

大学,2012.

- [27] Yin X, Takei Y, Kido MA, et al. Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels, 2011, 70(2): 310-325.
- [28] Martel MA, Wyllie DJ, Hardingham GE. In developing hippocampal neurons, NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) can mediate signaling to neuronal sur-

vival and synaptic potentiation, as well as neuronal death. *Neuroscience*, 2009, 158(1): 334-343.

- [29] Biondi O, Branch U, Sanchez G, et al. In vivo NMDA receptor activation accelerates motor unit maturation, protects spinal motor neurons, and enhanced SMN2 gene expression in severe spinal muscular atrophy mice. *J Neurosci*, 2010, 30(34): 11288-11299.

## 调节性 T 细胞缓解帕金森病中多巴胺神经元炎症损伤

毕涌 洪娟 李佳 综述 张旭 审校

温州医学院附属第一医院神经内科 浙江省温州市 325000

**摘要:** 免疫炎症可能是引起帕金森病病理机制级联反应最终导致多巴胺神经元变性缺失的主要因素,黑质纹状体多巴胺神经元与小胶质细胞激活和 T 淋巴细胞浸润相关。调节性 T 细胞可调控小胶质细胞的激活反应,缓解 Th17 细胞介导的神经炎症。因此,针对调节性 T 细胞在其天然免疫和适应性免疫中的相互作用,通过硝基化  $\alpha$ -突触核蛋白疫苗、格拉默醋酸盐和骨髓间充质干细胞等方法调控调节性 T 细胞的数量和功能,清除积聚的错误折叠蛋白,可为帕金森病神经保护治疗提供新的策略。

**关键词:** 帕金森病;多巴胺神经元;炎症;小胶质细胞;调节性 T 细胞

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二常见的神经系统退行性疾病,临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势异常等症状。PD的病理改变主要表现为中脑黑质多巴胺能(dopaminergic, DA)神经元进行性变性、缺失,纹状体内多巴胺含量减少,残存的 DA 神经元内形成以  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)为主要成分的嗜酸性包涵体。氧化应激、线粒体功能障碍、泛素蛋白酶体系统功能障碍和细胞凋亡等学说均从不同角度解释了上述现象。免疫炎症则可能是引起上述病理机制级联反应最终导致多巴胺神经元变性缺失的主要因素<sup>[1]</sup>。

### 1 小胶质细胞介导 DA 神经元炎症损伤

#### 1.1 小胶质细胞与 $\alpha$ -syn 的相互作用

小胶质细胞(microglial, MG)是脑内主要的固有免疫细胞,分泌抑炎因子和神经营养因子,与星形胶质细胞和神经元一起维持组织的稳态。MG

可被致病原或组织损伤激活,促进炎症反应并进一步激活免疫系统,诱导组织修复。最初认为, $\alpha$ -syn 聚集形成寡聚体的中间状态结构可引起神经元死亡, $\alpha$ -syn 相关的神经病理改变是由其寡聚体在细胞内作用引起神经元死亡所致<sup>[2]</sup>。近来研究显示,释放至细胞外间隙的蛋白聚集体对神经元变性具有重要作用,胞外  $\alpha$ -syn 被 MG 吞噬,聚集、硝化和氧化后诱导 MG 激活,释放促炎因子,激活 NADPH 氧化酶促进 ROS 的产生,介导神经毒性作用<sup>[2-4]</sup>。体外研究显示, $\alpha$ -syn 过表达可激活 MG,促进花生四烯酸代谢酶、NO、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等细胞因子的分泌,吞噬功能受损<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 小胶质细胞与效应 T 细胞的相互作用

释放至细胞外间隙的蛋白聚集体,不仅激活 MG 分泌 ROS、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  等促炎因子调节神经元的凋亡;还可通过脑脊液引流至淋巴结,激活抗原提呈细胞,在主要组织相容性复合体-II

基金项目:浙江省高校“十二五”神经生物学重点学科(204-071006);浙江省自然科学基金(Y2101091)

收稿日期:2013-03-08;修回日期:2013-05-31

作者简介:毕涌(1981-),男,硕士,主治医师,主要从事神经免疫学和神经变性病相关方面研究。

通讯作者:张旭(1963-),男,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事神经病学与神经免疫学研究。

