

- 尿液炎症应激指标水平的变化[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(16): 55-56.
- [15] 郭绍洪, 梁培育, 王一森, 等. 2 种手术方法治疗上尿路结石的效果对比研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(4): 472-474.
- [16] 杨奕, 周慧芳, 万小泉, 等. 体外冲击波碎石术后少见并发症临床分析[J]. 山东医药, 2017, 57(2): 82-84.
- [17] LIU M, HUANG J, LU J, et al. Selective tubeless minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for upper urinary calculi[J]. Minerva Urol Nefrol, 2017, 69(4): 366-371.
- [18] 梁泰生, 罗向东, 吴刚, 等. 排石汤联合盐酸坦洛新辅助体外冲击波碎石术治疗上尿路结石的临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4491-4493.
- [19] 李立宇, 陶志兴, 何昊阳, 等. 腹腔镜技术治疗上尿路结石的初步研究[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(11): 56-62.
- [20] 林建生. 后腹腔镜输尿管切开取石术与经输尿管镜取石术治疗老年上尿路结石的效果及对血清炎症指标的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(5): 703-704.
- [21] 叶大勇, 梁勇, 陈伟, 等. URL、MPCNL 及 ESWL 治疗对上尿路结石患者血流动力学及血气指标的影响[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(4): 661-664.
- (收稿日期: 2019-05-10 修回日期: 2019-09-15)
- 综 述 • DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 02. 041

帕金森病患者神经递质网络与乙酰胆碱代谢的关系

王 丹¹综述, 梁铁生²审校

1. 中国地质大学医院内科, 湖北武汉 430074; 2. 湖北省武汉市东湖医院神经内科, 湖北武汉 430074

关键词: 乙酰胆碱; 神经递质; 帕金森病

中图法分类号: R742.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)02-0269-04

帕金森病(PD)是一种发生于中老年期的, 缓慢进展的神经系统退行性疾病。我国>65 岁人群患病率约占 1.70%^[1], >80 岁人群的患病率约为 2.65%^[2]。PD 的典型特征是中枢黑质多巴胺能神经元变性坏死, 当多巴胺减少达 70% 以上时, 则出现静止性震颤、肌肉僵直等一系列症状, 但仅多巴胺的缺失不能完全解释其临床异质性。有研究者发现某些非多巴胺能神经递质参与 PD 的发病, 可能引起患者发生诸如痴呆、抑郁症、行为和睡眠障碍、自主神经调节障碍等临床问题^[3]。

脑内许多神经元能释放多种神经递质, 这些神经递质可能有类似的突触后效应, 也可能有不同或增强效应^[4]。有研究者发现, 中脑被盖区及黑质多巴胺神经末梢的激动能激发伏隔核谷氨酸介导的兴奋性电冲动^[5]。在海马、纹状体等部位存在自主胆碱能神经元, 包含 1%~2% 的胆碱能中间神经元^[6]。有研究显示, PD 胆碱能神经元丧失的程度比阿尔茨海默病还要高, 胆碱能纤维来源之一的基底前脑胆碱能神经元在非痴呆 PD 患者中丧失的程度达 30%, 而在疾病进展到痴呆(PDD)时神经元丧失的程度达 54%~70%^[7]。本文对体内乙酰胆碱(ACh)及其他神经递质网络调节与 PD 的关系综述如下。

1 ACh 的合成、储存及释放失活

1.1 合成底物 ACh 的生物合成主要由来自全身血液循环的胆碱与乙酰辅酶 A 在特殊的酶胆碱乙酰基转移酶的参与下相互作用而完成。胆碱大部分来自循环, 通过特殊的转运体进入胆碱能神经元。胆碱转运是 ACh 生成的限速步骤, 转运机制包括: (1) 钠依

