

# 帕金森症的病理概要：

帕金森病正确的病理机制：失去代谢谷氨酸肠菌 或 摄取过量的食物蛋白质 → 长期性血中谷氨酸过高 → 血脑屏障渗透率提高 → N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)过度受激发 → 谷氨酸诱导的激发毒素 → 不受管制的第五代谢型谷氨酸受体(mGluR5) →  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Synuclein)超量生成 → 轴突被拉长和损伤 → 多巴胺稳态的破坏 →  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Synuclein)过度聚合 → 多巴胺神经元末端受损 → 神经讯号传递大幅度被削弱。

## 1. 血中谷氨酸过高的原因是：

### a. 失去代谢谷氨酸肠菌

- 长期性饮用碱性水 - 这使小肠的 pH 值从酸性(pH 6.0) 变成碱性 (pH 可高达 8.4)，代谢谷氨酸的肠菌无法在碱性环境中生存。
- 长期性服用胃药(制酸剂) – 这也会使小肠的 pH 值从酸性(pH 6.0) 变成碱性 (pH 可高达 8.4)，造成代谢谷氨酸的肠菌无法存活。
- 经常性服用广性抗生素 - 造成代谢谷氨酸的肠菌大量流失。

### b. 过量摄取蛋白质 (Meldrum B. , 1993) – 禁食血中谷氨酸应在 5 至 30 $\mu\text{mol/L}$ 之间，我们曾经测量到禁食十二小时后的血中谷氨酸高达 215.6 $\mu\text{mol/L}$ 。血中谷氨酸应维持在 30 $\mu\text{mol/L}$ 以下 (4.4 ppm) (Stegink, 1979)。

	禁食血中谷氨酸 (FSG)	饭后血中谷氨酸 (PSG)	PSG - FSG
正常值 ( $\mu\text{Mol/L}$ )	< 30	< 60	< 30
最低值 ( $\mu\text{Mol/L}$ )	11	22.7	0.9
最高值 ( $\mu\text{Mol/L}$ )	215.6	340.4	285

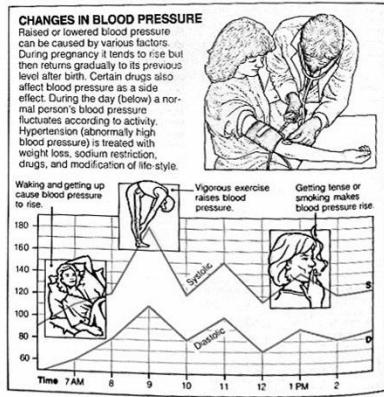
FSG 高过 60  $\mu\text{mol/L}$  表示谷氨酸中毒是因为过量摄取蛋白质

PSG - FSG 高过 60  $\mu\text{mol/L}$  表示谷氨酸中毒是因为流失代谢谷氨酸的肠菌

## 2. 血脑屏障渗透率提高的原因是：

- a. 超量摄取蛋白质 - (Meldrum B. , 1993) 造成血中谷氨酸太高而干扰血脑屏障正常功能。
- b. 流失代谢谷氨酸肠菌所造成的血中谷氨酸太高。
- c. 高血压 - 唐建平等人 (Jian-ping Tang, 1993) 在 1993 年证实高血压会增加脑中谷氨酸含量高达 600% 至 1,200%。

- d. 糖尿病 - 糖尿病也会造成血脑屏障渗透率提高 (J M Starr, 2003)。
- e. 激烈运动很容易使上压增加到 180 mmHg。



- 3. 星形胶质细胞的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)过度受激发会造成脑内谷氨酸激发毒素的问题 (Jolanta elks, 1994) (Silburt, 2016)。

Glutamate: concentrations and affinities <sup>1</sup>	
Approximate concentration in	
CSF	<1 μmol/L
Brain ECF	0.5–2 μmol/L
Plasma	30–100 μmol/L
Synaptic cleft	2–1,000 μmol/L
Brain (homogenate)	10 mmol/L
Synaptic vesicle	100 mmol/L
"Affinity" (ED <sub>50</sub> )	
GLT-1	1–20 μmol/L
NMDAR	2.5–3 μmol/L
mGluR <sub>2,3,4,8</sub>	5 μmol/L
mGluR <sub>1,5</sub>	10 μmol/L
AMPAR	200–500 μmol/L
mGluR7	1,000 μmol/L

1 CSF, cerebrospinal fluid; ECF, extracellular fluid; ED<sub>50</sub>, 50% effective dose; GLT, rat glial glutamate transporter; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; mGluR, metabotropic glutamate receptor; AMPAR, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor.

