

年度盘点—神经内科学

2023 年帕金森病研究进展让未来可期

汪锡金 唐小顺

帕金森病是一种常见的中老年人中枢神经系统退行性疾病，主要病理变化及生化改变为黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成以及纹状体区多巴胺递质降低。该病以静止性震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍等运动症状和睡眠障碍、嗅觉障碍、自主神经功能障碍、认知以及精神障碍等非运动症状的临床表现为显著特征。

随着疾病的进展，帕金森病的运动和非运动症状会逐渐加重，一方面严重危害患者的健康，另一方面也带来巨大的社会负担。在帕金森病领域，人类进行了不懈的探索，特别是2023年取得了许多重要研究进展。

发病机制研究取得新突破

基于基因与细胞机制的研究，帕金森病发病机制研究实现了重大突破。来自美国西北大学费恩柏格医学院的研究人员发现了 Parkin 基因的突变会导致家族性帕金森病。神经细胞正常活动需要大量的能量，其高度依赖线粒体活动。而在线粒体活动过程中，会产生大量的细胞碎片，这些细胞碎片需要溶酶体清除。研究者发现，Parkin 基因的突变会导致人体细胞中这两个关键工作部件（溶酶体与线粒体）之间的联系中断，神经细胞因产生大量细胞碎片沉积而凋亡。研究人员还证实，PINK1 或 Parkin 的两个拷贝都发生突变的人会因为线粒体自噬功能失效而患上帕金森病。

研究人员对非洲帕金森病患者进行了一组全基因组关联研究(GWAS)，并由此发现了一种新的遗传危险因子 GBA1，然而这一因子在欧洲人群中尚未被发现。该研究表明一部分非洲裔患者可能携带致病基因 GBA1，从而参与非洲裔帕金森病患者的发病机制。相关研究发表于 *Lancet Neurol*。

研究人员也考察了铁螯合剂去铁酮对帕金森病疾病进展的影响。该研究发表于《新英格兰医学杂志》。研究者设计随机对照试验，参与者为从未



汪锡金

接受过左旋多巴治疗的新诊断帕金森病患者。结果表明，去铁酮治疗并没有延缓帕金森病的进展，还可能导致帕金森病患者病情进一步恶化。未来关于铁沉积在帕金森病发病中的作用有待进一步研究。

情绪和微塑料存在发病风险，智能设备可早期识别

Terracciano A 研究团队使用英国生物库数据，共纳入 491603 例样本。结果表明，与未报告有孤独感的样本比较，报告有孤独感的样本患帕金森病的风险提高 37%，这种相关性在不同的风险评估模型中基本保持一致。比较它们的结果可以看出，混杂因素并没有显著减弱孤独感与帕金森病风险之间的关联。这表明，情绪及身心健康与帕金森病关联紧密。该研究发表于 *JAMA Neurology*。

来自杜克大学杜克神经变性和神经治疗中心的一项研究提出微塑料可能与帕金森病风险相关的新观点。在这项研究中，作者首先使用高浓度的 α -突触核蛋白(α -synuclein)单体与聚苯乙烯纳米塑料混合，然后检测 α -synuclein 聚集的变化。结果显示，阴离子型的聚苯乙烯纳米塑料与人类的 α -synuclein 有很高的亲和力，促进 α -synuclein 的聚集。小鼠模型也显示出潜在的神经系统影响。

Schalkamp AK 等学者利用 UK Biobank 收集年龄在 40~69 岁的 103712 人的数据，让这些受试者佩戴医疗级智能手表并连续测量佩戴者



唐小顺

“与未报告有孤独感的样本比较，报告有孤独感的样本患帕金森病的风险提高 37%，这种相关性在不同的风险评估模型中基本保持一致。”

每日活动的平均加速度，然后将其与另一组已被诊断出帕金森病患者的数据对比。结果显示，可穿戴设备(智能手表)可以在帕金森病出现标志性症状前 7 年识别出帕金森病。这表明被动采集的运动追踪数据或许能作为预测帕金森病未来发展的早期指标。其相对较低的成本使得未来应用该技术进行大规模无创的人群筛查成为可能。

苍白球 FUSA、基因治疗等有效改善预后

2023 年 2 月，来自美国弗吉尼亚大学的 W.Jeff Elias 团队发表了一篇针对帕金森病治疗的文章。研究者们通过随机对照研究招募一批患者，实验组进行苍白球 FUSA(聚焦超声消融)治疗，对照组接受假手术治疗，在随后的随访中通过 MDS(骨髓增生异常综合征)统一帕金森病评定量表对患者进行全面详细的评定。结果发现，单侧苍白球 FUSA 与假手术组相比，运动功能改善的患者比例更高。上述研究有望为帕金森病患者的治疗提供有价值的手段。

研究者们也积极进行了神经植入假体装置的探索，通过硬膜外刺激(EES)腰骶部背根神经，结果显示 EES 可大幅度缓解帕金森病导致的运动障碍。试验中一名有 30 年帕金森病病史的 62 岁患者，约 20 年前接受了 DBS(脑深部电刺激)治疗与多巴胺替代疗法，但效果不佳，并且每日平均跌倒 5~6 次，严重影响患者的基本生活能力。目前使用该装置两年，患者现已能单独户外散步数公里。上述成果发表于 *Nature Medicine*。

细胞替代疗法作为帕金森病的一种新型疗法，有巨大治疗潜力的同时却也存在着局限性，研究者发现移植的多巴胺能神经元极少存活。来自哈佛大学的学者在 *Nature* 上发表了最新研究成果。他们发现将调节性 T 细胞(Treg)与中脑多巴胺能祖细胞(mDAP)共同移植进啮齿类动物模型脑内，可以减少动物模型接受细胞疗法后产生的不良反应。虽然这一结论还局限于动物模型，但不可否认其为细胞移植法提供了新的思路。

2023 年，我国学者在帕金森病基因治疗方面也取得重大突破，中国科学院深圳先进技术研究院的研究者先后开发了一种新型 AAV 衣壳-AAV8R12(其可以高效逆向标记纹状体 D1-MSN)和一种新型启动子-G88P2/3/7(其能高效驱动目标基因在纹状体 D1-MSN 广泛表达)应用于基因治疗，研究团队还筛选了化学遗传学元件 rM3Ds，与全身系统给药相匹配，上述组件能够特异性激活 D1-MSN，从而驱动 D1-MSN 介导的直接通路。与左旋多巴比较，这种疗法不仅疗效显著，而且起效更快，作用时间更长。

以上研究工作无疑极大地推进了帕金森病领域的研究。展望未来，我们期待在帕金森病领域取得更多突破性进展。同时，也希望社会各界能够更加关注帕金森病，共同为患者的福祉而努力。

(作者单位:同济大学附属同济医院)