

脂质成分与代谢在帕金森病发生中的研究进展*

裴晓雪^{1,2} 陈珈萱^{1,2} 宋传锦^{1,2} 王少松² 崔莹雪^{2**}

¹北京中医药大学研究生学院, 北京 100029; ²首都医科大学附属北京中医医院针灸中心 针灸
神经调控北京市重点实验室, 北京 100010

[摘要] 帕金森病 (PD) 是一种神经系统慢性退行性疾病, 其患病人数逐年增多, 脂质既具有结构功能又具有生理作用, 在大脑结构的发育过程以及维持神经细胞的正常生理活动中发挥着至关重要的作用。脂质代谢参与了 PD 的病理进展。综述主要总结了 PD 中的脂代谢异常及其造成的病理损伤, 以及基于脂类代谢的治疗、相关药物研究方向的进展和未来的前景。

[关键词] 帕金森病; 脂质成分; 脂质代谢; 神经退行性疾病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.06.015

Insights into Lipid Metabolism and Composition in Parkinson's Disease Pathogenesis

Pei Xiaoxue^{1,2}, Chen Jiaxuan^{1,2}, Song Chuanjin^{1,2}, Wang Shaosong², Cui Yingxue^{2**}

¹ Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; ² Acupuncture and Moxibustion
Center in Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine of Capital Medical University, Key Laboratory
of Acupuncture and Moxibustion Neuromodulation in Beijing, Beijing 100010

** Corresponding author: Cui Yingxue, email: yingxuecui@163.com

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a chronic degenerative disorder of the nervous system. Lipids, as fundamental components of cells, are integral to both structural functions and physiological roles. They are essential for the development of brain structures and the maintenance of normal physiological activity in nerve cells. Lipid metabolism is intricately involved in the pathological progression of PD. This review primarily summarizes the abnormalities in lipid metabolism observed in PD, the resultant pathological damage, and lipid metabolism-based therapeutic strategies. Additionally, it discusses recent advancements in related drug research and explores future prospects in this field.

[Key words] Parkinson's disease; Lipid components; Lipid metabolism; Neurodegenerative diseases

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种主要在中老年人群中出现的中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 慢性进行性神经系统变性疾病, 主要病理特征是路易小体形成、胶质细胞增生以及黑质纹状体中多巴胺能神经的进行性缺失^[1]。PD 是全球第二大慢性神经退行性疾病, 全人群患病率约为 0.3%^[2]。神经退行性疾病与代谢性失代偿之间存在相关性, 代谢综合征患者 PD 的发病率是无代谢综合征患者的 1.23 倍^[3]。而脂质代谢作为机体能量代谢调控的重要环节之一, 脂质及其衍生物在细胞膜信号传递、受体激活和调控生物活性脂质介质中发挥着至关重要的作用, 这表明, 脂质代谢的紊乱可能是引发多种神经退行性疾病的一个关键风险因子^[4]。近年来, 国内外越来越多的研究表明脂质代谢与 PD 的发生密切相关, 并且高度参与了 PD 的病理进展, 但其研究结果尚未达成共识。本文将综述当前的研究动态, 探讨脂质及其代谢产物、基因变异和脂质代谢酶与 PD 之间的联系。

1 PD 中的脂代谢异常

脂质是保证细胞功能正常运行的重要成分, 它们在细胞膜的构建、细胞间的信号传递、能量储备和内环境稳定的维持中起着重要作用, 其在人体中的分子种类总数估计超过 10 万。目前, 人们通过脂质组学的研究对脂质代谢和脂质相关疾病有了更深入的理解, 并发现了其中可用于疾病诊断和预后监测的生物标志物。由于易于采样, 血液中的脂质一直是主要的研究目标。血脂组学研究已经能够成功检测代谢性疾病, 如糖尿病、癌症、传染病和神经退行性疾病^[5]。而脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 中通常含有从大脑扩散的初级代谢物, 是反映脑部相关疾病病理的独特样本来源。CSF 和血液中的异常脂质可能是阿尔茨海默病、PD 等神经退行性疾病的潜在标志物^[6]。除 CSF 外, 大脑中其他组分也富含脂质, 与外周血相比, 这些大脑中的脂质特征在描述 CNS 病理变化方面具有更好的准确性和敏感性。

* 北京市属医院科研培育计划项目 (PZ20231011)

