局解手术学杂志 2008年第17卷第6期
J Regional Anat & Operative Surg, 2008, Vol. 17, No. 6

·综 述·

帕金森病发病机制的研究现状

Pathogenetic study of parkinson's disease

张艳玲，苏炳银，文 灿，梁亚杰 （第三军医大学基础医学部神经生物学教研室，重庆 400038）

[关键词] 帕金森病；发病机制；病因
[中图分类号] R742.5；R714.14 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2008)06-0420-02

帕金森病（parkinson disease，PD）是中枢神经系统常见的一种变性疾病，中老年发病，起病缓慢，慢性进行性发展，以静止性震颤、肌强直、姿势异常和运动减少为主要表现。主要病变在黑质致密带，可累及蓝斑、迷走神经背核等。尽管病理改变位置明确、局限，但帕金森病的病因及发病机制目前仍不明确，本文就PD发病机制的进展作一综述。

1 遗传因素

1.1 PD致病基因的研究

在对家族性PD相关基因的研究中，已经发现10个染色体位点以孟德尔遗传方式与PD连锁，分别命名为PARK1-10。其中5个涉及常染色体显性遗传，4个以常染色体隐性遗传方式传递，另外1个可能与晚发性散发PD有关。此外，以下位点的克隆也进一步确认了基因异常在家族性PD发病中的作用。Polymeropolous等首次成功地将一个意大利PD家系的致病基因定位于4q21-23。进一步的研究中，仅有G88C、G209A两个错义突变Ala53Thr和Ala30Pro）被确认。研究发现：突变的α-synuclein基因即为致病基因，可能有利于形成淀粉样纤维结构，参与Lewy小体形成。其他的种族和PD家系中未发现α-synuclein的突变[1-2]。UCH-L1基因于1987年被克隆，定位于4p14染色体，常染色体显性遗传的一种基因。目前，仅发现一个来自德国的PD家系的姐弟两人的单个突变（I93M）。有研究对11个常染色体显性遗传PD家系进行了UCH-L1的整个编码区测序，发现了3号外显子区S18Y多态性。随后的研究也证实S18Y多态性与PD发病呈负相关[3]。Parkin基因异常首先在日本的常染色体隐性遗传的青少年型家族性PD（ARJP）家系中被发现。parkin基因的突变频率随着发病年龄的增加明显下降；而parkin相关性PD在全世界范围的广泛分布，也说明parkin基因突变对PD发病机制方面的重要作用[4-5]。

1.2 PD易感基因的研究

目前，多数认为PD散发病例是在遗传易感性和环境双重作用的结果。现已发现多种易感基因，如羟化缺陷相关基因（异哇胍-4-羟化酶，CYP2D6）、氧化应激过度相关基因（CYP2E1、单胺氧化酶B、超氧化物歧化酶）、芳香胺的解毒障碍相关基因（N-乙酰转移酶，NAT）等。这些易感基因的功能改变，将通过影响氧化应激及芳香胺类和肼类物质的代谢等途径，使PD的发病增加[7-8]。

1.3 线粒体DNA与PD

PD患者黑质和血小板线粒体复合物Ⅰ活力下降，动物实验证实MPTP的毒性作用机制是MPP^+选择性地抑制了黑质细胞线粒体呼吸链中复合物Ⅰ的活性，ATP合成障碍，最终导致细胞变性死亡。因此研究者一直重视线粒体功能与PD关系的研究。线粒体复合物Ⅰ由核DNA（nDNA）和线粒体DNA（mtDNA）共同编码。有研究表明mtDNA异常参与引起PD患者线粒体复合物Ⅰ活力下降。但是研究没能证实PD患者mtDNA异常，流行病学资料表明PD患者无明显性别差异，因此即使mtDNA参与PD发病机制，也不是主要因素。

1.4 其它遗传因素

遗传因素致病除基因机制外，还包括表观遗传机制。目前对表观遗传学与PD发病机制的关系的认识还不够深入，但是已有的研究提示表观遗传学的改变，可能通过影响多巴胺合成基因的转录调控、或者通过影响细胞凋亡，而影响PD疾病的进展。而表观遗传改变和基因改变的主要区别在于，表观遗传改变是可逆的，能被治疗剂所逆转。因此表观遗传学的研究，可能为控制PD提供参考。

