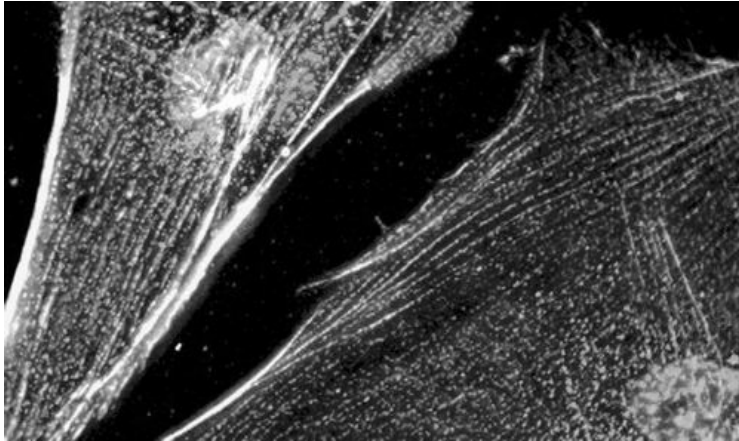


作者: 唐风 来源: 中国科学报 发布时间: 2019/7/22 9:35:39

选择字号: 小 中 大

肠道感染会引发帕金森病吗



产生多巴胺的脑细胞的损耗是帕金森病患者出现行动障碍的原因。图片来源: B. Bick, Poindexter, UT Med. School

■本报记者 唐风

肠道感染可以导致小鼠模型出现一种类似帕金森病的病理现象。

这一发现表明,某些形式的帕金森病可能是由一种机制引起的,即免疫细胞对感染引起的自身免疫反应作出反应,从而导致多巴胺神经元受到攻击。这为治疗策略提供了新途径。相关论文近日刊登于《自然》。

帕金森病以手脚震颤、动作迟缓等症状著称,目前的医疗手段只能缓解症状,但不能阻止病情发展,也无法治愈。从1990年到2016年,全世界帕金森病患者的数量增加了一倍多,从250万人增加到610万人。一个相对保守的预测是,全球患者人数将在未来30年翻一番,到2050年达到1200多万人。

阿尔法-突触核蛋白的错误折叠并在大脑中堆积被认为是帕金森病发病的重要原因之一。

“虽然黑质多巴胺能神经元的缺失是帕金森病病理的主要特征之一,但这种神经退行性病变的原因仍然是个谜。多年来,人们提出了多种机制。最普遍的观点认为,神经死亡是由细胞内直接发生的机制(细胞自主)引起的,例如产生过多的氧化应激或能量产生受损,以及与清除缺陷线粒体或蛋白质障碍相关的有毒成分的积累。”该研究通讯作者之一、加拿大蒙特利尔大学的Michel Desjardins告诉《中国科学报》。

肠子里的帕金森

这并不是第一次将帕金森病与肠道联系在一起。

2003年,德国神经解剖学家Heiko Braak和同事提出,帕金森病患者负责控制肠道的中枢神经系统内也堆积了这种问题蛋白质。这被称为Braak假说。

今年6月,为弄清错误折叠的阿尔法-突触核蛋白能否从肠道扩散至大脑,美国约翰斯·霍普金斯大学研究人员向数十只健康小鼠肠道内注入25毫克折叠错误的人造阿尔法-突触核蛋白,然后隔一段时间对小鼠脑组织进行取样分析。

结果发现,问题蛋白质先是堆积在肠道与迷走神经的连接处,然后经迷走神经扩散至整个大脑。迷走神经是最长的脑神经,广泛分布于心肺胃肠中。

具体而言,注射1个月,研究人员发现阿尔法-突触核蛋白已经扩散到迷走神经背部运动核(位于脑干最低处的一部分),这对应了Braak假说的第一阶段。3个月内,扩散到大脑黑质致密部(SNc)蓝斑,甚至达到杏仁核、下丘脑和前额叶皮层,这也符合Braak假说。

姑苏人才计划 苏州
创新团队最高奖励5千万

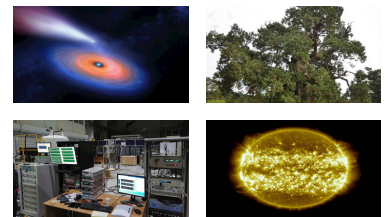
江南大学
2018年海内外优秀人才招聘启事

相关新闻

相关论文

- 1 改变肠道菌群减少甲烷排放
- 2 衣原体感染可能导致卵巢癌
- 3 肠道细菌或可降低心血管疾病风险
- 4 小鼠实验表明帕金森病起源于肠道
- 5 呼吸道感染只能靠抗生素?
- 6 Wiley达成发布肠道微生态与免疫研究工具书
- 7 肠道细菌助力A型血变身“万能血”
- 8 自身免疫性肝炎患者肠道菌群紊乱且多样性降低

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

一周新闻评论排行

- 1 中国工程院2019年当选院士颁证仪式举行
- 2 裴钢:困于“众所周知”,何谈“科技创新”
- 3 35人获2019年度北京市“杰青”项目资助
- 4 “农民院士”朱有勇:要把论文写在大地上
- 5 科学基金改革将完善6个机制、强化2个重点
- 6 第九届吴文俊人工智能科学技术奖颁奖
- 7 “中国功率器件领路人”陈星弼院士逝世
- 8 江泽涵:拓荒中国拓扑第一人
- 9 袁隆平身边的年轻人
- 10 过于追求ESI排名是学术功利主义

更多>>

编辑部推荐博文

- 访谈实录 | @科研汪: 你幸福吗?
- 杂说“越”
- 作为未来学家的威尔斯
- 量子英雄传-德布罗意
- 不要停止思考你的课题
- 磁场对人体有没有影响?