** 通讯作者: 崔莹雪, 电子邮箱 yingxuecui@163.com

1.1 血脂与 PD

血脂是血液中脂类物质的总称,参与机体各种物质代谢和能量代谢,因此血脂的组成及含量蕴含了机体脂质代谢是否异常的重要信息。血脂代谢的异常可能与 PD 的发病存在一定的联系。许多回顾性病例对照研究和前瞻性队列研究显示,PD 患者血脂水平总体低于健康对照组,特别是总胆固醇(Total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),且男性患者血脂降低更显著^[7]。同时,PD 组的载脂蛋白 A(Apolipoprotein A, ApoA)、载脂蛋白 B(Apolipoprotein B, ApoB)水平也明显低于健康组^[8]。而血浆及红细胞过氧化脂质(Plasma-lipid hydroperoxide, P-LPO; Erythrocyte-lipid hydroperoxide, E-LPO)水平则显著增高^[9]。有研究表明,低胆固醇血症与患 PD 的风险呈正相关,且高脂血症患者使用他汀类药物降低胆固醇水平会导致 PD 风险增加^[10]。一项基于人群的载脂蛋白相关死亡风险研究中,超过 60 万的参与者在 20 年的时间里反复测量了脂质和载脂蛋白代谢的生物标志物,在调整各种潜在混杂因素后发现,较高水平的 TC、LDL-C、TG 和 ApoB 与较低的 PD 风险之间存在统计学上显著的关联,孟德尔随机化分析进一步表明 TC、LDL-C 和 TG 与 PD 风险呈因果负相关^[11]。

1.2 大脑中的脂质与 PD

脂质代谢失衡与神经退行性疾病及其他神经病理状况的发病机制和病程进展密切相关。因此,脑脂质正在逐步被视为神经系统疾病早期诊断和预测疾病走向的关键潜在指标。在所有人体器官组织中,大脑的脂质含量仅次于脂肪组织,占其干重的 50%,主要由胆固醇(30%)、甘油磷脂(49%,其中 33%为磷脂酰胆碱,16%为磷脂酰乙醇胺)以及 6%鞘脂等组成。由于血脑屏障阻止了血液中的甾醇进入大脑,CNS 中的大多数甾醇都是在原位合成的。另外,游离胆固醇(主要是 24-羟基胆固醇)穿过血脑屏障渗漏到 CNS,是维持胆固醇稳态的关键过程^[12]。

1.2.1 胆固醇与 PD 脑是人体中胆固醇含量最丰富的器官之一,其胆固醇含量大约占人体总胆固醇的 1/5 ~ 1/4。胆固醇主要由星形胶质细胞产生,通过形成富含胆固醇的脂蛋白转移到神经元,胆固醇稳态的改变可影响神经细胞膜及其突触的结构和功能^[12]。一项关于 PD 患者 CSF 脂质组改变的研究根据神经病理分期对 PD 组进行了分类:路易体病(Lewy body disease, LBD)边缘期(Limbic stage, LBDL)、LBD 早期新皮质期和 LBD 新皮质期,发现胆固醇酯在 LBDL 中升高最为显著^[6]。该研究表明,胆固醇酯在 PD 患者的 CSF 中高于对照组。

1.2.2 甘油磷脂与 PD 甘油磷脂主要包括磷脂酰胆

碱(Phosphatidylcholine, PC)和磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine, PE),它们是细胞膜的主要磷脂成分,因此,其组成的改变会影响神经细胞膜的稳定性、渗透性和流动性,进而导致神经系统疾病。除此之外,甘油磷脂还包括磷脂酰丝氨酸(Phosphatidylserine, PS)和磷脂酰肌醇(Phosphatidylinositol, PI)等。研究显示,与对照组相比,在 PD 患者的 CSF 中,PC 的含量显著增加;在 PD 患者的脑额叶皮质中,PC 的含量显著下降;在 PD 患者的视觉皮质中,PC 的种类减少;在 PD 患者的脑黑质中,PC 和 PE 的含量下降^[13-14]。 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -Syn)位于突触前末梢,是 PD 特征性包涵体——路易小体的主要成分,在 PD 皮质神经元中表达增加。过表达 α -Syn 的大鼠皮质神经元中,PI 的含量显著下降^[14]。一项关于 PD 患者黑质和壳核脂质和转录组学分析的研究表明,与对照组相比,PD 患者样本中 PC、PE、PS 含量显著减少^[13]。甘油磷脂的减少,使得膜脂稳态以及神经元分化过程受阻,也可能导致 α -Syn 破坏脂质双层的保护作用削弱,从而增加 PD 的患病风险。

