

帕金森病的中西医发病与免疫机制探讨

杜玉玲¹ 王法祥²

(1. 复旦大学附属金山医院中医科, 上海市金山区金一东路 39 1 号, 200540; 2. 南昌大学第三附属医院神经内科)

[摘要] 正气可体现遗传基因变异与多态性、炎症免疫等多种含义, 同时在老龄、氧化应激等致病因素作用下, 在正不胜邪、气虚则邪胜的情况下, 致使致病因子即突触核蛋白(α -syn)病理产物聚集, 导致帕金森病的发病表现出不同的个体差异与易感性, 符合中医“正气存内, 邪不可干”和“邪之所凑, 其气必虚”理论精髓。外部环境毒理因素与内部免疫功能失调所致内风、痰热、瘀血, 说明阴阳失其平衡、脏腑气血失调会影响到疾病的发生发展, 正气的盛衰决定着某些致病因子的易感性及倾向性。同时, 针灸与中药有效调节免疫机制等说明, 中医所遵循的整体观念、辨证论治、君臣佐使的配伍原则本身就囊括了中医免疫治疗思想之精髓。

[关键词] 帕金森病; 炎症; 免疫; 颤证; 发病机制

帕金森病(PD)是最常见的神经系统变性疾病之一, 属中医“颤证”等范畴。PD的病理性标志物是黑质区出现突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)异常聚集为主要成分的 Lewy 小体。研究表明, PD发病与免疫密切相关, 包括抗神经结构的自身抗体、细胞和体液免疫异常, 黑质纹状体多巴胺能区存在有免疫反应, 以及感染因素、免疫调节因子等异常^[1]。尽管目前尚不能确定 PD免疫异常究竟是原发还是继发, 但是这些免疫变化尤其是激活小胶质细胞等的存在, 使一些学者开始把 PD归为一种自身免疫性疾病的范畴^[2-3]。炎症免疫反应与 PD的相关性理论成为 PD发病机制研究的热点和前沿内容。我们试从中医免疫理论与现代医学帕金森病免疫炎症反应的发病机制角度, 对两者的密切相关性理论与理论相融性进行初步的探讨。

1 “正气存内, 邪不可干”为中医免疫学说的理论精髓

人体正气来源于先天禀赋, 根于肾气且依赖于后天脾胃等的调养与补济, 并随年龄增长、机体发育而逐渐充实。而所谓“先天禀赋”实指源于父母的遗传物质, 其充足与否决定着正气的强盛。正如《素问·上古天真论》中详细论述的女子七岁到四七, 男子八岁到四八为肾气充实到身体盛壮的一个成长发育过程, 说明机体发育成熟的过程, 也是正气充盛完善的过程。而我们认为, 正气与 PD的发病包含两种含义, 第一种学说正符合 PD的家族性发病机制。 α -syn 基因、UCHL1 基因、parkin 基因及其他一些基因位点的突变和缺失与 PD的发病有关, 提示该病病因具有多样性。这些基因的多态性变异与 PD易感性密切相关, 从而使疾病的发病风险增加。同时, 神经系统的衰老与 PD发生亦有关^[1]。第二种含义与 PD炎症免疫反应有关。从免疫学角度理解, 中医所说的“正气”的物质基础相当于免疫系统

中的吞噬细胞、淋巴细胞、抗体、补体、溶菌酶、淋巴因子、组织和体液中的抗菌物质及屏障结构等。正气的逐渐充盛的过程就相当于免疫系统的完善过程。如果把这些炎症因素归咎于致病的邪气, 那么机体内的免疫反应则属于对抗邪气、护卫机体的人体正气^[4-5]。正邪交织正是体内动态平衡与抗衡的过程。在正不胜邪、气虚则邪胜的情况下, 炎症因子的过于释放而使致病因子即 α -syn 蛋白积聚, 导致 PD的发病。有研究显示, 老龄、氧化应激反应及致病基因突变等都会致蛋白酶体功能受损, 易使蛋白错误折叠。一旦异常蛋白产生过量并超过蛋白酶体降解能力, 就会产生蛋白质的异常聚集, 而这种聚集反过来又会损害蛋白酶体的功能, 使未降解蛋白进一步聚集, 促进路易小体的形成^[6]。上述结论均符合中医的“正气存内, 邪不可干”发病学原理。同时正虚则引邪内犯, α -syn 蛋白病理产物的产生与聚集, 诱导与加速了小胶质细胞的激活, 促使加重病情, 形成恶性循环, 即所谓“邪之所凑, 其气必虚”。