(Meldrum B. S., 2000)

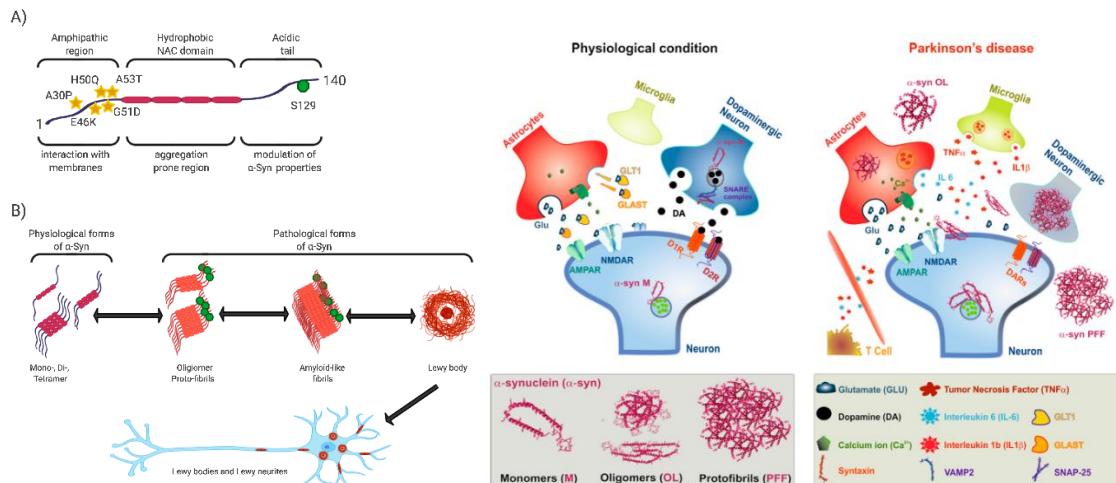
- 4. 谷氨酸诱发的激发毒素 - 细胞外谷氨酸缺乏分解酶导致谷氨酸在突触处积累，主要被激发性氨基酸转运蛋白 (EAAT) 吸收。谷氨酸通过结合并激活配体门控离子通道 [离子型谷氨酸受体 (iGluR)] 和一类 G 蛋白偶联受体 [代谢型谷氨酸受体 (mGluR)] 发挥其生理作用。从突触间隙及时清除谷氨酸是必要的，因为高水平的细胞外谷氨酸会过度激活谷氨酸受体，导致中枢神经系统的激发毒性作用 (Ji Wang, 2020)。

谷氨酸诱导的激发性毒性主要与神经胶质细胞再摄取和响应谷氨酸的能力受损有关。这被认为是许多神经退行性疾病共同机制，包括帕金森病 (L. Iovino, 2020)。

- 5. 不受管制的第五代谢型谷氨酸受体 mGluR5 - 谷氨酸的过度激活造成海马区 HT-22 细胞中的第五代谢型谷氨酸受体 mGluR5 和皮质原代培养物中的第一代谢型谷氨酸受体 mGluR1 的反应力不受约束 (Schubert, 1998)。
- 6. α-突触核蛋白超量生成——在过去的二十年中，许多实验和临床研究提供了确凿的证据证明，α-突触核蛋白 (α-Syn) 是一种小的天然未折叠蛋白，与帕金森病的

病理机制有密切关系。 $\alpha$ -Syn 主要分布在中枢神经系统 (CNS) 的几个神经递质系统的突触前位置。为  $\alpha$ -突触核蛋白描述的第一个功能是其伴侣功能，特别是其通过管理突触囊泡池和运输来控制细胞外吐（输送 - exocytosis）的功能 (Veronica Ghiglieri, 2018)。帕金森病是一种老年人群的神经退行性疾病，其特征是  $\alpha$ -突触核蛋白的异常积累；许多研究表明，谷氨酸激发性毒性会导致这些疾病的神经退行性病变。研究表明，第五代谢型谷氨酸受体可能直接与  $\alpha$ -突触核蛋白相互作用，导致其过度激活，并且这种过度激活可能导致特定神经元区域的激发毒性 (excitotoxicity) 型的细胞凋亡。 (Diana L. Price, 2010)。