赖的突触体高亲和转运机制; (2) 不依赖钠的细胞膜低亲和转运机制; (3) 特殊的胆碱摄取机制, 如血脑屏障的胆碱转运。磷脂酶 D 催化磷脂酰胆碱水解产生胆碱, 能被胆碱能神经元特异性摄取作为合成 ACh 的前体物质。当外源性胆碱水平过低或神经兴奋需要胆碱合成及释放增加时, 此通路变得更加有意义。在体内, 某些神经递质的受体可与蛋白激酶 C 耦联, 活化磷脂酶 D, 从而影响胆碱能神经元内 ACh 的合成。

1.2 合成调控 高亲和胆碱摄入在 ACh 合成的调节过程中起至关重要的作用。高亲和胆碱转运体专一表达于胆碱能神经元, 且高效运至轴突末端。最近有人成功克隆了高亲和胆碱转运体。高亲和胆碱转运体可随着神经元的兴奋性变化发生准确调节, 所以它可作为神经元活动状态及胆碱神经元的标志物, 它被密胆碱 3 选择性抑制。胆碱、乙酰辅酶 A 的供应和终产物 ACh 水平均会影响 ACh 合成的速度。ACh 水平较低时, 其合成加快。相反, 底物胆碱和乙酰辅酶 A 水平降低或 ACh 水平升高时, 合成减慢。当神经冲动到达神经末梢时, 引发钙离子内流, 胞内丙酮酸脱氢酶系活性增加, 使乙酰辅酶 A 合成增加, 促进 ACh 的合成。

1.3 储存释放及水解失活 ACh 在胞浆中合成后依靠囊泡乙酰胆碱转运体(VAChT)摄入囊泡储存, 尚有部分存在于胞浆中。VAChT 是小囊泡单胺类转运体(VMAT)1 和 VMAT2 的基因家族成员。2003 年布哈尔德·舒茨应用一个转基因鼠模型发现了缰内侧核的 2 个胆碱囊泡转运体基因片段, 其中一个转基

因片段命名为 hV11.2, 有 11.2 千碱基(kb), 是从胆碱囊泡转运体基因上游 5.0 kb 到其起始段的第 1 个外显子。第 2 个转基因片段命名为 hV6.7, 是比 hV11.2 少 4.5 kb 的基因片段, 活体状态下缺乏胆碱囊泡转运体表达的能力。联合基因方法与体外生物化学法研究优雅线虫发现, VACHT 的内在参数与体内 ACh 的储存和释放有直接关系。神经冲动到达时, 钙离子内流, 囊泡前移, 呈量子式释放 ACh。胞浆中 ACh 也可通过膜闸门直接排出。释放到突触间隙的 ACh 主要通过乙酰胆碱酯酶催化水解, 生成胆碱和乙酸, 以完成神经系统的稳定。胆碱可被重摄取, 重新合成新的 ACh。ACh 的重摄取极少, 极少量的 ACh 可从突触间隙扩散, 进入血液。

2 ACh 的受体

药理学根据特异性配基的不同将胆碱受体分为毒蕈碱受体和烟碱受体。

2.1 毒蕈碱受体 毒蕈碱受体是位于细胞膜的一种蛋白受体, 属于 G 蛋白耦联受体家族, 分为 M1~M5 共 5 种亚型。M 受体被激活后通过与其耦联的 G 蛋白转导后续信号, 引起细胞内多种生理生化作用^[8]。非选择烟碱受体兴奋剂可导致野生型大鼠纹状体脑片钾依赖的多巴胺呈剂量依赖型释放增加。缺乏 M1 和 M2 受体对这种反应没有影响, M4 受体基因敲除大鼠的多巴胺释放被阻滞, M3 受体基因敲除大鼠的多巴胺释放明显增加, M5 受体基因敲除大鼠的多巴胺释放明显降低。应用 γ -氨基丁酸(GABA)受体阻滞剂荷包牡丹碱发现 M3 和 M4 受体是通过改变纹状体 GABA 释放来影响多巴胺释放的。