2 环境因素

除遗传因素外，环境因素也是帕金森病发病机制研究的另一焦点。美国学者发现吸毒者误用1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1，2，3，6-tetrahydropyridine，MPTP）后，其行为症状、生化改变、药物治疗反应和某些病理变化与原发性PD病人的改变十分相似，而且，接触MPTP后黑质DA能神经元会呈现渐进性损毁，由此可能也会表现出与PD临床症状相类似的发展，但在病理上未发现典型的lewy小体。MPTP本身不具有毒性作用，其神经毒机制为：MPTP经单胺氧化酶B（MAO-B）催化转变为1-甲基-4-苯基吡啶离子（1-methyl-4-phenylpyridinium，MPP^+）后，MPP^+经DA重摄取途径聚积在DA能神经元内，再经主动运输进入线粒体。在线粒体内，选择性地抑制呼吸链中NADHCoQ还原酶（复合物Ⅰ）的活性，干扰ATP的合成；MPP^+也可以导致复合物Ⅰ失电子，使其产生过氧化物，

[收稿日期] 2008-08-10 [修回日期] 2008-10-15

通过产生的大量自由基,导致DA能神经元变性死亡。随着MPTP引起的PD病例的研究,提出环境因素与PD发病机制有关的学说。与MPP^+结构相似的百草枯,以及其他吡啶类物质,均具有与MPTP相似的神经毒作用。其他与PD有关的环境因素是兴奋性毒素、锰尘和一氧化碳等。

3 兴奋性毒性

在PD动物模型中,发现丘脑底核谷氨酸能神经元放电增加,从而提出了兴奋性神经毒作用可能参与PD的发病机制。如兴奋性氨基酸(EAA)释放过多或灭活机制受损将对神经细胞有毒性作用。在EAA的受体中,N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体介导的兴奋性神经毒作用与DA能神经元变性有关。生理情况下,纹状体神经元的活动是由黑质DA能神经元的抑制及大脑皮层Glu能神经元的兴奋相制约完成的,由于PD黑质纹状体DA能神经元缺失,造成Glu能神经元的兴奋性活动增强。NMDA受体活化后,引起了广泛的钙离子内流并在线粒体内快速堆积,导致线粒体功能丧失。NMDA受体的兴奋还可增加一氧化氮合成酶的活性,使一氧化氮合成增加,产生神经细胞的毒性作用。

4 钙的细胞毒作用

维生素D依赖性钙结合蛋白(Calbindin-D28 K)广泛分布在中枢神经系统,通过激活钙/镁-ATP酶的活性,充当神经细胞内钙缓冲剂的作用。神经细胞内游离钙浓度增高可导致神经细胞变性,因此钙结合蛋白通过降低游离钙的浓度,达到神经保护作用。Iacopino等报道PD病人黑质钙结合蛋白-D28 K含量及其基因表达较正常明显降低,由于基因表达降低和钙结合蛋白含量减少造成细胞内的钙缓冲失去平衡,导致钙离子介导的细胞毒作用,从而加重PD病人黑质神经元的死亡。

5 氧化应激过度

自由基的氧化应激作用在帕金森病发病中的作用倍受关注,从而使氧化应激学说成为PD发病机制中最为认可的学说。自由基可使不饱和脂肪酸发生脂质过氧化(LPO),后者对蛋白质和DNA产生氧化损伤,导致细胞变性死亡。在正常情况下,机体存在自由基清除系统,在脑内主要有谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)等,从而确保机体免遭自由基的损伤。在帕金森病病人中脑黑质内存在铁离子浓度升高(约增高50%)、铁蛋白含量降低、LPO浓度增高、GSH含量降低(约降低50%),由于铁离子的浓度增高,具有结合游离铁能力的铁蛋白含量减少,使游离铁更具增高。当GSH含量明显降低,不能有效地清除过氧化氢,在高浓度铁离子存在的条件下,启动LPO,产生自由基损伤作用。PD患者的黑质线粒体呼吸链中复合物I活性减低约32%~38%,使黑质细胞对自由基损伤的敏感性增强,导致黑质细胞变性死亡。

6 细胞凋亡

研究发现了不少PD的细胞凋亡证据,认为PD与多巴胺神经元凋亡过度发生有关。通过对帕金森病患者与对照组的黑质多巴胺神经元作凋亡形态学、生化特征检测,发现PD患者脑内有5%多巴胺神经元存在细胞凋亡特征性组织病理变化,认为细胞凋亡是PD患者中多巴胺神经元变性的基本步骤,细胞凋亡可能是PD黑质神经元变性的原因。有研究表明,许多基因及其产物均能影响多巴胺神经元的凋亡,通过多种机制均参与细胞凋亡过程[8]。

