

# 稀有抗核抗体与免疫性疾病的相关性研究\*

张馨月 综述, 孙艳丽<sup>△</sup> 审校(潍坊医学院医学检验系/山东省临床检验诊断学高校重点实验室  
纳米医学技术研究所, 山东潍坊 261053)

【关键词】 抗核抗体; 自身免疫性疾病; 自身抗体; 肿瘤

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 23. 063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)23-3595-04

稀有抗核抗体(ANA)指在用间接免疫荧光法(IIF)检测阳性的患者中流行率低于 1% 的 ANA, 这一定义首次由比利时鲁汶大学医学检验学系的 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup> 教授提出, 他们收集了 1998~2011 年鲁汶大学医院首次进行 ANA 检测为阳性的 9 268 例患者信息, 将不同类型 ANA 与疾病之间的关系进行分析, 将流行率低于 1% 的 ANA 命名为稀有 ANA。有研究发现, 只有少量稀有 ANA, 如抗多核点抗体(MND)、抗核膜抗体与自身免疫性疾病之间具有相关性, 其余稀有 ANA 与自身免疫性疾病的诊断并无很好的临床相关性, 它们多与肿瘤的发生和发展密切相关, 尤其是细胞周期相关的 ANA。

## 1 检测方法

稀有 ANA 与普通 ANA 的检测方法相同, 以人喉癌上皮细胞 HEP-2 细胞为基础的 IIF 是目前应用最为广泛的 ANA 筛选技术<sup>[2]</sup>。与传统的鼠器冷冻切片法相比较, HEP-2 细胞法具有细胞均一性好、细胞核大、细胞有丝分裂发生率(10%~15%的细胞处于有丝分裂期)高的特点。因而该法更易标准化、更适合细胞核和细胞质中多种复杂的自身抗体检测, 也提高了细胞周期相关抗体检测的灵敏度。然而, 以 HEP-2 细胞为基础的 IIF 也有不足之处, 如检测抗 Jo-1 抗体的假阴性率偏高。近几年来, 酶免疫测定法和荧光磁珠法已逐渐取代了 IIF, 它们具有简便、快速、自动化程度高的优点, 而且多重磁珠法可同时检测多种自身抗体<sup>[3-4]</sup>。然而, 这两种测定方法的灵敏度不如 IIF, 原因可能是由于这些方法中应用的抗原数量有限<sup>[5]</sup>。因此, IIF 仍是目前 ANA 检测的常规筛选方法。

## 2 类 型

根据抗体来源, 稀有 ANA 类型主要包括三大类: 稀有细胞周期相关自身抗体、稀有细胞核相关自身抗体、稀有细胞质相关自身抗体。其中稀有细胞周期相关自身抗体包括抗核有丝分裂器蛋白 1(NuMA1)抗体、抗驱动蛋白 HsEg5 抗体、抗着丝粒蛋白 F(CENP-F)抗体、抗中间体抗体、抗增殖细胞核抗原(PCNA)抗体; 稀有细胞核相关自身抗体包括 MND 和抗中心粒抗体; 稀有细胞质相关自身抗体包括抗高尔基体抗体。

**2.1 稀有细胞周期相关自身抗体** 细胞周期是指使一个细胞复制并分裂成为 2 个完全相同的子细胞的过程, 分为间期和分裂期。在间期, 细胞生长并且 DNA 进行复制, 因此, 间期一般分为 3 个阶段: G1 期、S 期、G2 期, 其中 DNA 复制及 PCNA 的生成主要在 S 期。在分裂期, 纺锤体、中心体、动粒三者在细胞核分离过程中发挥了重要作用。目前, 针对纺锤体、中心体、动粒、PCNA、中间体的自身抗体均可以在患者血清中被检测到, 但其流行率低于 1%, 因而属于稀有抗核抗体的范畴<sup>[6]</sup>。