2.2 烟碱受体 烟碱受体属于配体门控离子通道受体, 一般分为骨骼肌终板膜上的 N_2 受体和神经节神经元突触后膜上的 N_1 受体, 中枢烟碱受体分为 α 银环蛇毒敏感受体和 α 银环蛇毒不敏感受体。烟碱受体是人类最早发现的一类受体, 介导众多生理功能, 包括学习、记忆和运动控制等, 它的激活能促进多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺(5-HT)等多种神经递质的释放^[9]。烟碱受体在海马及皮质中表达, 与认知、注意和学习记忆功能密切相关^[10]。

2.3 ACh 与其他介质的相互作用

2.3.1 ACh 与多巴胺 纹状体中 ACh 能神经元和多巴胺能神经元有相互拮抗作用, PD 患者可能有胆碱系统的亢进。ACh 和多巴胺都在黑质细胞树突中合成及释放, 多巴胺本身对纹状体突触后结构有抑制效能, PD 患者突触处多巴胺减少或消失, 则这种抑制作用被消除, 以致纹状体中 ACh 能神经元的功能会过度活化。多巴胺与不同的多巴胺受体亚型结合调节了纹状体的胆碱能中间神经元 ACh 的释放。有研究发现, 活体状态控制多巴胺的合成及存储对自发性胆碱酯酶释放有很大影响, 黑质区神经元细胞外多巴胺的水平触发了胆碱酯酶释放, 而 ACh 与相应受体

结合, 也能调节突触后细胞的兴奋性和突触前神经递质的释放^[11]。吕勇^[12]研究发现, PD 患者血浆 ACh 水平明显低于健康人, 而姿势步态异常型 PD 患者的 ACh 水平明显升高, 认为 ACh 水平是姿势步态异常型 PD 的危险因素。

2.3.2 ACh 与氨基酸类递质 PD 发病机制复杂, 除累及多巴胺神经系统外, 谷氨酸和 GABA 也参与其病理机制。袁永胜等^[13]发现, 早期 PD 患者外周血浆氨基酸神经递质中谷氨酸、天冬氨酸及 GABA 水平下降, 推测可能与基底节环路直接通路的过度抑制及间接通路的过度激活相关。有研究发现, 脑内兴奋性氨基酸主要是谷氨酸, 能提升纹状体多巴胺末梢的释放, 此作用依赖末梢表达 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)^[14]。

谷氨酸通过离子型受体 NMDA 和 AMPA 对多巴胺神经元产生影响。机制与钙内流、一氧化氮(NO)合成增加及线粒体功能障碍等有关。应用 NMDA 受体拮抗剂和谷氨酸释放抑制剂是目前 PD 治疗的研究热点之一。某些胆碱能神经元亚群表达一种谷氨酸囊泡转运体, 它负责调节纹状体胆碱能中间神经元谷氨酸的释放。黑质胆碱酯酶的释放可认为是下丘脑谷氨酸传入活化的结果。NMDA 是体外最有效的促进纹状体脑片 ACh 释放的因子, NMDA 能增加细胞外胆碱酯酶水平, 将 NMDA 注入动物黑质可致其胆碱酯酶释放增加, AMPA 作用不明显。

GABA 是一种重要的抑制性神经递质, 在黑质中水平最高, 它能抑制谷氨酸的脱羧反应, 降低血氨, 参与脑内多种代谢, 可起镇静、抗焦虑作用。GABA 受体对前馈抑制中棘投射神经元(MSNs)胆碱能活性和纹状体输出具有一定影响。ACh 和 GABA 似乎在功能上相互拮抗, 它们可能针对不同的突触后细胞群, 当它们同时释放到突触间隙时, GABA 可对 ACh 的激活起限制作用。PD 患者脑脊液中 GABA 水平低于正常。乙酰胆碱受体能激活纹状体中间神经元, 并通过 MSNs GABA 介导的电活动。ADAM 等^[15]也指出胆碱能神经元同时也分泌 GABA, 并表示 GABA 对胆碱能神经元的影响不容忽视。

5-HT 与情绪、行为及精神活动相关, PD 患者尤其是伴有情感障碍的患者纹状体 5-HT 水平降低。豚鼠黑质内注入外源性 5-HT 能加强胆碱酯酶的释放, 故 5-HT 可能也参与了 ACh 的调控。去甲肾上腺素在 PD 患者纹状体区水平呈轻到中度降低, 并与痴呆症有一定关系, 补充多巴胺后, 这些递质可适度回升。

