

## · 综述 ·

## 经脑间质给药治疗帕金森病的研究新进展

杜娟 刘兰祥 王艾博 闫军浩 傅瑜 崔德华 韩鸿宾

050017 石家庄,河北医科大学研究生学院(杜娟); 066000 河北省秦皇岛市第一医院核磁共振室(杜娟、刘兰祥); 100191 北京大学第三医院磁共振装备与技术北京市重点实验室(杜娟、王艾博、闫军浩、傅瑜、崔德华、韩鸿宾),神经内科(傅瑜); 100083 北京大学医学部基础医学院解剖学与组织胚胎学系(闫军浩)

通信作者: 刘兰祥, Email: liulanxiang66@sina.com; 崔德华, Email: dchui2012@outlook.com; 韩鸿宾, Email: hanhongbin@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.010

**【摘要】** 帕金森病(PD)是一种常见的神经系统变性疾病,其致病因素除细胞功能紊乱及有毒物质作用外,细胞外微环境异常也逐渐受到关注,与此相关的前沿治疗方法主要包括对流增强给药和简单扩散给药,尤其后者的高效性及安全性已在多项研究中得到证实。现以脑间质治疗手段为基础,重点介绍国内学者研发的简单扩散给药在PD治疗领域的全新应用。

**【关键词】** 帕金森病; 脑间质; 治疗; 简单扩散给药; 综述

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81471633, 61625102);北京市科技计划课题(Z161100000116041);科技部国家重点研发计划项目(2016YFC0103602)

**Recent progress in the treatment of Parkinson disease** Du Juan, Liu Lanxiang, Wang Aibo, Yan Junhao, Fu Yu, Cui Dehua, Han Hongbin

Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China(Du J); MRI Department, First Hospital of Qinhuangdao, Hebei Province, Qinhuangdao 066000, China(Du J, Liu LX); Key Laboratory of MRI Equipment and Technology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China(Du J, Wang AB, Yan JH, Fu Y, Cui DH, Han HB); Neurology Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China(Fu Y); Department of Anatomy and Histoembryology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China(Yan JH)

Corresponding authors: Liu Lanxiang, Email: liulanxiang66@sina.com; Cui Dehua, Email: dchui2012@outlook.com; Han Hongbin, Email: hanhongbin@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Parkinson disease (PD) is a common neurodegenerative disease. The abnormality of extracellular microenvironment, as another important pathogenic factor apart from cell dysfunction and toxic action, has been gradually concerned. The leading edge therapy on extracellular dysfunction includes convection-enhanced delivery (CED) and simple diffusion delivery (SDD). The efficiency and safety of SDD has been proved in many advanced studies. In this paper, we summed up studies on cerebral interstitial therapy. On this basis, we highlighted newly-developed application of SDD on PD treatment by domestic scholars.

**【Key words】** Parkinson disease; Cerebral interstitium; Therapy; Simple diffusion delivery; Review

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81471633, 61625102); Beijing Science and Technology Project (Z161100000116041); National Key R & D Project of the Ministry of Science and Technology (2016YFC0103602)

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的慢性隐匿性神经系统变性疾病<sup>[1]</sup>,其发病率与年龄相关,多发生于中老年人,我国65岁以上人群中PD患病率为1.7%,患病率与世界发达国家相近<sup>[2-3]</sup>。PD的主要临床表现为肌强直、静止性震颤、运动迟缓和姿势反射障碍等运动症状以及精神症状、认知功能改变、语言障碍和自主神经功能障碍等非运

动症状;其病理特征是黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)多巴胺能神经元丢失和路易小体(lewy's body, LB)形成<sup>[4]</sup>。PD的病因及发病机制十分复杂,流行病学研究结果表明发病与年龄、遗传、环境等多种综合因素有关,发病机制包括兴奋性神经毒性、氧化应激损伤、高同型半胱氨酸血症、免疫炎性反应、线粒体功能缺陷及细胞凋亡及自噬

