

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.01.005

思路与方法

从神经血管单元探讨中医药治疗帕金森病的思路

李 敏, 杨明会*, 刘 毅

(中国人民解放军总医院中医院, 北京市海淀区复兴路 28 号, 100853)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273969)

摘要 帕金森病 (PD) 临床治疗主要以多巴胺 (DA) 替代疗法为主, 疗效并不理想。近年来研究表明, 神经血管单元包括脑血管内皮转运机制异常所导致的神经毒性物质清除障碍以及与 DA 能神经元、胶质细胞相互作用功能异常可能是 PD 发病的重要原因。重视神经血管单元中各成分的相互作用, 将其作为一个功能性整体来研究, 并运用中药多组分、多层次、多靶点和多机制的优势, 在诸多靶点中选择有效的干预, 是中医药治疗 PD 的新思路。

关键词 帕金森病; 神经血管单元; 多巴胺能神经元; 胶质细胞

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 主要病理改变为中脑黑质致密部多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元进行性变性丢失, 纹状体区 DA 含量减少。医学界多年来以神经细胞为研究对象, 采用 DA 替代疗法及神经元保护的治疗策略来阻止 DA 能神经退行性病变发生发展, 但临床疗效并不理想, 药物研发思路亟待突破。近年来研究表明, 脑功能障碍是由多种细胞相互作用的复杂网络引起的, 包括神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞及微血管内皮细胞等。而针对 PD 等神经系统退行性病变疾病的治疗, 单一的细胞内途径或细胞类型是远远不够的, 有效的治疗策略必须超越单一的治疗靶点^[1-3]。基于这一认识, 我们在运用中西医结合治疗 PD 的临床实践基础上^[4-6], 提出从神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 角度探讨中医药治疗 PD 的研究思路。

1 NVU 在 PD 发病中的作用

NVU 是由微血管、血管周围的星形细胞突起及由这些突起所支持的神经元及轴突共同组成的复合体。支持细胞包括毛细血管外膜细胞、小胶质细胞及少突胶质细胞, 它们也可影响 NVU 的功能。NVU 各组分间的信号联系是保证神经元功能和正常血流量的物质基础。近年来不断有证据表明,

NVU 同样在 PD 等神经变性疾病的发生发展过程中发挥着重要作用。而在 NVU 的概念中, PD 置于一个整合的组织反应的关联中, 所有的细胞及基质成分都参与组织损伤的过程, 并非只是神经元或血管参与病理反应^[1-3]。

1.1 星形胶质细胞的作用

现代神经生理学研究表明, 星形胶质细胞能产生多种具有保护 DA 能神经元作用的神经营养因子, 如胶质细胞源性神经营养因子、脑源性神经营养因子等^[7-9]。另有研究表明, 在 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 tetrahydropyridine, MPTP) 损伤所致的 PD 模型中, MPTP 对 DA 能神经元的损伤作用主要是由于 MPTP 在星形胶质细胞内的 B 型单胺氧化酶作用下生成了 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺), 而 MPP⁺ 可杀死 DA 能细胞群, 从而出现 PD 症状^[10]。

1.2 血管内皮细胞在 PD 中的变化

近年研究发现, NVU 中的血管内皮细胞与非神经元细胞和神经元细胞之间的相互作用对于正常神经功能的实现以及相应神经系统病变的发生和进展都具有极为重要的意义。每个神经元都有相应的毛细血管, 而神经退行性疾病患者毛细血管生理功能减弱, 当缺血、缺氧和氧化应激发生时, 血管炎性细胞和蛋白能够穿透血脑屏障, 从而损伤神经元。

* 通讯作者: kittenlee1115@126.com, 15801533500

在 PD 患者病程早期, NVU 中神经元和毛细血管间的正常连接已经发生破坏, 毛细血管不能维持其正常形状, 微血管内皮细胞功能明显降低, 毛细血管基底膜增厚, 同时还伴有大量胶原沉积。有学者认为, 致 PD 毒素的异常进入、代谢以及血脑屏障对其清除能力的下降, 是导致 PD 的重要启动因素^[1-12]。在脑微血管内皮表面有若干多重耐药相关蛋白表达, 这些蛋白协同作用可以减少许多药物进入脑内, 并促使进入脑内的毒素主动外排。P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 是一种位于血管内皮的三磷酸腺苷 (ATP) 依赖性多重耐药转运泵, 可以促使脑内多种脂溶性毒性代谢产物快速外排。有学者提出, PD 高危人群血管内皮 P-糖蛋白转运活性降低, 导致 PD 毒素在脑内过度蓄积, 可能是导致 PD 的另一个重要原因^[13]。

