

内源性大麻素系统与帕金森病运动防治研究进展*

林湘明¹ 乔德才¹ 刘晓莉^{1,2}

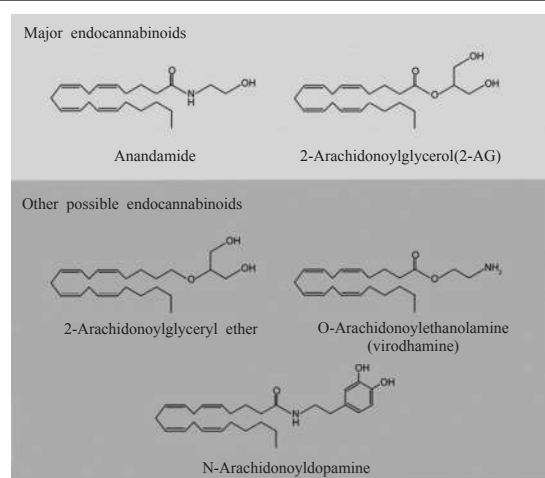
帕金森病(Parkinson's disease, PD)于1817年由英国医师詹姆斯·帕金森首次进行描述,此后便采用其姓氏命名。PD的病理性改变与中脑黑质致密区向纹状体发出的多巴胺(dopamine, DA)能神经传导渐进性丢失有关。该病的早期药物治疗主要采用左旋多巴(L-DOPA)的替代疗法,但患者长期使用会产生副作用,引发异动症等并发症。近来研究发现,谷氨酸(glutamine, Glu)的兴奋性毒作用也与PD病理过程紧密相联。内源性大麻素系统(endocannabinoid system, eCBs)作为脑内重要的神经调质,参与皮质-纹状体Glu能突触可塑性的调节,已成为一种非DA能药物治疗PD的新靶点^[1]。体育锻炼或身体练习可促进PD患者运动功能障碍的恢复^[2],其机制可能与eCBs介导的皮质-纹状体Glu能突触可塑性有关。本文拟从内源性大麻素系统与皮质-纹状体通路、内源性大麻素系统与PD、内源性大麻素系统与PD的运动防治等方面进行综述。

1 内源性大麻素系统与皮质-纹状体通路

1.1 内源性大麻素系统

eCBs是由大麻素受体、大麻素配体以及与其合成、代谢有关的蛋白质组成的一个内源性神经调质系统。大麻素受体均为跨膜结构的G蛋白耦联受体,分为大麻素1型(cannabinoid receptor 1, CB1)和大麻素2型(cannabinoid receptor 2, CB2);前者主要分布于基底神经节、海马和小脑等组织,参与认知、记忆、痛觉、运动等活动调节;后者则高度表达于免疫细胞,参与多种免疫应答反应。目前研究已明确,在人类脑组织中至少有5种以上的内源性大麻素配体存在,它们分别为:花生四烯酸乙醇胺(Anandamide, AEA)、2-花生四烯酸甘油(2-Arachidonoylglycerol, 2-AG)、2-花生四烯酸甘油醚(2-Arachidonoylglyceryl ether)、O-花生四烯酸乙醇胺(O-Arachidonylethanolamine)、N-花生四烯酸多巴胺(N-Arachidonoyldopamine),分子结构式如图1所示^[3]。其中AEA和2-AG均为CB1受体激动剂,与PD的发病具有明显关联^[4],颇受关注。

图1 5种内源性大麻素的分子结构^[3]



注: Anandamide: 花生四烯酸乙醇胺; 2-Arachidonoylglycerol (2-AG): 2-花生四烯酸甘油; 2-Arachidonoylglyceryl ether: 2-花生四烯酸甘油醚; O-Arachidonylethanolamine (virodhamine): O-花生四烯酸乙醇胺; N-Arachidonoyldopamine: N-花生四烯酸多巴胺(引自: Kano M等, 2009)

1.2 皮质-纹状体通路

大脑皮质是人体随意运动控制的最高级中枢,纹状体是皮质向基底神经节信息输入的主要核团。由皮质锥体细胞发出的轴突与纹状体γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能神经元构成突触联系,形成皮质-纹状体Glu能神经通路。纹状体的细胞构筑约95%为中等多棘神经元(medium spiny neurons, MSNs),根据表达受体种类不同将其分为两类:即高度表达多巴胺I型受体(D₁DR)的MSNs(D₁-MSNs)和高度表达多巴胺II型受体(D₂DR)的MSNs(D₂-MSNs)。经典假设认为,纹状体两种不同类型的MSNs向下游核团所发出的纤维联系形成两条神经通路,一条经苍白球内侧部/黑质网状部构成直接通路(direct pathway),另一条依次先经苍白球外侧部、丘脑底核,再经苍白球内侧部/黑质网状部构成间接通路(indirect pathway),两条通路均通过丘脑最终返