作用等方面。由于药物难以跨过血脑屏障,传统的口服或静脉等外周给药方法不仅导致药物到达脑内的浓度无法达到治愈的目的,而且会产生全身系统的不良反应,寻找新的给药方法、研制新的给药系统成为当前研究的热点。现对从脑间质途径对PD治疗最新进展进行归纳综述,报道如下。

### 一、经脑间质途径治疗PD的理论基础

血脑屏障由血管内皮细胞、基膜和星形胶质细胞血管终足构成<sup>[5]</sup>,在脑毛细血管内皮细胞中,细胞间裂隙、吞饮及窗孔结构都不存在,物质交换必须要经过胞体。因此,只有脂溶性溶质可以在毛细血管内皮经血脑屏障自由通过,非脂溶性溶质——如极性分子和小离子等,均难以接近脑组织。目前发现的治疗PD的神经保护因子均不能穿过血脑屏障,因此经脑间质途径给药给PD患者带来了希望<sup>[6]</sup>。

脑细胞微环境由脑血管系统和脑间质系统(interstitial system, ISS)共同组成,脑血管系统包括神经元与胶质细胞,占据脑容积的70%~80%,脑血管系统占据脑3%~5%的容积空间,剩余的15%~20%脑内容积空间则被ISS(细胞间质)所占据<sup>[7]</sup>。脑细胞之间的ISS也被称为细胞外间隙(extracellular space, ECS),ISS是由脑细胞壁、毛细血管壁等壁结构及脑组织液共同形成的尺度仅有20~60 nm狭窄的、迂曲的引流通路<sup>[8]</sup>,壁结构包括细胞膜及膜表面附着的细胞外基质。既往认为,脑ECS在全脑范围内彼此高度通联<sup>[9]</sup>,但Lei等<sup>[8]</sup>利用磁示踪技术对脑深部组织间隙研究时发现,脑ECS并非彼此通联,而是存在明显的分区,如动态观察注入尾状核区的磁示踪剂,其引流方向主要朝向额叶皮质区,到达皮质边缘后,进入蛛网膜下腔。尽管丘脑和尾状核在位置上相互毗邻,但并无示踪剂进入丘脑区域。总之,脑间质结构较为复杂,其中的各个成分,在维持脑正常生理功能中都发挥着极为重要的作用,但需要明确的是,脑间质内各个成分的构成、含量及性质都不是一成不变的,在脑组织生长发育、衰老以及疾病的发展过程中,都是不断地变化的。Sykova和Nicholson<sup>[9]</sup>在PD大鼠模型中研究发现,黑质区脑ECS内迂曲度( $\lambda$ )会降低,而 $\lambda$ 与有效扩散参数( $D^*$ )值成反比,即 $D^*$ 值增加,脑ECS内水分子扩散较正常大鼠更加容易,导致示踪剂最大扩散范围值( $V_d\text{-max}\%$ )增加。有研究认为黑质区多巴胺神经元的存在是造成 $\lambda$ 值升高的主要原因,多巴胺神经元较脑内的胶质细胞长,其长度是星形胶质细胞的5倍,其较长的神经纤维造成细胞间隙内水分子扩散受限,即 $\lambda$ 增加<sup>[10]</sup>。董艳超等<sup>[11]</sup>应用磁示踪法对健康大鼠PD的好发部位黑

质、纹状体进行研究,发现纹状体区示踪剂扩散至同侧纹状体、基底节区向大脑皮层扩散,而黑质区示踪剂扩散仅局限于中脑内小部分地区,并且被迅速清除,通过量化测量脑ECS内细胞间液(interstitial fluid, ISF)的引流清除过程,获得 $V_d\text{-max}\%$ 与 $t_{1/2}$ (物质清除一半所用时间)药代动力学参数,使建立经脑ECS给药治疗PD成为可能。对脑ECS进行深入研究,将会更有助于从新的角度阐明脑部疾病的病理与病理生理学机制。