类分子(MHC-II)和共刺激信号作用下促进原始T细胞向效应T细胞分化,克隆、增殖成Th1、Th2和Th17等细胞亚型<sup>[6,7]</sup>。Th1细胞主要分泌IFN- $\gamma$ 、IL-2和TNF- $\alpha$ ,激活MG释放ROS和NO;Th17细胞主要分泌IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22等细胞因子,诱导组织损伤;Th2细胞则分泌IL-4、IL-5和IL-13,促进MG介导的神经保护作用<sup>[7]</sup>。

外周诱导和扩展的Th1和Th17可穿过血脑屏障并迁移至脑内炎症病灶内,通过硝基化 $\alpha$ -突触核蛋白(nitrated  $\alpha$ -synuclein, N- $\alpha$ -syn)特异性MHC-II复合物激活MG并提呈至黑质纹状体轴索,分泌促炎因子,激活MG介导的天然免疫应答,吞噬侵入致病原并伴有神经毒性作用。同样,炎症因子的变化、损伤的刺激、频死的神经元和效应T细胞也可以导致外周MG慢性、持续的激活状态。因此,免疫反应的持续刺激引起的慢性炎症反应,导致混合MG细胞反应的出现<sup>[2]</sup>。错误折叠蛋白的积聚则激活MG,使炎症加重,促进神经元变性<sup>[8-10]</sup>。

### 1.3 小胶质细胞与效应T细胞在PD中的相互作用

天然免疫和适应性免疫相互作用,清除致病原,维持中枢神经系统内环境的稳态。在PD中,黑质纹状体DA神经元变性与MG激活反应和T淋巴细胞浸润相关<sup>[1,6,8-10]</sup>:DA神经元内 $\alpha$ -syn氧化形成N- $\alpha$ -syn并释放至细胞外间隙,激活MG分泌ROS、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 等促炎因子调节神经元的凋亡。N- $\alpha$ -syn引流至淋巴结,刺激原始T细胞向效应T细胞分化、增殖并迁移至脑内炎症病灶。效应T细胞、炎症因子和受损神经元不断激活神经元周围MG,促进氧化应激和炎症反应,导致病情持续进展。

调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)在抑制免疫效应过度活化、维持机体免疫稳态中发挥重要作用,其数量和功能的改变与自身免疫性疾病和肿瘤发生等密切相关。近来研究证实:Treg不仅可以抑制N- $\alpha$ -syn引起的MG激活反应,减弱ROS和NF- $\kappa$ B的活化,还可抑制Th17的分化,缓解黑质纹状体DA神经元变性,为PD的神经保护治疗提供了新的策略<sup>[8-11]</sup>。

## 2 Treg调控小胶质细胞的激活反应

Benner等采用共聚物-1(copolymer-1, Cop-1)免疫小鼠T淋巴细胞过继转移治疗1-甲基-4-苯

基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的PD模型小鼠,可减轻MG激活反应,缓解黑质纹状体DA神经元变性,其神经保护作用主要由CD4<sup>+</sup>T细胞介导<sup>[12]</sup>。Reynolds等<sup>[11]</sup>采用CD3激活的Treg治疗MPTP小鼠,可调节氧化应激和炎症反应抑制MG的激活,对黑质纹状体系统产生保护作用。MG激活受细胞和蛋白以及细胞间相互作用的影响,Treg对MG反应的抑制作用与减弱NF- $\kappa$ B激活、促炎因子的产生和氧化应激有关<sup>[8-10]</sup>。蛋白组学分析显示,Treg通过调节还原活性酶、细胞迁移、吞噬作用、生物能量蛋白表达,抑制N- $\alpha$ -syn引起的MG的激活反应,减弱ROS和NF- $\kappa$ B的活化<sup>[10]</sup>。