1.2.3 鞘脂类与 PD 鞘脂作为细胞膜的重要组成部分,在神经系统中尤为常见,对于维持大脑的功能至关重要,尤其是在神经细胞的生成和突触的形成过程中发挥作用。在细胞膜的脂筏结构中,鞘脂与胆固醇相互作用,共同影响跨膜蛋白的功能。此外,突触膜中的鞘脂与神经递质受体相结合,进而调节这些受体的活性。鞘脂包括鞘磷脂(Sphingomyelin, SM)、神经节苷脂类、脑苷脂类和硫脂类,它们都来源于神经酰胺(N-乙酰鞘脂)^[15-16]。在人脑黑质和人类前扣带回皮层中,与健康组相比,PD 患者的 SM 含量显著降低;而在人脑视觉皮层中,PD 患者的 SM 含量明显高于健康组^[14]。神经酰胺在 PD 患者的 CSF 和人脑视觉皮层中含量显著升高;但是在人类前扣带回皮层中,则显著降低^[13-14]。鞘磷脂在人类前扣带回皮层及黑质和壳核脂质中含量显著降低^[13]。同时,鞘脂在 PD 患者中的变化或许存在性别差异性,与正常组相比,PD 男性患者神经节苷脂含量降低 22%,但 PD 女性患者中则未发现此异常^[17]。由此可见,虽然 PD 患者的鞘脂含量与健康人群相比存在差异,但这种差异在人脑的不同区域表现出不同的趋势,目前对于这些差异的生物学机制,科学界尚未形成共识。

1.3 脂质代谢相关基因、酶与 PD

PD 患者的脂质代谢改变与脂质代谢相关酶的基因突变有关,这些突变显著增加了 PD 的风险,与 PD 相关的突变基因包括常染色体显性基因(α -Syn、LRRK2、VPS35、EIF4G1 等)以及隐性遗传突变(PARK2、PINK1、DJ-1、SynJ1 和 PLA2G6 等)^[18]。值得注意的是,大多数 PD 患者(约 56%)表现出至少一种基因突变,21%的人有两种或两种以上^[19]。同时,脂质的功能调控与机体内酶的调控密不可分,酶活性的改变直接或间接影响脂质水平的调节,同时

PD 相关突变基因也通过增强或抑制通路上相关酶的活性而导致 PD 发病。

葡糖脑苷脂酶 (Glucocerebrosidase, GCase), 是一种参与鞘脂代谢的溶酶体酶, 催化的化学反应为水解 D-葡糖-N-乙酰基鞘氨醇, 生成 D-葡萄糖和 N-乙酰基鞘氨醇。PD 患者的黑质和海马体中 GCase 活性降低^[13]。在散发性 PD 患者的大脑中, GCase 的活性减弱或表达水平降低; 在细胞或动物模型中, 缺失 GCase 会导致溶酶体功能异常, 特别是自噬溶酶体通路的障碍, 进而导致 α -Syn 的堆积^[20]。错误折叠的 GCase 与 α -Syn 相互作用, 诱导 α -Syn 积累和聚集^[13]。其编码基因 GBA 的变异是 PD 发展中最关键的遗传风险因素之一, 占有 PD 病例的 5% ~ 15%^[18,20]。轻度 GBA 突变携带者 (N370S) 患 PD 的风险增加 3 倍, 较严重的 GBA 突变携带者 (L444P 或 84GG) 患 PD 的风险增加 15 倍^[18]。在与 PD 相关的不同基因中, GBA 明显且直接地与脂质代谢有关。重要的是, 没有 GBA 突变的 PD 患者 CNS 的 GCase 活性水平也较低, 进一步证实了 GBA 基因在疾病发病机制中的作用^[21]。由于葡萄糖脑苷脂酶 1 (Glucocerebrosidase 1, GBA1) 缺乏可促进 α -Syn 的聚集, 并引起包括神经节苷脂在内的神经鞘糖脂代谢异常, 因此有推测认为 GBA1 的缺乏可能影响 α -Syn 四聚体的形成^[20]。

富含亮氨酸重复激酶 2 (Leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2), 催化的化学反应是将磷酸基团从 ATP 转移到其他蛋白的特定氨基酸残基上, 如丝氨酸/苏氨酸残基, 从而调节这些蛋白的活性, 其基因突变常见于散发性和家族性 PD。使用靶向脂质组学方法, 与野生型小鼠相比, LRRK2 基因敲除小鼠鞘脂的神经酰胺含量明显更高^[22]。包括 PD 在内的神经退行性疾病中常见神经酰胺水平升高^[18]。LRRK2 活性的升高促进了 PD 发病, 提示 LRRK2 抑制剂在 PD 治疗中具有潜在用途^[23]。