**2.1.1 抗纺锤体自身抗体** 纺锤体是由微管和微管相关蛋白组成的结构, 对 2 个中心体起连接作用。在纺锤体的结构蛋白中, 目前已知有两种蛋白能在体内诱导自身抗体的产生<sup>[7]</sup>: 一种是 NuMA1, 又名亲中心体蛋白, 相对分子质量为  $230 \times 10^3$ , 在间期广泛分布于细胞核内, 而在分裂期作为纺锤体的重要成分参与细胞分裂; 另一种是驱动蛋白 HsEg5, 又名 NuMA2, 是中心体微管的一种非常重要成分, 参与了有丝分裂前期和中期中心体的分离, 因而只存在于有丝分裂期<sup>[7]</sup>。用 IIF 检测抗 NuMA1 抗体的结果显示, 在间期, 该抗体在细胞核中呈现许多细小的斑点, 在分裂期则呈现出中心粒着色。用 IIF 检测抗 HsEg5 抗体结果显示, 整个纺锤体都着色较深, 这仅见于分裂期<sup>[7]</sup>。

在临床上, 血清抗 NuMA1 抗体比抗 HsEg5 抗体更为常见<sup>[8]</sup>。Szalat 等<sup>[7]</sup> 研究发现, 在 ANA 阳性患者中, 抗 NuMA1 抗体与抗 HsEg5 抗体的流行率分别为 0.26% 和 0.12%。多数研究认为这两种抗体与自身性免疫性疾病, 如干燥综合征(SjS)、系统性红斑狼疮(SLE)、混合性结缔组织病(MCTD)的发生密切相关。Szalat 等<sup>[7]</sup> 研究发现, 约 67.5% 的抗 NuMA1 抗体与抗 HsEg5 抗体为阳性的患者最后被确诊为全身性自身免疫性疾病(SAID)<sup>[7]</sup>。然而, Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup> 研究发现, 66 例抗 NuMA1 抗体为阳性的患者中, 仅有 11 例为 SAID 患者, 其中 3 例为 SLE, 1 例为 SjE, 2 例为 MCTD, 5 例为类风湿关节炎(RA)。由此可见, 抗 NuMA1 抗体对 SAID 的阳性预测值为 17%。他们的研究还发现, 抗纺锤体自身抗体对自身性免疫性疾病的阳性预测值伴随抗体效价的提高也逐渐提高: 当抗体效价大于或等于 1:320 时, 阳性预测值为 26.0%; 当抗体效价大于或等于 1:640 时, 阳性预测值为 31.0%<sup>[1]</sup>。此外, 与抗纺锤体自身抗体比较相关的一类疾病是肿瘤, 阳性预测值为 7.6%<sup>[1]</sup>。由此可见, 与抗纺锤体自身抗体最相关的疾病是 SAID, 特别是当抗体效价大于或等于 1:640 时; 其次是肿瘤。

**2.1.2 抗中心体抗体** 中心体是细胞分裂间期和有丝分裂期主要的微管组织中心, 每个中心体含有 2 个中心粒。在分裂间期, 中心体完成复制; 在有丝分裂期, 2 个中心体分离并移到纺锤体的两极。构成中心体的蛋白质, 如中心粒周蛋白(pericentrin)、中心体蛋白 ninein、Cep250、中心粒外周物质 1、烯醇酶等均可诱导产生自身抗体<sup>[9]</sup>。

在临床上, 抗中心体抗体比较少见。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup> 收集到的 9 268 例 ANA 阳性患者中, 抗中心体抗体阳性患者仅有 6 例, 其流行率小于 0.1%。目前, 该抗体已在

\* 基金项目: 山东省高等学校科技计划资助项目(J14LK14); 潍坊医学院 2013 年科技创新重点基金资助项目(K1301004)。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: sunzybx@163.com。

SjS、SLE、硬皮病、雷诺综合征(RaS)、病毒和支原体感染患者体内被发现。Mack 等对 21 例抗中心体抗体为阳性的患者进行了分析,结果发现有 7 例为自身免疫性疾病患者,有 5 例为病毒感染或感染后共济失调患者。由此可见,该抗体对自身免疫性疾病和感染性疾病的阳性预测值分别为 33.0% 和 24.0%。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup>收集到的 6 例抗中心体抗体为阳性的患者中,有 3 例抗体效价为 1:320,其中 1 例为 SLE 合并 RaS 患者,1 例为疑似 MCTD 合并 RaS 患者,该抗体对 SAID 的阳性预测值为 33%;另有 3 例抗体效价为 1:80,均为非自身免疫性疾病患者<sup>[1]</sup>。由此可见,效价大于或等于 1:320 的抗中心体抗体可能与 SAID 之间具有一定的相关性。