## 3 Treg缓解Th17介导的神经炎症

### 3.1 Th17介导黑质纹状体DA神经元损伤

N- $\alpha$ -syn抗原特异性的效应T细胞可加剧MPTP小鼠的神经炎症,促进黑质纹状体DA神经元变性<sup>[6,8]</sup>。Brochard等<sup>[13]</sup>证实,PD患者和MPTP小鼠脑内主要为CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞浸润;Rag1<sup>-/-</sup>和Tcrb<sup>-/-</sup>这两种T淋巴细胞缺陷小鼠均可缓解MPTP对黑质纹状体DA神经元的损伤作用;在CD4<sup>+</sup>T缺陷和Rag1<sup>-/-</sup>小鼠中重新输入FasL缺陷的脾细胞可获得相似的缓解作用,而CD8<sup>+</sup>T缺陷和Rag1<sup>-/-</sup>小鼠中重新输入IFN- $\gamma$ 缺陷的脾细胞则无效;提示CD4<sup>+</sup>T通过FasL途径介导MPTP小鼠DA神经元的损伤,与Th1分泌的IFN- $\gamma$ 和CD8<sup>+</sup>T细胞毒性作用无关。

CD4<sup>+</sup>T在适应性免疫应答中发挥调节作用,通常分为Th1型和Th2型。Th1细胞主要分泌IFN- $\gamma$ ,调节细胞免疫应答;Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5和IL-13,介导体液免疫应答和超敏反应;Th17是近来研究发现的一种新型CD4<sup>+</sup>T,具有很强的促炎症作用<sup>[7]</sup>。Th17可分泌IL-17或颗粒蛋白酶B,刺激TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6等炎症因子的产生,促进神经毒性作用<sup>[7]</sup>。Reynolds等<sup>[8]</sup>证实Th17是介导MPTP小鼠炎症损伤的主要效应细胞,Th1对纹状体DA神经元并无损害作用;N- $\alpha$ -syn可刺激Th17相关基因(IL21、IL17a、Rorc)的表达,诱导Th17分化,而Treg相关基因(Foxp3和Il10)的表达则被抑制。

### 3.2 Treg和Th17的相互作用

Treg和Th17功能上相互拮抗,在分化过程中密切相关,它们的平衡对维持正常免疫应答和内环

境稳定具有重要意义<sup>[7]</sup>。Th17 和 Treg 的分化都依赖于 TGF- $\beta$ , 低浓度 TGF- $\beta$  与 IL-6 协同作用促进 Th17 分化, 高浓度 TGF- $\beta$  则促进 Foxp3 表达, 与 ROR $\gamma$ t 直接结合并拮抗其功能, 抑制 Th17 形成<sup>[14]</sup>。Foxp3 和 ROR $\gamma$ t 相互作用形成转录因子轴, 调节 Th17 和 Treg 的分化并维持其平衡<sup>[7, 14]</sup>。

有研究发现过继转移 Cop-1 诱导的 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 可减轻 MPTP 对黑质 DA 神经元的损伤, 其机制可能与促进 Treg 分泌 IL-10、TGF- $\beta$  和通过 STAT3 的磷酸化调节 Th17 的分化有关<sup>[12, 15]</sup>。Reynolds 等<sup>[8]</sup>进一步证实, Treg 可抑制 Th17 的分化, 缓解其介导的黑质纹状体 DA 神经元损伤。因此, PD 适应性免疫失调可能与 Th17 和 Treg 功能或数目失衡相关, 调节 Foxp3/ROR $\gamma$ t 轴, 抑制 Th17 的分化, 促进 Treg 的生成, 可为 PD 神经保护治疗提供新的策略。

#### 4 Treg 促进胶质细胞源性神经营养因子的分泌

胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 是主要由中脑胶质细胞产生的神经营养因子, 对 DA 能神经元不仅具有营养、支持和保护作用, 而且还能促进神经前体细胞向 DA 能神经元分化。激活的 T 淋巴细胞不仅可以表达神经营养因子及其受体, 还可以提高体内中枢神经系统神经营养因子的产生<sup>[16]</sup>。Benner 等<sup>[16]</sup>采用 Cop-1 免疫小鼠 T 淋巴细胞过继转移治疗 MPTP 小鼠, 中脑腹侧 GDNF 表达明显增加, 共聚焦显微镜显示其主要由星形胶质细胞分泌, 而非 MG 和浸润的 T 淋巴细胞。Reynolds 等<sup>[11]</sup>进一步证实中脑 GDNF 的分泌主要由 Treg 介导, 而非效应 T 细胞, 对黑质纹状体系统产生保护作用。