邪气包括两种含义: 一为外邪侵袭, 也就是现代医学所指的外来致病因子, 外邪即 PD的环境毒理因素; 二为内部免疫功能失调, 是正常的具有抗御疾病的免疫功能下降^[7]。PD与年龄因素、环境因素及遗传因素密切相关。一些环境因素包括一些外源性毒物特别是工农业废物与毒物、微量金属、农药、杀虫剂, 以及一些内源性毒素等危险因素, 与青年 PD病的发生明显有关^[1, 8]。环境因素增加了 PD的易感性, 但是不同的环境却有不同的发病情况, 如有一些研究显示, 井水、酒精、吸烟与 PD病并没有明显相关性^[9], 在青年和老年病例中早期的经历或环境毒物暴露史并无明显差别^[10], 而职业、生活模式等因素有时则占有重要的病因角色^[11]。前述研究说明, 个体差异会影响到疾病的发生, 正气的盛衰决定着某些致病因子的易感性及所

通讯作者: 王法祥, wang200888@ yahoo. com. cn, 13970850415

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

产生病变类型的倾向性。而这种基因多态性是否起到一定的作用值得深究

2 “阴平阳秘”为中医免疫体系平衡的中点

2.1 阴阳失其平衡

《素问》云:“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”,说明人体阴阳应保持一种相对的动态平衡,是人体进行正常生命活动的基本条件。“阴平阳秘”理解为身体内环境保持稳定平调。人体的阴阳在致病因素的作用下,失去相对的动态平衡,造成阴阳偏衰、偏盛、阴不制阳、阳不制阴等“阴阳失调”的病理状态,表现为免疫自稳机制的紊乱、免疫失调、失衡情况。中医的阴阳平衡不仅包括现代免疫学的功能亢进与缺陷、致炎与抗炎、吞噬与抗吞噬、抑制与抗抑制的平衡过程,而且包括免疫系统及其调控机制的平衡过程。从免疫学来说,正常情况下,属“阳”的免疫调控机制和属“阴”的免疫系统之间必须保持动态平衡,也就是具有免疫抑制作用的物质数量和功能(阴)与起免疫促进作用的物质数量和功能(阳)之间保持动态平衡,这就是免疫体系的自稳状态^[12]。免疫应答过程狭义地理解可以视为调节的胶质细胞等属阴性质物质,诱发的相关炎症因子如白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、干扰素 α (IFN α)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)等阳的功能。激活的胶质细胞最初可能通过启动或增加分泌有修复损伤能力的生长因子来保护神经元,并且 IFN α 能增强小胶质细胞吞噬变性死亡的神经细胞和释放毒性物质的能力,说明正常情况下,起到防御、自稳状态及免疫监制作用,使机体处于一个稳定状态,即中医所说的阴消阳长的过程。但是小胶质细胞持续活化而产生和释放的过量神经毒性物质会增加神经元损害的敏感度,甚至严重损害神经元。可见 PD 的免疫应答过程也是一个阴阳气血调整、消长的过程。

2.2 脏腑气血失调

中医气血功能包含多种免疫机制,如神经系统的免疫、T/B淋巴细胞免疫等。神经内分泌免疫网络某个环节乃至整个网络紊乱引起气血功能失调,就会发生疾病。中医学的五行学说相生相克、相乘相侮,即包含了免疫学免疫细胞的功能低下与亢进的概念。T淋巴细胞可最终分化为两种效应细胞, Th 和 Th2 细胞。Th 细胞分泌促炎因子,可调节神经元和神经胶质细胞的激活、增生、分泌、存活等。Th2 细胞主要分泌 β 转化生长因子等,抑制巨噬细胞和 M1 活化,发挥抗炎作用。Th 和 Th2 细胞之间的数量和功能平衡,将脑的免疫反应控制在正常水平^[13]。在正常情况下,机体免疫系统可以清除体内不断产生的衰老和损伤的细胞,维

