

- 2019,10(1):123-131.
- [11] SHAN C, MA Y. MicroRNA-126/stromal cell-derived factor 1/C-X-C chemokine receptor type 7 signaling pathway promotes post-stroke angiogenesis of endothelial progenitor cell transplantation [J]. Mol Med Rep, 2018,17(4):5300-5305.
- [12] ARDERIU G, PENA E, ALEDO R, et al. MicroRNA-145 regulates the differentiation of adipose stem cells toward microvascular endothelial cells and promotes angiogenesis [J]. Circ Res, 2019,125(1):74-89.
- [13] WANG J, HU X, HU X, et al. MicroRNA-520c-3p targeting of RelA/p65 suppresses atherosclerotic plaque formation [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021,131:105873.
- [14] WANG H, WEI Z, LI H, et al. MiR-377-3p inhibits atherosclerosis-associated vascular smooth muscle cell proliferation and migration via targeting neuropilin2 [J]. Biosci Rep, 2020,40(6):BSR20193425.
- [15] HE W, ZHU L, HUANG Y, et al. The relationship of microRNA-21 and plaque stability in acute coronary syndrome [J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(47):e18049.
- [16] MA Q, ZHANG J, ZHANG M, et al. MicroRNA-29b targeting of cell division cycle 7-related protein kinase (CDC7) regulated vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation and migration [J]. Ann Transl Med, 2020,8(22):1496.
- [17] YANG W B, HAN Y X, YANG C D, et al. MicroRNA-19b-1 reverses ischaemia-induced heart failure by inhibiting cardiomyocyte apoptosis and targeting Bcl2 l11/BIM [J]. Heart Vessels, 2019,34(7):1221-1229.
- [18] LI Y, REN S, XIA J, et al. EIF4A3-Induced circ-BNIP3 aggravated hypoxia-induced injury of h9c2 cells by targeting miR-27a-3p/BNIP3 [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020,19:533-545.
- [19] XING X, GUO S, ZHANG, et al. MiR-26a-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Braz J Med Biol Res, 2020,53(2):e9106.
- [20] SHIN S, CHOI J W, MOON H, et al. Simultaneous suppression of multiple programmed cell death pathways by miRNA-105 in cardiac ischemic injury [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019,14:438-449.
- [21] WANG X, MORELLI M B, MATARESE A, et al. Cardiomyocyte-derived exosomal microRNA-92a mediates post-ischemic myofibroblast activation both in vitro and ex vivo [J]. ESC Heart Fail, 2020,7(1):284-288.
- [22] REZUS C. Current knowledge of microRNAs (miRNAs) in Acute Coronary Syndrome (ACS): ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) [J]. Life, 2021,11(10):1057.
- [23] HUANG Z, HE Y, LI Q J, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting complement activation and upregulation of miR-499 [J]. Exp Ther Med, 2021,22(1):684.
- [24] WANG Y, CHANG W, ZHANG Y, et al. Circulating miR-22-5p and miR-122-5p are promising novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction [J]. J Cell Physiol, 2019,234(4):4778-4786.
- [25] DING H, WANG Y, HU L, et al. Combined detection of miR-21-5p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-155-5p, miR-216a and miR-217 for screening of early heart failure diseases [J]. Biosci Rep, 2020,40(3):BSR20191653.
- [26] LI M, TANG X, LIU X, et al. Targeted miR-21 loaded liposomes for acute myocardial infarction [J]. J Mater Chem B, 2020,8(45):10384-10391.
- [27] SUN B, LIU S, HAO R, et al. RGD-PEG-PLA Delivers miR-133 to infarct lesions of acute myocardial infarction model rats for cardiac protection [J]. Pharmaceutics, 2020,12(6):575.
- [28] TAN L, LIU L, YAO J, et al. miR-145-5p attenuates inflammatory response and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting (NADPH) oxidase homolog 1 [J]. Exp Anim, 2021,70(3):311-321.
- [29] QIAO S, ZHANG W, YIN Y, et al. Extracellular vesicles derived from Krüppel-Like Factor 2-overexpressing endothelial cells attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing Ly6C (high) monocyte recruitment [J]. Theranostics, 2020,10(25):11562-11579.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-08-30)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.035