### 5 针对 Treg 的神经保护免疫治疗策略

#### 5.1 N- $\alpha$ -syn 疫苗对 Treg 的调节作用

有研究显示, 采用 N- $\alpha$ -syn 免疫小鼠后分离的 Treg, 其抑制多克隆抗体或抗原激活的效应 T 细胞增殖的功能受损, 过继转移 N- $\alpha$ -syn 特异性效应 T 细胞加重 MPTP 小鼠的神经炎症, 促进黑质纹状体 DA 神经元变性<sup>[6, 8]</sup>。血管活性肠肽 (VIP) 是一种诱导和促进 Treg 反应的药物。在 N- $\alpha$ -syn 介导的 Treg 减少和 DA 神经元进行性变性的小鼠模型中, 联合 N- $\alpha$ -syn 特异性效应 T 细胞和 VIP 免疫小鼠 Treg 或脾细胞过继转移治疗对 DA 神经元具有神经保护作用, 可缓解黑质纹状体轴索变性<sup>[8]</sup>。这主要是由于 Treg 具有免疫抑制作用, VIP 诱导的 Treg

抑制了 Th17 细胞介导的炎症反应<sup>[17]</sup>。

因此, Kosloski 等<sup>[18]</sup>提出将 N- $\alpha$ -syn 作为抗原联合 VIP 作为佐剂构建的疫苗, 可促进 Treg 的扩展或刺激其活动, 清除聚集的蛋白。扩展的 Treg 向神经炎症部位迁移、聚集, 释放出 IL-10、TGF- $\beta$  和 FasL 等介质促进激活的 MG 向恢复内环境稳态功能的状态转化, 或诱导其凋亡, 抑制 ROS、活性氮、过氧亚硝酸盐和谷氨酸盐等促炎因子的分泌和产生, 缓解神经炎症。从而与抗体介导的清除  $\alpha$ -syn 的作用一起减轻氧化应激, 减少  $\alpha$ -syn 的聚集, 缓解 DA 神经元的进一步损伤和凋亡, 阻止 PD 病情的进展。

#### 5.2 格拉默醋酸盐的免疫调节作用

有研究采用格拉默醋酸盐 (glatiramer acetate, GA) 诱导特异性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫治疗 MPTP 小鼠, 可抑制 MG 激活反应缓解神经元变性<sup>[12, 16]</sup>。GA 是治疗多发性硬化的经典药物, 可诱导 Th2 极化反应, 促进 IL-4 的释放, 抑制激活的 MG 产生和释放氧自由基<sup>[19, 20]</sup>。因此, GA 诱导的 CD4<sup>+</sup> T 细胞缓解 MPTP 小鼠黑质纹状体 DA 神经元变性的机制, 可能与促进抗炎因子 IL-4、IL-10 和 TGF- $\beta$  的分泌和抑制 MG 释放促炎因子有关。此外, GA 还可以改变 STAT3 的磷酸化和随后 ROR $\gamma$ t 的表达, 调节 Th17 细胞的分化<sup>[21]</sup>。然而, GA 对 MPTP 小鼠的神经保护作用是由于提高 Treg 或 Th2 的功能还是抑制 Th17 或 Th1 的功能, 还有待研究进一步证实。

#### 5.3 骨髓间充质干细胞的免疫调节作用

骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 不仅具有神经再生和修复功能, 还具有分泌神经营养因子和免疫调节作用<sup>[22]</sup>。Najar 等<sup>[23]</sup>研究表明, MSCs 在炎症因子的刺激作用下可抑制 T 细胞增殖, 促进 Treg 的维持和扩展。其他研究发现, MSCs 不仅抑制 Th17 的分化和 IL-17 的产生, 甚至可以诱导已分化的 Th17 表达 IL-10 和 Foxp3<sup>[24, 25]</sup>。MSCs 可诱导 Treg 的产生, 促进 IL-10 和 TGF- $\beta$  的表达, 抑制 Th17 的扩增, 其机制与细胞间作用和可溶性因子的分泌有关<sup>[22-25]</sup>。MSCs 可与脑内损伤细胞融合, 替代受损细胞重建神经功能区, 尽管 MSCs 脑内移植后是否可分化为 DA 神经元尚有争议<sup>[26]</sup>。MSCs 还可通过分泌神经营养因子和抗炎等机制对 DA 神经元产生保护作用<sup>[27, 28]</sup>。然而, MSCs 对 DA 神经元产生的保护作用是否与其调节 Treg 和 Th17 细胞增殖和分化相关, 尚需进