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.06.026

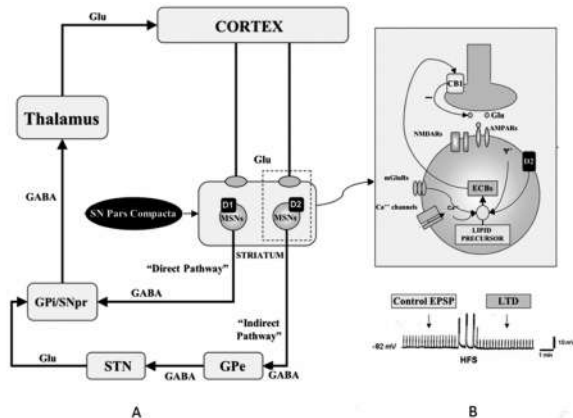
*基金项目:国家自然科学基金资助项目(31571221);北京自然科学基金资助项目(5142012)

1 北京师范大学体育与运动学院,北京,100875; 2 通讯作者

作者简介:林湘明,男,硕士研究生; 收稿日期:2016-03-04

回皮质,形成皮质-基底神经节-丘脑-皮质运动调节环路^[5](图2-A)。

图2 eCBs参与皮质-纹状体Glu能通路突触可塑性的调节示意图^[4]



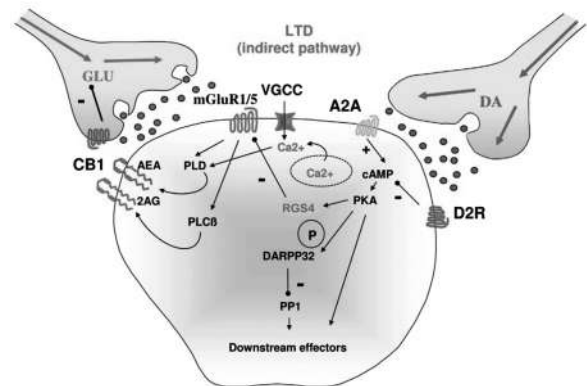
注:A:皮质-基底神经节-丘脑-皮质运动调节环路示意图,B:内源性大麻素作为逆行信使介导皮质-纹状体LTD示意图。Glu:谷氨酸;GABA:γ-氨基丁酸;CORTEX:大脑皮质;STRIATUM:纹状体;GPi:苍白球内侧部;GPe:苍白球外侧部;SNpr:黑质网状部;SN pars Compacta:黑质致密部;STN:丘脑底核;Thalamus:丘脑;Direct Pathway:直接通路;Indirect Pathway:间接通路;eCBs:内源性大麻素;CB1:大麻素1型受体;mGluRs:代谢型谷氨酸受体;D2:多巴胺2型受体;Ca²⁺channels:钙离子通道(引自:Di Filippo等,2008)

1.3 内源性大麻素系统介导的皮质-纹状体长时程抑制

突触是神经元之间进行信息沟通的基本结构,突触形态和功能发生较为持久改变的特性称为突触可塑性,主要表现为长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)效应,二者是学习、记忆、认知、运动功能形成的基础。2002年, Gerdeman等^[6]利用全细胞膜片钳技术,在小鼠纹状体脑片的MSNs上观察到神经元兴奋性突触后电流(EPSC)幅值出现持续性降低现象,首次证实皮质-纹状体Glu能通路存在LTD(图2B)。随后的研究显示,在脑片溶液中加入CB1受体拮抗剂可以阻断皮质-纹状体LTD^[7];在突触后神经元胞内加入内源性大麻素释放抑制剂同样可以阻断LTD的产生^[8];CB1受体基因敲除的小鼠LTD现象丢失^[6]。此外,影响内源性大麻素合成的因素,如:突触后神经元胞内Ca²⁺浓度增加、D₂DR激活、代谢型谷氨酸受体1/5(Metabotropic glutamate receptor 1/5, mGluR1/5)的激活等均与皮质-纹状体Glu通路的LTD诱发有关^[8]。上述结果证实,内源性大麻素作为中枢神经系统内一种重要的神经调质,参与皮质-纹状体突触可塑性的调节。具体过程为:D₂DR被DA激活后,与其耦联的Gi蛋白抑制了环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)活性,导致G-蛋白信号转导调节子4(regulator of G - protein signaling 4, RGS4)磷酸化水