**2.1.3 抗 CENP-F 抗体** 在有丝分裂期,纺锤体通过动粒黏附到着丝粒上。1980 年,Tan 等在 1 例 SLE 患者体内首次发现了抗着丝粒抗体,迄今已发现了 10 余种抗着丝粒自身抗体<sup>[9]</sup>。这些自身抗体主要包括 4 大类:抗 CENP 抗体、抗染色体域蛋白抗体、抗拓扑异构酶 II 抗体和其他抗特征不典型蛋白的抗体。到目前为止,已被确认的抗 CENP 抗体有 10 多种。根据抗体是存在于整个细胞周期还是只存在于细胞周期中的某一点,现有的抗 CENP 抗体又可分为两大类<sup>[9]</sup>:第一类是存在于整个细胞周期内的抗 CENP 抗体,主要包括抗 CENP-A、抗 CENP-B、抗 CENP-C 这 3 种抗体,这些抗体与硬皮病的发生密切相关;第二类是指存在于细胞周期中某一点的抗 CENP 抗体,包括抗 CENP-E 抗体、抗 CENP-F 抗体等。其中,抗 CENP-F 抗体比较特别,它定位于纺锤体中间区及细胞间桥上,一般不与其他抗着丝粒抗体同时出现,在分裂间期末或有丝分裂后期才清晰可见,参与整个有丝分裂过程,在有丝分裂完成后会被降解掉<sup>[10]</sup>。Welner 等<sup>[10]</sup>证实,约 50% 抗 CENP-F 抗体为阳性的患者为肿瘤患者,因此它可能可以作为肿瘤的一种标志物。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup>收集到的 22 例抗 CENP-F 抗体为阳性的患者中,仅有 3 例为恶性肿瘤患者,1 例为急性髓性白血病骨髓移植后发生移植物抗宿主病患者,抗 CENP-F 抗体对肿瘤的阳性预测值为 18.0%。由此可见,抗 CENP-F 抗体与肿瘤之间具有较高的相关性。

**2.1.4 抗中间体抗体** 中间体又称 Flemming 体,于 1891 年由德国生物学家华尔瑟·弗莱明发现。它形成于细胞分裂的终末阶段,是细胞质分裂过程中断裂发生的位点,能在有丝分裂后期复制的基因组分离后将细胞内容物分配到 2 个子细胞中<sup>[11]</sup>。中间体中含有大量微管蛋白及其他蛋白,可诱导自身抗体产生<sup>[12]</sup>。抗中间体蛋白抗体比较少见,有研究发现,抗中间体蛋白抗体与 SjS、RaS 及肿瘤之间具有相关性。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup>收集到的 12 例抗中间体抗体为阳性的患者中,有 5 例为癌症患者,其中 2 例的抗体效价大于 1:640。以上结果表明,抗中间体抗体与肿瘤之间具有较高的相关性。

**2.1.5 抗 PCNA 抗体** PCNA 是一种相对分子质量为  $34 \times 10^3$  的蛋白质,存在于细胞核内,为 DNA 聚合酶  $\delta$  的辅助因子,在 DNA 复制及 DNA 修复过程中发挥了重要作用<sup>[13]</sup>。1978 年,Miyachi 等在 SLE 患者体内发现了抗 PCNA 抗体,它在 30%~60% 处于 S 期的细胞中呈现明显的由细到粗的斑点型核染色。虽然在乙型肝炎和丙型肝炎患者体内也发现了抗 PCNA 抗体,它仍被认为是 SLE 诊断中最特异的自身抗体<sup>[13]</sup>。据报道,1.1%~6.0% 的 SLE 患者体内存在抗 PCNA 抗体<sup>[13]</sup>。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup>收集到的 28 例抗 PCNA 抗体为阳性的患者中,仅有 1 例为伴肾小球肾炎的 SLE 患

者,6 例为自身免疫性甲状腺炎患者,抗 PCNA 抗体对 SLE 的阳性预测值仅为 3.6%。另有研究发现,抗 PCNA 抗体与狼疮性肾炎的发生率更相关<sup>[14-15]</sup>。由此可见,抗 PCNA 抗体并不是 SAID 的特异性抗体,其与狼疮性肾炎的发生具有一定相关性。