一步研究。

## 6 展望

PD 中,黑质纹状体 DA 神经元变性与 MG 激活和 T 淋巴细胞浸润相关,其治疗关键是防止病情进展,修复已损害的 DA 神经元,延缓其发生不可逆损害。因此,针对其天然免疫和适应性免疫的相互作用,调控 Treg 的数量和功能,清除积聚的错误折叠蛋白,从而诱导免疫耐受、重建体内免疫稳态,可为 PD 神经保护治疗提供新的策略。

## 参 考 文 献

- [1] Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, Suppl 1: S210-S212.
- [2] 朱潇颖,吴云成.  $\alpha$  共核蛋白异常积聚及其在帕金森病发病机制中的作用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(4): 334-338.
- [3] Roodveldt C, Christodoulou J, Dobson CM. Immunological features of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(5B): 1820-1829.
- [4] Reynolds AD, Kadiu I, Garg SK, et al. Nitrated alpha-synuclein and microglial neuroregulatory activities. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2008, 3(2): 59-74.
- [5] Rojanathammanee L, Murphy EJ, Combs CK. Expression of mutant alpha-synuclein modulates microglial phenotype in vitro. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(5): 44-56.
- [6] Benner EJ, Banerjee R, Reynolds AD, et al. Nitrated alphasynuclein immunity accelerates degeneration of nigral dopaminergic neurons. *PLoS ONE*, 2008, 3(1): e1376.
- [7] Kuchroo VK, Ohashi PS, Sartor RB, et al. Dysregulation of immune homeostasis in autoimmune diseases. *Nat Med*, 2012, 18(1): 42-47.
- [8] Reynolds AD, Stone DK, Hutter JA, et al. Regulatory T cells attenuate Th17 cell mediated nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a model of Parkinson's disease. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2261-2271.
- [9] Reynolds AD, Stone DK, Mosley RL, et al. Proteomic studies of nitrated alpha synuclein microglia regulation by CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells. *J. Proteome Res*, 2009, 8(7): 3497-3511.
- [10] Reynolds AD, Stone DK, Mosley RL, et al. Nitrated alpha-synuclein-induced alterations in microglial immunity are regulated by CD4<sup>+</sup> T cell subsets. *J Immunol*, 2009, 182(7): 4137-4149.
- [11] Reynolds AD, Banerjee R, Liu J, et al. Neuroprotective activities of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(5): 1083-1094.
- [12] Laurie C, Reynolds A, Cuskun O, et al. CD4<sup>+</sup> T cells from Copolymer-I immunized mice protect dopaminergic neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*, 2007, 183(1-2): 60-68.
- [13] Brochard V, Combadière B, Prigent A, et al. Infiltration of CD4<sup>+</sup> lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest*, 2009, 119(1): 182-192.
- [14] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits TH17 cell differentiation by antagonizing ROR $\gamma$ t function. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [15] Chen C, Liu X, Wan B, et al. Regulatory properties of copolymer I in Th17 differentiation by altering STAT3 phosphorylation. *J Immunol*, 2009, 183(1): 246-253.
- [16] Benner EJ, Mosley RL, Destache CJ, et al. Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(25): 9435-9440.
- [17] Leceta J, Gomariz RP, Martinez C, et al. Vasoactive intestinal peptide regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *Neuroimmunomodulation*, 2007, 14(3-4): 134-138.
- [18] Kosloski LM, Ha DM, Hutter JA, et al. Adaptive immune regulation of glial homeostasis as an immunization strategy for neurodegenerative diseases. *J Neurochem*, 2010, 114(5): 1261-1276.
- [19] Duda PW, Schmied MC, Cook SL, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 2000, 105(7): 967-976.
- [20] Zhao W, Xie W, Xiao Q, et al. Protective effects of an anti-inflammatory cytokine, interleukin-4, on motoneuron toxicity induced by activated microglia. *J Neurochem*, 2006, 99(4): 1176-1187.
- [21] Chen C, Liu X, Wan B, et al. Regulatory properties of copolymer I in Th17 differentiation by altering STAT3 phosphorylation. *J Immunol*, 2009, 183(1): 246-253.
- [22] Shi Y, Su J, Roberts AI, et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol*, 2012, 33(3): 136-143.
- [23] Najar M, Raicevic G, Boufker HI, et al. Adipose-Tissue-Derived and Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells Suppress Lymphocyte Responses by Secreting Leukemia Inhibitory Factor. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(11): 3537-3546.
- [24] Ghannam S, Pène J, Torcy-Moquet G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function

