouf等^[28]在研究中发现S100B水平随着年龄的增长而持续显著升高,这为S100B成为PD发病的危险因子提供了重要依据,Fardell等^[29]进一步发现,rs9722(被证明与S100B浓度有关)的T等位基因在早发性PD患者中比晚发性PD患者中更常见,并证明其可能是通过激活炎症过程或增加细胞内钙的浓度来调节发病年龄的。验尸研究也表明,由S100B mRNA和S100B组成的S100B阳性细胞和组织数量随着年龄的增长而增加^[20]。此外,Batassini等^[30]通过大鼠纹状体内注射6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导PD模型,并在注射后第1、7、21天使用多巴胺能途径中哌醋甲酯和酪氨酸羟化酶诱导的旋转行为进行评估及S100B蛋白测定。这也是PD 6-OHDA模型中脑脊液S100B的首次测量。

有研究观察到在第1天和第7天患者脑脊液中S100B有所增加,推测这种初始变化显然与机械损伤有关。同时,星形胶质细胞培养物中S100B的分泌增加证实了6-OHDA胶质细胞毒性。该研究强化了神经胶质细胞变化先于PD神经元损伤的观点。另有研究报道显示,S100B蛋白也存在着性别差异,Hajduková等^[9]对601例PD患者进行大样本研究,发现在性别方面,女性脑脊液中的S100B浓度高于男性。目前已知星形胶质细胞和星形胶质细胞相关蛋白在维持正常脑功能方面发挥着重要作用,Zhu等^[31]为了探索星形胶质细胞在多巴胺耗尽的纹状体中的作用机制,通过将10 μ l 6-OHDA注入大鼠右前脑内侧束建立了PD大鼠模型。实验结果表明,正常纹状体中也含有S100B表达,其免疫反应细胞均匀,呈圆形,突起稀疏而薄。而6-OHDA诱导的多巴胺剥夺显著增强了S100B免疫组化阳性反应。这一研究可说明星形胶质细胞的形态变化和星形胶质细胞相关蛋白S100B表达水平的变化参与了纹状体多巴胺耗竭的病理过程。

在另一项类似研究中,Morales等^[32]在非去神经纹状体的星形胶质细胞内发现了S100B,而去神经纹状体的反应性星形胶质细胞体中显示出S100B的免疫反应性增加。另外,Gil-Martínez等^[33]在PD患者纹状体中进行了星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和S100B的免疫荧光标记。这两种标志物的双重免疫标记揭示了星形胶质细胞的不同分布,这主要取决于蛋白质亚

细胞定位。一种星形胶质细胞的特征是仅在细胞核中存在 S100B, 而且其主要存在于 No - MPTP、MPTP + N - 乙酰半胱氨酸 (N - acetylcysteine, NAC) 和 MPTP + 法舒地尔 (HA - 1077, 一种抗炎组合) 中。在 MPTP 和 MPTP + NAC + HA - 1077 中, S100B 的表达在细胞核和核周细胞质中与 GFAP 共定位。结合以上数据, 初步说明 GFAP + S100B 共定位可能在老年小鼠 MPTP 中毒后的多巴胺能神经元死亡中起重要作用。然后在使用双重免疫标记的观察结果定义了不同 GFAP 和 S100B 表达谱的基础上, 提出了两种可能的免疫荧光分析情况, 其中之一是观察星形胶质细胞亚群的可能性, 这些亚群由 GFAP 和 S100B 的不同共定位谱证明; 另一方面他们认为不同的共定位配置根据损伤的严重程度而变化。对于两种分析结果, 他们更倾向于后者。

本研究在确定星形胶质细胞的激活状态以及因此在确定病理条件下的严重程度方面可能具有一定的价值, 也让 S100B 与 PD 的相关性进一步明晰化^[34]。S100B 蛋白被证明还可以控制少突胶质细胞的成熟过程, Smajic' 等^[35] 在 PD 患者脑中观察到 S100B 少突胶质细胞特异性上调, 这可能是小胶质细胞和星形胶质细胞释放细胞因子的结果, 进一步暗示神经胶质细胞在 PD 神经炎症和神经退行性变过程中的作用。