## 肠神经胶质细胞在帕金森病中的作用研究进展

赵孟琪 综述,董 莉<sup>△</sup> 审校

内蒙古医科大学附属医院检验科,内蒙古呼和浩特 010050

关键词:帕金森病; 肠神经胶质细胞; 肠道免疫; 单细胞测序

中图法分类号:R742.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0135-06

帕金森病(PD)是一种黑质致密部多巴胺能神经元退行性变性、死亡,以残存神经元细胞质内  $\alpha$ -突触

核蛋白( $\alpha$ -syn)聚集形成路易小体为主要病理改变的 运动障碍性疾病<sup>[1]</sup>。目前 PD 尚无有效的治疗方法,

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: dongsuanzhi@163.com。

随着其发病率的逐年上升,社会负担也逐渐加重,成为当今社会面临的重大挑战之一。造成这种局面的原因是 PD 病因及发病机制不明。虽然研究表明 PD 特征性  $\alpha$ -syn 病理沉积物首先出现在肠神经系统 (ENS)<sup>[2]</sup>,与肠道微生物群引起的肠道局部炎症有关,但其中具体的细胞及分子机制尚不清楚。肠神经胶质细胞 (EGC) 作为 ENS 数量最多的细胞,与肠道微生物群联系紧密。研究发现,鱼藤酮诱导的 PD 小鼠模型中存在肠道微生物群失调、肠道局部免疫性炎症、EGC 病理性激活<sup>[3]</sup>。此外,来自 PD 患者的结肠活检标本显示,存在以胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 表达上调但磷酸化降低为特征的 EGC<sup>[4]</sup>。这表明 EGC 病理性激活及其诱导的肠道局部免疫性炎症在 PD 中发挥着重要的作用。因此,本文对 EGC 的概述、EGC 在 PD 患者肠道免疫性炎症中的作用及 EGC 对 PD 诊断和治疗的启示进行阐述。

## 1 EGC 概述

**1.1 EGC 的起源及异质性** EGC 起源于神经嵴衍生细胞,在小鼠胚胎第 9.0 天至第 13.5 天,迷走神经嵴及骶嵴衍生细胞迁移、定植于发育中的肠道后分化为 EGC 及肠神经元,共同构成 ENS;而人类 EGC 在胚胎 8~11 周时逐渐从肠壁肌间神经丛、黏膜下神经丛迁移至肠黏膜中,最后分布于所有类型神经元周围<sup>[5-6]</sup>。根据 EGC 在消化道中的位置和形态,可分为 4 种主要类型: I 型“原生质”EGC(位于神经节中)、II 型“纤维状”EGC(位于神经节结缔组织)、III 型“黏膜”EGC(位于黏膜下)、IV 型“肌内”EGC(位于肌间)<sup>[7]</sup>。基于 EGC 在位置和形态上存在差异,BOESMANS 等<sup>[8]</sup>研究发现大部分 I 型 EGC 共同表达 GFAP、S100 钙结合蛋白 B(S100B)和转录因子(Sox10),II 型和 III 型 EGC 只有少数会表达 GFAP,而 IV 型 EGC 几乎不表达 GFAP,表明其在表型上可能也存在不同。与此同时,BOESMANS 等<sup>[8]</sup>进一步通过检测单个 EGC 在三磷酸腺苷(ATP)刺激下细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的变化作为 EGC 激活的替代标记探讨各种类型 EGC 的功能,结果显示,与 II 型和 III 型相比, I 型 EGC 具有更高的钙反应率,表明不同形态和定位的胶质亚群也表现出不同的活性。由此可以推测,EGC 具有位置、形态、表型、功能上的异质性,这种异质性可能促使其在肠道中发挥多种功能。

**1.2 EGC 的生理功能** EGC 被认为是一种细胞网络,不仅为肠神经元提供结构支持和营养支持,还与肠道微生物群、肠上皮细胞、肠内分泌细胞、肠道免疫细胞相互作用,在 ENS 内建立稳态环境。其生理功能有:(1)EGC 可表达多种模式识别受体 (PRR),例如 Toll 样受体 (TLR)、炎症小体、晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 等。TLR 通过富含亮氨酸的细胞外结构域识别病原体相关分子模式 (PAMP) 和损伤相关分

