

# 帕金森病黑质多巴胺神经元易损伤性的内在因素

赵晋英<sup>1)</sup>, 李艳<sup>2)</sup>, 李艳伟<sup>2)</sup>\*

(邵阳学院<sup>1)</sup>分子生物学诊断重点实验室;

<sup>2)</sup>基础医学院人体解剖与组织胚胎学教研室, 湖南 邵阳 422000)

**摘要** 帕金森病(Parkinson's disease, PD)主要症状是由中脑黑质致密部(substantia nigra compact, SNc)的多巴胺(dopamine, DA)神经元死亡引起。帕金森病发病过程中, 路易小体病理(Lewy pathology, LP)和线粒体功能障碍最为突出, 但SNc多巴胺神经元为什么特别易遭受这两种病理损害尚不清楚。研究表明, 与脑内其他神经元相比, SNc多巴胺神经元具有特殊的解剖形态、生理和生化表型。SNc多巴胺神经元具有高分支无髓鞘轴突和众多的突触终端, 突触末梢物质和能量代谢的高要求需要大量的线粒体, 巨大突触终端增加了突触蛋白质的表达、转运和降解的负担。SNc多巴胺神经元具有独特的自主起搏电活动和缓慢钙振荡特性, Cav1.3钙通道活动及后续的级联反应增加了SNc多巴胺神经元线粒体负担, 增加了基础氧化应激、线粒体损伤和自噬, 降低了处理错误折叠蛋白质的能力。SNc多巴胺神经元特有的神经递质——多巴胺易被氧化成为反应性醌, 具有潜在毒性, 可破坏葡萄糖脑苷脂酶导致其活性降低, 引起线粒体氧化应激和溶酶体功能障碍。总之, SNc多巴胺神经元具有的这些内在因素综合起来, 可能导致了其对线粒体功能障碍和路易小体病理损伤的易感性, 并且SNc多巴胺神经元所处的神经网络障碍也促使了帕金森病的进展。认识到这些特征会对研究帕金森病相关病理学机制和阻止疾病进展创造新的机会。

**关键词** 帕金森病; 黑质; 多巴胺; 线粒体; 路易小体; 自主起搏电位; 钙  
**中图分类号** R741.02

## Inherent Factors of Dopaminergic Neurons Vulnerability in the Substantia Nigra of Parkinson's Disease

ZHAO Jin-Ying<sup>1)</sup>, LI Yan<sup>2)</sup>, LI Yan-Wei<sup>2)</sup>\*

(<sup>1)</sup> Diagnostic Molecular Biology Laboratory; <sup>2)</sup> Department of Human Anatomy and Histology and Embryology, Basic Medical College, Shaoyang University, Shaoyang 422000, Hunan, China)

**Abstract** The main symptoms of Parkinson's disease (PD) result from dopamine (DA) neuron loss in the substantia nigra compact (SNc) of the midbrain. In the pathogenesis of PD, two pathological mechanisms, Lewy pathology (LP) and mitochondrial dysfunction, are most prominent, but it remains unclear why SNc DA neurons are particularly vulnerable to these two pathological damages. Recent studies have shown that compared with other neurons in the brain, SNc DA neurons have special anatomical, physiological and biochemical phenotypes. SNc DA neurons have high branched unmyelinated axons and numerous synaptic terminals. The high requirement of substance and energy

metabolism of synaptic terminals requires a large number of mitochondria. Giant synaptic terminals increase the burden of synaptic protein expression, transport and degradation. The unique spontaneous pacemaker potential and slow calcium oscillation are two typical electrophysiological characteristics of SNc DA neurons. Cav1.3 calcium channel activation and subsequent cascade reaction increase the mitochondrial burden of SNc DA neurons, elevate basic oxidative stress, promote mitochondrial damage and autophagy, and reduce the ability to deal with misfolded proteins. DA, a peculiar neurotransmitter to SNc DA neurons, is easily oxidized to reactive quinones with potential toxicity. DA quinones can also destroy the activity of glucocerebrosidase, resulting in mitochondrial oxidative stress and lysosome dysfunction. In summary, these inherent factors of SNc DA neurons may lead to their vulnerability to mitochondrial dysfunction and LP, and the neuronal network disorders of SNc DA neurons also promote the progress of PD. Recognizing these characteristics may create new opportunities for studying PD-related pathological mechanisms and developing therapeutics to slow or prevent disease progression.