平降低,使与mGluR1/5耦联的Gq蛋白去抑制,从而促进内源性大麻素生成;后者经内源性大麻素特有的膜转运体(endocannabinoid membrane transporter, EMT)运输到突触间隙,与突触前膜上的CB1受体结合,产生去极化诱导脱兴奋(depolarization-induced suppression of excitation, DSE)现象,而后诱发eCB-LTD,起到抑制突触前Glu释放的作用^[5];这一过程被认为是突触后神经元对突触前传入的神经信号产生快速反馈的机制之一(图3)。Lerner等^[7]利用绿色荧光蛋白标记D₁-MSNs或D₂-MSNs的转基因小鼠,通过电刺激诱发皮质-纹状体LTD,发现D₂-MSNs可诱发稳定的eCB-LTD,而D₁-MSNs则很难诱发成功;提示eCBs对皮质-纹状体间接通路具有更明显的调节作用。

图3 纹状体间接通路eCBs介导LTD的胞内信号调节机制^[5]



注:DA:多巴胺;GLU:谷氨酸;A2A:腺苷2A型受体;D2R:多巴胺2型受体;cAMP:环磷酸腺苷;PKA:蛋白激酶A;RGS4:G蛋白信号调节子4;mGluR1/5:代谢型谷氨酸受体1/5;PLD:磷脂酶D;PLCβ:磷脂酶Cβ;AEA:花生四烯酸乙醇胺;2AG:2-花生四烯酸甘油酯;CB1:大麻素1型受体;VGCC:电压门控钙离子通道;LTD:长时程抑制;indirect pathway:间接通路(引自:Cerovic M等,2013)

2 内源性大麻素系统与PD

2.1 纹状体DA和Glu失衡与PD的发病

PD是一种以进行性运动功能障碍为主的中枢神经系统退行性疾病,临床主要表现为静止性震颤、肌强直、步态紊乱、行动迟缓等。动物模型及尸检发现,当PD运动障碍症状开始出现时,纹状体内DA减少了80%,黑质致密区DA能神经元减少了50%,当前普遍认为PD的主要病理性变化与黑质-纹状体通路的DA能传导大幅度减少有关。然而,伴随病程的发展,PD动物或患者纹状体内Glu浓度出现显著增高的现象;本实验室的前期研究也有类似发现^[9]。Raju等^[10]认为,PD状态下,纹状体Glu浓度的增加主要与皮质的兴奋性投射增多有关,并非丘脑所致。Glu作为脑内重要的兴奋性氨基

酸,过量释放产生的兴奋性毒作用会使突触后膜相应受体(NMDA/AMPA)易感性增强,激活 Ca^{2+} 通道,引起大量 Ca^{2+} 内流及胞内 Ca^{2+} 超载,导致神经元变性、坏死或凋亡。因此,近年来研究认为,黑质DA能神经元变性、坏死,纹状体DA水平显著降低,DA对Glu的调节作用减弱,引起皮质-纹状体Glu能通路过度激活是导致PD患者基底神经节功能紊乱并产生运动行为障碍的主要原因^[8]。

2.2 eCB-LTD与PD

研究证实,注射6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)会抑制大鼠纹状体内AEA合成,降低其水解酶脂肪酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)和EMT活性,使AEA降解和重摄取作用减弱^[11];给予PD模型大鼠L-DOPA后可促进AEA合成与代谢^[1]。Lastres-Becker等^[12]证实,PD状态下皮质-纹状体通路Glu能突触前膜CB1受体表达上调,CB1受体与G蛋白耦联作用增强,可能是AEA合成不足所导致的代偿现象。另有研究发现,PD模型大鼠皮质-纹状体间接通路突触节点上eCB-LTD现象减弱或丢失^[13];纹状体脑片上加入CB1受体激动剂能抑制Glu能突触传递,促进皮质-纹状体LTD重塑^[14]。D₂DR激动剂(quinpirole)或AEA代谢酶FAAH抑制剂(URB597)也可以逆转PD模型动物皮质-纹状体间接通路eCB-LTD丢失的现象,并明显改善PD大鼠四肢僵直症状和自主运动能力^[14];表明重塑皮质-纹状体eCB-LTD对改善PD大鼠运动功能障碍有直接作用。此外,RGS4基因敲除的PD小鼠基本不出现典型的运动功能障碍症状^[7],提示RGS4也间接参与皮质-纹状体eCB-LTD的调节,可能成为非DA药物治疗PD的新靶点。