PLA2G6 基因编码的蛋白质是非钙依赖性磷脂酶, 水解细胞膜中的磷脂, 特别是 PC, 释放出脂肪酸和溶血脑磷脂。对来自两个不相关家族的 3 例成人发病性肌亢-PD 患者的突变分析, 首次发现 PLA2G6 与 PD 相关, 即使在磁共振成像上没有铁沉积, PLA2G6 突变也可能与成人发病的肌张力障碍-PD 有关^[18]。PLA2G6 纯合突变的 PD 患者表现为年轻发病、进行性认知能力下降和肌张力障碍^[18]。PLA2G6 的缺失会导致线粒体脂质过氧化升高和线粒体功能障碍, 从而导致 PD^[24]。

根据常染色体显性 PD 患者的流行病学和遗传学研究, 高达 10% 的患者出现 ATXN2 基因 CAG 三碱基的重复扩增异常。ATXN2 基因编码的蛋白质为 Ataxin-2, 然而其具体催化化学反应尚未明确。在全基因组关联研究中发现, 人类 ATXN2 基因位点变异与肥胖、1 型糖尿病和高血压有关。同时, 关于小鼠的研究表明, ATXN2 基因敲除可导致肥胖、胰岛素抵抗和

血脂异常, 由于 ATXN2 基因的 CAG 三碱基 (编码谷氨酰胺) 重复序列异常扩增导致 Ataxin-2 蛋白聚谷氨酰胺链过长, 引发其过度活跃, 导致特定神经元群体的细胞萎缩, 而 ATXN2 的多基因扩增导致蛋白质不溶性和聚集形成, 在整个神经系统中具有潜在的毒性^[25]。Ataxin-2 可影响神经酰胺-鞘磷脂代谢, 可能进而导致 PD 的发生^[13]。

PD 患者大脑中鞘磷脂酶的活性上升, 导致神经酰胺含量的增加, 进而引起细胞凋亡; 另外, 通过抑制调控鞘磷脂平衡的鞘氨醇激酶, 可以促进 α -Syn 的分泌及其在细胞间的传播^[26]。

由 SMPD1 编码的酸性鞘磷脂酶可将鞘磷脂水解成神经酰胺和 PC, 该酶活性的降低与较早发病 PD 患者的 SMPD1 变异相关^[27]。

PD 患者的 CSF 和血液中, β -半乳糖苷酶和组织蛋白酶 E 的活性增高, 而 β -己糖苷酶的活性降低^[28-29]。在由 PRKN 基因突变引起的 PD 衍生的成纤维细胞或来自 GBA 基因上的 N370S 突变引起的 PD 的诱导性多能干细胞衍生的多巴胺能神经元中, 组织蛋白酶 D 的活性增加^[13]。

2 脂类物质代谢产物异常导致的 PD 病理损伤

脂质组学和代谢组学的进展揭示了脂肪酸代谢的复杂性和脂肪酸脂质组在 CNS 疾病中的作用。虽然还没有明确结论, 但目前一致认为 PD 的主要原因是氧化应激、炎症、溶酶体破坏、线粒体损伤和蛋白质异常聚集等。在生理和病理活动中, 脂类水平的变化会影响胶质细胞和神经元细胞的形成、完整性和功能。

2.1 氧化应激与神经炎症诱发 PD

给予啮齿类动物富含脂肪的饮食, 可导致其大脑黑质区的热休克蛋白表达下调, 并激活核因子 κ B 抑制因子 A 蛋白, 从而增加氧化应激的发生^[30]。高脂饮食可加剧啮齿类 PD 动物模型中由毒素引起的纹状体多巴胺和皮层 5-羟色胺的缺失。此外, 高脂饮食还增强了 PD 模型中啮齿类动物 α -Syn 的免疫反应性, 并降低黑质纹状体区域酪氨酸羟化酶的免疫反应性^[30-31]。大脑中过量的胆固醇会导致活性氧和脂质过氧化标志物 (如丙二醛) 的生成增多, 以及线粒体复合物 I 的功能受损。此外, 胆固醇过多还可能消耗掉抗氧化分子 (例如还原型谷胱甘肽) 和多种抗氧化酶, 包括谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶, 从而进一步加剧氧化应激的程度^[30]。脂质过氧化产物的增加在 PD 的黑质中也很明显^[32]。当自由基等氧化剂与含有碳-碳双键的脂肪酸, 特别是多不饱和脂肪酸 (Polyunsaturated fatty acid, PUFAs) 相互作用时, 脂质过氧化过程就会发生。这种相互作用涉及氢与碳和氧的分离, 并导致脂质过氧化自由基和氢过氧化物的形成。寡聚体 α -Syn 可诱导反应活性氧的产生和脂质膜内 PUFAs 残基的过氧化。 α -Syn 诱导的神经元损伤中, 脂质过

