

神经免疫相互作用对帕金森病发病机制的影响研究

孙飞一,王馥丽,庆宏,邓玉林 综述 马宏 审校

北京理工大学生命学院,北京市 100081

摘要: 本文从最近几年的国内外临床及基础研究入手,综述了 α -突触核蛋白、组织相容性复合体、小胶质细胞、T 细胞等已知的相关致病因素对神经元损伤的影响,并从可能的细胞功能调节网络阐述其分子效应机制,探讨神经免疫相互作用及其相关细胞或生物分子在帕金森发病机制中的可能作用,同时提出在基础实验和临床应用的可能方向。

关键词: 帕金森病; 神经系统; 神经免疫

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是以黑质纹状体通路的退变为主要特征的神经系统变性疾病。临床表现为静止震颤、肌肉僵直、运动迟缓和姿势反射受损等典型症状,严重限制病人的活动能力,晚期并发感染,极度影响病人的生活质量,至今无有效的治疗措施,因此,开发防治帕金森病药物的研究既是重点也是难点。目前已知纹状体通路的退变与脑神经胶质细胞和免疫细胞参与有关,相关神经及免疫蛋白分子研究报道较多,但具体发病机制尚未明确,一般认为是多因素多机制协同作用的结果。

1 影响神经免疫相互作用的主要因素

1.1 α -突触核蛋白

在帕金森病发生发展过程中, α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 异常表达和聚集起重要作用^[1]。研究表明,在体内 α -synuclein 的过表达可引起主要组织相容性复合体 II (MHCII) 的表达上升,促进抗原的加工提呈,增加 $CD4^+$ T 细胞的增殖,增强细胞因子和趋化因子的表达^[2]。同时 α -synuclein 基因的表达上调,可增强黑质区神经元和淋巴细胞的凋亡敏感性^[3],这说明 α -synuclein 可能作为一种抗原引起了免疫应答。但是仅提高单体 α -synuclein 表达并不会引起免疫应答,实验表明免疫应答只对聚集的 α -synuclein 发挥作用。而且当 α -synuclein 与小胶质细胞作用并内化迁移至自噬小体时,单独使用 α -synuclein 并不能激活小胶质细胞或者引起促炎反应,必须在 α -synuclein 处理过的小胶质细胞中添加 $CD4^+$ T 细胞,才引起很强的免疫应

答,说明 α -synuclein 引发免疫应答过程中小胶质细胞和 $CD4^+$ T 细胞的协同作用十分关键^[2]。

1.2 组织相容性复合体 II

MHCII 分子在 α -synuclein 引起的神经退行性疾病和在体内 α -synuclein 引起的小胶质细胞的活化及 IgG 抗体的沉积中起到了关键作用。HLA-DR, 是 MHCII 的组成成分,高表达于所有的抗原递呈细胞,特别是在 PD 脑组织中反应性小胶质细胞表面^[2]。目前在 PD 病人中已经观察到黑质区 HLA-DR 阳性的小神经胶质细胞活化、抗神经元抗体增加和脑脊液中单核细胞 HLA-DR 的表达量增高等相应免疫异常^[4]。虽然已有研究表明 MHCII 参与了 α -synuclein 引起的免疫应答,但是 MHCII 提呈抗原的形式、由其介导的体液免疫应答或 B 细胞的活化在其中的作用不得而知^[5],一般认为 MHCII 可能提呈的是 α -synuclein 或者是由 α -synuclein 诱导形成的蛋白^[2]。

1.3 小胶质细胞

神经细胞出现衰老或退行性病变时,小胶质细胞可通过 ATP、细胞因子和神经递质释放或周围环境离子变化来实现功能上可塑^[6-9]。研究得出小胶质细胞是大脑损伤和衰老的传感器,可分为 M1 和 M2 两类,其中 M1 型的细胞分泌促炎因子 (如 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$) 和强力的 ROS (如超氧自由基和 NO),但神经营养因子的分泌减少。而 M2 型细胞恰恰相反,它会提高神经营养因子释放,减少促炎因子的产生,参与炎症消退反应。此外,现有研究发现不同类型小胶质细胞活化会招募不同亚群 T

基金项目: 科技部重大仪器开发专项应用开发任务基金资助项目 (2012YQ0401400902)

收稿日期: 2014-09-26; 修回日期: 2014-12-08

作者简介: 孙飞一 (1990-), 男, 硕士, 主要从事神经与免疫相互作用研究。

通讯作者: 马宏 (1974-), 女, 硕士生导师, 副研究员, 博士, 主要从事空间环境神经与免疫的交叉对话、肿瘤的基因治疗、空间环境免疫效应分子机制和分子肿瘤学研究。E-mail: 04656@bit.edu.cn。

