

止性震颤、肌肉僵硬、运动迟缓和步态障碍等。帕金森病的病理学改变与多种因素相关,如年龄因素、基因和环境因素等。近年来,已有研究开始探索帕金森病的发病原因。本文仅就帕金森病这些可能的发病原因进行较为系统的综述,旨在为帕金森病的预防和早期诊断治疗提供思路和依据。

关键词: 帕金森病;多巴胺能神经元;病因

通讯作者: 苑玉和, E-mail: yuanyuhe@imm.ac.cn; 陈乃宏, E-mail: chennh@imm.ac.cn

趋化因子介导脑缺血后神经修复的研究进展

周欣, 楚世峰, 陈乃宏

(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 10050)

摘要: 目前,卒中已经成为造成我国居民死亡的首要病因,而其带来的神经功能障碍给病人及家属带来了沉重的负担。目前 FDA 批准用于通栓的药物仅有重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA),但 rtPA 因为其治疗窗短以及引起出血转换而得不到很好的治疗效果。即使卒中患者能在第一时间得到 rtPA 治疗,仍存在神经功能障碍。趋化因子是一类能够引起细胞定性迁移的小分子多肽。在发生卒中后,趋化因子的不同的病理阶段扮演了不同角色。在卒中初期,趋化因子引起炎症细胞定性迁移,产生级联反应,加重卒中损伤。但在卒中的慢性期,在梗死非核心区分泌的趋化因子能够吸引神经祖细胞及内皮祖细胞,来促进神经新生及血管新生,从而改善患者的神经功能障碍。因此,本文对目前关于趋化因子在脑卒中慢性期介导的血管新生及神经新生进行综述,以期治疗卒中后神经功能障碍提供新的治疗策略。

关键词: 卒中;趋化因子;趋化因子受体;神经修复

通讯作者: 陈乃宏, E-mail: chennh@imm.ac.cn

PPAR α 促进自噬流抑制脑缺血后星形胶质细胞的过度激活

周宇^{1,2*}, 罗豆豆^{1,2*}, 叶文选¹, 员晓倩¹, 张亚莉¹, 潘毅林¹, 金鑫¹

(厦门大学 1. 医学院基础医学部, 2. 细胞应激生物学国家重点实验室, 福建 厦门 361002)

摘要: **目的** 阐明过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 在脑缺血后星形胶质细胞活化中的作用及机制。**方法** 大脑中动脉闭塞(MCAO)建立小鼠脑缺血损伤模型,缺氧缺糖再灌注(OGD/R)建立小鼠原代培养星形胶质细胞活化模型。应用 PPAR α null 小鼠及 PPAR α 激动剂,观察 PPAR α 功能缺失或者激活后对星形胶质细胞活化的影响。进一步通过观察自噬经典标记物 LC3 II/LC3 I 和 P62 表达变化,联合应用巴弗洛霉素或雷帕霉素观察自噬流的变化,应用自噬双标腺病毒(mRFP-GFP-LC3)检测自噬体和自

噬溶酶体的变化,应用透射电子显微镜观察超微结构等方法,研究 PPAR α 功能缺失或者激活后对星形胶质细胞自噬的影响。**结果** PPAR α null 小鼠或原代培养的 PPAR α null 星形胶质细胞在脑缺血损伤或 OGD/R 处理后,星形胶质细胞活化标记物 GFAP, Neurocan 等的表达较野生型对照组相比明显增加。脑缺血损伤或 OGD/R 处理后活化星形胶质细胞中存在自噬流障碍,自噬双标腺病毒检测及透射电子显微镜的结果均发现活化的星形胶质细胞中存在大量自噬小体的堆积,PPAR α null 星形胶质细胞较野生对照组相比堆积更加明显,而 PPAR α 激动剂可显著改善自噬流障碍,抑制星形胶质细胞的过度活化。**结论** PPAR α 可促进脑缺血后星形胶质细胞的自噬流,抑制星形胶质细胞的过度活化。

关键词: 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ; 脑缺血;星形胶质细胞活化;自噬流

基金项目: 国家自然科学基金(81603093);细胞应激生物学国家重点实验室(厦门大学)开放课题基金(SKLC-SB2019KF016)

通讯作者: 周宇, E-mail: zhouyu@xmu.edu.cn

*共同第一作者。

星形胶质细胞多巴胺 D₂ 受体通过 β -arrestin 2 偏爱型通路调控神经炎症

朱佳蕾¹, 周琰¹, 杜仁红¹, 鲁明¹, 胡刚^{1,2}

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023)

摘要: **目的** 帕金森病(Parkinson disease, PD)的主要病理特征为黑质致密部多巴胺(DA)能神经元进行性丢失,并伴有 α -突触核蛋白(α -syn)沉积和神经炎症反应。前期研究发现星形胶质细胞多巴胺 D₂ 受体(D₂R)具有抑制神经炎症作用,近年来又发现 D₂R 可以通过激活接头蛋白 β -arrestin2 (arrb2) 相关的,而非 cAMP 依赖的非经典通路调控细胞功能。因此,揭示 D₂R 对 α -syn 诱导的神经炎症的影响并阐明 arrb2 在星形胶质细胞 D₂R 抗炎效应中的作用,具有重要的科学意义。**结果** 本课题应用 *Drd2* 敲除(*Drd2*^{-/-})、*arrb2* 敲除(*arrb2*^{-/-})和突变型 α -syn 转基因(A53T^{tg/tg})小鼠,研究发现不同 D₂R 激动剂(Quinpirole, Quinelorane, Bromocriptine)均可浓度依赖性地抑制 LPS+ATP, LPS+MSU, LPS+Nigericin 等方式诱导的星形胶质细胞 NLRP3 炎症小体激活,但对 α -syn 诱导的炎症无效。进一步研究发现 D₂R 激动剂促进 arrb2 与 NLRP3 分子直接结合,减少 ASC 与 NLRP3 的结合,抑制 NLRP3 炎症小体激活; *Arrb2* 敲除则取消了 D₂R 激动剂抑制 NLRP3 炎症小体活化和保护 DA 神经元的作用。 α -Syn 通过干扰星形胶质细胞 arrb2 与炎性分子的相互作用,从而取消了 D₂R 激动剂的抑炎效应。**结论** 上述结果从全新的角度阐明了 α -syn 干扰 β -arrestin 2 分子的抑炎功能、阻断 D₂R 激动剂的作用通路,为诠释晚期 PD 患者应用 D₂R 激动剂无效提供了直接的理论依据。此外,本研究揭示了