**Key words** Parkinson's disease(PD); substantia nigra; dopamine(DA); mitochondria; Lewy body; autonomous pacing potential; calcium

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种最常见的中枢神经系统退行性疾病,发病率占65岁以上人群的2%~3%<sup>[1]</sup>。随着世界人口老龄化的进展,各国PD患病率逐年上升,据估计到2030年美国会达到200万,中国则会达到300万。PD是致残性疾病,最典型的临床表现是渐进性运动迟缓、僵硬、静止性震颤和步态异常等运动症状,并会出现自主神经紊乱和认知功能障碍等非运动症状。PD患病给家庭和社会造成了巨大经济负担。目前,PD的治疗只能改善症状,尚不能治愈,也无延缓疾病进展的方法<sup>[1]</sup>。现已知PD的主要症状是由黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)多巴胺(dopamine, DA)神经元的丢失引起,但为何该病主要累及这一群特定神经元,以及哪些因素决定了SNc多巴胺神经元的易感性呢?本文对此进行综述。

## 1 帕金森病发病的两种机制焦点理论

目前,PD患者SNc多巴胺神经元丢失的发病机制有两种主要的理论解释。一种是路易小体病理(Lewy pathology, LP)机制,另一种是线粒体功能障碍机制。

### 1.1 路易小体病理机制

路易小体是一种富含纤维态 $\alpha$ 突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -SYN)的蛋白质包涵体,通常在帕金森患者的SNc残存的多巴胺神经元中可以观察到<sup>[2]</sup>。这些蛋白质聚合物或早期的寡聚体形式的 $\alpha$ -SYN通常被认为是有毒的,可引起SNc多巴胺神经元死亡。尤其是在临床研究中发现,编码 $\alpha$ -SYN的SNCA基因点突变、或高表达均增加了患帕金森的风险,更加确定了 $\alpha$ -SYN和帕金森之间存在内在联

系<sup>[3]</sup>。那么,LP是如何出现在这一群神经元的呢?德国科学家Braak对处于不同病程的帕金森患者的脑组织进行比较研究,提出了著名的假说——即在帕金森的临床前阶段,LP首先出现在嗅球或延髓尾部迷走神经背核(dorsal motor nucleus of the vagus, DMV)中,然后通过突触连接网络传播到SNc<sup>[4]</sup>。另有确凿的证据,支持聚合态 $\alpha$ -SYN可以像朊病毒一样扩散的理论<sup>[5]</sup>。如对PD患者纹状体胚胎移植的组织学分析显示,移植后多巴胺神经元具有与LP相似的蛋白质包涵体,提示 $\alpha$ -SYN可能已从宿主扩散到移植中<sup>[6]</sup>;将 $\alpha$ -SYN原纤维直接注射到小鼠脑中亦可产生LP改变,且可从注射部位向邻近结构传播,通过注射从人脑提取的LP蛋白亦可传播给猴子<sup>[7]</sup>;此外,最新研究已鉴定出与 $\alpha$ -SYN原纤维特异性相互作用,并可促进其扩散的表面蛋白质<sup>[8]</sup>。尽管这些研究存在某些方法学和生物学问题,例如目前尚不能证实 $\alpha$ -SYN如何跨突触传递,是顺向转运还是逆向转运,帕金森患者LP病变出现区域与突触纤维联系并不完全一致等。但它们确实证实了胞外 $\alpha$ -SYN聚集体可被神经元吸收、扩散并诱导形成LP。另外,研究表明,LP病变的发生也与泛素蛋白酶体系统(the ubiquitin-proteasome system, UPS)和自噬溶酶体途径(the autophagy-lysosome pathway, ALP)异常有关。异常表达或错误折叠的 $\alpha$ -SYN阻碍了蛋白质降解系统对其的清除能力,老化也可以使UPS和自噬溶酶体途径活性下降,促进LP的形成<sup>[9]</sup>。

目前,有关 $\alpha$ -SYN病理改变、神经元死亡及患者临床症状之间的关系仍未明确。尤其是尚不清楚SNc多巴胺神经元更易受 $\alpha$ -SYN聚集体的传播和损伤的原因<sup>[10]</sup>。有研究表明,尽管 $\alpha$ -SYN纤维注

射到脑内可杀死神经元,但在较低浓度下,LP 毒性似乎并不严重<sup>[11]</sup>。在脑内许多部位(尤其是脑干),LP 可以存在几十年,而不引起明显的变性和神经元死亡。为何 DMV 的神经元可以耐受 LP,而 SNc 多巴胺却不能呢?已有众多学者并不赞成该学说,他们认为散发性帕金森患者 SNc 出现路易小体病理改变前,SNc 多巴胺神经元就已经丢失了,而在许多家族性帕金森患者,尽管有 SNc 多巴胺神经元丢失,但并未出现路易小体病理变化<sup>[12]</sup>。有学者认为,LP 可能只是混淆了研究视线,而  $\alpha$ -SYN 寡聚体(并非 LP 中发现的纤维状  $\alpha$ -SYN)才是致病的真正罪魁祸首,但该假说目前的问题是  $\alpha$ -SYN 寡聚体在细胞环境中难以追踪,因此尚需对该假设进行严格的测试<sup>[13]</sup>。