- and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol*, 2010, 185(1): 302-312.
- [25] Duffy MM, Pindjakova J, Hanley SA, et al. Mesenchymal stem cell inhibition of T-helper 17 cell-differentiation is triggered by cell-cell contact and mediated by prostaglandin E2 via the EP4 receptor. *Eur J Immunol*, 2011, 41(10): 2840-2851.
- [26] Blandini F, Cova L, Armentero MT, et al. Transplantation of undifferentiated human mesenchymal stem cells protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in the rat. *Cell Transplant*, 2010, 19(2): 203-217.
- [27] Cova L, Armentero MT, Zennaro E, et al. Multiple neurogenic and neurorescue effects of human mesenchymal stem cell after transplantation in an experimental model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 2010, 22(1311): 12-27.
- [28] Kim YJ, Park HJ, Lee G. Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on dopaminergic neurons through anti-inflammatory action. *Glia*, 2009, 57(1): 13-23.

## 药物过度使用性头痛

罗轮杰 综述 罗本燕 审校

浙江大学医学院附属第一医院神经内科 浙江省杭州市 310003

**摘要:** 药物过度使用性头痛(MOH),是仅次于紧张型头痛和偏头痛第三大常见的头痛类型。MOH的发病可能与个体、遗传、内分泌及神经递质失常、疼痛调控通路异常等多种因素有关。其治疗包括撤药治疗、预防性治疗、针对戒断症状的治疗以及认知-行为治疗等,早期识别MOH的高危人群对预防MOH具有重要意义。本文将对MOH的发病机制、治疗及预防方面作一综述。

**关键词:** 药物过度使用性头痛;发病机制;撤药治疗

药物过度使用性头痛(medication overuse headache, MOH),也称为反跳性头痛、药物误用性头痛或药源性头痛,是仅次于紧张型头痛和偏头痛第三大常见的头痛类型。2004年国际头痛协会在国际头痛分类第2版(The International Classification of Headache Disorders II, ICHD-II)中将其正式命名为药物过度使用性头痛,并归类于继发性头痛中的“药物或其戒断所致的头痛”之列<sup>[1]</sup>。随着治疗头痛药物的研发,引起MOH的药物发生了显著变化,麦角类药物引起的MOH逐渐减少,单纯镇痛药、复合镇痛药及曲坦类镇痛药所致的MOH正逐渐增多。MOH正成为治疗头痛的巨大挑战之一。

### 1 发病机制

目前,MOH的发病机制尚不清楚,可能与个体、遗传、内分泌及神经递质失常、疼痛调控通路异常等多种因素有关。

### 1.1 遗传因素

流行病学调查表明MOH具有遗传易感性,有MOH或其他物质滥用(药物或酒精)家族史的个体患MOH的风险增加3倍;另一家庭成员存在MOH的个体发生药物过度使用或物质滥用的风险增加4倍<sup>[2]</sup>。分子遗传学研究方面,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) Val66Met多态性与行为异常和物质滥用相关,研究发现它与MOH患者使用镇痛药增加有关,提示从某种角度上说MOH是一种物质滥用障碍<sup>[3]</sup>。多巴胺转运体基因(SLC6A3,也称为DAT1)的遗传变异性<sup>[4]</sup>、亚甲基四氢叶酸还原酶C677T(rs1801133)和多巴胺D2受体C939T(rs6275)多态性<sup>[5]</sup>可能也与MOH的发生有关。

### 1.2 个体因素

近来研究表明频繁使用抗偏头痛药物不仅与头痛本身的程度重和发作频率高有关,还与患者害

收稿日期:2013-04-17;修回日期:2013-07-08

作者简介:罗轮杰(1981-),男,住院医师,在读硕士。

通讯作者:罗本燕 教授,博士生导师。E-mail: luobenyan@zju.edu.cn。