子模式并形成受体复合物,引起 Toll/白细胞介素 (IL)-1 受体结构域响应并募集下游衔接分子,促进细胞内信号转导并激活核因子- $\kappa$ B/p38 蛋白激酶 (NF- $\kappa$ B/p38MAPK)、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子等,导致炎症因子的表达、释放增加,EGC 可表达 TLR3、TLR4、TLR7<sup>[9]</sup>;核苷酸结合域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是先天免疫系统的重要组成部分,NLRP3 可以识别不同的刺激而被激活,随之吸引凋亡相关微粒蛋白和富含半胱氨酸的天冬氨酸水解酶 (caspase-1) 组装成炎症小体,触发 caspase-1 激活和 caspase-1 介导的 IL-18 和 IL-1 $\beta$  的释放,从而引发细胞凋亡<sup>[10]</sup>;RAGE 是一种新的 PRR,其可以结合胞外蛋白,例如 S100B,引起细胞内促炎信号通路激活,最终导致促炎性细胞因子表达增加<sup>[11]</sup>。(2)生理情况下,EGC 还表达释放 GFAP、S100B、Sox8/9/10、蛋白脂蛋白 1、43 半通道蛋白 (Cx43) 等多种标志性蛋白及胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、亚硝基谷胱甘肽等胶质衍生物<sup>[6]</sup>,参与肠道多种病理生理过程。

## 2 EGC 在 PD 肠道免疫性炎症中的作用

**2.1 EGC 响应微生物的侵袭而在 PD 中发挥作用** 自从 BRAAK 等<sup>[12]</sup>发现 PD 的特征性  $\alpha$ -syn 病理沉积物分布在 PD 患者疾病进展各个阶段的黏膜下和肌间神经节之后,提出了一种假说:胃肠道的假定致病性损伤可能导致肠神经元内  $\alpha$ -syn 错误折叠,然后通过迷走神经传输到中枢神经系统 (CNS)。虽然多项啮齿类动物研究通过将  $\alpha$ -syn 注入肠壁,发现  $\alpha$ -syn 可从胃肠道传输到大脑<sup>[13]</sup>,但却无法得出具体的致病因素。这种致病因素最有可能是肠道微生物,PD 动物模型及临床试验也都发现肠道微生物的变化。而肠道微生物通过何种机制在 PD 的发生、发展中发挥作用仍处于正在探索的阶段。EGC 特别是黏膜 EGC 因其位置特殊,可与肠道微生物群密切接触,并对微生物的侵袭作出反应。现发现,EGC 在面对微生物的侵袭时表现为促炎及抗炎的两面性:其不仅可以响应病原微生物的侵袭而发生病理性激活,诱导肠道针对病原微生物的免疫炎症反应,目的是清除微生物;还可以通过释放胶质衍生物而抑制肠道免疫性炎症,保护肠道屏障 (IEB),这可能是其在 PD 中发挥作用的基础,具体机制如下。

**2.1.1 EGC 促进肠道免疫性炎症** (1)EGC 可通过 PRR 识别 PAMP 而触发细胞内信号转导。相关研究发现细菌脂多糖 (LPS)、IL-6 可通过与 EGC 细胞膜上 PRR 的结合,激活 EGC,触发 TLR4/NF- $\kappa$ B 等促炎信号通路及 NLRP3 炎症小体的形成,促进肠道免疫性炎症以清除病原体<sup>[9,14]</sup>。有研究表明,PD 患者体内产生 LPS 的革兰阴性菌增多,并且可以诱导肠道炎症,其是 TLR4 的一种主要配体<sup>[15]</sup>。最近,CHOI