## 1.2 线粒体功能障碍

另一种假说认为,帕金森病中 SNc 多巴胺神经元的丢失是由线粒体功能障碍所驱动的,这一结论主要来自对帕金森家族病例的研究。帕金森病蛋白 7 (Parkinson disease protein 7, PARK7, 又称 DJ-1)、磷酸酶张力蛋白同源物诱导的假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1, 又称 PARK 6) 和 E3 泛素连接酶 (E3 ubiquitin ligases, parkin, 又称 PARK 2) 等基因突变,引发功能丧失导致隐性早发型帕金森病,并且这 3 种基因产物均直接参与线粒体生物学功能,主要涉及氧化应激防御、线粒体质量控制和氧化磷酸化等<sup>[14]</sup>。与显性遗传帕金森病相关的基因突变,包括  $\alpha$ -SYN 基因 (SNCA, 又称 PARK 1)、富亮氨酸重复激酶 2 (Leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2, 又称 PARK 8) 和 CHCHD2 (coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2), 也与线粒体功能障碍有关<sup>[14]</sup>。此外,环境毒素、鱼藤酮、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 等与 PD 发病有关的多种毒素,都不约而同地成为线粒体电子传递链抑制剂,主要抑制线粒体复合物 I<sup>[15]</sup>。线粒体复合物 I 在帕金森病患者 SNc 中的含量降低,这不仅仅是神经退行性病变的结果,因为即使在存活的 SNc 多巴胺神经元中,线粒体复合物 I 水平也较低<sup>[16]</sup>;PD 患者 SNc 的线粒体 DNA (mtDNA) 缺失增多,这可能是由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起的<sup>[16]</sup>。因此,目前认为,在 PD 存在氧化应激和线粒体损伤相互促进的“恶性循环”,最终导致生物能量危机和 SNc 多巴胺神经元的死亡<sup>[17]</sup>。

## 2 黑质致密部多巴胺神经元易损伤的内在因素

为什么 SNc 多巴胺神经元特别容易遭受 LP 和线粒体功能障碍的影响呢?目前普遍认为,这与 SNc 多巴胺神经元的 3 个特征有关<sup>[12]</sup>。

### 2.1 解剖形态特征——长而高度分支的轴突

SNc 多巴胺神经元的—个显著的形态特征是具有长且高度分支的无髓鞘轴突,具有非常多的神经递质释放位点。研究显示,啮齿类动物典型的 SNc 多巴胺神经元平均轴突长度为 470 000  $\mu\text{m}$ ,可形成广泛传播和高度密集的树枝状分支的轴突投射到新纹状体,每个轴突可支持高达 370 000 个突触,比皮质锥体神经元支持的数量高出几个数量级<sup>[18]</sup>。长而高度分支的轴突会增加细胞的脆弱性,突触末梢物质和能量代谢的苛刻要求,通常需要大量的功能高度活跃的线粒体,这无疑增加了氧化应激的风险,也降低了胞体和树突区域线粒体密度,降低了对抗氧化应激的能力,更易于产生能量危机<sup>[19]</sup>。事实上,在黑质多巴胺神经元的胞体——树突区域的线粒体密度显得异常低,并随着年龄增加降低更加明显。对抗氧化应激的储备能力降低可增加线粒体内破坏性超氧自由基的生成<sup>[20]</sup>;另一方面,SNc 多巴胺神经元的巨大轴突终端,增加了突触蛋白——尤其是  $\alpha$ -SYN 的表达。要维持这些必然需要提高轴突蛋白质的转运和稳态,研究发现,帕金森患者 LP 的形成与轴突蛋白质转运和稳态的失衡有关。因此,这有可能增加了路易小体病理的潜在危险<sup>[21]</sup>。但是,也并不是所有具有长、高分支轴突的神经元在帕金森病中都是脆弱的,例如具有类似形态学特征的纹状体胆碱能中间神经元无此脆弱性<sup>[22]</sup>,这提示可能其他因素也在发挥作用。