氧化产物随之增加, 这种增加的脂质过氧化产物也是导致神经元死亡的一个因素^[32]。

2.2 溶酶体的破坏导致 PD

溶酶体是大分子降解的中心, 在代谢和调节过程中发挥着关键作用, 许多神经系统疾病都涉及溶酶体成分。越来越多的证据表明, 溶酶体功能障碍在 PD 的病理生理学中占据核心地位。因此, 溶酶体基因突变导致的溶酶体功能障碍可能会增加 α -Syn 在大脑中的积聚, 从而导致早发性脑损伤。脂质参与的溶酶体破坏导致了 PD 的发生。胆固醇水平的上升可干扰晚期内含体向溶酶体转化的正常成熟过程, 而溶酶体功能的下降又可导致 α -Syn 的清除受阻及其积累增多^[33]。上文述及编码 GCase 的 GBA 基因突变可导致溶酶体贮存病, 促进 α -Syn 的聚集。PD 患者黑质中一些溶酶体标志物减少, 溶酶体数量也减少^[34]。PD 的早期阶段, 可观察到 α -Syn 聚集区域中溶酶体相关膜蛋白 2 (Lysosome-associated membrane protein 2, LAMP2) 和 GCase 的选择性减少, 表明溶酶体功能发生改变, 包括伴侣介导的自噬途径改变^[35]。一些家族性 PD 相关基因与内容溶酶体和自噬途径密切相关^[36]。不同的神经元群体可能对溶酶体功能障碍敏感性不一。因此, 在 PD 患者的黑质和尾状核中观察到 GCase 活性的选择性丧失, 但在额叶皮质、海马、小脑或壳核中未观察到^[37]。

2.3 膜脂筏功能的干扰与 PD

膜脂筏 (Membrane lipid raft, MLR) 是细胞膜上富含胆固醇和鞘脂的微结构域, 提供一个高度饱和和黏性的物理化学微环境, 以促进蛋白质-脂质和蛋白质-蛋白质的相互作用。因此, 促进生存和生长的神经元信号通路依赖于 MLR 内脂质的独特结构和调节作用, 以至于大多数神经退行性疾病都与这些微结构域的特性改变有关。PD 中 α -Syn 与 MLR 特异性相关, 这种关联是 α -Syn 正常突触定位所必需的^[38]。与 PD 相关的 Parkin 蛋白 (一种 E3 泛素蛋白连接酶, 可促进靶蛋白的蛋白酶体降解) 的 A30P 突变破坏了 α -Syn 与 MLR 的相互作用, 促进了 PD 发病^[39]。胆固醇能够影响细胞膜上蛋白质的分布, 包括离子通道和神经递质受体等, 这些蛋白质并不均匀地分布在细胞膜上, 而是集中在 MLR 中^[33]。家族性 PD 连锁蛋白 (如 α -Syn、LRRK2、Parkin 和 DJ-1) 也与 MLR 有着很高的相关性^[33]。随着疾病的进展, 变化的脂质基质成分可能会改变 MLR 的物理化学特性, 从而影响其正常功能。这种变化可能导致突触前小泡融合的减少和神经递质释放的中断, 最终可能引发多种类型的神经退行性变^[40]。

2.4 线粒体功能障碍与 PD

通过线粒体电子传递链产生能量和线粒体自噬是 PD 中受影响的两个重要过程。心磷脂 (Cardiolipin, CL) 是线粒体膜的主要成分。外源性 CL 能

够促进线粒体外膜 α -Syn 的再折叠。CL 介导的细胞质 α -Syn 与线粒体膜物理结合并破坏其完整性可能是线粒体自噬的一个重要病理机制, 线粒体功能受损最终导致细胞生物能量危机和凋亡死亡^[41]。在过度表达 α -Syn 的小鼠中, 线粒体功能障碍优先发生在黑质纹状体多巴胺能神经元中, 比 14 月龄纹状体多巴胺丢失早几个月, 这可能导致更高水平的氧化应激, 破坏这些神经元的抗氧化防御, 导致它们在这些 PD 中的易感性增加^[42]。家族性 PD 的隐性形式 (如 PINK1 基因、PRKN 基因和 PARK7 基因) 与疾病的早期发病有关, 相关基因参与线粒体质量控制。在 PD 患者的黑质区域, 线粒体复合体 I 缺失, 线粒体电子传递链的功能出现障碍^[43]。辅酶 Q10 作为线粒体呼吸链中复合体 I 和 II 的关键电子载体, 其生物合成过程与血清胆固醇的合成过程一致。在血浆中, 辅酶 Q10 主要与脂蛋白结合, 尤其是 LDL-C。在 PD 小鼠模型中, 辅酶 Q10 有助于降低氧化应激反应, 减轻线粒体复合体 I 的功能障碍, 进而对抗 PD 发病, 这包括黑质致密部 α -Syn 包涵体的形成、酪氨酸羟化酶神经元的损失以及多巴胺的耗竭^[33]。因此可以推测, 高胆固醇水平可能通过增强辅酶 Q10 的保护作用, 对降低 PD 的发病风险具有潜在的积极影响^[44]。