等<sup>[16]</sup>通过向小鼠直肠内注射奇异变形杆菌衍生的 LPS,发现其可增加肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,并在治疗 16 d 后导致结肠中 TLR4 过度表达。这些效应扩展到大脑可引起黑质纹状体区域的小胶质细胞激活及中枢和肠道神经元中的  $\alpha$ -Syn 聚集。因此,过度的 TLR4 信号传导可能导致 PD 中肠道免疫性炎症而促进 PD 相关病理成分形成及疾病进展。紧接着 GORECKI 等<sup>[17]</sup>通过饮用水对小鼠模型长期、低剂量施用 LPS,发现这会加剧  $\alpha$ -syn 过表达小鼠的 PD 病理学表现,进一步支持 TLR4 介导的肠道炎症在疾病进展中的作用。目前已经发现在 PD 小鼠模型中存在 EGC 病理性激活,并且 TLR4 表达增加和肠道炎症并存<sup>[18]</sup>,提示 EGC 上的 TLR4 信号通路可能积极参与 PD 的肠道炎症。(2)EGC 可响应微生物的侵袭而表达和分泌促炎介质。研究者从暴露于细菌 LPS 的人肠肌间丛 EGC 的原代培养中发现,在 LPS 的刺激下,EGC 上调了多种促炎介质的转录物,例如促炎性细胞因子(IL-6、IL-8、IL-33、TNF- $\alpha$ )、趋化因子(CCL2、CCL3、CCL12)、S100B<sup>[19]</sup>。促炎性细胞因子和趋化因子具有特殊的作用,因为它们可以进一步募集中性粒细胞、巨噬细胞及肥大细胞直接促进针对病原体的免疫性炎症。而 S100B 可通过多种方式促进肠道免疫炎症。有研究表明,肠道感染期间 EGC 释放 S100B 增加,S100B 不仅可以与 EGC 表面的 TLR4 受体结合,通过激活下游 NF- $\kappa$ B 通路,促进黏膜一氧化氮(NO)的产生和释放<sup>[20]</sup>;还可以通过自分泌的方式与 EGC 表面的 RAGE 受体结合,引起细胞内信号通路 S100B/RAGE/PI3K/NF- $\kappa$ B 激活,进一步促进促炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)、趋化因子表达、释放增加及保护性因子 IL-22 表达、释放减少<sup>[11]</sup>,最终促进肠道免疫性炎症。对于 EGC 病理性激活后释放的炎症介质在 PD 中均发现表达升高,虽然细胞因子并非 EGC 特异性的,但不可否认其可能参与 PD 的肠道免疫性炎症。有研究发现,PD 患者的血脑屏障(BBB)受损,外周细胞因子可以通过受损的 BBB 而进入 CNS<sup>[21]</sup>,提示上述细胞因子可能通过受损的 BBB 进入脑内而参与 PD 的发生、发展,这还需要进一步研究证实。S100B 是一种钙结合蛋白,在大脑中主要由星形胶质细胞表达、释放,有研究表明,S100B 可以与小胶质细胞上的 RAGE 受体结合,引起小胶质细胞活化和迁移,随后小胶质细胞进一步释放释放 CCL3、CCL5 和 CXCL12 等趋化因子促进脑内神经炎症<sup>[22]</sup>。在 PD 动物模型中,S100B 已被证明对神经退行性变有显著贡献,特别是 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6 四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 小鼠模型中的多巴胺能神经元变性在 S100B 靶向消除后被部分抑制<sup>[23]</sup>。目前研究主要集中在星形胶质细胞释放的 S100B 在 PD 中的作用,鉴于越来越多的证据表明 EGC 在 PD 发病机制中

起着至关重要的作用,对于 EGC 释放的 S100B 在 PD 中的作用有待进一步研究。(3)EGC 可对细菌成分进行抗原提呈。EGC 在接触细菌或寄生虫后,可表达主要组织相容性复合体-II 类分子而充当抗原提呈细胞,将 LPS 等呈递给 CD4<sup>+</sup> T 细胞,从而诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化并分化为辅助性 T 细胞(Th)17 和调节性 T 细胞(Treg)<sup>[24]</sup>,引发针对病原体的免疫反应,并且最终引起促炎性细胞因子释放而促进肠道免疫性炎症。Th17 是肠道黏膜免疫的主要适应性免疫细胞,而 Treg 是一种免疫抑制细胞,可抑制 Th17 功能,二者之间处于动态平衡,从而保证机体的免疫耐受<sup>[25]</sup>。大量研究表明,PD 患者外周血存在 Th17/Treg 平衡失调,并且 Th17 和 Treg 均有机会进入 CNS,PD 尸检及动物模型研究也发现脑内 Th17 水平增加而 Treg 水平减少<sup>[25-26]</sup>。相关研究还发现 Th17 及其特征性 IL-17 对多巴胺能神经元的神经毒性作用,而 Treg 发挥神经保护作用<sup>[26]</sup>。因此,EGC 与适应性免疫细胞之间的作用可能是其参与 PD 的一种机制。