### 2.2 生理学特征——自主起搏电活动和缓慢钙振荡

SNc 多巴胺神经元的另一个重要特征是其独特的电生理学特性。Surmeier 等过去几年对多巴胺神经元的电生理表型进行了系统研究,发现这些神经元的动作电位缓慢,波幅较宽,这样可最大限度地使钙进入细胞内。另外,与大脑中绝大多数的神经元不同的是,在无任何传入冲动的情况下,成年人 SNc 多巴胺神经元还可产生一种缓慢、有节奏的自主起搏电活动,这是一种规则的宽波幅电位变化 (2~10 Hz)<sup>[23]</sup>。SNc 多巴胺神经元起搏活动使用的 L 型钙通道含有 1 个独特的 Cav1.3 孔道形成的亚基,该亚



基由 *Cacna1d* 所编码。Cav1.3 钙通道比较少见,仅占脑内 L 型钙通道的 10%<sup>[24]</sup>。不同于其他 L 型钙通道的是,Cav1.3 钙通道只有在超极化时开放,允许钙离子内流使膜电位达到阈电位,从而诱发动作电位,以此产生自主节律电活动。因此,SNc 多巴胺神经元自主起搏电活动,会伴随着细胞内钙离子浓度的缓慢振荡<sup>[25]</sup>。这种起搏活动对于保持受该神经元支配区域(比如纹状体)局部环境中多巴胺水平非常重要。然而,在 SNc 多巴胺神经元自主电节律中,Cav1.3 钙通道的持续活动,将会增加神经元的代谢成本。进入细胞内的钙离子会迅速被隔离或者泵出细胞外,浓度梯度的维持需要钠钾泵的参与,这些都需要消耗大量的 ATP。在大多数神经元钙通道的开放是较为罕见的事件,主要发生在非常简短的动作电位时,这使得细胞的任务和代谢成本易于管理。但在 SNc 多巴胺神经元,Cav1.3 钙通道开放的时间、幅度和钙离子内流的空间范围更大。研究发现,L 型钙通道开放时,SNc 多巴胺神经元线粒体中具有较高水平的基础氧化应激,而且钙离子进入细胞内也增加了 SNc 多巴胺神经元对 MPTP、6-OHDA 和鱼藤酮等神经毒素损伤的敏感性<sup>[26]</sup>。因为 SNc 多巴胺神经元胞内钙缓冲蛋白质,例如钙结合蛋白质浓度很低,一旦钙离子进入细胞质中,可与其他蛋白质相互作用,引起后续钙超载相关的损伤应激反应<sup>[27]</sup>。总之,宽尖峰动作电位、自主起搏电活动、胞浆钙振荡和较低的钙缓冲能力,成为 SNc 多巴胺神经元区别于其他神经元的重要生理特征。相反,腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的多巴胺神经元虽然也具有宽尖峰的自主起搏电活动,但其 Cav1.3 通道电流较小,并具有强大的内在钙缓冲能力(钙结合蛋白)。与 SNc 多巴胺神经元相比,VTA 的多巴胺神经元具有较小的易感性<sup>[28]</sup>。

SNc 多巴胺神经元的缓慢钙振荡有两种补充功能。首先,它们通过建立膜电位振荡来帮助维持缓慢的强直尖峰电位;第二,它们促进钙在与内质网(endoplasmic reticulum, ER)相连的位点进入线粒体,进而刺激氧化磷酸化和 ATP 的产生。这种氧化磷酸化的前馈控制,在持续应激条件下有助于能量需求得到满足,使细胞内 ATP 水平不至于降低到引发持续 K-ATP 通道活动<sup>[29]</sup>。因为即使短暂终止 SNc 多巴胺神经元活性,也会破坏基底神经节功能,减慢运动,降低危险环境下的生存机会。所以,必然有强大的进化压力使这种前馈控制机制出现。这种超前的生物能量控制显然有益处,但也有两个显而

易见的缺点。首先,在无强 ATP 需求的情况下,刺激氧化磷酸化导致线粒体超极化,通过电子传输链减慢电子通量,会增加 ROS 的产生,并损伤线粒体,这可能是随着年龄增长,高危神经元线粒体功能下降的主要原因<sup>[30]</sup>;ROS 也加剧了基因突变和环境毒素对线粒体的影响,同时增加  $\alpha$ -SYN 的聚集倾向;此外,氧化应激引起的线粒体损伤可增加线粒体自噬,降低保护性自噬能力,减少神经元处理错误折叠蛋白质(如  $\alpha$ -SYN 纤维)的能力<sup>[31]</sup>。最新研究表明,健康 SNc 多巴胺神经元中,线粒体自噬水平实际上是较高的<sup>[32]</sup>。超前生物能量控制第二个缺点是导致胞质内高钙浓度,可能有多种有害作用。在自主起搏过程峰电位时,SNc 多巴胺神经元的树突中的钙浓度会上升到微摩尔浓度,每秒发生 2~10 次。高钙会直接促进  $\alpha$ -SYN 聚合,激活钙蛋白酶后增加聚合,激活钙依赖磷酸酶增加  $\alpha$ -SYN 的毒性,损伤溶酶体处理错误折叠蛋白质的功能<sup>[33]</sup>。 $\alpha$ -SYN 寡聚物形成后,可以反过来再升高细胞内钙,产生有害的反馈回路<sup>[34]</sup>。