### 二、经脑间质途径给药方法

按照给药是否加压分为两类,一类是由美国Bobo等在1994年提出的对流增强给药方法(convection-enhanced delivery, CED),另外一类是我国科学家韩鸿宾在2011年提出的简单扩散给药方法(simple diffusion delivery, SDD)。

1. CED: 1994年, Bobo及其团队<sup>[12]</sup>首先提出了经ISS给药的概念,即所谓的对流增强给药。CED的原理为将药物通过脑内微导管输送到大脑脑间质内,利用正压微量持续输注的方法来维持恒定的压力梯度,促使组织间液发生对流,从而作为渗透作用的补充,加强小分子或大分子蛋白等药物的扩散,使药液以较为恒定的浓度及速率向周围组织扩散,以延长药物在病灶内的作用时间,提高其治疗效果。

一般而言, CED主要由3部分组成: (1)产生压力梯度的泵; (2)立体定向放置到大脑靶区的套管; (3)输注液<sup>[13]</sup>。尽管CED成功解决了血脑屏障对极性药物入脑的困难,但至今CED没能在临床上得到广泛的应用,是因为加压治疗本身存在以下干扰因素: (1)逆流; (2)气泡; (3)无法实时监测; (4)压力导致间质水肿; (5)药物分布代谢无法精准计算,疗效不稳定。近5年来,来自美国、日本、英国和以色列的约14个国际科研团队和中南大学、山东大学、第四军医大学等国内科研机构从导管设计、纳米药物研发、药物分布示踪等多方面对CED方法进行了完善和发展,在技术创新与动物试验方面均取得了非常瞩目的成果<sup>[14-15]</sup>。Raghavan等<sup>[16]</sup>认为使用定量和实时成像、通过影像的数据进行自定义模拟、优化药物设备组合可以更好地实现CED治疗脑疾病。

尽管如此, CED在临床应用方面却存在较大争议,多项PD治疗的临床期实验研究认为CED疗法安全性堪忧,存在着诱发癫痫、脑水肿等的风险<sup>[17-18]</sup>;甚至有研究表明经CED治疗后患者预后并没有显著改善。我们推测这些问题主要原因可能有两点: (1)理论方面尚未有突破性进展,实时监测给药后药物的流动及分布状态尚未实现。由于目前技术局限,不能监测药物在ISS内的转运和在PD病变区黑质及

周围的分布情况,对其药代动力学了解匮乏;同时由于药液反流使给药剂量难以控制,因此难以实现给药的标准化和规范化;(2)CED治疗过程中由于持续加压注射可使脑内局部压力增高,引起脑水肿及药物反流入蛛网膜下腔或脑室系统等副作用<sup>[13, 19]</sup>。因此,如何对注射到ISS内的药物进行实时、定量或者半定量的可视化监测;如何改进间质给药方式、减少药物反流成为相关研究中的热点问题。针对改进给药方式,减少药物反流的问题,Lueshen等<sup>[20]</sup>开发了新型无回流导管,其安全的体积流量可达 $10 \mu\text{l}/\text{min}$ ,这将对CED在临床的应用起到很大的推动作用。然而,实时定量检测组织或特定核团内部药物分布情况仍然是CED疗法目前的瓶颈所在。

2. SDD: SDD是近年来逐渐发展起来的,利用药物的浓度梯度,使药物释放进入大脑细胞间质,并在其内部扩散,而到达靶区对病变进行治疗的一种方法<sup>[21]</sup>。从治疗效果看,其发明者韩鸿宾将SDD法与胞磷胆碱联合,结果证明SDD法能够显著提升药物的作用效果,实现经脑间质途径预防性治疗脑缺血性神经元损伤的目的<sup>[22]</sup>。从安全性来看,与CED相比,SDD除了具有无须加压、给药剂量少、副作用小等优势,还可以实现药物在靶区较长时间维持较高浓度。追溯其先前的研究,我们发现这种SDD技术的提出和成功应用,是以发现新型ISS探针,明确脑ISS分区和脑间质内物质转运性质为基础的<sup>[8]</sup>。在早期的研究中,其研究组建立了细胞间隙磁示踪成像分析法(磁示踪法),采集深部脑组织细胞外间隙信号,实现了功能与结构参数的同步采集与成像显示。该技术以MRI为信号采集平台,采用钆系金属离子螯合物及其衍生物作为分子探针,对细胞间隙内水分子进行特异性的标记,实现ECS的信号采集、信息处理分析与成像显示<sup>[23]</sup>。