**2.1.2 EGC 抑制肠道免疫性炎症**除了促炎作用外,EGC 还具有免疫抑制和抗炎作用。这些抗炎作用部分是通过释放胶质衍生物来控制。具体包括 GDNF、BDNF 等,这些胶质衍生物可作用于自身及周围的免疫细胞而有益于减弱肠上皮通透性、抗炎作用和促进神经元存活。GDNF 是肠道感染期间最有代表性的保护性因子,其可以通过与其他细胞上的酪氨酸激酶受体(RET)结合而减少促炎性细胞因子的产生并有助于维持肠上皮屏障功能。研究表明,GDNF 释放后可与 3 型淋巴细胞(ILC3)上的 RET 结合,从而激活 ILC3 并促进抗炎因子 IL-22 的释放和肠道上皮细胞中修复基因的表达增加,保护结肠炎上皮<sup>[27]</sup>;释放的 BDNF 则通过下调 EGC 上的 TLR4 受体而降低 LPS 诱导的小鼠一氧化氮合酶及促炎因子 IL-6 的表达<sup>[28]</sup>,减轻肠道炎症。现有证据表明,GDNF 不仅能通过抑制肠道炎症而改善结肠炎上皮细胞功能,还能通过改善肠上皮细胞中的紧密连接而改善 IEB 功能及减轻由桥粒芯糖蛋白 2 损失引起的 IEB 功能损害<sup>[29-30]</sup>。CHEN 等<sup>[31]</sup>的研究发现,便秘的 PD 患者血清 GDNF 水平较低,提出假设:低 GDNF 水平更容易导致肠黏膜屏障功能受损,肠道通透性改变,ENS 更容易受到肠道菌群的影响,从而导致 PD 患者的便秘症状。由此,EGC 源性 GDNF 可能在 PD 中发挥保护作用。综上所述,EGC 既可以响应微生物的侵袭而被激活并释放促炎介质扩大肠道免疫性炎症,同时释放的促炎介质又可以进一步作用于 EGC,形成类似于正反馈的闭环系统,级联放大肠道免疫性炎症;相反,其释放保护性因子可以减轻肠道炎症而保护 IEB 功能,从而对抗微生物的侵袭。因此,EGC 具有两面性效应,这可能源于其是一种异质性细胞群体。

对于 EGC 病理性激活后启动的促炎信号通路及其释放的炎症介质均可能在 PD 的进展中发挥某些促进或者保护作用,除此之外其与适应性免疫细胞之间的相互作用可能促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向脑内聚集并与脑内先天性免疫细胞相互作用而促进 PD 的发生、发展。然而,对于 EGC 在 PD 中的确切作用还需要更多的临床前及基础实验来进一步探讨。

**2.2 EGC 与 PD 中的  $\alpha$ -syn 聚集** 研究表明,PD 中存在 EGC 的病理性激活<sup>[32]</sup>。DEVOS 等<sup>[33]</sup>通过在结肠活检中使用聚合酶链反应,发现与健康对照组相比,PD 结肠活检中编码 4 种促炎性细胞因子和 3 种神经胶质标志物的 mRNA 转录物增加,表明 PD 中存在肠道炎症,并可能与 EGC 的病理性激活密切相关;除此之外,PEREZ-PARDO 等<sup>[18]</sup>的小鼠实验发现,口服鱼藤酮的小鼠结肠黏膜呈现促炎状态,存在结肠肌间神经丛 EGC 病理性激活、结肠  $\alpha$ -syn 聚集和多巴胺能神经元丢失,而免受鱼藤酮诱导的小鼠则表现为更少的肌间神经丛 EGC 激活、结肠  $\alpha$ -syn 聚集和多巴胺能细胞丢失,PEREZ-PARDO 等<sup>[32]</sup>的最新研究通过对死亡小鼠结肠的固定切片进行免疫荧光染色,也发现 EGC 源性 GFAP 与  $\alpha$ -syn 的表达同步升高,推测 EGC 可能在肠道  $\alpha$ -syn 病理形成中也发挥着作用;除此之外,有研究表明, $\alpha$ -syn 可通过肠神经胶质 Cx43 半通道(通过 Cx43 半通道连接的神经胶质-神经胶质合胞体是胃肠道和中枢神经系统之间细胞间通信的途径)或迷走神经上升到中枢神经系统<sup>[34]</sup>,进一步发现 EGC 在  $\alpha$ -syn 上升到中枢神经系统的过程中也发挥作用。目前在 CNS 中发现细胞外  $\alpha$ -syn 可以刺激小胶质细胞和星形胶质细胞产生促炎分子和氧化应激效应物质,神经炎症和氧化应激可以促进并加剧神经退行性过程<sup>[35]</sup>,提示作为星形胶质细胞消化系统等效物的 EGC 也可能受到 ENS 中  $\alpha$ -syn 的刺激而激活从而加剧 PD 中肠道炎症。综上所述,PD 中的 EGC 可能发生病理性激活,可能通过参与肠道免疫性炎症而促进 ENS 中  $\alpha$ -syn 错误折叠,并且有助于  $\alpha$ -syn 向大脑传播,反过来  $\alpha$ -syn 也可能作为一种效应分子进一步促进 EGC 病理性激活,未来应具体探索它们之间的复杂串扰。