最具说服力的 PD 神经生理表型证据是,钙通道阻滞剂——二氢吡啶类药物可抑制 SNc 多巴胺神经元的 Cav1.3 通道,从而降低胞浆钙水平,降低线粒体氧化应激,最终增加线粒体质量和降低对毒素的敏感性<sup>[35,36]</sup>。而且流行病学研究也表明,长期服用二氢吡啶可降低帕金森的患病风险<sup>[37]</sup>。临床和临床前研究数据均暗示,Cav1.3 通道参与帕金森病的发病机制,这促使美国国立卫生研究院(NIH)在早期帕金森患者中应用二氢吡啶类药物——伊地拉平进行为期 5 年的 III 期临床试验,目前该试验即将完成。

### 2.3 生化特征——多巴胺神经递质

SNc 多巴胺神经元的典型生化特征是其特有的神经递质——多巴胺。细胞质中的多巴胺易被氧化成为反应性醌,而长期被认为具有潜在毒性。但其在帕金森发病机制中的作用一直具有争议。首先,帕金森病时多巴胺神经元的易损伤性存在明显的区域性差异,例如 VTA 和红核后区(the retrorubral field, FFR)也属多巴胺神经元,但帕金森病时并未遭受损伤<sup>[38]</sup>;其次,L-DOPA 可通过提高帕金森患者的多巴胺水平来缓解症状,但 L-DOPA 并未加速疾病的进展。这一现象表明,至少在短期内多巴胺不是细胞氧化应激反应的主要来源<sup>[39]</sup>;再次,Mosharov 等报道,通过 L 型通道进入 SNc 多巴胺神经元,胞质的钙离子可刺激多巴胺代谢,使胞

质中多巴胺浓度达到 L-DOPA 负荷的毒性范围<sup>[40]</sup>。但若这一机制与帕金森病时神经元有选择性的易损性相关联,就必须假定:数十年来,胞质内多巴胺浓度持续升高导致了细胞缺陷的积累,最终引发细胞死亡。如果此假设成立,在疾病早期患者使用多巴胺受体激动剂,而非 L-DOPA 替代治疗,将会阻止病情进展。但事实并非如此,且帕金森病中其他多种非多巴胺神经元的直接死亡和功能衰退也暗示,多巴胺不可能是该疾病的主要特异性细胞危险因素。

然而,最近 Burbulla 等<sup>[41]</sup>将多巴胺毒性与轴突内的线粒体、溶酶体功能结合起来研究,对多巴胺氧化产物的毒性作用有了新的认识。首先,人类多巴胺神经元的线粒体氧化应激促进多巴胺醌产生,多巴胺醌可破坏葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GC), 导致其活性降低,并第一次证明线粒体氧化应激可引起溶酶体功能障碍,这与人类神经元中较高水平多巴胺和神经黑色素的积累有关,溶酶体功能障碍也降低了处理错误折叠聚合蛋白质的能力,这无疑增加了路易小体病变的风险<sup>[41]</sup>。多巴胺另一个潜在危害可能涉及到线粒体锚定的单胺氧化酶 (Monoamine oxidase, MAO)。MAO 能降解胞质多巴胺,产生过氧化氢使得胞内氧化应激增加<sup>[42]</sup>。总之,多巴胺是否为帕金森发病的特异性内在危险因素,仍然需要进一步深入研究。