由于认识药物在脑间质中扩散和清除特征是保证脑间质治疗安全可靠、提高治疗效果的关键所在,因此磁示踪法的建立,无疑将会推动SDD技术在未来中枢神经系统疾病治疗中的应用。在磁示踪法提出之前,研究者主要通过美国纽约大学Charles Nicholson教授在20世纪90年代发明的电化学法和光示踪法对细胞外微环境进行探索<sup>[24-25]</sup>。光示踪法可提供脑浅表区域ECS内组织液流动的功能指标,而电化学法则能提供ECS的近距离的两点间结构指标。这两种技术各自无法同时提供ECS结构和功能两类参数指标。与以上两种方法相比,磁示踪法是目前唯一可在全脑范围内三维动态观察脑ISF引流,获得脑ECS扩散参数的技术<sup>[26]</sup>。有学者应用磁示踪法,利用大鼠电刺激模型激活丘脑区神经元,

观察到丘脑区内组织液随神经元兴奋发生了延迟的流速下降,这种下降持续了数小时且不伴有局部间隙结构的改变。这种神经兴奋导致的局部组织液流速下降不仅可为生理状态下的脑疲劳与睡眠提供另一种可能解释,也可为药物在丘脑分布、代谢与清除过程提供了一种完全无创的调控手段<sup>[27]</sup>。为探索PD模型大鼠脑组织间液流动的规律,Fang等<sup>[28]</sup>于PD大鼠造模后6周向鼠脑黑质区给予示踪剂后,连续扫描直至药物完全清除,成功采集了PD模型大鼠的脑细胞间隙扩散参数,为SDD法治疗PD奠定了基础。尽管已经取得了很多令人瞩目的研究成果,但由于其计算的基本单位是成像的体积元素,因此,其空间分辨率不如光学显微镜分辨率,其提供的参数也只是单个像素水平的平均值。这种不足促使研究者进一步探索开发了光-磁双模态分子探针<sup>[29]</sup>,相信在不远的将来会为更加深入的认识细胞外微环境从而指导SDD治疗指明一个全新的方向。

通过以上总结归纳,我们发现经脑间质给药方法,特别是SDD法具有一些传统给药方法无法比拟的优势:(1)药物无论分子量大小,都能够避开血脑屏障的阻碍送至靶部位;(2)呈现的是一种局部高血药浓度、全身极低血药浓度的理想状态,可以有效地避免高毒性药物化疗带来的不良反应;(3)通过对脑内间质引流分区的认识,并且与影像学方法联合使用不仅有可能事先预测药物扩布模型,而且能够实现药物扩布实时监控,给药模式与剂量可以非常方便地以无线传输的形式实现精确控制;(4)不需要首剂饱和量,造成局部神经功能损伤的可能性大大降低。目前所报道的由于经间质给药所造成的神经功能缺损都是可逆的,随着调整给药速率等参数,损伤最后都可以得到完全恢复<sup>[30]</sup>。

### 三、经脑间质途径治疗PD的常用药物

1. 胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF): GDNF最初在20世纪90年代早期从大鼠神经胶质瘤细胞系B49的无血清培养基中经浓缩、分离纯化而来,是一种神经营养因子,是转化生长因子 $\beta$ 家族中的一员,可以营养中脑多巴胺能神经元、中枢去甲肾上腺素能神经元、脊髓运动神经元和多种外周神经元,在PD的啮齿类动物和灵长类动物模型中有神经修复和神经保护作用<sup>[31]</sup>。自发现以来,GDNF作为一种候选药物用于治疗各种神经系统疾病,尤其是PD,GDNF是治疗PD的首选神经营养因子。Gill等<sup>[32]</sup>将GDNF通过皮下灌注泵和微导管持续性注入5例PD患者的壳核内,最终5例患者在临床症状和PET-CT检查参数上出现了明显的改善,因而作者认为CED极