### 3 EGC 对 PD 诊断和治疗的启示

**3.1 EGC 对于 PD 诊断的启示** PD 患者结肠组织中发现 EGC 反应性增生及其特异性的胶质标志物阳性,并且在 PD 早期就出现,因此通过胃肠黏膜活检获取 EGC 并进行分析可能优于  $\alpha$ -syn 对早期 PD 进行预测。传统的对于细胞类型的分析主要通过分选技术,如荧光活化细胞分选(FACS),用于从特定细胞类型生成数据并更深入地了解这些细胞,然而这种方法需要大量的细胞制备或荧光报告信号,试验过程复杂,任何一个环节出现问题都会影响试验结果的准确

性,从而使 FACS 复杂化,并且它对于组织中的 EGC 并不是很适用<sup>[36]</sup>。另一种可行的方法是通过单细胞 RNA 测序分析细胞特异性转录组,它能够提示单个细胞的基因结构和基因表达状态,反映细胞间的异质性,目前已经应用于肿瘤学、神经科学等多个领域。近期 SMAJIC 等<sup>[37]</sup>通过对 6 例特发性 PD 患者和 5 例年龄性别匹配的健康人死后中脑的 41 000 个单核转录组进行分析,可以区分出少突胶质细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞等多种细胞类型,并且发现这些细胞在 PD 中都存在明显的基因表达差异,最后得出小胶质细胞是与特发性 PD 风险基因相关的细胞类型。DROKHLYANSKY 等<sup>[38]</sup>将单细胞测序用于人和小鼠 ENS 分析,发现肌间和黏膜 EGC 的表达基因存在明显不同,并且发现多个 PD 风险基因在 ENS 中富集,其中 NRXN1、ANK2 富集在 EGC 中,表明 EGC 的功能障碍可能会加剧 CNS 的疾病。以上结果说明了单细胞测序技术可达到对细胞类型的精准分析。EGC 是一种异质性细胞群体,未来应利用单细胞测序技术的优势深入探索 EGC 的异质性在 PD 及其他胃肠道疾病中的作用。

**3.2 EGC 对于 PD 治疗的启示** 对于 EGC 相关信号通路、标志性蛋白的研究,可以发现潜在的治疗靶点,并可设计治疗策略来防止多巴胺能神经元进行性退化。主要作用靶点有:(1)靶向 TLR4 信号通路。减轻 TLR 信号传导可促进免疫平衡,迄今为止,已经发现了 6 种水平的负调控<sup>[39]</sup>。① TLR 蛋白的降解;② TLR 及相关基因转录机制的下调;③微小 RNA 的转录后抑制;④释放作为可溶性诱饵的可溶性 TLR;⑤细胞内抑制剂;⑥ TLR 与其配体结合后,TLR 信号通路的膜结合阻滞剂。研究发现,敲除 EGC 上 TLR4 基因的小鼠可免受鱼藤酮诱导引起肠道炎症,这种小鼠表现为 PD 症状减轻<sup>[18]</sup>。(2)靶向 S100B/RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路。研究发现,喷他咪阻断 S100B/RAGE/NF- $\kappa$ B 通路可防止 EGC 激活、肠道炎症、神经元丢失<sup>[11]</sup>。(3)靶向 GDNF。研究发现,5 羟色胺受体激动剂可增加 EGC 源性 GDNF,减轻肠道炎症并保护 ENS 中的神经元损伤<sup>[40]</sup>。虽然上述靶向治疗减弱了 EGC 激活、改善了肠道炎症,但 EGC 是一种功能异质性细胞,在 PD 中还未进行针对异质性 EGC 的精准治疗,未来可探索靶向异质性 EGC 实现疾病精准治疗的技术和方法。

### 4 展 望

随着 PD 肠道发病机制探索的不断深入,EGC 在 PD 发生、发展中的作用日益显现,本文综述了 EGC 对微生物的侵袭作出反应的某些机制,希望可以对 PD 早期诊断及干预提供新的思路。EGC 是一种异质性细胞群体,未来应利用单细胞测序技术的优势深入探索 EGC 的异质性在 PD 及其他胃肠道疾病中的作