7 线粒体的损伤

尸检研究发现,散发性PD患者的黑质致密部存在线粒体呼吸链中的复合体Ⅰ活性下降。与MPTP相似的环境因素,之所以能够导致PD病,已经证实和线粒体的呼吸链中NADHCoQ还原酶(复合物I)的活性下降有关。而DJ-1基因(PARK7)和激酶1基因(PINK1)这两个家族性致病基因,再一次证实了线粒体功能障碍在PD发病中的重要性。最近的研究发现,正常情况下DJ-1部分位于线粒体,而线粒体复合体I活性抑制所诱导的氧化应激则增加了DJ-1在线粒体上的分布,从而抵抗线粒体依赖性的细胞死亡。

8 多巴胺转运体和囊泡转运体

近几年,研究者逐渐认识到多巴胺转运体(dopamine transporter,DAT)和囊泡转运体(vesicular monoamine transporter,VMAT2)在PD发病中的作用。正常状态下,DAT位于神经元的细胞膜上,它可以将毒性物质转运到胞浆中从而对神经元构成损害;而VMAT2可以将位于胞浆中的这些毒性物质转运入囊泡中进而减少这些物质的毒性作用。两者相互配合来调节位于胞浆和囊泡中毒性物质的浓度。实验发现在DAT过表达的转基因小鼠,对MPTP毒性的易感性增高。而在通过基因敲除技术建立的只能表达半数的DAT的小鼠中,相同剂量的MPTP对其体内DA能神经元的毒性作用却下降了一半。将VMAT2的两个拷贝基因完全敲除,小鼠在出生后数天便死亡。只敲除单拷贝的基因并表达正常水平半数的VMAT2蛋白的小鼠能够存活,但用MPTP诱导的DA能神经元死亡的数量却增加了一倍。说明DAT和VMAT2的表达水平与DA神经元的死亡有直接的关系[9]。

9 免疫学异常

此外,PD发生后,细胞免疫、体液免疫的变化;小胶质细胞、星形胶质细胞活性的改变,以及各种细胞因子水平的变化,均可导致PD严重程度的变化。研究也证实,使用抗炎类药物,可能对黑质多巴胺神经元有保护作用。因此,以抑制炎症/免疫反应为作用靶点药物的研究有望为PD的治疗提供一种新的有效手段[10]。

虽然已在从多方面认识PD,但其病因目前仍不清楚,有多种关于发病机制的学说。目前比较认可的观点是:个体的易感性(遗传因素)是发病的基础;环境毒物是其诱因;兴奋性毒性损害、钙的细胞毒作用、氧化应激过度、免疫学异常是其过程;

(下转第423页)

用生理盐水封管，采用边推液边退针的方法，使管道内充满封管液，退针后迅速关闭导管开关装置，检查肝素帽是否旋紧，防止回血及血液凝固阻塞导管。妥善固定导管末端并交待病人相关注意事项。如发现回血，及时加封一次。

4.2 输液时的护理

根据输液量、药物性质和浓度、患者的心肺功能调节输液速度，同时对患者及家属做好解释工作，不可擅自调快输液速度，以免发生输液反应[13]。对于血液循环量严重不足或休克等危重患者，应用锁骨下静脉置管补液时，护理人员更应严密观察，避免液体输空，发生空气栓塞。应用肝素帽和三通开关时要衔接牢固。换输液管时，要先折弯留置导管，并让输液管一端低于患者心脏水平，以防空气吸入处于负压的上腔静脉，发生空气栓塞。

4.3 导管移位的处理

发现滴速改变时，首先检查导管是否扭曲、打折，患者体位是否恰当，嘱患者咳嗽、深呼吸、改变体位以调整导管位置[14]。必要时利用X线确定导管的位置。上述处理无效时可在严格无菌操作下，转动导管或稍向外拉。

4.4 拔管时的护理

随着治疗方案的实施、病人病情的恢复，应适时拔除穿刺导管。拔管时应先用洗必泰消毒穿刺置管处，按外科方法拆除缝线后，用无菌纱布覆盖在导管入口处拔管，拔除导管后再按压数分钟，并询问患者有无不适。

通过采用护理干预，可降低并发症的发生率，延长导管留置时间，保证了置管的安全性[15]。所以，置管患者除做好常规护理外，另给予护理干预如做好心理护理、消除恐惧心理；严格护理制度管理、做好输液系统护理；更新消毒材料及方法，如使用具有无菌透气、粘性好、防水防潮、不过敏等特点的无菌贴膜，减少汗液等潮湿刺激，使创口长时间保持干燥，同时也杜绝了许多导致导管移位的因素。

[参考文献]