### 3 神经网络功能障碍

除了 SNc 多巴胺神经元的上述表型特征使得神经元易于出现线粒体功能障碍和路易小体病理改变外,神经网络功能障碍也会促进疾病进展,特别是在疾病出现症状的阶段。丘脑底核 (the subthalamic nucleus, STN) 和脚桥核 (the pedunculopontine nucleus, PPN) 神经元均向 SNc 多巴胺神经元投射有兴奋性谷氨酸能神经纤维。随着患者症状的出现,丘脑底核谷氨酸能神经元出现有节奏的同步爆裂活动,在帕金森病模型和帕金森患者中脚桥核内的电活动均升高,这些电活动均会增加 SNc 中谷氨酸的释放<sup>[43, 44]</sup>。最初是为了补偿多巴胺的释放,但最终却驱动了兴奋性毒性<sup>[45, 46]</sup>。兴奋性谷氨酸引起的神经元变性,一般被认为是由 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体介导钙内流引起<sup>[47]</sup>。此外,在线粒体功能受损的 SNc 多巴胺神经元中,还会有另一种潜在的谷氨酸能损伤机制。I 型代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs) 可有效地利用内质网钙储备,提

高 SNc 多巴胺神经元内钙水平和增加线粒体钙负荷。这对自主起搏过程 Cav1.3 钙通道介导的钙离子内流是一种有效的补充。通常情况下,兴奋性谷氨酸能突触输入可刺激线粒体 ATP 产生,是突触诱发去极化和尖峰电位所需要的,这种机制是适当的。但当帕金森病线粒体功能受损,或谷氨酸在无突触需求时升高,线粒体钙负荷会驱动病理过程。多项研究表明,拮抗 I 型 mGluRs 能保护 SNc 多巴胺神经元对抗损害线粒体功能的毒素<sup>[47]</sup>。此外,有研究发现,损毁核团或采用深部脑刺激干扰丘脑底核和脚桥核等神经核团的输出,可以保护 SNc 的多巴胺神经元,缓解患者症状,发挥治疗作用<sup>[46]</sup>。这也反证了神经网络功能障碍也可能增加了 SNc 多巴胺神经元的易损伤性,加速了疾病的进展。

### 4 问题与展望

综上所述,SNc 多巴胺神经元具有特殊的解剖形态、生理和生化表型,并处在特殊的神经网络中。长而高度分支的无髓鞘轴突需要较高的轴突和突触蛋白质转运及稳态维持系统,对生物能量有较高的苛求;自主起搏电活动和缓慢钙振荡,消耗大量生物能量,增加了基础氧化应激风险,加重线粒体负担;特有的多巴胺神经递质易被氧化成为反应性醌,并具有潜在毒性,诱导线粒体氧化应激,引起溶酶体功能障碍,阻碍错误折叠蛋白质的降解能力。这就像体内精巧的设计,SNc 多巴胺神经元似乎处在生物能量和蛋白质降解的“转折点”。这些内在因素的综合,会导致其对线粒体功能障碍和路易小体病理的损伤易感性。多巴胺神经元的线粒体和蛋白酶体/自噬等功能,随着年龄 (PD 的最大危险因素) 而下降,无疑应该使它们更接近这个临界点,从而提高从头生成路易小体病理的可能性,或者不能处理从细胞外获得的病理性  $\alpha$ -SYN 引起的负担<sup>[48]</sup>。在这个背景下,与帕金森病相关的基因突变和环境毒素等泛细胞危险因素,可直接或间接靶向作用于线粒体、蛋白质降解系统和  $\alpha$ -SYN 基因表达,从而引发线粒体功能障碍和路易小体病理变化,而 SNc 大量异常兴奋的谷氨酸能纤维的输入,无疑加重病情的进展,这似乎就解释了帕金森病是如何发病的<sup>[49]</sup>。

虽然目前对帕金森病理机制,例如路易小体病理、线粒体功能障碍、SNc 多巴胺神经元特殊表型等有了一定的了解,但对于多种泛细胞危险因素和这些内在因素如何相互作用,促进帕金森发病和进展尚不十分清楚。例如,衰老在 SNc 多巴胺神经元的



选择脆弱性中的潜在作用。目前,仍不清楚老化到何种程度,会降低 SNc 多巴胺神经元成功应对由其表型所产生的应激能力。同时,也不了解其表型产生的应激改变到何种程度可以加速老化过程。另外,目前帕金森发病机制研究领域中的一个主要缺点,是缺乏结构效度的渐进性疾病模型。结构效度模型指的是,能够模仿人类疾病发病机制中的多种关键事件的模型。例如利用神经毒素杀死 SNc 多巴胺神经元的帕金森病模型,利用遗传突变小鼠模拟人类帕金森患者的模型,以及纹状体内注射  $\alpha$ -SYN 原纤维的小鼠模型,这些模型均只模拟了部分事件,对研究帕金森病理机制和治疗发挥了重要作用,但这些模型并不能模拟所有关键事件,并且缺乏逐渐进展的特点,离结构效度模型仍然有很大差距<sup>[49]</sup>。缺乏结构效度的渐进性模型不仅使关于发病机制的假说检验存在问题,而且使帕金森病的运动症状与 SNc 多巴胺神经元变性的阶段联系起来变得困难,使研究帕金森病非运动在症状与其他神经元病变之间的关系更加遥不可及。因此,成功构建适合的模型将会是帕金森病研究领域内的一个巨大飞跃。