用,并进一步研发靶向异质性 EGC 实现疾病精准治疗的技术和方法。

### 参考文献

- [1] ILIE O D, CIOBICA A, MCKENNA J, et al. Minireview on the relations between gut microflora and Parkinson's disease; further biochemical (oxidative stress), inflammatory, and neurological particularities[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4518023.
- [2] BEACH T G, ADLER C H, SUE L I, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with lewy body disorders[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(6): 689-702.
- [3] DODIYA H B, FORSYTH C B, VOIGT R M, et al. Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 135: 104352.
- [4] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA P A, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3): 350-358.
- [5] ROSENBERG H J, RAO M. Enteric glia in homeostasis and disease: from fundamental biology to human pathology[J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102863.
- [6] LI H, FAN C, LU H, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 447-461.
- [7] CHARRIER B, PILON N. Toward a better understanding of enteric gliogenesis[J]. *Neurogenesis (Austin)*, 2017, 4(1): e1293958.
- [8] BOESMANS W, LASRADO R, VANDEN BERGHE P, et al. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system[J]. *Glia*, 2015, 63(2): 229-241.
- [9] BARAJON I, SERRAO G, ARNABOLDI F, et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia[J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57(11): 1013-1023.
- [10] HOLBROOK J A, JAROSZ-GRIFFITHS H H, CASELEY E, et al. Neurodegenerative disease and the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643254.
- [11] COSTA D, MOURA-NETO V, BOLICK D T, et al. S100B inhibition attenuates intestinal damage and diarrhea severity during clostridioides difficile Infection by modulating inflammatory response[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 739874.
- [12] BRAAK H, RÜB U, GAI W P, et al. Idiopathic Parkinson's disease; possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003, 110(5): 517-536.
- [13] CHALLIS C, HORI A, SAMPSON T R, et al. Gut-seeded  $\alpha$ -synuclein fibrils promote gut dysfunction and brain pathology specifically in aged mice[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(3): 327-336.
- [14] YANG P C, LI X J, YANG Y H, et al. The influence of bifidobacterium bifidum and bacteroides fragilis on enteric glial cell-derived neurotrophic factors and inflammasome[J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2166-2177.
- [15] HILL-BURNS E M, DEBELIUS J W, MORTON J T, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(5): 739-749.
- [16] CHOI J G, KIM N, JU I G, et al. Oral administration of *Proteus mirabilis* damages dopaminergic neurons and motor functions in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1275.
- [17] GORECKI A M, PRESKEY L, BAKEBERG M C, et al. Altered gut microbiome in Parkinson's disease and the influence of lipopolysaccharide in a human  $\alpha$ -synuclein overexpressing mouse model[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 839.
- [18] PEREZ-PARDO P, DODIYA H B, ENGEN P A, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice[J]. *Gut*, 2019, 68(5): 829-843.
- [19] LIÑÁN-RICO A, TURCO F, OCHOA-CORTES F, et al. Molecular signaling and dysfunction of the human reactive enteric glial cell phenotype: implications for GI infection, IBD, POI, neurological, motility, and GI disorders[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1812-1834.
- [20] ESPOSITO G, CAPOCCIA E, TURCO F, et al. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR- $\alpha$  activation[J]. *Gut*, 2014, 63(8): 1300-1312.
- [21] LAN G, WANG P, CHAN R B, et al. Astrocytic VEGFA: an essential mediator in blood-brain-barrier disruption in Parkinson's disease[J]. *Glia*, 2022, 70(2): 337-353.
- [22] ANGELOPOULOU E, PAUDEL Y N, PIPERI C. Emerging role of S100B protein implication in Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1445-1453.
- [23] SATHE K, MAETZLER W, LANG J D, et al. S100B is increased in Parkinson's disease and ablation protects against MPTP-induced toxicity through the RAGE and TNF- $\alpha$  pathway[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 11): 3336-3347.
- [24] CHOW A K, GRUBIŠIĆ V, GULBRANSEN B D. Enteric glia regulate lymphocyte activation via autophagy-mediated MHC-II expression[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12(4): 1215-1237.
- [25] CHEN Y, QI B, XU W, et al. Clinical correlation of peripheral CD4<sup>+</sup> cell sub-sets, their imbalance and Parkinson's disease[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6105-6111.
- [26] REYNOLDS A D, STONE D K, HUTTER J A, et al. Regulatory T cells attenuate Th17 cell-mediated nigros-