细胞^[8]。至今在 MPTP 模型中,究竟是小胶质细胞决定特异性 T 细胞的表型还是 T 细胞决定特异性的小胶质细胞表型未有定论^[8]。不同刺激条件下,小胶质细胞被活化,该过程受神经元控制,而 PD 发病过程中神经元受损,控制小胶质细胞活化的功能下降,最终结果是小胶质细胞过度活化,进一步导致神经细胞恶性病变^[10]。

1.4 T 淋巴细胞

原始未激活的 CD4⁺ T 细胞(TH0)根据不同的刺激和 APC 信号可以分化成不同的亚型和由不同的细胞因子和效应器功能进行分类概括为 3 类:① TH1 细胞:分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α ;② TH2 细胞:分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13;③ TH17 细胞:分泌 IL-17 和 IL-22 等^[11]。通常体内 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的数量会在一些特异性的病毒感染情况下增加,但是在慢性、多因素条件引起的神经退行性疾病中,CD4^{强+} 和 CD8^{弱+} T 细胞也出现了持续性增长^[4]。目前,确凿证据表明淋巴细胞可通过血脑屏障进入到脑中^[12]。PD 患者尸检标本和 MPTP 鼠模型的脑组织样本中均检测到 CD8⁺ 和 CD4⁺ 的 T 细胞而不是 B 细胞的浸润。在 MPTP 的 PD 小鼠模型中,CD4⁺ T 细胞浸润到黑质致密区,并通过 Fas/FasL 依赖机制介导了神经毒性作用^[2]。针对 CD8⁺ 和 CD4⁺ 是否都对神经产生毒性作用,有研究表明,虽然在 PD 病人和 MPTP 小鼠模型中观察到 CD8⁺ T 细胞浸润强于 CD4⁺ T 细胞,但是,移除 CD8⁺ T 细胞鼠模型中 MPTP 的损伤并没有消失,相反缺乏 Th 的 CD4^{-/-} 小鼠被赋予了神经保护功能,说明在神经元损伤机制中 CD4⁺ T 细胞发挥主要的毒性调节作用^[5]。调节 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在控制外周 CD4⁺ T 细胞的免疫应答和在生理条件下维持耐受起到至关重要的作用。研究发现,MPTP 处理的小鼠模型中 Treg 细胞会通过抑制小神经胶质细胞的激活和减弱神经炎症应答来阻止多巴胺能神经元的退化,而且近期研究发现,Treg 通过与 TH17 发生拮抗作用来缓解神经炎症,减轻 MPTP 对黑质区多巴胺能神经元的损伤^[13]。此外,单光子发射计算机断层扫描(SPECT)也证实在 MPTP 中毒条件下发现黑质区存在 Treg 的浸润^[14]。近年来,Treg 细胞在 PD 疾病中的作用研究较多,主要概括为:①上调脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF);②下调活性氧(ROS)的产生;③下调促炎因子的表

达;④上调胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF);⑤抑制效应 T 细胞活化并使其凋亡;⑥直接引起 α -synuclein 激活的小神经胶质细胞凋亡;⑦通过 Fas/FasL 通路或穿孔素/颗粒酶通路杀伤靶细胞。基于以上 Treg 细胞功能的分析,学者们对 Treg 细胞在 PD 早期和晚期可能的作用提出假设^[6],即在 PD 早期,Treg 调节适应性免疫应答,减弱小胶质细胞的活化和神经炎症反应,控制 ROS 以维持中枢神经系统(CNS)内环境稳定,同时限制 α -synuclein 的聚集,减缓疾病进程;在 PD 症状显现阶段,Treg 调节适应性免疫应答受损,导致效应 T 细胞的过度活化,优先引起小胶质细胞的程序性死亡而不是分泌抗炎因子。目前,在 MPTP 模型中 Treg 细胞介导的神经保护作用尚不清楚,可能一方面通过抑制细胞毒性 T 细胞(如 Th1 和 Th17),另一方面使促炎反应的 M1 型胶质细胞转化为抗炎反应的 M2 型细胞,或者是直接通过神经营养因子发挥作用^[8]。