## 2.2 稀有核相关抗体

**2.2.1 抗 MND 抗体** 抗 MND 抗体染色的特点是在除核仁及染色体以外的细胞核其他区域中有 3~20 个大小不等的小圆点,主要有抗 Sp100 和抗 PML 两种抗体<sup>[16]</sup>。20 世纪 80 年代,大量研究认为,抗 MND 抗体与原发性胆汁性肝硬化(PBC)之间具有很高的相关性,后来的研究证实该抗体不是 PBC 的特异性抗体,在其他自身免疫性疾病中也发现了该抗体<sup>[17]</sup>。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup>收集到的 17 例抗 MND 抗体为阳性的患者中,有 8 例患者抗体效价小于或等于 1:320,其中仅有 1 例为 SLE 患者,无 PBC 患者;有 9 例患者的抗体效价大于或等于 1:640,仅有 2 例为 PBC 患者,1 例为 MCTD 患者,1 例为自身免疫性肝炎患者,1 例为自身免疫性甲状腺炎患者,效价大于或等于 1:640 的抗 MND 抗体对 PBC 的阳性预测值为 22.0%。以上结果表明,高效价( $\geq 1:640$ )的抗 MND 抗体与自身免疫性疾病尤其是 PBC 之间具有较高的相关性。

**2.2.2 抗核膜抗体** 核膜由内膜、外膜、核孔复合物及核纤层组成。外膜与粗面内质网相连通,内膜与核纤层相连接。核纤层是由核纤层蛋白 A、B1、B2、C 构成的网状结构。核孔是贯穿于核膜的结构,包括 100 多种蛋白,可调节水溶性分子的跨核膜运输。目前发现的抗核孔抗体主要有抗 gp210 糖蛋白和抗 p62 核孔蛋白两种抗体<sup>[18]</sup>。

1983 年,抗核膜抗体在硬皮病患者中首次被发现,该抗体为抗核纤层蛋白 A 和 C 的多克隆抗体,其类型为光滑环样核。1988 年,在多发性肌炎患者体内发现了第 2 种类型的抗核膜抗体,该抗体为抗核孔抗体,其类型为点状环形核。接下来,其他抗核膜蛋白被相继发现。用 IIF 进行抗核孔抗体染色结果显示,在分裂间期,核膜呈现颗粒状染色;在有丝分裂期,核膜呈现均质性染色。

有研究发现,抗核纤层蛋白 B1 和 B2 抗体存在于 SLE、SjS、RA、风湿性多肌病、抗磷脂综合征、病毒感染及自身免疫性甲状腺炎等多类疾病中,因而特异性较差<sup>[19]</sup>。抗 gp210 抗体、抗内核膜蛋白核纤层蛋白 B 受体和核纤层相关多肽抗体主要存在于 PBC 患者中,在其他疾病如痛风和骨关节炎中也存在<sup>[20-21]</sup>。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup>收集到的 44 例抗核膜抗体为阳性的患者中,9 例为自身免疫性肝病患者,阳性预测值为 41.0%,其中 6 例为 PBC 患者,2 例为自身免疫性肝炎,1 例为自身免疫性胆道炎;10 例抗体效价大于或等于 1:640 的患者中,4 例为自身免疫性肝病患者,3 例为 PBC 患者,1 例为自身免疫性肝炎患者,对自身免疫性肝病的阳性预测值为 80.0%;在 34 例抗体效价处于 1:80~1:320 的患者中,有 6 例患者患有自身免疫性肝病,阳性预测值为 18.0%。由此可见,不管是高效价还是低效价的抗核膜抗体与自身免疫性肝病尤其是 PBC 之间均有相关性。

**2.3 抗高尔基体抗体** 高尔基体在蛋白和脂质的加工与包装过程中扮演了重要角色。抗高尔基体抗体于 1892 年由 Rodriguez 在 1 例伴淋巴瘤的干燥综合征患者体内首次被发现。在临床上比较少见,在 ANA 阳性患者中的流行率为 0.11%~0.37%<sup>[22]</sup>。IIF 染色的特点为在靠近核的一侧呈明显不规则的斑点型染色。