- triatial dopaminergic neurodegeneration in a model of Parkinson's disease [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (5): 2261-2271.
- [27] IBIZA S, GARCÍA-CASSANI B, RIBEIRO H, et al. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence [J]. *Nature*, 2016, 535 (7612): 440-443.
- [28] KOVLER M L, GONZALEZ SALAZAR A J, FULTON W B, et al. Toll-like receptor 4-mediated enteric glia loss is critical for the development of necrotizing enterocolitis [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13 (612): eabg3459.
- [29] XIAO W, WANG W, CHEN W, et al. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50 (2): 274-289.
- [30] MEIR M, BURKARD N, UNGEWI H, et al. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (7): 2824-2840.
- [31] CHEN G, DU Y, LI X, et al. Lower GDNF serum level is a possible risk factor for constipation in patients with Parkinson disease: a case-control study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 777591.
- [32] PEREZ-PARDO P, GROBBEN Y, WILLEMSEN-SEEGERS N, et al. Pharmacological validation of TDO as a target for Parkinson's disease [J]. *FEBS J*, 2021, 288 (14): 4311-4331.
- [33] DEVOS D, LÉBOUVIER T, LARDEUX B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 50: 42-48.
- [34] ESPOSITO G, CAPOCCIA E, GIGLI S, et al. HIV-1 tat-induced diarrhea evokes an enteric glia-dependent neuroinflammatory response in the central nervous system [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 7735.
- [35] DELGADO-MINJARES K M, MARTINEZ-FONG D, MARTÍNEZ-DÁVILA I A, et al. Mechanistic insight from preclinical models of Parkinson's disease could help redirect clinical trial efforts in GDNF therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11702.
- [36] BINEK A, ROJO D, GODZIEN J, et al. Flow cytometry has a significant impact on the cellular metabolome [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18 (1): 169-181.
- [37] SMAJIĆ S, PRADA-MEDINA C A, LANDOULSI Z, et al. Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state [J]. *Brain*, 2022, 145 (3): 964-978.
- [38] DROKHLYANSKY E, SMILLIE C S, VAN WITTENBERGHE N, et al. The human and mouse enteric nervous system at single-cell resolution [J]. *Cell*, 2020, 182 (6): 1606-1622.
- [39] CAPUTI V, GIRON M C. Microbiome-gut-brain axis and Toll-like receptors in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6): 1689.
- [40] WALLDORF J, PORZNER M, NEUMANN M, et al. The selective 5-HT<sub>1A</sub> agonist SR57746A protects intestinal epithelial cells and enteric glia cells and promotes mucosal recovery in experimental colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28 (3): 423-433.

(收稿日期: 2022-03-26 修回日期: 2022-09-16)

(上接第 127 页)

- [5] 雷波, 王雷, 郭敏, 等. 回收式自体输血对出血高风险产妇的临床应用效果分析 [J]. *北京医学*, 2021, 43 (2): 175-177.
- [6] 谢伟选, 方征, 刘洪, 等. 加速康复外科理念在腹腔镜精准肝切除手术治疗肝血管瘤中的临床应用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28 (7): 864-870.
- [7] 刘娟, 王顺. 输血科应对新型冠状病毒的生物安全措施和流程优化 [J]. *中国输血杂志*, 2021, 34 (6): 662-665.
- [8] 关飞舜. 自体输血和异体输血的临床应用比较 [J]. *中国卫生标准管理*, 2021, 12 (4): 40-43.
- [9] SI S, LIU L, HUANG J, et al. Location of hemangioma is an individual risk factor for massive bleeding in laparoscopic hepatectomy [J]. *JLSLS*, 2021, 25 (4): e2021. 00070.
- [10] WANG S, GAO R, ZHAO S, et al. Safety and effectiveness of laparoscopic intratumoral resection facilitated by coagulation of giant hepatic hemangioma: a matched case-control study and literature review [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36 (7): 5149-5159.
- [11] 陈皆锋, 丁洁岚, 周立旺, 等. 回收式自体输血联合白细胞过滤器对剖宫产母体免疫功能的影响 [J]. *江苏医药*, 2021, 47 (5): 483-486.
- [12] WANG S, YANG M, YANG X, et al. Endothelial pyroptosis underlies systemic inflammatory response following radiofrequency ablation of hepatic hemangiomas [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79 (8): 619-628.
- [13] TAKATA H, HIRAKATA A, UEDA J, et al. Prediction of portal vein thrombosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406 (3): 781-789.
- [14] VIEIRA S D, DA CUNHA V P F, DE SOUSA L C B, et al. Autologous blood salvage in cardiac surgery: clinical evaluation, efficacy and levels of residual heparin [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2021, 43 (1): 1-8.
- [15] 陈国斌, 余萃. 回收式自体输血在骨科脊椎手术中的应用效果 [J]. *当代医药论丛*, 2018, 16 (11): 131-132.
- [16] 刘晓波, 董萍. 异体输血对输血患者血清 IL-2、IL-6、sIL-2R 水平的影响 [J]. *中外医疗*, 2021, 40 (8): 25-27.

(收稿日期: 2022-04-06 修回日期: 2022-10-11)