三、展 望

PD 主要是由于多巴胺能神经元的退化和死亡导致其发病的, 这种神经元变性的起源或中心原因尚不明确, 可能涉及多种分子和细胞级联事件, 包括炎症反应、氧化应激、异常蛋白质的聚集、兴奋性毒性、促凋亡机制和线粒体功能障碍等。不少研究已证实, S100B 作为一种神经损伤的活性因子参与了 PD 的发病, 其作用机制主要体现在诱导线粒体功能障碍、诱导细胞凋亡、神经炎症反应、促氧化等方面。另外, 大量研究也表明, S100B 与 PD 之间密切相关, 其作为 PD 生物学标志物的潜力也逐渐明确化。先是从 PD 患者脑脊液及血液发现了 S100B 或 S100B 抗体初步证明了两者的相关性, 到后来观察到 S100B 的上调可能激活其他分子/因子 (如 tau、p - tau 分子) 或通路 (如 Src/Ras/PI₃K/RhoA/ROCK 通路) 影响 PD 的发病; 其次又有研究显示 S100B 具有作为 PD 病情分级依据的潜力, 为 PD 的客观分级诊断提供了重要理论; 另外, 多项研究发现 S100B 还具有一定的年龄差异性, 这进一步论证了 PD 的年龄相关性。

但是目前还不能确定 S100B 参与 PD 发病的特定作用机制。虽有研究证明其可作为 PD 病情分级的指标, 但由于目前研究数量有限, 因此也无法形成定论, 尚需进一步探索。从已有报道来看, 在基因层面探讨该蛋白的研究较少, 刘嘉琳等^[36] 建立了脑组织特异表达 hS100B 转基因小鼠, 或可为研究该基因在 PD 中的作用提供工具, 而今后的基因研究也将成为 S100B 研究的一个重要方向。

参考文献

- 1 Cristóvão JS, Romão MA, Gallardo R, *et al.* Targeting S100B with peptides encoding intrinsic aggregation - prone sequence segments [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 440
- 2 Cancemi P, Di Cara G, Albanese NN, *et al.* Large - scale proteomic identification of S100 proteins in breast cancer tissues [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 476
- 3 Grzybowska E. Calcium - binding proteins with disordered structure and their role in secretion, storage, and cellular signaling [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(2): 42
- 4 Permyakov SE, Denesyuk AI, Denessiouk KA, *et al.* Monomeric state of S100P protein: experimental and molecular dynamics study [J]. *Cell Calcium*, 2019, 80: 152 - 159
- 5 Denessiouk K, Permyakov S, Denesyuk A, *et al.* Two structural motifs within canonical EF - hand calcium - binding domains identify five different classes of calcium buffers and sensors [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109287
- 6 Zhu L, Okano S, Takahara M, *et al.* Expression of S100 protein family members in normal skin and sweat gland tumors [J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 70(3): 211 - 219
- 7 Angelopoulou E, Paudel YN, Piperi C. miR - 124 and Parkinson's disease: a biomarker with therapeutic potential [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104515
- 8 Gazzolo D, Michetti F. Perinatal S100B protein assessment in human unconventional biological fluids: a minireview and new perspectives [J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2010, 2010: 703563
- 9 Hajduková L, Sobek O, Prchalová D, *et al.* Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid - a normative study [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 379071
- 10 Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, *et al.* Targeting the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE): a medicinal chemistry perspective [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(17): 7213 - 7232
- 11 Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, *et al.* The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury [J]. *J Neurochem*, 2019, 148(2): 168 - 187
- 12 Villarreal A, Aviles Reyes RX, Angelo MF, *et al.* S100B alters neuronal survival and dendrite extension via RAGE - mediated NF - κ B signaling [J]. *J Neurochem*, 2011, 117(2): 321 - 332
- 13 Niranjana R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 28 - 38