2 神经免疫相互作用调控网络

我们说神经退行性疾病是多因素多机制协同作用的结果,从以上的叙述可以看出这些细胞和分子之间并不是相互孤立而是有所联系(见图 1)。例如,在 MPTP 模型中(见图 1)^[8],神经毒素 MPTP 会首先转换成 MPDP⁺,通过非多巴胺细胞(如胶质细胞,血清素神经元)转变成 MPP⁺,MPP⁺ 通过神经突触前多巴胺转运子集中在多巴胺能细胞中,当 MPP⁺ 出现后,损伤了黑质区神经元内的线粒体而产生 ROS,ROS 的产生引起了 α -synuclein 的错误折叠,并在突触前末端通过囊泡释放出来。这种错误折叠的 α -synuclein 进而可能通过某个受体(可能是 CD14/TLRs 和清道夫受体)激活小胶质细胞,其中 M1 型小胶质细胞可能作用到 TH1 和 TH17 细胞,活化的 TH1 和 TH17 细胞通过 IFN- γ 的产生反过来使小胶质细胞保持 M1 型,M1 型的小胶质细胞释放 NO 和 O₂,形成高反应性和毒性的过氧亚硝基,这些 ROS 化合物会损伤多巴胺能神经元,M1 型小胶质细胞还会释放促炎症因子(如 INF- α 和 IL-1 β)放大毒性炎症反应。相反,在 MPTP 引起的 PD 免疫保护模型中,首先 TH2 和 Treg 细胞释放 IL-4,IL-10 和 TGF- β 来维持小胶质细胞处于神经保护的 M2 型,其次 Treg 细胞抑制由错误折叠的 α -synuclein 引起的小胶质细胞合成和释放 ROS。因此,TH2 和 Treg 细胞可能通过细胞接触机制或

BDNF 等神经营养因子释放作用来保护神经元, M2 型的小胶质细胞会释放 IGF-1 和其他神经营养因子来保护黑质区神经元, 同时也可能积极的作用于

TH2 和 Treg 细胞。而受损的神经元自身也可能引起 M2 型小胶质细胞出现或者释放趋化因子招募更多 TH2 和 Treg 细胞的机制。



图1 免疫细胞、小胶质细胞与神经元之间的相互作用。绿色箭头、红色箭头和蓝色箭头分别表示 MPTP、M1 型小胶质细胞和 M2 型小胶质细胞的作用途径,虚线表示这一途径还未证实。

3 未来临床治疗展望

根据 PD 相关神经免疫相互作用的关系,很多研究者试图来寻找治疗 PD 的新方案。免疫学方面,首先,动物实验和临床试验证据表明^[6],对免疫应答各个方面的控制可能提供大量的神经保护,这些可能的途径包括降低小胶质细胞的活化,提高神经营养因子的支持,抑制促炎症 T 细胞应答,提高异常蛋白的清除等;其次,采用疫苗引起的抗体或者细胞内产生的单链抗体可以直接抵抗错误折叠蛋白,使用药物(如雷帕霉素)刺激单核吞噬细胞的吞噬作用来清除异常蛋白或激活清除细胞内外聚集蛋白的溶酶体降解通路。神经学方面,首先通过探索中一系列诊断标准来判断筛查神经退行性疾病^[15],之后根据建立对应疾病的动物模型,寻找能影响炎性应答,直接抑制神经毒素或者提高神经元保护功能(如胶质细胞源性神经营养因子)效果明显的药物;其次,研究者们正在努力通过免疫调节剂或者是抗氧化剂来减弱小胶质细胞活化,从而调节对聚集蛋白的免疫应答,已观察到 PD 发病状况既可以因为神经抗原表位特异性的效应 T 细胞而恶化,也可以因为 T 调节细胞而改善,因此,通过免疫调节剂或辅助剂的介入性治疗来激发或上调 Treg 细胞,通过 Treg 细胞来抑制持续的免疫应答,保护神经元不会进一步退化是一个新的治疗方向。

参考文献

- [1] Liu YY , Qiang M , Wei Y , et al. A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol* , 2011 , 6 (7) : 1-11 .
- [2] Harms AS , Cao SW , Rowse AL , et al. MHCII is required for α -synuclein-induced activation of microglia , CD4 T cell proliferation , and dopaminergic neurodegeneration. *J Neurosci* , 2013 , 33 (23) : 9592-9600 .
- [3] Calopaa M , Bas J , Callén A , et al. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in Parkinson patients. *Neurobiol Dis* , 2010 , 38 : 1-7 .
- [4] Hisanaga K , Asagi M , Itoyama Y , et al. Increase in peripheral CD4^{bright} CD8^{dull} T cells in Parkinson disease. *Arch Neurol* , 2001 , 58 : 1580-1583 .
- [5] Brochard V , Combadière B , Prigent A , et al. Infiltration of CD4⁺ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Investig* , 2009 , 119 (3) : 182-192 .
- [6] Stone DK , Reynolds AD , Mosley RL , et al. Innate and adaptive immunity for the pathobiology of Parkinson ' s disease. *Antioxid Redox Signal* , 2009 , 11 (9) : 2151-2166 .
- [7] Huang XY , Reynolds AD , Mosley RL , et al. CD 4⁺ T cells in the pathobiology of neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol* , 2009 , 211 : 3-15 .
- [8] Appel SH , Beers DR , Henkel JS. T cell-microglial dialogue in Parkinson ' s disease and amyotrophic lateral sclerosis: are we listening? *Trends Immunol* , 2009 , 30 (1) : 7-17 .