研究发现, 星形胶质细胞能够控制神经突触的数量和功能及调节脑血流量, 微血管内皮细胞与星形胶质细胞的相互影响维护了脑微环境的相对稳定^[14]。微血管内皮细胞和星形胶质细胞是组成血脑屏障的重要部分, 两者互相影响并诱导和调节血脑屏障的结构和功能, 其相互作用能使微血管内皮细胞增加紧密连接、减少缝隙连接的面积。

1.3 小胶质细胞免疫应答对 PD 的影响

在 PD 的发生发展过程中, 小胶质细胞不仅是简单的“反应性增生”, 而且深入地参与整个病理过程, 包括 PD 的启动、进展乃至最后结局。小胶质细胞激活是介导 DA 能神经元进行性变性的的重要原因。激活的小胶质细胞通过分泌一氧化氮 (NO)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子发挥免疫炎症反应和神经毒性作用, 诱导 DA 能神经元变性损伤, 而损伤的 DA 能神经元又通过细胞外基质 (ECM)、Otsynuccein 蛋白及神经黑色素 (NM) 等进一步促进小胶质细胞激活。有研究发现, 给予小鼠 MPTP 注射 1 天后就发现小胶质细胞的形态和数量已经发生了显著变化, 而直到 MPTP 注射后第 7 天才开始观察到 DA 能神经元的丢失^[15]。

综上, NVU 各成分相互作用及其功能状态对 PD 的发生和进展具有极其重要的作用。基于此, 我们提出 PD 的神经血管假说, 即当黑质组织受到缺血、缺氧、生长因子剥夺及各种细胞中毒因素影响→小胶质细胞激活, 血脑屏障通透性改变→黑质神经元变性或死亡。NVU 任何成分异常均可导致 NVU 功能紊乱, 微血管内皮细胞、胶质细胞等都

可作为 PD 的治疗靶点。因此, 新的 DA 能神经保护治疗策略必须同时兼顾对神经胶质细胞和血管内皮的保护。

2 基于 NVU 的中医药治疗 PD 研究思路

目前 PD 的 DA 能神经元进行性损伤的机制尚不明确, 其对症治疗手段尚不能有效阻止病情进展。当前以 DA 替代疗法为主的干预手段重点强调 DA 含量的减少, 却忽略了其他致病因素或更深层次的机体损伤。PD 不是由单一因素引起的, DA 能神经功能低下、DA 含量减少只是 PD 原因之一或是其结果, 其病理过程涉及到神经、内分泌、免疫调节等多个方面及其他许多未知因素。因此, 现代医学遵循还原论思想的治疗方法也只治其标, 而不治其本, 这为中医药治疗 PD 提供了思路。

近年研究表明, 中药有效成分对神经胶质细胞及血管内皮功能有着积极的调节作用。如张宇红等^[16]证明, 红景天苷的神经保护作用可能与促进内源性胶质源性神经营养因子 (GDNF) 分泌增加有关。丁晖等^[17]研究发现, 灵芝科灵芝提取物可通过抑制胶质细胞激活, 减少其神经毒性因子的释放而保护 DA 能神经细胞。李金辉等^[18]观察发现, 川芎嗪、葛根素合用可下调 P-糖蛋白的表达, 减少对药物泵出外排, 其机制可能与其协同增效治疗血脑屏障损伤有关。庄朋伟等^[19]观察黄芩苷同时作用于微血管内皮细胞和星形胶质细胞对神经干细胞的影响, 结果显示, 黄芩苷可诱导神经干细胞向神经元定向分化并促进其成熟, 这可能与黄芩苷调控微血管内皮细胞和星形胶质细胞生长因子分泌, 改善微环境有关。田允等^[20]通过研究认为, 淫羊藿、女贞子等补肾中药可能通过降低黑质-纹状体中相关凋亡因子的含量、增加小鼠神经生长因子的含量, 发挥其对 DA 能神经元保护作用。

鉴于 PD 当前药物治疗的不足之处, 我们提出 PD 发病中 NVU 这一概念, 为 PD 提供更全面的整合的治疗靶点。因此, 如何结合国内外在 NVU 和中药药理学方面的最新研究成果, 基于中医的“整体观念”理论, 重视 NVU 中各成分的相互作用并作为一个功能性的整体来研究, 并在诸多靶点中选择有效的干预, 可为 PD 的发病机制和防治提供新的思路。建议经过中药干预从以下几个方面达到保护 DA 能神经元的目的: ①抑制小胶质细胞的毒性反应; ②修复脑血管内皮损伤, 改善血脑屏障的通透性; ③调节神经生长因子。