更多>>

到7个月，阿尔法-突触核蛋白蔓延到其他大脑区域，包括海马、纹状体和嗅球。此时，SNc和纹状体中产生多巴胺的神经元明显减少。小鼠出现了抑郁和焦虑迹象，嗅觉功能障碍，空间学习和记忆与认知能力等也出现障碍。相关论文发表在美国《神经元》杂志。

“由于这个模型是从肠道开始的，我们可以用它研究帕金森病发病的整个范围和时间过程。”该研究共同高级作者、约翰斯·霍普金斯大学医学院神经学教授Ted Dawson说，“例如，我们可以在一个动物模型中测试帕金森病早期阶段的预防治疗方法，直至帕金森病全面暴发。”

但是，一直以来，小鼠模型被认为不适用于帕金森病研究。

不合适的模型？

约10%的帕金森病例由于PINK1和Parkin等蛋白质的基因突变所致，这些蛋白质与线粒体有关。带有这些突变的病人发展出帕金森病的年龄更早，但在小鼠模型中，相同的突变不会产生疾病症状。这使得许多研究人员得出结论，小鼠可能不适合帕金森病研究。

“例如，在我们的研究中使用了一个特定的小鼠模型，它缺乏一种名为PINK1的特定蛋白质。有趣的是，如果人类缺乏PINK1，他们很可能在生命早期就患上帕金森病，然而，缺乏PINK1的小鼠从未出现过类似症状。这表明这个‘方程式’缺少了一部分。”Desjardins说，“我们首先做的是生成一个模型，使用缺乏PINK1的小鼠，并想办法在这些小鼠中诱发帕金森病样症状。”

该研究合作者、蒙特利尔大学神经学家Louis-Eric Trudeau和蒙特利尔神经研究所的Heidi McBride认为，这种差异有一个解释：这些动物通常被关在无菌设施中，并不能代表人类经常接触传染性微生物所遇到的情况。

该研究负责人之一、麦吉尔大学微生物学家Samantha Gruenheid相信，细菌感染和帕金森病间的联系将激励人们对与疾病起源相关的免疫反应的进一步研究，从而能够开发和测试新的治疗方法。

此外，“目前大多数帕金森病模型都基于这样一种认识，即神经元死亡缘于其内部有毒元素的累积。”Trudeau说，“然而，这并不能解释帕金森病病理在患者出现运动障碍和任何明显的神经元丢失前数年就开始出现的事实。”

肠道知道你的颤抖

而这要从肠脑轴说起。

肠脑轴是指肠生理与脑生理间的相互作用。当然，这可以通过许多不同的方式发生：肠神经系统和中枢神经系统间的直接联系，通过免疫系统的间接交流，或肠道内微生物分泌的影响神经元功能的可溶性因子。

重要的是，肠脑轴已经被证明在疾病环境中很重要。肠道疾病（如炎症性肠病）常伴有神经系统症状（如抑郁症），提示这些症状可能是由两个器官间的“交谈”引起的。在帕金森病的背景下，肠脑轴的确切作用并没有被完全了解。

“我们的数据支持了PINK1是免疫系统抑制因子的观点，并提供了一个病理生理学模型。在该模型中，肠道感染是帕金森病的触发事件。这突出了肠脑轴在该疾病中的作用。”Desjardins告诉《中国科学报》。

具体而言，该研究小组发现，在缺乏与帕金森病相关基因的小鼠中，导致小鼠轻微肠道症状的细菌足以在其晚年引发类似帕金森病的症状。

在正常小鼠中，免疫系统对肠道感染做出了正确反应。在缺乏PINK1的小鼠模型中，免疫系统反应过度，触发了“自体免疫”，导致免疫系统攻击机体中的健康细胞。在受感染的突变小鼠中，细胞毒性T淋巴细胞存在于它们的大脑中，并能攻击培养皿中的健康神经元。

“自身免疫机制参与了疾病的发生，这表明帕金森病可能是一种自身免疫疾病。我们的数据支持一个模型：细胞毒性T淋巴细胞参与杀死帕金森病患者多巴胺能神经元。”Desjardins说。

因此，研究表明帕金森病是在肠道感染和自身免疫机制参与后引发的，之后（可能数年）才出现运动障碍和多巴胺能神经元丧失。因此，在出现运动症状和神经元丧失前，人们有一段时间可以应用免疫系统调节治疗，“阻击”身体颤抖。

目前仍有许多工作要做，以揭示感染可以触发PINK1缺陷宿主肠道自身免疫的确切机制，以及这种现象是只针对一种感染还是针对多种感染。“我们在鉴定导致帕金森病动物模型自身免疫反应的分子机制，并筛选小化合物库，以确定自身免疫反应的抑制剂，同时开发新的方法检测人体自身免疫反应的参与情况，以便早期发现易患这种疾病的人并进行预防治疗。”Desjardins说。

相关论文信息:

<https://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1405-y>

《中国科学报》(2019-07-22 第3版 国际)

打印 发E-mail给:

[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备110402500057号

Copyright © 2007-2019 中国科学报社 All Rights Reserved

地址: 北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话: 010-62580783