当前帕金森病治疗药物仍然主要是弥补多巴胺神经递质的缺乏,对如何阻断、甚至延缓病情进展仍未获得重大突破,对 SNc 多巴胺神经元易损伤性内在因素的认识,并将其与帕金森病泛细胞危险因素的交互作用进行结合,可能会为理解帕金森发病机制和病理过程提供另一条研究思路,由此设计的治疗策略会更为综合。例如,钙通道阻滞剂、特异性靶向抗氧化剂、可提高神经元能量供给的药物、线粒体功能保护药物和 NMDA 受体阻断剂等均有可能对帕金森病情延缓有作用。

参考文献 (References)

[ 1 ] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, *et al.* Parkinson disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, **3**: 17013

[ 2 ] Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, *et al.* 100 years of Lewy pathology[J]. Nat Rev Neurol, 2013, **9**(1): 13-24

[ 3 ] Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2018, **109** (Pt B): 249-257

[ 4 ] Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? [J]. J Neural Transm (Vienna), 2019, **126** (4): 423-431

[ 5 ] Brundin P, Melki R. Prying into the Prion Hypothesis for Parkinson's Disease [J]. J Neurosci, 2017, **37** (41): 9808-9818

[ 6 ] Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, *et al.* Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease[J]. Nat Med, 2008, **14**(5): 504-506

[ 7 ] Recasens A, Dehay B, Bove J, *et al.* Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger alpha-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys[J]. Ann Neurol, 2014, **75**(3): 351-362

[ 8 ] Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, *et al.* Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3[J]. Science, 2016, **353**(6307).pii: aah3374

[ 9 ] 王丹晨, 于珊珊, 刘巍峰, 等.  $\alpha$ -Synuclein 蛋白聚集状态与帕金森病形成[J]. 中国生物化学与分子生物学报 (Wang DC, Yu SS, Liu WF, *et al.* Aggregation states of  $\alpha$ -synuclein and its involvement in Parkinson's Disease [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2006, **22**(8): 615-620

[10] Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff[J]. J Parkinsons Dis, 2017, **7**(s1): S71-S85

[11] Luk KC, Kehm V, Carroll J, *et al.* Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice[J]. Science, 2012, **338**(6109): 949-953

[12] Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, **18**(2): 101-113

[13] Ono K. The Oligomer Hypothesis in alpha-Synucleinopathy[J]. Neurochem Res, 2017, **42**(12): 3362-3371

[14] Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, **18**(5): 21

[15] Ball N, Teo WP, Chandra S, *et al.* Parkinson's Disease and the Environment[J]. Front Neurol, 2019, **10**: 218

[16] Grunewald A, Rygiel KA, Hepplewhite PD, *et al.* Mitochondrial DNA Depletion in Respiratory Chain-Deficient Parkinson Disease Neurons[J]. Ann Neurol, 2016, **79**(3): 366-378

[17] Haelterman NA, Yoon WH, Sandoval H, *et al.* A mitocentric view of Parkinson's disease[J]. Annu Rev Neurosci, 2014, **37**: 137-159

[18] Matsuda W, Furuta T, Nakamura KC, *et al.* Single nigrostriatal dopaminergic neurons form widely spread and highly dense axonal arborizations in the neostriatum[J]. J Neurosci, 2009, **29**(2): 444-453

[19] Bolam JP, Pissadaki EK. Living on the edge with too many mouths to feed: why dopamine neurons die[J]. Mov Disord, 2012, **27**(12): 1478-1483

[20] Pacelli C, Giguere N, Bourque MJ, *et al.* Elevated Mitochondrial Bioenergetics and Axonal Arborization Size Are Key Contributors to the Vulnerability of Dopamine Neurons[J]. Curr Biol, 2015, **25**(18): 2349-2360

[21] Hunn BH, Cragg SJ, Bolam JP, *et al.* Impaired intracellular trafficking defines early Parkinson's disease [J]. Trends Neurosci, 2015, **38**(3): 178-188

[22] Zhou FM, Wilson CJ, Dani JA. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum [J]. J Neurobiol, 2002, **53**(4): 590-605

[23] Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Chan CS, *et al.* Robust pacemaking in substantia nigra dopaminergic neurons [J]. J Neurosci, 2009, **29**(35): 11011-11019