总之, PD 患者血浆氨基酸神经递质的变化可能影响其中枢多巴胺及 ACh 水平。

3 ACh 与一氧化氮(NO)及过氧亚硝酸盐

NO 是 ACh 释放的兴奋剂, 过氧亚硝基阴离子

(ONOO-)则是 ACh 合成及胆碱转乙酰酶活性的拮抗剂。电鳐电器官膜处神经末梢及细胞内存在 1 型一氧化氮合酶,并显示 NO 有促进 ACh 释放而抑制 ONOO-合成的作用。应用超氧化物歧化酶可以降低过氧亚硝酸盐水平,但对刺激诱发的 ACh 释放无影响,应用外源性 NO 阻滞剂后,氯化钾和钙拮抗剂诱导的 ACh 释放被阻滞,提示 NO 本身就是主要的作用因子。

PD 患者体内儿茶酚胺合成的首要限速酶、酪氨酸羟化酶被选择性硝基化,并从 PD 患者及试验动物脑中检测到 ONOO-所致的酪氨酸亚硝酸残基,提示其病理机制可能与 ONOO-超负荷有关。

4 蛋白激酶与多巴胺神经元

有研究表明,PD 的发生与多巴胺能神经元抗氧化能力失调及氧化应激有重要联系^[16],其机制可能与蛋白激酶和蛋白酶等分子信号通路引发神经细胞凋亡及神经退行性变有关^[17]。既往研究认为,活化的蛋白激酶能通过级联反应激活下游效应分子,最后水解一系列底物,造成 DNA 降解,引起细胞凋亡。

蛋白激酶 D(PKD)属于钙/钙依赖的蛋白激酶家族,包括 3 个同源结构和功能的亚型,即 PKD1、PKD2、PKD3。PKD 激活与细胞增殖、细胞骨架重组、高尔基体的功能、免疫功能和细胞存活率息息相关。PKD1 激活是机体对多重刺激的反应,PKD1 在多巴胺神经元氧化应激的早期阶段有保护细胞生存的作用,因此,积极调节 PKD1 介导的信号转导通路,可以提供一种新的神经保护策略,但是持续的氧化损伤阻止 PDK1 的激活,导致多巴胺神经元退变及凋亡^[18]。蛋白激酶 C(PKC),如 PKC(δ 、 ϵ 、 η)可以调节 PKD1 激活。

5 蛋白激酶与多巴胺受体

细胞外多巴胺水平及多巴胺神经信号通路受多巴胺转运体及 D2 受体的双重调节。PKC 是一种磷脂依赖的蛋白激酶,在细胞的代谢、生长、增殖、分化等方面扮演重要角色。有研究证明,PKC 能通过磷酸化调节 DAT 及 D2 受体,PKC 改变 D2R 表面分布及活性,PKC 和抑制性突触前 D2 受体增加大鼠纹状体切片多巴胺释放。PKC β 基因敲除大鼠或应用 PKC β 阻滞剂,可减少 PKC β 活性,进而增加 D2 受体功能^[19]。PKC δ 激活与其 Caspase3 酶切作用共同参与了 PD 的多巴胺能神经元丢失^[20],该研究指出,PKC δ 酶切及核转位与 PD 的发生密切相关神经元释放的多巴胺与多巴胺受体结合后,通过抑制磷脂酶 C,下调 PKC 活性,多巴胺受体负反馈调节机制可能至少有两种以上的机制,一种与 PKC 活化有关,另一种可能与 PKC 以外的外源性激动剂相关。