- [9] Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*, 2007, 10(11): 1387-1394.
- [10] Lucin KM, Wyss-Coray T. Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron*, 2009, 15(10): 110-122.
- [11] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells. *Ann Rev Immunol*, 2009, 27: 485-517.
- [12] Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest*, 2010, 120(5): 1368-1379.
- [13] 毕涌,洪娟,李佳. 调节性 T 细胞缓解帕金森病中多巴胺神经元炎性损伤. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(4): 341-345.
- [14] Chung ES, Kim H, Lee G, et al. Neuro-protective effects of bee venom by suppression of neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease: Role of regulatory T cells. *Brain Behav Immun*, 2012, 26: 1322-1330.
- [15] 王立安,庞爱兰,张林明,等. 蒙特利尔认知评估量表和简易精神状态量表在帕金森病轻度认知功能障碍筛查中的应用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(1): 16-19.

免疫吸附法治疗多发性硬化的研究进展

黎西 综述 吴晓宇 审校

安徽省第二人民医院神经内科,安徽省合肥市 230011

摘要: 多发性硬化是以中枢神经系统脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病,在神经科较多见,目前疗效较差。免疫吸附法是近年来兴起的治疗自身免疫性疾病的新方法,对治疗激素难治性、复发缓解型多发性硬化及视神经脊髓炎具有良好效果,较血浆置换的疗效好,且不良反应少,可有效弥补传统治疗的不足。

关键词: 免疫吸附;多发性硬化;视神经脊髓炎

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病,在欧洲国家 MS 发病率高达 40/10 万,亚洲国家约 5/10 万,近年来该病在我国发病率呈增高趋势。MS 的病因及发病机制迄今不明,目前认为与病毒感染、分子模拟、遗传、环境等因素有关。传统治疗 MS 的方法包括应用糖皮质激素、 β -干扰素、免疫抑制剂及大剂量免疫球蛋白。免疫吸附法(immunoadsorption, IA)是一种选择性清除体内抗体的治疗方法,是治疗免疫系统疾病的一个新方向,近年来已逐步应用于对 MS 患者的治疗,并取得了较好的效果。现将免疫吸附法治疗 MS 的研究进展综述如下。

1 免疫吸附法治疗 MS 的机制

目前认为 MS 的发病机制为自主反应性 T 细胞通过血液进入中枢神经系统后,引起巨噬细胞聚集

和激发 B 细胞反应,导致自身抗体的大量形成和细胞因子水平上升,最终引起免疫介导的神经脱髓鞘及轴索损害^[1]。其中,B 细胞同自身抗体的产生关系密切,其通过活化 T 细胞抗原诱发细胞因子的产生^[2],使 MS 患者脑脊液中的 B 细胞及其衍生物水平升高^[3,4]。近期一项研究将 MS 患者免疫吸附清除物注入老鼠血液中,引起老鼠出现中枢神经系统脱髓鞘改变,证实免疫吸附法可有效减少 MS 患者体内的自身免疫抗体及细胞因子^[5]。免疫吸附法治疗 MS 主要通过以下三个途径实现:①直接清除患者血浆内的自主免疫细胞及细胞因子,降低其在血浆内的浓度;②促使免疫细胞及因子在体内的再分布;③改善患者免疫调节机制。尽管患者血浆中的抗体水平和疾病的严重程度并无明显相关性,但是临床实验证实免疫吸附可通过清除血浆中的抗体、补体、免疫细胞、细胞因子等达到治疗 MS

收稿日期:2014-07-02;修回日期:2014-09-21

作者简介:黎西(1982-),男,住院医师,硕士学位,主要从事癫痫方向研究。

通讯作者:吴晓宇(1965-),男,主任医师,硕士学位,主要从事神经电生理方向研究。