- 14 Viana SD, Valero J, Rodrigues - Santos P, *et al.* Regulation of striatal astrocytic receptor for advanced glycation end - products variants in an early stage of experimental Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2016, 138(4) : 598 - 609
- 15 Angelopoulou E, Paudel YN, Piperi C. miR - 124 and Parkinson's disease: a biomarker with therapeutic potential[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104515
- 16 Bianchi R, Kastrisianaki E, Giambanco I, *et al.* S100B protein stimulates microglia migration via RAGE - dependent up - regulation of chemokine expression and release[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(9) : 7214 - 7226
- 17 Sun L, Shen R, Agnihotri SK, *et al.* Lack of PINK1 alters glia innate immune responses and enhances inflammation - induced, nitric oxide - mediated neuron death[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1) : 383
- 18 Bianchi R, Giambanco I, Donato R. S100B/RAGE - dependent activation of microglia via NF - kappaB and AP - 1 co - regulation of COX - 2 expression by S100B, IL - 1beta and TNF - alpha[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(4) : 665 - 677
- 19 Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, *et al.* S100B protein in neurodegenerative disorders[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(3) : 409 - 424
- 20 Urvashi L, Shamsher S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2021, 19(2) : 265 - 277
- 21 Papuc' E, Rejdak K. Increased cerebrospinal fluid S100B and NSE reflect neuronal and glial damage in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 156
- 22 李雪莲, 朱飞奇, 陈俊斌, 等. S100B 蛋白与帕金森病情分级的相关性研究[J]. *海南医学*, 2014, 25(8) : 1099 - 1101
- 23 Wilhelm KR, Yanamandra K, Gruden MA, *et al.* Immune reactivity towards insulin, its amyloid and protein S100B in blood sera of Parkinson's disease patients[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(3) : 327 - 334
- 24 Sathe K, Maetzler W, Lang JD, *et al.* S100B is increased in Parkinson's disease and ablation protects against MPTP - induced toxicity through the RAGE and TNF - alpha pathway[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 11) : 3336 - 3347
- 25 Christl J, Verhülsdonk S, Pessanha F, *et al.* Association of cerebrospinal fluid S100B protein with core biomarkers and cognitive deficits in prodromal and mild Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4) : 1119 - 1127
- 26 Maarouf CL, Beach TG, Adler CH, *et al.* Quantitative appraisal of ventricular cerebrospinal fluid biomarkers in neuropathologically diagnosed Parkinson's disease cases lacking Alzheimer's disease pathology [J]. *Biomark Insights*, 2013, 8: 19 - 28
- 27 Gmitterová K, Gawinecka J, Llorens F, *et al.* Cerebrospinal fluid markers analysis in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270(4) : 461 - 470
- 28 Maarouf CL, Kokjohn TA, Walker DG, *et al.* Biochemical assessment of precuneus and posterior cingulate gyrus in the context of brain aging and Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8) : e105784
- 29 Fardell C, Zettergren A, Ran C, *et al.* S100B polymorphisms are associated with age of onset of Parkinson's disease[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1) : 42
- 30 Batassini C, Broetto N, Tortorelli LS, *et al.* Striatal injury with 6 - OHDA transiently increases cerebrospinal GFAP and S100B [J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 387028
- 31 Zhu YF, Wang WP, Zheng XF, *et al.* Characteristic response of striatal astrocytes to dopamine depletion[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(4) : 724 - 730
- 32 Morales I, Sanchez A, Rodriguez - Sabate C, *et al.* The astrocytic response to the dopaminergic denervation of the striatum[J]. *J Neurochem*, 2016, 139(1) : 81 - 95
- 33 Gil - Martínez AL, Cuenca L, Estrada C, *et al.* Unexpected exacerbation of neuroinflammatory response after a combined therapy in old Parkinsonian mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 451
- 34 Gil - Martínez AL, Cuenca L, Sánchez C, *et al.* Effect of NAC treatment and physical activity on neuroinflammation in subchronic Parkinsonism; is physical activity essential? [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1) : 328
- 35 Smajić S, Prada - Medina CA, Landoulsi Z, *et al.* Single - cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson - specific neuronal state[J]. *Brain*, 2022, 145(3) : 964 - 978
- 36 刘嘉琳, 郑芳, 龙彦, 等. 脑组织特异表达 hS100B 转基因小鼠帕金森样运动协调能力改变的初步分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(2) : 240 - 246

(收稿日期: 2022 - 04 - 08)

(修回日期: 2022 - 04 - 16)

(上接第 21 页)

- 22 Sochocka M, Donskow - Łysoniewska K, Diniz BS, *et al.* The gut microbiome alterations and inflammation - driven pathogenesis of Alzheimer's disease - a critical review[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3) : 1841 - 1851
- 23 Liu S, Gao J, Zhu M, *et al.* Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12) : 5026 - 5043
- 24 张竞男, 苑红, 马春丽, 等. 黄芪多糖通过调节肠道菌群抑制高脂饮食小鼠肠道炎症反应[J]. *食品与生物技术学报*, 2022, 41(4) : 19 - 24
- 25 Sanborn V, Azcarate - Peril MA, Updegraff J, *et al.* Randomized clinical trial examining the impact of lactobacillus rhamnosus GG probiotic supplementation on cognitive functioning in middle - aged and older adults[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2765 - 2777
- 26 Wang X, Sun G, Feng T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids - shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29(10) : 787 - 803

(收稿日期: 2022 - 05 - 12)

(修回日期: 2022 - 05 - 20)