有希望成为治疗PD的新方法,且其远期治疗效果也很理想,并无明显并发症出现。然而Lang等<sup>[33]</sup>对43例PD患者进行CED治疗和安慰剂治疗时,并未出现可观的结果。有学者通过将<sup>125</sup>I-GDNF利用CED注入在灵长类动物壳核内发现,药物在脑组织内的分布,大多数局限于导管附近<sup>[34]</sup>。因此,有学者提出改善药物在脑组织内的分布情况,是提高利用CED或其他经脑间质给药方法治疗PD的关键所在<sup>[35]</sup>。Fiandaca等<sup>[36]</sup>发现持续经CED递送GDNF,不可避免地导致药物分布超出所需目标体积,导致药物渗入脑白质和或CSF隔室,最终导致小脑损伤。Gimenez等<sup>[37]</sup>将脂质体Gadoteridol(GDL)和游离Gadoteridol(Gd)分别与GDNF通过CED共输注到非人类灵长类动物壳中,利用MRI实时监测来跟踪GDNF的扩散情况,间歇性注入GDNF以最大化壳内的Vd-max%,可限制GDNF潜在危险地引入外周循环或不适当的脑区域,但确定GDNF蛋白的最佳输注参数,包括剂量方案,有待进一步研究。最近有学者对GDNF产生的小脑毒性进行了研究,认为对于GDNF的进一步临床测试要求安全地、间歇地通过CED将药物输送至PD受试者大脑中<sup>[38]</sup>。

2. AAV2-Neurturin(CERE-120): CERE-120是另一种治疗PD的潜在治疗剂。Neurturin是一种GDNF同源物,其在动物模型中对黑质-纹状体多巴胺能神经元具有神经保护和神经恢复作用<sup>[39]</sup>。Marks等<sup>[40]</sup>将CERE-120注射到人纹状体的I期临床试验证明了该治疗剂的安全性,并发现PD患者运动功能有所改善,但是II期多中心双盲假手术对照试验未能证实临床疗效,并且严重不良事件发生率高<sup>[41]</sup>。

3. 中脑星形胶质细胞来源的神经营养因子(MANF): MANF是一种相对分子质量为20 000的分泌性蛋白质,对多巴胺能神经元有神经保护和神经修复作用,可用于治疗PD<sup>[42]</sup>。MANF促进多巴胺能神经元存活的能力、防止神经元变性已经在神经毒性的临床前研究中得到了证明<sup>[43-44]</sup>。近年来,有学者通过植入式CED导管系统同时注入Gd-DTPA和MANF到猪壳核和黑质中,并实时MRI追踪其在猪壳核和黑质中分布,取得了成果,但若是应用于临床还需要在人体中进一步研究来确定最优注入策略、流速和频率<sup>[45]</sup>。

4. 腺相关病毒载体编码谷氨酸脱羧酶(AAV2-GAD): 输注重组AAV2载体介导的谷氨酸脱羧酶(GAD)是PD一种潜在的治疗方法。对6-羟基-多巴胺损伤PD大鼠模型的研究表明,将AAV2-GAD输注到丘脑底核(STN)可降低STN过度活性,抑制神经递质传递,并且对退化的黑质-纹状体多巴胺

能神经元具有神经保护作用<sup>[46]</sup>。有学者进行了一期临床研究,将AAV2-GAD应用CED法安全输注到PD患者的丘脑底部,持续进行12个月,在3个月后有潜在的临床疗效<sup>[47]</sup>。II期临床研究正在进行。