持体内生理平衡,异常情况下会导致这种抗炎功能失活,也就是气血功能失调而发病。有研究表明,PD 患者血清 IgG 可引起黑质的相对特异性损伤,这些损伤可涉及到神经免疫调节障碍、内分泌调节障碍等^[14]。有医家认为,本病多由年老体弱、肾精渐亏,或因外伤、外感毒邪等因素,直接伤及肝、肾、脑所致,病机属于本虚标实。本虚为气血亏虚、肝肾不足致使筋脉失荣、脑髓失充,标实为内风、痰热、瘀血致使心神失主、筋脉失养,病位在肝,病久涉及脾肾,瘀血阻络贯穿于疾病的全过程^[15]。因此,可以说脏腑气血功能失调为免疫学的病理产物。

总之,“邪之所凑,其气必虚”,验证了致病因素与人体抗病间的抗衡关系。先天与后天之有效调节、邪毒与正虚两种病理因素动态作用于人体,外界与内因、遗传因素与患病易感性或倾向性、环境与年龄等共同因素作用下,通过免疫异常、氧化应激、细胞凋亡、泛素蛋白酶系统功能障碍等机制引起 PD 发病。而中医正可以概括为在先天禀赋不足的基础上,或阴阳失平衡,或脏腑气血失调,最终招致阴阳气血失调、脏腑功能亏损而发病。说明阴平阳秘为中医免疫体系平衡的中点。

3 中医药对免疫机制调节的影响

近年研究发现,针灸与中药对调节免疫机制等都有较好的疗效。国内外都对这些机理作了大量研究。韩国 Kang 使用小鼠急性 MPTP 诱导的 PD 模型,采用针灸阳陵泉和太冲穴位,发现针灸可以改善小胶质细胞激活标志蛋白 MAC-1 的增加,减少炎症因子环氧合酶(COX-2)和一氧化氮合酶(iNOS)的表达,而多巴胺含量也由针灸前的 46% 增加到针灸后的 78%。实验表明,针灸有助于抑制小胶质激活和炎症活动,对纹状体和黑质多巴胺神经细胞有较好的保护作用^[16]。Park 的研究显示,针刺三间和阳陵泉穴可以使 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PD 多巴胺神经细胞凋亡^[17]。当前许多国内外学者致力于传统中药对细胞凋亡影响的探索。有研究表明,增液煎剂可通过调控凋亡基因 bcl22/bax 表达,降低敏感性,减少自亡率。抑制淋巴细胞过度凋亡,阻碍过量核酸抗原释放,使自身抗体产生减少而达到治疗目的^[18]。一些中药没有细胞毒性作用,不仅可以较好地抑制脂多糖诱导的小胶质细胞产生一氧化氮,而且还能够抑制脂多糖诱导 TNF、白细胞介素 β 、IL-6 等促炎细胞因子的产生。一些中药已被用来作为传统医药的抗炎剂^[19]。大量的动物实验研究证明,益气健脾、养阴补肾、活血化瘀类中药对细胞凋亡有抑制和调节作用,充分体现了中药的多层次、多靶点、多环节及整体调节的优势,为中药防治心脑血管疾病、免

疫性疾病、肿瘤、肾病等开辟了新的途径^[18]。针刺与中药的深入研究为今后临床探索中医或中西医结合治疗 PD 的优势及其作用机制铺垫了较好的理论基础

4 总结与展望

开发免疫调节剂将会给 PD 治疗带来崭新的前景,也许能成为解决免疫炎症反应的突破口,这些都将是今后 PD 免疫治疗研究的重要方向。对 PD 的治疗和防治已积累了丰富的经验,有待深入进行理论探讨。中医所遵循的整体观念、辨证论治、君臣佐使的配伍原则本身已囊括了中医免疫治疗思想之精髓。目前中医理论与临床实践如何突破现有的思维模式,让疗效得到更多学者的认可,一直是长期困惑我们的难题所在。而这种免疫机制的相同性范畴则寻找到了有力的证据,足以从理论与实践上有力地证明中医药治疗 PD 疾病的优势与特色,为今后中医药治疗 PD 提供了方向