- 轴突被拉长和损伤 -  $\alpha$ -突触核蛋白的异常积累造成轴突被拉长和轴突受损的结果。我们在人类大脑中检测到早期帕金森病皮质纹状体的脑白质桥束内谷氨酸的可塑性程度较高的证据，这和帕金森病疾病机制有直接关系 (Meir Schechter1, 2020)。
  - 多巴胺稳态的破坏 -  $\alpha$ -突触核蛋白过度反应 (overexpression) 导致多巴胺的合成和含量失去控制 (upregulation)，以及多巴胺突触小泡的重新分布，这对多巴胺神经元病变有明显的影响 (Pengxiu Cao1., 2010)。
  - $\alpha$ -突触核蛋白聚集体导致多巴胺能神经元轴突末端受损，从而损害神经传递 - 在帕金森病中，轴突和轴突末端的损伤会先于任何明显的多巴胺能神经元细胞死亡，这表明疾病过程可能始于轴突末端，再进展为影响细胞本体。对这一观点的支持来自于帕金森病患者大脑的尸检研究，证实了疾病发作时尾状核和豆状核中多巴胺能神经元轴突末端的损伤程度比黑质中多巴胺能神经元的损伤更加严重。尼格拉。
  - 帕金森病正确的病理机制 - 多巴胺释放被  $\alpha$ -突触核蛋白堵阻（而不是失去多巴胺）与黑质纹状体轴突和末端的退行性变化同时发生并逐渐恶化。纹状体神经支配密度降低了 60%-80%，并伴有大量的轴突损伤迹象，以及  $\alpha$ -突触核蛋白聚集体、轴突肿胀和营养不良的轴突分布等现象证实了帕金森病正确的病理机制 (Martin Lundblad1, 2012)。



## 注释：

由于帕金森病不是因为缺乏多巴胺，而是多巴胺释放被  $\alpha$ -突触核蛋白堵阻，这就解释了为什么合成多巴胺提供了人体的活动性的好处，但不能阻止或逆转帕金森病的恶化。

治疗帕金森病策略应着重于：

1. 将膳食蛋白质限制在每餐 5 克，
2. 如果 GluTox (谷氨酸中毒- Glutamate Toxicity) 指数太高，则必须补充代谢谷氨酸的肠菌，
3. 恢复氨基酸转运蛋白、N-甲基-D-天冬氨酸受体 和 第五代谢型谷氨酸受体的功能，
4. 溶解大脑中的  $\alpha$ -突触核蛋白栓块，
5. 重新连接和再生轴突末端，
6. 通过神经再生修复脑部损伤。

## Bibliography

Diana L. Price, E. R.-L. (2010). Alterations in mGluR5 Expression and Signaling in Lewy Body Disease and in Transgenic Models of Alpha- Synucleinopathy – Implications for Excitotoxicity. *PLoS ONE*, 1-16.

J M Starr, J. W. (2003). Increased blood–brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74, 70–76.

Ji Wang, F. W. (2020). Molecular Mechanisms of Glutamate Toxicity in Parkinson’s Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 1-12.

Jian-ping Tang, Z.-Q. X. (1993). INCREASED BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEABILITY OF AMINO ACIDS IN CHRONIC HYPERTENSION. *Life Sciences*, Vol. 53, , 417-420.

Jolanta elks, F. W. (1994). Selective Increase of NMDA-Sensitive Glutamate Binding in the Striatum of Parkinson’s Disease, Alzheimer’s Disease, and Mixed Parkinson’s Disease/Alzheimer’s Disease Patients: An Autoradiographic Study. *The Journal of Neuroscience*, November 1994, 14(11);, 6317-6324.

- L. Iovino, M. T. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 151-164.
- Meldrum, B. (1993). Amino acids as dietary exitotoxins: A contribution to understanding neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, 18(0165-0173), 293-314. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8401596/>
- Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology & pathology. *American Society for Nutritional Sciences*, 1007-1015.
- Pengxiu Cao1., Y. Y. (2010). Alpha-Synuclein Disrupted Dopamine Homeostasis Leads to Dopaminergic Neuron Degeneration in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE*, 1-8.
- Schubert, Y. S. (1998). The Activation of Metabotropic Glutamate Receptors Protects Nerve Cells from Oxidative Stress. *The Journal of Neuroscience*, September 1, 1998, 18(17), 6662–6671.
- Silbert, K. X.-A. (2016). Glutamate Induces Blood–Brain Barrier Permeability through Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors. *The Journal of Neuroscience*, December 7, 2016 • 36(49):, 12296–12298.
- Stegink, F. B. (1979). Factors Affecting Plasma Glutamate Levels in Normal Adult Subjects. *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry & Physiology*, 333-351.
- Veronica Ghiglieri, V. C. (2018). Alpha-Synuclein: From Early Synaptic Dysfunction to Neurodegeneration . *Frontiers in Neurology*, 1-14.