[1] 王淑霞. 2种途径中心静脉置管并发症的研究[J]. 中国实用护理杂志，2006，22(11)：46－47.
[2] 黄年娇，颜映雪，方凤仙. 锁骨下静脉置管术在肿瘤外科的临床应用与护理[J]. 现代医药卫生，2006，22(3)：404－405.
[3] 陈诗华，刘国红. 经锁骨下静脉置管的临床护理报告(附965例临床病例分析)[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2005，26(9)：1089－1090.
[4] 谢春香，李赖方，林彩银. 锁骨下深静脉置管术96例的护理[J]. 职业与健康，2007，23(17)：1575－1576.
[5] 王世英，王小军. 多腔深静脉插管在危重病救治中的临床应用与护理[J]. 护士进修杂志，1998，13(7)：51－52.
[6] 杜琳莉，武伟琦，田海霞. 锁骨下中心静脉置管在护理工作中的应用[J]. 白求恩军医学院学报，2007，5(4)：266－267.
[7] 汪守风，江 宾，邓德明. 外周静脉留置针致静脉炎原因分析及预防[J]. 中华护理杂志，1999，34(6)：372－373.
[8] 白青云，邹启云. 锁骨下静脉置管术后感染的预防及护理[J]. 现代肿瘤医学，2005，13(5)：附25－附26.
[9] 梁前芝，李娟炜，李晨芳. 锁骨下静脉置管在重型颅脑损伤患者中的应用和护理[J]. 国际医药卫生导报，2007，13(20)：89－90.
[10] 王龙凤，崔雪华，蔡 雷，等. 中心静脉置管局部换药敷料比较研究[J]. 实用临床医药杂志，2005，9(4)：42－44.
[11] 吴朝晖，胡 梅，金益曼. 深静脉留置期间2种不同保护膜应用效果观察[J]. 中国实用护理杂志，2006，22(7)：25－26.
[12] 冯 莉. 锁骨下静脉置管的护理体会[J]. 中国伤残医学，2007，15(5)：96.
[13] 渠 艳，李 梅. 锁骨下静脉置管术100例护理体会[J]. 齐鲁护理杂志，2005，11(12)：1813.
[14] 王丽娟. 锁骨下静脉置管感染与堵塞的原因分析及护理[J]. 护理实践与研究，2005，2(3)：48－50.
[15] 陈爱珠，赵金树，游晓珍，等. 护理干预对锁骨下静脉置管时间的影响[J]. 国际护理学杂志，2007，26(6)：588－590.

(编辑：余汇洋)

(上接第421页)

线粒体复合物I功能异常是其最终途径；而黑质DA能神经元变性、死亡是其结果。随着研究的不断深入，PD发病机制将逐渐明确，为防治PD奠定基础。

[参考文献]

[1] Gosal D, Ross OA, Toft M. Parkinson's disease: the genetics of a heterogeneous disorder [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(6): 616－627.
[2] Berg D, Niwar M, Maass S, et al. Alpha-synuclein and Parkinson's disease: implications from the screening of more than 1,900 patients [J]. Mov Disord, 2005, 20(9): 1191－1194.
[3] Hao YX, Zhang J, Fang CP, et al. Association of two polymorphisms in ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 gene with Parkinson's disease in Shanghai [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2008, 25(3): 272－275.
[4] Kobayashi T, Wang M, Hattori N, et al. Exonic deletion mutations of the Parkin gene among sporadic patients with Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2000, 6(3): 129－131.
[5] Moore DJ, Dawson VL, Dawson TM. Genetics of Parkinson's disease: what do mutations in DJ-1 tell us? [J]. Ann Neurol, 2003, 54(3): 281－282.
[6] Hagenah JM, Becker B, Bruggemann N, et al. Transcranial sonography findings in a large family with homozygous and heterozygous PINK1 mutations [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(9): 1071－1074.
[7] Habig K, Walter M, Poths S, et al. RNA interference of LRRK2-microarray expression analysis of a Parkinson's disease key player [J]. Neurogenetics, 2008, 9(2): 83－94.
[8] 荣 娟，陈生弟. 帕金森病与遗传因素 [J]. 中华老年医学杂志，1999，18(3)：180－182.
[9] 高云朝，林祥通，吴春英，等. 小鼠帕金森病模型多巴胺转运体、脑血流灌注与葡萄糖代谢变化[J]. 中华核医学杂志，2005，25(3)：151－154.
[10] Kummer A, Teixeira AL. Depressive disorders in Parkinson's disease may be due to a shared immune-mediated neurodegenerative process [J]. Med Hypotheses, 2008, 70(1): 201－202.

(编辑：余汇洋)