抗高尔基体抗体类型多样,目前已知的有抗高尔基体蛋白抗体、抗高尔基蛋白 95、97、160、210、245 抗体、抗甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶抗体<sup>[22]</sup>。有研究发现,抗高尔基体抗体的流行率与高尔基体抗原的相对分子质量之间呈正相关,如抗高尔基体蛋白抗体在抗高尔基体抗体为阳性患者中的流行率最高,约为 50%<sup>[23]</sup>。

抗高尔基体抗体可在 SjS、SLE、RA、混合性结缔组织病等自身免疫性疾病患者血清中被检出<sup>[24]</sup>。在病毒感染的患者体内有时也可检出短暂性低滴度的抗高尔基体抗体,而持续性高滴度的高尔基体抗体一般被认为是无症状 SAID 的早期标志。在 Vermeersch 和 Bossuyt<sup>[1]</sup>收集到的 34 例抗高尔基体抗体为阳性的患者中,仅有 5 例为 SAID 患者,阳性预测值为 15.0%;10 例抗体效价大于或等于 1:640 的患者中,仅有 1 例为 SjS 患者,阳性预测值为 10.0%。由此可见,抗高尔基体抗体不是自身免疫性疾病的特异性诊断指标。

### 3 展 望

稀有 ANA 种类多样,其对自身免疫性疾病的诊断也具有重要价值,如高滴度的抗 MND 抗体及抗核膜抗体与自身免疫性肝病之间具有一定的相关性,但与其他自身免疫性疾病之间相关性不高;高效价的抗 NuMA-1 抗体和抗着丝点抗体对自身免疫性疾病的阳性预测值大于 20.0%。与稀有 ANA 最相关的非自身免疫性疾病是肿瘤,其次是病毒感染和移植。然而,迄今为止,这些稀有 ANA 在疾病诊断及治疗中的临床价值还不清楚,还有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Vermeersch P, Bossuyt X. Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody pattern[J]. *Antiimmun Rev*, 2013, 12(10):998-1003.
- [2] 徐吟亚. 核抗体荧光免疫检测质量控制方法的建立和应用研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(2):245-246.
- [3] Hira-Kazal R, Shea-Simonds P, Peacock JL, et al. How should a district general hospital immunology service screen for anti-nuclear antibodies? An "in-the-field" audit[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(1):52-57.
- [4] Op De Beéck K, Vermeersch P, Verschuere P, et al. Antinuclear antibody detection by automated multiplex immunoassay in untreated patients at the time of diagnosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2):137-143.
- [5] Bonilla E, Francis L, Allam F, et al. Immunofluorescence microscopy is superior to fluorescent beads for detection of antinuclear anti-body reactivity in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Clin Immunol*, 2007, 124(1):18-21.
- [6] Fujinaga H, Takeuchi K, Kaneda K, et al. Analysis of autoantibodies to cell cycle-associated antigens [J]. *Mod Rheumatol*, 2001, 11(3):222-229.
- [7] Szalat R, Ghillani-Dalbin P, Jallouli M, et al. Anti-NuMA1 and anti-NuMA2 (anti-HsEg5) antibodies: Clinical and immunological features; A propos of 40 new cases and review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(10):652-656.
- [8] Mozo L, Gutierrez C, Gomez J. Antibodies to mitotic spindle apparatus: clinical significance of NuMA and HsEg5