[24] Sinnegger-Brauns MJ, Huber IG, Koschak A, *et al.* Expression and 1, 4-dihydropyridine- binding properties of brain L-type calcium channel isoforms[J]. Mol Pharmacol, 2009, **75**(2): 407-414

[25] Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Wokosin D, *et al.* Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1[J]. Nature, 2010, **468**(7324): 696-700

[26] Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, *et al.* 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease[J]. Nature, 2007, **447**(7148): 1081-1086

[27] Foehring RC, Zhang XF, Lee JC, *et al.* Endogenous calcium buffering capacity of substantia nigral dopamine neurons[J]. J Neurophysiol, 2009, **102**(4): 2326-2333

[28] Philippart F, Destree G, Merino-Sepulveda P, *et al.* Differential Somatic Ca<sup>2+</sup> Channel Profile in Midbrain Dopaminergic Neurons

- [J]. *J Neurosci*, 2016, **36**(27): 7234-7245
- [29] Dragicevic E, Schieman J, Liss B. Dopamine midbrain neurons in health and Parkinson's disease: emerging roles of voltage-gated calcium channels and ATP-sensitive potassium channels [J]. *Neuroscience*, 2015, **284**: 798-814
- [30] Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? [J]. *Ageing Res Rev*, 2014, **14**: 19-30
- [31] Gupta A, Dawson VL, Dawson TM. What causes cell death in Parkinson's disease? [J]. *Ann Neurol*, 2008, **64** Suppl 2: S3-S15
- [32] Guzman JN, Ilijic E, Yang B, *et al.* Systemic isradipine treatment diminishes calcium-dependent mitochondrial oxidant stress [J]. *J Clin Invest*, 2018, **128**(6): 2266-2280
- [33] Lautenschlager J, Stephens AD, Fusco G, *et al.* C-terminal calcium binding of alpha-synuclein modulates synaptic vesicle interaction [J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 712
- [34] Angelova PR, Ludtmann MH, Horrocks MH, *et al.*  $\text{Ca}^{2+}$  is a key factor in alpha-synuclein-induced neurotoxicity [J]. *J Cell Sci*, 2016, **129**(9): 1792-1801
- [35] Singh A, Verma P, Balaji G, *et al.* Nimodipine, an L-type calcium channel blocker attenuates mitochondrial dysfunctions to protect against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism in mice [J]. *Neurochem Int*, 2016, **99**: 221-232
- [36] Ilijic E, Guzman JN, Surmeier DJ. The L-type channel antagonist isradipine is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, **43**(2): 364-371
- [37] Gudala K, Kanukula R, Bansal D. Reduced Risk of Parkinson's Disease in Users of Calcium Channel Blockers: A Meta-Analysis [J]. *Int J Chronic Dis*, 2015, **2015**: 697404
- [38] Brichta L, Greengard P. Molecular determinants of selective dopaminergic vulnerability in Parkinson's disease: an update [J]. *Front Neuroanat*, 2014, **8**: 152
- [39] Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? [J]. *J Neurol*, 2005, **252** Suppl 4: IV37-IV42
- [40] Mosharov EV, Larsen KE, Kanter E, *et al.* Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and alpha-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons [J]. *Neuron*, 2009, **62**(2): 218-229
- [41] Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, *et al.* Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Science*, 2017, **357**(6357): 1255-1261
- [42] Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease [J]. *Trends Neurosci*, 2007, **30**(5): 244-250
- [43] Galtieri DJ, Estep CM, Wokosin DL, *et al.* Pedunculopontine glutamatergic neurons control spike patterning in substantia nigra dopaminergic neurons [J]. *Elife*, 2017, 6.pii:e30352
- [44] Geng X, Xie J, Wang X, *et al.* Altered neuronal activity in the pedunculopontine nucleus: An electrophysiological study in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2016, **305**: 57-64
- [45] Benazzouz A, Piallat B, Ni ZG, *et al.* Implication of the subthalamic nucleus in the pathophysiology and pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Cell Transplant*, 2000, **9**(2): 215-221
- [46] French IT, Muthusamy KA. A Review of the Pedunculopontine Nucleus in Parkinson's Disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, **10**: 99
- [47] Ambrosi G, Cerri S, Blandini F. A further update on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, **121**(8): 849-859
- [48] Duda J, Potschke C, Liss B. Converging roles of ion channels, calcium, metabolic stress, and activity pattern of Substantia nigra dopaminergic neurons in health and Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2016, **139** Suppl 1: 156-178
- [49] Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease [J]. *FEBS J*, 2018, **285**(19): 3657-3668