参考文献

- [1] 王法祥,彭国光.帕金森病发病机制研究进展[J].老年医学与保健,2006,12(4): 199– 202.
- [2] McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2008, 23(4): 474– 483.
- [3] Roodveldt C, Christodoulou J, Dobson CM. Immunological features of alpha-synuclein in Parkinson's disease[J]. J Cell Mol Med. 2008, 12(5B): 1820– 1829.
- [4] 张雪峰.中医“正气”与现代“免疫”关联之浅见[J].江苏卫生保健,2004,6(3): 47.
- [5] 口锁堂,口维敏,吴焕淦.中医学免疫学思想探讨[J].中华中医药学刊,2009,27(8): 1637– 1639.
- [6] Shults CW. Lewy bodies[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(6): 1661– 1668.
- [7] 钟起诚.从中医药理学与现代免疫学的联系探讨系统性红斑狼疮的发病机理及治疗[J].新中医,2004,36(2): 3– 6.
- [8] Tanner CM, Chen B, Wang W, et al. Environmental factors and Parkinson's disease: a case-control study in China[J].

Neurology, 1989, 39(5): 660– 664.

- [9] Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan [J]. Neurology, 1997, 48(6): 1583– 1588.
- [10] Stern M, Dulaney E, Gruber SB, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients[J]. Arch Neurol, 1991, 48(9): 903– 907.
- [11] Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, et al. Multiple risk factors for Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2004, 217(2): 169– 174.
- [12] 余传霖,叶天星,陆德源,等.现代医学免疫学[M].上海:上海医科大学出版社,1998 1247– 1250,1293.
- [13] Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2) [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 85(1): 9– 18.
- [14] 汪锡,陈生弟.帕金森病与免疫[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2005,12(1): 34– 36.
- [15] 王冬,王亚丽.帕金森病发病机制探讨[J].山西中医,2009,25(7): 59– 60.
- [16] Kang JM, Park HJ, Choi YG, et al. Acupuncture inhibits microglial activation and inflammatory events in the MPTP-induced mouse model[J]. Brain Res, 2007, 1131(1): 211– 219.
- [17] Park HJ, Lim S, Jo WS, et al. Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in the rat Parkinson's disease model[J]. Exp Neurol, 2003, 180(1): 93– 98.
- [18] 管晓航,余永林,禹鲁民.中药对免疫细胞平滑肌细胞心肌细胞凋亡的影响[J].医药导报,2006,25(12): 1299– 1300.
- [19] Bae H, Kim HJ, Shin M, et al. Inhibitory effect of Agrimoniae Herba on lipopolysaccharide-induced nitric oxide and proinflammatory cytokine production in BV 2 microglial cells [J]. Neurol Res, 2010, 32(Suppl 1): 53– 57.

(收稿日期: 2010- 05- 06;修回日期: 2010- 06- 23)

[编辑: 黄健]

(上接第 774 页)

- [3] 赵宗江,魏晨.中药归经理论研究现状和展望[J].中国医药学报,2003,18(1): 40– 46.
- [4] 蔡立丰,杨得坡.中药归经现代实验研究的理论、方法与局限性[J].新中医,1999,31(11): 55– 58.
- [5] 胡志峰,肖诚,李平等.系统生物学将会促进中医药学的发展[J].上海中医药杂志,2007,41(2): 1– 4.
- [6] 陈竺.系统生物学——21 世纪医学和生物发展的核心驱动力[J].世界科学,2005,(3): 2– 6.
- [7] 吴巧凤,余曙光,唐勇.代谢组学及其在中医药领域的应用概况[J].基础医学与临床,2009,29(4): 443– 445.
- [8] 王广基,郝海平.代谢组学在中药方剂整体药效作用及机理

研究中的应用与展望[J].中国天然药物,2009,7(2): 82– 90.

- [9] 刘昌孝.代谢组学研究有助于中药复杂系统与整体效应的认识[J].中国天然药物,2009,7(2): 81.
- [10] 刘昌孝,张伯礼,杨胜利.生物医药前沿论坛:代谢组学与中药研究[M].香港:香港医药出版社,2007 4– 128.
- [11] 周明眉,范自全,贾伟,等.传统医药的整体性与现代医药的局部性的融合——代谢组学在中药复方研究中的应用[J].中国天然药物,2009,7(2): 97– 101.

(收稿日期: 2010- 03- 25;修回日期: 2010- 06- 23)

[编辑: 黄健]