- autoantibodies[J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28(4):285-290.
- [9] Fritzler MJ, Rattner JB, Luft LM, et al. Historical perspectives on the discovery and elucidation of autoantibodies to centromere proteins (CENP) and the emerging importance of antibodies to CENP-F[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(4):194-200.
- [10] Welner S, Trier NH, Frisch M, et al. Correlation between centromere protein-F autoantibodies and cancer analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1):95-102.
- [11] Asano E, Hasegawa H, Hyodo T, et al. SHCBP1 is required for midbody organization and cytokinesis completion[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(17):2744-2751.
- [12] Glotzer M. The molecular requirements for cytokinesis [J]. *Science*, 2005, 307(5716):1735-1739.
- [13] Mahler M, Miyachi K, Peebles C, et al. The clinical significance of autoantibodies to the proliferating cell nuclear antigen(PCNA) [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(10):771-775.
- [14] Beyne-Rauzy O, Thebault S, Adoue D, et al. Anti-PCNA antibodies: prevalence and predictive value[J]. *Joint Bone Spine*, 2005, 72(5):432-435.
- [15] Vermeersch P, De Beeck KO, Lauwerys BR, et al. Antinuclear antibodies directed against proliferating cell nuclear antigen are not specifically associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(11):1791-1793.
- [16] Granito A, Muratori P, Quarneri C, et al. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2012, 12(1):65-74.
- [17] Cozzani E, Drosera M, Riva S, et al. Analysis of a multiple nuclear dots pattern in a large cohort of dermatological patients[J]. *Clin Lab*, 2012, 58(3/4):329-332.
- [18] Wesierska-Gadek J, Klima A, Ranftler C, et al. Characterization of the antibodies to p62 nucleoporin in primary biliary cirrhosis using human recombinant antigen[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1):27-37.
- [19] Neshet G, Margalit R, Ashkenazi YJ. Anti-nuclear envelope antibodies: clinical associations [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2001, 30(5):313-320.
- [20] Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, et al. Autoimmune cytopenias associated with autoantibodies to nuclear envelope polypeptides[J]. *Am J Hematol*, 2004, 77(3):241-249.
- [21] Worman HJ. Nuclear envelope protein autoantigens in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(Suppl 3):S406-411.
- [22] Stinton LM, Eystathiou T, Selak S, et al. Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies [J]. *Clin Immunol*, 2004, 110(1):30-44.
- [23] Nozawa K, Fritzler MJ, von Mühlen CA, et al. Giantin is the major Golgi autoantigen in human anti-Golgi complex

sera[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(2): R95-102.

25.

[24] Wallis D, Greig A, Dunphy J, et al. Anti-Golgi autoantibodies: prevalence and disease associations in a rheumatic disease population[J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15(2): e23-

(收稿日期: 2015-04-19 修回日期: 2015-07-28)

• 综 述 •

帕金森病治疗新进展

胡洪峰, 罗海彦 综述, 吴 禹 审校(重庆医科大学附属第二医院 400010)

【关键词】 帕金森病; 神经营养因子; 细胞移植; 联合治疗  
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 23. 064 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)23-3598-03

帕金森病(PD)是继 Alzheimer's 后最为常见的进展性神经变性疾病,并且影响了全世界将近 500 万 50 岁以上的人,在未来的 20 年中很可能会翻倍<sup>[1]</sup>。PD 的主要症状是静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍。疾病的病理学特征是一种被叫做 α-突触蛋白的物质在神经元中堆积形成路易小体,并导致选择性的多巴胺能神经元损伤,进而继发性纹状体中多巴胺减少。当 50%~60%多巴胺的神经元变性及 70%~80%的大脑神经末梢被消耗时,运动障碍症状将变得明显。随着大脑多巴胺水平持续减少,运动症状也随之持续恶化,最终使 PD 患者病死率风险提高 2 倍,并且大大缩短了 PD 患者的预期寿命<sup>[2]</sup>。

1 药物治疗

随着对 PD 的病因学及病理生理学的深入研究,各种药物治疗也随之发展,包括抗胆碱能药、麦角类及一些植物类制剂(类左旋多巴)等,其中选择性多巴胺靶向替代治疗已经成为缓解运动症状的主流。最为广泛的调节剂就是多巴胺前体,即所谓的左旋-3-4 苯丙氨酸(L-多巴),其主要功效是有助于缓解震颤及其伴随的肌强直症状,被誉为 PD 治疗的金标准。但是长期 L-多巴治疗最终将减低临床获益,并且转变为更加难治的所谓左旋多巴相关性运动障碍。长期使用也能导致幻觉。其他作用机制不同的调节剂作为传统药物辅助用药也被用于治疗 PD。最近,一种新型多巴胺受体激动剂普拉克索缓释剂,以其显著改善 PD 患者运动及认知功能障碍而备受临床医生关注<sup>[3]</sup>。另外,中草药由于其对部分 PD 患者显著的症状改善作用而引起广泛关注。Kim 等<sup>[4]</sup>通过对大量文献进行有关中草药对 PD 作用效果的随机对照试验系统分析,最后得出结论,相对于安慰剂组,中草药确切的具体作用没有观察到,并且与传统药物相比,也没有明显证据表明中草药有更好的作用,但是如果两种药物联合治疗能明显改善 PD 患者相关症状,并能减少抗帕金森病药物剂量,降低药物不良反应发生率。