3 内源性大麻素系统与PD的运动防治

3.1 PD的运动防治

流行病学调查显示,早期规律从事体育运动的人群PD发病年龄和发病率都显著低于普通人群。临床研究显示,身体活动对PD患者行为功能恢复也有一定作用。Hass等^[15]发现,每周2次、为期10周的渐进性抗阻训练后,PD患者的初始移动步幅、步速等运动行为活动均有显著提高。Esculier等^[16]发现,6周平衡板练习可以增加PD患者静态与动态平衡能力,并降低跌倒的风险。Li等^[17]的研究表明,太极拳练习有利于提高PD患者的肌肉力量和姿态稳定性。目前,诸如有氧运动、伸展练习、力量与平衡训练、气功、太极拳、舞蹈等身体活动已被用于PD患者运动功能障碍的康复治疗之中^[18]。动物行为学观察也发现,运动不仅可以明显改善PD模型大鼠的行为功能障碍,而且行为功能恢复程度与运动干预的持续时间呈正相关。Tillerson等^[19]用石膏固定PD模型大鼠健侧肢体,强迫患侧肢体进行为期28天的水平和垂直方向运动,发现大鼠患侧肢体运动能力增强,肢体不对称性障碍明显减

轻。Pothakos等^[20]对MPTP小鼠进行为期10周的跑台训练后,采用平衡木测量小鼠的平衡能力,发现PD运动组肢体滑落次数约较对照组减少一半。本实验室的前期研究也发现,对6-OHDA大鼠进行持续4周的跑台运动干预后,阿扑吗啡(APO)诱导的旋转实验结果显示,PD运动组旋转次数较PD组显著减少^[21];圆筒实验结果显示,PD运动组患侧前肢接触壁次数较PD组显著增多,感觉运动障碍有所恢复^[22]。

3.2 内源性大麻素系统在PD运动防治中的作用

运动防治PD的生物学机制目前尚未完全阐述清晰。大量的研究支持运动对黑质DA能神经元具有保护作用的假说。Tajiri等^[23]研究表明,运动可以促进PD模型大鼠黑质DA的合成与分泌;Fisher等^[24]发现,运动可降低纹状体DA转运体(DAT)的浓度,并增加D₂DR表达;Yoon等^[25]的研究也得到相同结果。王宗兵等^[21]研究证实,跑台运动干预可降低神经毒素6-OHDA对黑质DA能神经元的毒性损伤,增强黑质-纹状体DA能通路传导,改善PD模型大鼠DA能系统的功能。但目前也有一些研究显示,运动改善PD动物行为功能的同时,黑质DA能神经元数量及纹状体DA水平并未见明显改变,认为除了运动干预的介入时间因素外,还存在另一种可能,即运动抑制皮质-纹状体Glu能通路的激活。陈巍等^[9]对6-OHDA大鼠进行11m/min、30min/d、5d/wk、持续4周的跑台运动干预后,利用高效液相色谱法检测纹状体Glu浓度发现,PD运动组大鼠纹状体Glu水平较PD组显著下降;采用高尔基染色技术观察发现,PD运动组纹状体MSNs树突棘密度较PD组显著增加,突触结构可塑性得到改善^[22];采用电子显微镜观察发现,PD运动组皮质-纹状体Glu能突触活性较PD组显著降低^[22];VanLeeuwen等^[26]研究显示,注射MPTP的小鼠接受4周的跑台训练后,纹状体AMPA受体GluR2亚基表达升高,MSNs的兴奋性突触后电位(EPSP)幅值降低。

此外,Sparling等^[27]研究显示,每周4次,每次30 min,70%—80%最大心率强度的有氧运动可以增加受试者血液中AEA浓度;Raichlen等^[28]的研究也得到一致的结果。Chiara等^[29]的研究证实,15天的自主运动可以增加大鼠皮质-纹状体通路突触前膜CB1受体的表达,降低纹状体Glu的浓度。由此推测,运动还可能通过激活eCBs,促进DA对Glu的调节作用。运动促进PD大鼠皮质-纹状体Glu能通路突触可塑性的机制可能也与eCBs介导的DSE作用和皮质-纹状体eCB-LTD重塑有关,但目前缺乏相关文献证明,有待进一步考证。

4 小结

eCBs是由大麻素受体、大麻素配体以及与其合成、代谢有关的蛋白质组成的一个内源性神经调质系统,通过逆行信

使的作用方式参与皮质-纹状体Glu能通路突触可塑性的调节。

近年来研究发现,PD状态下,eCB-LTD现象减弱或消失是导致皮质-纹状体Glu能通路过度激活的主要原因。运动训练作为PD行为功能康复有效手段之一,已经在临床治疗中广泛运用。运动通过激活eCBs,促进PD大鼠皮质-纹状体Glu能通路突触可塑性,降低Glu的兴奋性毒作用,其机制可能也与eCBs介导的DSE作用和皮质-纹状体eCB-LTD重塑有关。因此,从皮质-纹状体神经通路入手探讨运动防治PD的生物学机制将可能成为未来研究的新关注点。