3 基于脂类代谢的治疗前景

饮食疗法可以多摄入短链脂肪酸、单不饱和长链脂肪酸、 ω 3 PUFAs、类黄酮和由 PUFAs 衍生的生物活性脂质, 可以缓解神经炎症, 防止神经退行性变, 甚至刺激 CNS 修复。因此, 在饮食中补充这些脂肪酸可以降低 CNS 疾病的严重程度。相反, 考虑到它们的炎症和神经毒性, 应避免过量摄入中链脂肪酸、饱和长链脂肪酸和超长链脂肪酸^[32]。研究表明, PD 患者联合补充鱼油中的 ω 3 PUFAs 与维生素 E 可减轻抑郁症状, 但不会影响残疾水平; 而将亚麻籽油中的 ω 3 PUFAs 和维生素 E 联合使用可以降低 PD 患者的残疾水平^[32]。

其他基于脂质代谢的治疗方案还包括类花生酸, 由 ω 3 PUFAs 制成的生物活性化学信使, 对缺氧或葡萄糖剥夺或受体介导的兴奋性毒性的神经元培养物具有保护作用, 并且在实验性缺血性卒中模型中具有神经保护作用^[34]。提示它们在 PD 治疗的潜在价值。PD 患者的胆固醇代谢后产生的衍生物 27-羟基胆固醇在血浆和 CSF 中的浓度显著增加, 有潜力成为 PD 的生物标志物, 并可能成为治疗的新目标^[45]。中性脂质脂肪酶, 可以降解脂质产生不饱和脂肪酸, 是细胞内脂肪酸的主要来源之一, 不饱和脂肪酸的累积可以促进 α -Syn 聚集, 引起 PD, 因此中性脂质脂肪酶也可作为潜在的治疗靶点^[46]。

在 PD/LBD 的脂质变化中确定了一种新的脂肪酸相关靶点, 即硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (Stearoyl-CoA desaturase, SCD), 抑制该酶可逆转细胞和 PD 小鼠模

型中的许多 PD 相关表型^[46]。SCD 抑制剂现已进入 PD 治疗的人体临床试验阶段。虽然脂肪酸去饱和的抑制剂在抑制神经炎症方面具有很大的治疗前景,但它们也会降低神经元和少突胶质细胞的分化和完整性,通过使用脂质体或纳米颗粒,可以专门针对免疫细胞,从而绕过这些抑制剂的神经毒性^[41]。

目前,PD 的治疗主要依靠增加 CNS 多巴胺水平或刺激多巴胺受体来缓解运动症状。为了恢复能量传递,外源性负载多巴胺的聚合物纳米颗粒已被用于治疗 PD 的常见症状^[47]。脂质纳米颗粒具有多种优势,其生物利用度、无毒特性、与药物结合的能力和靶向性使得脂质纳米系统成为抗 PD 治疗中治疗性化合物的精确递送^[48]。这些治疗性化合物包括罗匹尼罗、阿波啡、溴隐亭、虾青素、白藜芦醇、多巴胺、单油酸甘油、左旋多巴、N-3, 4-二(戊酰氧基)-多巴胺和成纤维细胞生长因子,它们在治疗早期 PD 方面具有显著的潜力^[47]。