综上所述,我们认为 NVU 稳态失衡不仅是 PD 发生、进展的重要环节,很有可能成为药物作用新的作用靶点和环节,同时为对抗左旋多巴的药物副作用提供新的思路和方法。中医药在治疗 PD 中,应将研究重点定位在如何有效改善 DA 能神经元内环境,以阻止或减缓其进行性变性以及如何利用中医药的脑保护机制拮抗 PD 进展中的脑损害过程。

参考文献

- [1] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders [J]. *Neuron*, 2008, 57 (2): 178-201.
- [2] Ohlin KE, Sebastianutto I, Adkins CE, et al. Impact of L-DOPA treatment on regional cerebral blood flow and metabolism in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Neuroimage*, 2012, 61 (1): 228-239.
- [3] Iodice V, Low DA, Vichayanrat E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310 (1-2): 133-138.
- [4] 李敏,杨明会,窦永起,等. 补肾活血颗粒对帕金森病患者肱二头肌肌张力的影响 [J]. *中药材*, 2011, 34 (3): 490-493.
- [5] 杨明会,李敏,窦永起,等. 补肾活血颗粒对帕金森病患者脑内多巴胺水平的影响 [J]. *中医杂志*, 2011, 52 (4): 299-302.
- [6] 李敏,杨明会. 补肾活血法对帕金森患者中医证候的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25 (12): 2346-2351.
- [7] Patel NK, Gill SS. GDNF delivery for Parkinson's disease [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97 (Pt 2): 135-154.
- [8] Zeng X, Chen J, Deng X, et al. An in vitro model of human dopaminergic neurons derived from embryonic stem cells: MPP⁺ toxicity and GDNF neuroprotection [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31 (12): 2708-2715.
- [9] Xiomerisiou G, Hadjigeorgous GM, Eerola J, et al. BDNF tagging polymorphisms and haplotype analysis in

sporadic Parkinson's disease in diverse ethnic groups [J]. *Neurosclett*, 2007, 415 (1): 59-63.

- [10] 吕凤月,赵咏梅. 星形胶质细胞在帕金森病发病机制中的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2008, 28 (5): 516-518.
- [11] Rite I, Machado A, Cano J, et al. Blood-brain barrier disruption induces in vivo degeneration of nigral dopaminergic neurons [J]. *J Neurochem*, 2007, 101 (6): 1567-1582.
- [12] Desai BS, Monahan AJ, Carvey PM, et al. Blood-brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for drug therapy [J]. *Cell Transplant*, 2007, 16 (3): 285-299.
- [13] 常铮,许继平. 脑血管内皮细胞与神经系统变性病关系的研究进展 [J]. *临床医学工程*, 2010, 17 (3): 151-153.
- [14] 唐卉凌,李澎涛,张玮,等. 脑微血管内皮细胞条件培养液对星形胶质细胞的影响及通络中药的干预特征 [J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10 (5): 806-809.
- [15] 张丽慧,赵建波. 小胶质细胞激活在多巴胺神经元变性损伤中的作用 [J]. *健康研究*, 2011, 31 (1): 58-63.
- [16] 张宇红,陈生弟,李江林,等. 红景天促进帕金森病模型小鼠表达内源性胶质细胞源性神经营养因子蛋白保护多巴胺能神经元 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39 (8): 540-543.
- [17] 丁晖,周明,张瑞萍,等. 灵芝提取物通过抑制小胶质细胞激活保护多巴胺能神经元 [J]. *生理学报*, 2010, 62 (6): 547-554.
- [18] 李金辉,朱振洪,葛立军,等. 体外血脑屏障的构建及川芎嗪与葛根素合用对 P-gP 基因表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25 (12): 2118-2121.
- [19] 庄朋伟,张艳军,庞坦. 黄芩苷作用于脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞对神经干细胞分化的影响 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13 (1): 43-47.
- [20] 田允,蔡晶,陈旭征,等. 补肾中药对帕金森病模型小鼠黑质-纹状体神经元的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31 (2): 440-443.

Thinking of Chinese Medicine Treatment of Parkinson's Disease Based on Neurovascular Unit

LI Min, YANG Minghui, LIU Yi

(General Hospital of PLA, Beijing 100853)

ABSTRACT The common replacement therapy of Parkinson's disease (PD), dopamine (DA) is of less satisfaction. Recent studies have shown that brain microvascular endothelial cells (BMEC) and non-neuronal cells in the nervous system played an important role in the development and progression of PD. Chinese medicinal has multi-component, multi-level, multi-target and multi-mechanism advantage. A new idea of Chinese medicine for PD is discussed based on recent research progress in neurovascular unit (NVU), the advantage of Chinese medicinal and other concepts.

Keywords Parkinson's disease; neurovascular unit; dopaminergic neurons; glial cells; Chinese medicine therapy

(收稿日期: 2013 - 07 - 22; 修回日期: 2013 - 10 - 08)

编辑: 崔京艳