参考文献

- [1] Kluger B, Triolo P, Jones W, et al. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders[J]. *MovDisord*, 2015, 30(3): 313—327.
- [2] Ciucci MR, Schaser AJ, Russell JA. Exercise-induced rescue of tongue function without striatal dopamine sparing in a rat neurotoxin model of Parkinson disease[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 252: 239—245.
- [3] Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 309—380.
- [4] Di Filippo M, Picconi B, Tozzi A, et al. The endocannabinoid system in Parkinson's disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(23): 2337—2346.
- [5] Cerovic M, d'Isa R, Tonini R, et al. Molecular and cellular mechanisms of dopamine-mediated behavioral plasticity in the striatum[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 105: 63—80.
- [6] Gerdeman GL, Ronesi J, Lovinger DM. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(5): 446—451.
- [7] Lerner TN, Kreitzer AC. RGS4 is required for dopaminergic control of striatal LTD and susceptibility to parkinsonian motor deficits[J]. *Neuron*, 2012, 73(2): 347—359.
- [8] More SV, Choi DK. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection[J]. *MolNeurodegener*, 2015, 10(1): 1—26.
- [9] 陈巍, 魏翔, 刘晓莉, 等. 运动对PD模型大鼠皮质-纹状体Glu能神经传递的影响[J]. *北京体育大学学报*, 2015, (2): 61—66.
- [10] Raju DV, Ahern TH, Shah DJ, et al. Differential synaptic plasticity of the corticostriatal and thalamostriatal systems in an MPTP-treated monkey model of parkinsonism[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(7): 1647—1658.
- [11] Gubellini P, Picconi B, Bari M, et al. Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: implications for striatal glutamatergic transmission[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(16): 6900—6907.
- [12] Lastres-Becker I, Cebeira M, de Ceballos ML, et al. Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets[J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(11): 1827—1832.
- [13] Trusel M, Cavaccini A, Griitti M, et al. Coordinated Regulation of Synaptic Plasticity at Striatopallidal and Striatonigral Neurons Orchestrates Motor Control[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(7): 1353—1365.
- [14] Kreitzer AC, Malenka RC. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models[J]. *Nature*, 2007, 445(7128): 643—647.
- [15] Hass CJ, Buckley TA, Pitsikoulis C, et al. Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease[J]. *Gait Posture*, 2012, 35(4): 669—673.
- [16] Esculier JF, Vaudrin J, Bériault P, et al. Home-based balance training programme using Wii Fit with balance board for Parkinson's disease: a pilot study[J]. *J Rehabil Med*, 2012, 44(2): 144—150.
- [17] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 511—519.
- [18] Paillard T, Rolland Y, de SoutoBarreto P. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review[J]. *J Clin Neurol*, 2015, 11(3): 212—219.
- [19] Tillerson JL, Cohen AD, Philhower J, et al. Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(12): 4427—4435.
- [20] Pothakos K, Kurz MJ, Lau YS. Restorative effect of endurance exercise on behavioral deficits in the chronic mouse model of Parkinson's disease with severe neurodegeneration[J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10(1): 6.
- [21] 王宗兵, 乔德才, 刘晓莉. 早期运动干预对帕金森病模型大鼠黑质多巴胺能神经元电活动的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2014, 33(9): 876—882.
- [22] 陈巍, 时凯旋, 刘晓莉. 运动干预通过纹状体MSNs结构可塑性改善PD模型大鼠行为功能[J]. *中国运动医学杂志*, 2015, 34(3): 228—234.
- [23] Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats[J]. *Brain Res*, 2010, 1310: 200—207.
- [24] Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K, et al. Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(3): 378—390.
- [25] Yoon MC, Shin MS, Kim TS, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 423(1): 12—17.
- [26] VanLeeuwen JE, Petzinger GM, Walsh JP, et al. Altered AMPA receptor expression with treadmill exercise in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(3): 650—668.
- [27] Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, et al. Exercise activates the endocannabinoid system[J]. *Neuroreport*, 2003, 14(17): 2209—2211.
- [28] Raichlen DA, Foster AD, Seillier A, et al. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity[J]. *Eur J ApplPhysiol*, 2013, 113(4): 869—875.
- [29] De Chiara V, Errico F, Musella A, et al. Voluntary exercise and sucrose consumption enhance cannabinoid CB1 receptor sensitivity in the striatum[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(2): 374—387.