2 神经营养因子治疗

胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)和抗神经因子抗体(NTN)是神经营养因子家族中广泛被检测的成分。GDNF 的表达能减少 PD 患者黑质致密斑,并能促进多巴胺神经元再生,保护多巴胺神经细胞避免毒素的侵袭<sup>[5]</sup>。一项最近的研究将携带 GDNF 基因病毒转染到一个老年恒河猴 PD 动物模型中,结果表明神经保护水平取决于神经营养因子水平<sup>[6]</sup>。更进一步的啮齿类 PD 动物模型和 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶毁损的高龄灵长类动物模型研究表明,即使是神经营养因子颅内直接灌注也能起到很好的多巴胺神经元保护及修复功

能<sup>[7]</sup>。另外,NTN 作为 GDNF 的同系物,在最近的研究中表明也能促进神经元恢复。NTN 占有神经营养因子蛋白成分 42%,是有着与神经营养因子相似的信号通路,并且同样能促进多巴胺神经元的恢复。

基于来自动物研究令人鼓舞的结果,第 1 次将神经营养因子使用到 PD 患者上的试验在 1996 年启动。直接大剂量注射进侧脑室启动神经营养保护,8 个月后结果公开,但令人失望。患者并没有出现令人满意的功能恢复,并且出现许多不良反应,包括厌食、恶心、呕吐等,并且在神经营养因子注射后的许多天后仍有发生<sup>[8]</sup>。那些接受大剂量神经营养因子的患者也经历了体质量减轻及消瘦等症状。来自于本试验死后病例分析表明,神经营养因子并没有有效从侧脑室中弥散开来,因此也就不能在黑质或者纹状体中发挥任何作用<sup>[9]</sup>。以后的相似试验同样以失败告终,其主要原因主要涉及 2 个问题,一是一些患者血液样本中发现针对 GDNF 的抗体产生,另一个就是安全考虑。有试验表明,在恒河猴大脑中大剂量胚胎干细胞及诱导的多能干细胞注射 6 个月后产生了不可接受的肿瘤风险<sup>[10]</sup>。

3 细胞移植

3.1 细胞移植治疗 对于 PD 患者的细胞移植治疗主要分成两类,纹状体移植和黑质移植。神经组织移植已经在动物模型及临床试验中被广泛研究,其目的是使 PD 患者重获失去的运动功能。在啮齿类 PD 动物模型中广泛的最普通的移植细胞类型是来自于发育中的胚胎中脑腹侧的多巴胺神经元,并且是直接注射这些细胞到啮齿类动物纹状体<sup>[11]</sup>。最后发现,多巴胺神经元在严重 PD 病例中存活得非常好,并且有临床获益<sup>[12]</sup>。但另外一个安慰剂双盲试验对照组,在黑质移植后未获得显著临床获益,尽管有证据表明移植细胞大量存活。因此黑质移植作为一种 PD 治疗手段仍旧不成熟。

人类胎儿组织细胞作为移植来源总是遇到许多的伦理及实践争论。现在通过使用人类胚胎干细胞或者诱导的多能干细胞移植将会避免这一问题。依靠适当的神经前体细胞分类采选或者细胞体外培育技术,人类胚胎干细胞能提供无限中脑多巴胺神经细胞<sup>[13]</sup>。这些细胞移植进入帕金森动物模型,使部分 PD 患者成功恢复功能,尽管在有机生命体内没有证据证明纹状体细胞再生及多巴胺分泌及功能重建,与胚胎干细胞不同,多能干细胞是潜在自身多巴胺细胞来源,并且避免了伦理非议及细胞免疫问题。它们可以取材于患者自身躯体细胞,如成纤维细胞,并进行基因操作,这个试验已经在老鼠模型上得到验证。同时一些研究发现,星形细胞在老鼠 PD 模型中被