4 小结

尽管 PD 的成因和病理机制极为复杂,但脂质及其代谢产物、基因变异以及参与代谢过程的酶类在 PD 的发病和发展中发挥了一定程度的作用。然而,这些因素作用于 PD 的具体分子机制,仍需通过广泛的研究来进一步验证和阐明。通过饮食以及纠正脂代谢紊乱可以延缓 PD 的发生发展,调控脂质代谢的酶和基因可作为潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] Rizke P, Kumar N, Jog M S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease [J]. *CMAJ*, 2016, 188 (16): 1157–1165.
- [2] 孙英, 潘佳慧, 张方圆, 等. 针灸治疗帕金森病非运动症状的 Meta 分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40 (2): 516–525.
Sun Y, Pan J H, Zhang F Y, et al. Accupuncture and moxibustion for the treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2023, 40 (2): 516–525.
- [3] Roh J H, Lee S, Yoon J H. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: a nationwide study using propensity score matching [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2021, 19 (1): 1–7.
- [4] Alecu I, Bennett S. Dysregulated lipid metabolism and its role in α -synucleinopathy in Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 328.
- [5] Liu Y, Chan D, Thalamuthu A, et al. Plasma lipidomic biomarker analysis reveals distinct lipid changes in vascular dementia [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 1613–1624.
- [6] Fernández-Irigoyen J, Cartas-Cejudo P, Iruarrizaga-Lejarreta M, et al. Alteration in the cerebrospinal fluid lipidome in Parkinson's disease: a post-mortem pilot study [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (5): 491.
- [7] 陆丽霞, 吴卫文. 血脂水平与帕金森病的关系及其对病情程度的预测价值 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24 (5): 374–376.
- [8] Lu L X, Wu W W. The relationship between blood lipids level and Parkinson's disease and its predictive value [J]. *Chin J Prev Control Chronic Dis*, 2016, 24 (5): 374–376.
- [9] Guan D N, Zhang Y, Hu Y N. Correlation of blood lipid with duration and severity degree of Parkinson's disease in the elderly patients [J]. *Pract Geriatr*, 2017, 31 (6): 565–567.
- [10] Parkinson Study Group SURE-PD3 Investigators, Schwarzschild M A, et al. Effect of urate-elevating inosine on early Parkinson disease progression: the SURE-PD3 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 326 (10): 926–939.
- [11] Liu G, Sterling N W, Kong L, et al. Statins may facilitate Parkinson's disease: insight gained from a large, national claims database [J]. *Mov Disord*. 2017, 32 (6): 913–917.
- [12] Fang F, Zhan Y Q, Hammar N, et al. Lipids, apolipoproteins, and the risk of parkinson disease [J]. *Circ Res*, 2019, 125 (6): 643–652.
- [13] Arenas F, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa J C. Intracellular cholesterol trafficking and impactin neurodegeneration [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 382.
- [14] Sarchione A, Marchand A, Taymans J M, et al. Alpha-synuclein and lipids: the elephant in the room? [J]. *Cells*, 2021, 10 (9): 2452.
- [15] Chiurchiù V, Tiberi M, Matteocci A, et al. Lipidomics of bioactive lipids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: where are we? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (11): 6235.
- [16] Yoon J H, Seo Y, Jo Y S, et al. Brain lipidomics: from functional landscape to clinical significance [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (37): ead9317.
- [17] van Echten-Deckert G. The role of sphingosine 1-phosphate metabolism in brain health and disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 244: 108381.
- [18] Seyfried T N, Choi H, Chevalier A, et al. Sex-related abnormalities in substantia nigra lipids in Parkinson's disease [J]. *ASN Neuro*, 2018, 10: 1759091418781889.
- [19] Fais M, Dore A, Galioto M, et al. Parkinson's disease-related genes and lipid alteration [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7630.
- [20] Schommer J, Marwarha G, Nagamoto-Combs K, et al. Palmitic acid-enriched diet increases α -synuclein and tyrosine hydroxylase expression levels in the mouse brain [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 552.
- [21] 魏越, 刘阳, 鲁明. 脂质成分在帕金森病发生中的研究进展 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2022, 42 (9): 1341–1348.
Wei Y, Liu Y, Lu M. Progress of lipid components in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *J Nanjing Med Univ (Nat Sci)*, 2022, 42 (9): 1341–1348.
- [22] Parnetti L, Chiasserini D, Persichetti E, et al. Cere-

- brospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (8): 1019 – 1027.
- [22] Ferrazza R, Cogo S, Melrose H, et al. LRRK2 deficiency impacts ceramide metabolism in brain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478 (3): 1141 – 1146.
- [23] Steger M, Tonelli F, Ito G, et al. Phosphoproteomics reveals that Parkinson's disease kinase LRRK2 regulates a subset of Rab GTPases [J]. *Elife*, 2016, 5: e12813 [pii]
- [24] Kinghorn K J, Castillo-Quan J I, Bartolome F, et al. Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction [J]. *Brain*, 2015, 138 (Pt 7): 1801 – 1816.
- [25] Meierhofer D, Halbach M, Şen N E, et al. Atxn2 (Atxn2) -knock-out mice show branched chain amino acids and fatty acids pathway alterations [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, 15 (5): 1728 – 1739.
- [26] Canerina-Amaro A, Pereda D, Diaz M, et al. Differential aggregation and phosphorylation of alpha synuclein in membrane compartments associated with parkinson disease [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 382.
- [27] Alcalay R N, Mallett V, Vanderperre B, et al. SMPD1 mutations, activity, and α -Synuclein accumulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019 (4): 526 – 535.
- [28] Leyns C, Prigent A, Beezhold B, et al. Glucocerebrosidase activity and lipid levels are related to protein pathologies in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9 (1): 74.
- [29] van Dijk K D, Persichetti E, Chiasserini D, et al. Changes in endolysosomal enzyme activities in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2013, 28 (6): 747 – 754.
- [30] 付笑雪, 王钰, 刘红. 胆固醇及其代谢产物与帕金森病的研究进展 [J]. *国际老年医学杂志*, 2020, 41 (3): 192 – 196.
- Fu X X, Wang Y, Liu H. Research progress on cholesterol and its metabolites in Parkinson's disease [J]. *Int J Geriatr*, 2020, 41 (3): 192 – 196.
- [31] Paul R, Choudhury A, Chandra Boruah D, et al. Hypercholesterolemia causes psychomotor abnormalities in mice and alterations in cortico-striatal biogenic amine neurotransmitters: relevance to Parkinson's disease [J]. *Neurochem Int*, 2017, 108: 15 – 26.
- [32] Bogie J, Haidar M, Kooij G, et al. Fatty acid metabolism in the progression and resolution of CNS disorders [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 198 – 213.
- [33] Magalhaes J, Gegg M E, Migdalska-Richards A, et al. Autophagic lysosome reformation dysfunction in glucocerebrosidase deficient cells: relevance to Parkinson disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25 (16): 3432 – 3445.
- [34] Bhattacharjee S, Jun B, Belayev L, et al. Elovanooids are a novel class of homeostatic lipid mediators that protect neural cell integrity upon injury [J]. *Sci Adv*, 2017, 3 (9): e1700735.
- [35] Murphy K E, Gysbers A M, Abbott S K, et al. Reduced glucocerebrosidase is associated with increased α -synuclein in sporadic Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt 3): 834 – 848.
- [36] Blumenreich S, Barav O B, Jenkins B J, et al. Lysosomal storage disorders shed light on lysosomal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (14). doi: 10.3390/ijms21144966.
- [37] Chiasserini D, Paciotti S, Eusebi P, et al. Selective loss of glucocerebrosidase activity in sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies [J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 15.
- [38] Moll T, Marshall J, Soni N, et al. Membrane lipid raft homeostasis is directly linked to neurodegeneration [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65 (7): 999 – 1011.
- [39] Kubo S, Hatano T, Hattori N. Lipid rafts involvement in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, 20 (2): 263 – 279.
- [40] Saeedi Saravi S S, Saeedi Saravi S S, Khoshbin K, et al. Current insights into pathogenesis of Parkinson's disease: approach to mevalonate pathway and protective role of statins [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 724 – 730.
- [41] Gilmozzi V, Gentile G, Castelo Rueda M P, et al. Interaction of alpha-synuclein with lipids: mitochondrial cardiolipin as a critical player in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 578993.
- [42] Subramaniam S R, Vergnes L, Franich N R, et al. Region specific mitochondrial impairment in mice with widespread overexpression of alpha-synuclein [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 70: 204 – 213.
- [43] Lin G, Wang L P, Marcogliese C P, et al. Sphingolipids in the pathogenesis of Parkinson's disease and Parkinsonism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018 (2): 106 – 117.
- [44] Guo X, Song W, Chen K, et al. The serum lipid profile of Parkinson's disease patients: a study from China [J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125 (11): 838 – 844.
- [45] Marwarha G, Ghribi O. Does the oxysterol 27-hydroxycholesterol underlie Alzheimer's disease-Parkinson's disease overlap? [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 13 – 18.
- [46] Fanning S, Cirka H, Thies J L, et al. Lipase regulation of cellular fatty acid homeostasis as a Parkinson's disease therapeutic strategy [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8 (1): 74.
- [47] Preetam S, Jonnalagadda S, Kumar L, et al. Therapeutic potential of lipid nanosystems for the treatment of Parkinson's disease: an updated review [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 89: 101965.
- [48] Jagaran K, Singh M. Lipid nanoparticles: promising treatment approach for Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (16): 9361.