6 蛋白激酶与 ACh

分析人类胆碱转乙酰基酶的原始序列发现其具有多种蛋白激酶共有的假定磷酸化序列。胆碱转乙

酰基酶被 PKC 及钙调素激酶 2 分别磷酸化 440-丝氨酸和 456-苏氨酸,这些磷酸化调节了酶活性,以及质膜的结合及与其他细胞蛋白的交互作用。蛋白激酶抑制剂岗田酸处理的神经末梢上膜结合型及水溶性胆碱转乙酰基酶选择性增加,高亲和性胆碱转运体减少。岗田酸抑制蛋白激酶 1 和 2A 增加基础胆碱的转运,加强对双丁酰环磷 2 个方面调节胆碱转运:早期提升最大速度,不改变密胆碱 3 结合位点,后期与密胆碱 3 结合增加有关。蛋白激酶 A 参与了高亲和胆碱转运体及 ACh 合成。在不同细胞系,M 型胆碱受体亚型 M1、M3 还能有效活化磷脂酶 D 和 PKC,参与 ACh 调节。

7 胆碱受体及 VACHT

PD 患者纹状体和大脑皮质中大量烟碱型胆碱能受体减少,有研究证实, $\alpha 7$ 型神经元烟碱型乙酰胆碱受体可抵抗 6-羟基多巴胺诱导及 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶导致的黑质纹状体损伤,机制可能与神经传递、神经调节、突触可塑性和神经保护等方面相关^[21]。王丹等^[22]发现,PD 患者纹状体中胆碱酯酶活性明显降低,但 ACh 合成酶活性完全正常,AChM 受体数量也与正常组无差异。多巴胺神经末梢胆碱受体的存在能加强基础多巴胺的释放^[23],基于此发现,研制 nAChR 配体选择性作用于纹状体多巴胺神经末梢,有可能成为治疗 PD 的一种新途径。

综上所述,PD 病理机制复杂,除了传统多巴胺神经系统外,患者脑内 ACh 及其他神经递质的代谢及调节值得进一步研究和关注,以期发现治疗 PD 的新途径。

参考文献

- [1] 张丽娟,邵海涛,王跃秀,等.帕金森病研究进展[J].生命科学,2014,26(6):560-570.
- [2] ZOU Y M,TAN J P,LI N,et al. The prevalence of parkinson's disease continues to rise after 80 years of age;a cross sectional study of Chinese veterans [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2014,18(24):3908-3915.
- [3] 王维治.帕金森病多巴胺能治疗和管理中的实用方法[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2018,25(5):307-310.
- [4] SAUNDERS A,GRANGER A J,SABATINI B L. Corelease of acetylcholine and GABA from cholinergic forebrain neurons[J]. Elife,2015,27(4):e06412.
- [5] TRITSCH N X,OH W J,GU C. Midbrain dopamine neurons sustain inhibitory transmission using plasma membrane uptake of GABA, not synthesis[J]. Elife,2014,24(3):01936.
- [6] 李兵,李彦,聂坤,等.胆碱能系统功能紊乱与帕金森病轻度认知功能障碍研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(6):659-661.
- [7] HALL H,REYES S,LANDECK N,et al. Hippocampal lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated

- with dementia in parkinson's disease[J]. Brain, 2014, 137(9):2493-2508.
- [8] 赖乾, 张毅, 李金田, 等. 毒蕈碱样胆碱能受体在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6256-6258.
- [9] 长孙东亭, 朱晓鹏, 吴勇, 等. α -芋螺毒素 Tx1D 异构体对人类乙酰胆碱受体的活性研究[J]. 中国医科大学学报, 2016, 47(4):483-490.
- [10] WRIGHT V L, GEORGIOU P, BAILEY A, et al. Inhibition of $\alpha 7$ nicotinic receptor in the ventral hippocampus selectively attenuates reinstatement of morphine-conditioned place preference and associated changes in AMPA receptor binding [J]. Addict Biol, 2019, 24(4): 590-603.
- [11] GRANGER A J, MULDER N, SAUNDERS A. Cotransmission of acetylcholine and GABA[J]. Neuropharmacology, 2016, 100(1):40-46.
- [12] 吕勇. 帕金森病患者血浆乙酰胆碱水平变化及其与姿势步态异常型帕金森病的关系[J]. 中国基层医生, 2016, 23(23):3616-3619.
- [13] 袁永胜, 佟晴, 徐勤荣, 等. 早期帕金森病患者血浆谷氨酸、天冬氨酸和 γ -氨基丁酸水平的改变及其诊断价值的研究[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(6):601-605.
- [14] ARRUDA P C, MAGALHÃES L, CAMILLO M A, et al. Ionotropic glutamate receptors regulating labeled acetylcholine release from rat striatal tissue in vitro: possible involvement of receptor modulation in magnesium sensitivity[J]. Neurosci Res, 2004, 49(3):289-295.
- [15] ADAM J G, NICOLE M, BERNARDO L S. Co transmission of acetylcholine and GABA[J]. Neuropharmacology, 2016, 100(6):40-46.
- [16] 李琼, 李楠楠, 朱洁. 神经节苷脂联合左旋多巴治疗帕金森病的机制研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(23): 2833-2836.
- [17] JIN H, KANTHASAMY A, GHOSH A, et al. Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(8):1282-1294.
- [18] ARUNKUMAR A, MUHAMMETT A, ANUMANTHA G, et al. Protein Kinase D1 (PKD1) phosphorylation promotes dopaminergic neuronal survival during 6-OHDA-induced oxidative stress [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96947.
- [19] LUDERMAN K D, CHEN R, FERRIS M J, et al. Protein kinase C β regulates the D2-like dopamine autoreceptor [J]. Neuropharmacology, 2015, 9(5):335-341.
- [20] 韩飞, 李成朋, 董智慧, 等. 蛋白激酶 C δ 参与帕金森大鼠模型中 6OHDA 的神经毒性作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(17):969-972.
- [21] 战静, 徐平. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体在认知功能障碍及神经保护中的作用[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4):662-665.
- [22] 王丹, 彭海, 曹非. 帕金森病大鼠纹状体区乙酰胆碱含量及胆碱酯酶表达的研究[J]. 卒中与神经疾病, 2006, 13(3):142-145.
- [23] 杨虹, 张莉萍, 魏桂荣. 多巴胺乙酰胆碱动态平衡在帕金森病发病中研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(7): 1708-1710.

(收稿日期:2019-05-16 修回日期:2019-09-03)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.02.042

住院患者跌倒风险因素及管理

王家芳 综述, 包 宁[△] 审校

重庆三峡医药高等专科学校附属医院神经内科, 重庆 404000

关键词: 跌倒; 住院患者; 跌倒风险因素

中图分类号: R47 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)02-0272-03

住院患者院内跌倒是医院常见的不良事件。住院患者跌倒不仅导致患者受伤、病死率增加、生活质量下降和医疗费用增加,同时也给医疗带来重大负担,包括增加了住院时间、平均住院费用。跌倒常发生于老年患者,据报道,社区中有 1/3 的 65 岁以上的老年人和 1/2 的 80 岁以上的老年人 1 年会经历 1 次跌倒^[1]。每年有 280 万老年人因跌倒损伤在急诊科就诊,占急诊科就诊人数的 10%~15%^[2-3]。跌倒是非致命性损伤的主要原因,2015 年报道其发生率占创伤的 63.8%^[4],也是老年人受伤死亡的主要原因^[5]。据调查,2015 年跌倒的医疗费用总额超过 500 亿美

元^[6-7]。院内跌倒是指患者在院内就诊期间发生的跌倒事件。住院患者中特别老年患者,跌倒是常见事件,可能会引起患者对跌倒的恐惧,失去独立性、受伤,有时甚至因受伤而死亡。本文对住院患者院内跌倒的流行病学、风险因素及管理综述如下。

1 流行病学

院内跌倒发生率在不同研究中有很大差异,取决于所研究的患者人群。住院患者中的某些群体尤其容易跌倒,例如,近期缺血性卒中患者有 5% 会跌倒^[8],精神病病房收治的老年人中接近 10% 会跌倒。住院癌症患者跌倒风险也特别高。跌倒发生率最高

[△] 通信作者, E-mail: 342370124@qq.com.