#### 四、小结

PD作为慢性疾病,无疑会严重影响患者生活质量和社会功能,但目前临床常用的治疗手段仍然限于药物治疗或者DBS。然而众所周知,无论是传统口服或是静脉途径给药,药物均难以通过血脑屏障,到达脑内的低灌注区域<sup>[48]</sup>。即便是药物可以通过血脑屏障,药物分子还必须跨过毛细血管内皮细胞,通过结构复杂的ISS才能到达靶细胞,发挥作用<sup>[49]</sup>,这些复杂的过程大大制约了传统口服给药的作用。基于对ISS结构和功能的研究和逐步认识,我们就可以通过应用更加安全有效的脑间质给药方式,减轻药物过度使用的全身毒副作用。由于脑ISS物质转运受到诸如电荷以及压力因素等诸多的影响,想要调控脑ISS内药物的转运速度则极为复杂。因此,必须结合实时显影和计算机模拟技术等方法,使其精准地用于治疗脑部疾病。相信在不久的将来,随着对PD患者脑深部变化的认识的不断深入以及治疗方法的不断改进,PD将不再是一个难以攻克的难题。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文献查阅及论文撰写为杜娟、王艾博,论文修订为刘兰祥、闫军浩、傅瑜、崔德华、韩鸿宾

#### 参 考 文 献

- [1] Jalewa J, Sharma MK, Gengler S, et al. A novel GLP-1/GIP dual receptor agonist protects from 6-OHDA lesion in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 117: 238-248. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.02.013.
- [2] Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor?[J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 14: 19-30. DOI: 10.1016/j.arr.2014.01.004.
- [3] Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 374: 26-31. DOI: 10.1016/j.jns.2017.01.012.
- [4] Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(2): 101-113. DOI: 10.1038/nrn.2016.178.
- [5] Mayerhofer R, Frohlich EE, Reichmann F, et al. Diverse action of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide on neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, and anxiety in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60: 174-187. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.10.011.
- [6] Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain[J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(2): 109-133. DOI: 10.1007/s40263-016-0405-9.
- [7] Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations[J]. *Stroke*, 2009, 40(6): 2244-2250. DOI:

- 10.1161/STROKEAHA.108.541128.
- [ 8 ] Lei Y, Han H, Yuan F, et al. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, in vivo measurement, and applications [ J ]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 230-246. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.007.
- [ 9 ] Sykova E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space [ J ]. *Physiol Rev*, 2008, 88(4): 1277-1340. DOI: 10.1152/physrev.00027.2007.
- [ 10 ] Ren R, Shi C, Cao J, et al. Neuroprotective Effects of A Standardized Flavonoid Extract of Safflower Against Neurotoxin-Induced Cellular and Animal Models of Parkinson's Disease [ J ]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22135. DOI: 10.1038/srep22135.
- [ 11 ] 董艳超, 石春彦, 吕德勇, 等. 磁示踪法在脑纹状体及黑质细胞间隙成像中的应用 [ J ]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(6): 401-406. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2016.06.001.  
Dong YC, Shi CY, Lyu DY, et al. Magnetic Tracer-based Method to Image the Extracellular Space of Striatum and Substantia Nigra [ J ]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2016, 24(6): 401-406.
- [ 12 ] Bobo RH, Laske DW, Akbasak A, et al. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(6): 2076-2080.
- [ 13 ] Mehta AM, Sonabend AM, Bruce JN. Convection-Enhanced Delivery [ J ]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(2): 358-371. DOI: 10.1007/s13311-017-0520-4.
- [ 14 ] Barua NU, Hopkins K, Woolley M, et al. A novel implantable catheter system with transcutaneous port for intermittent convection-enhanced delivery of carboplatin for recurrent glioblastoma [ J ]. *Drug Deliv*, 2016, 23(1): 167-173. DOI: 10.3109/10717544.2014.908248.
- [ 15 ] Guisado DI, Singh R, Minkowitz S, et al. A Novel Methodology for Applying Multivoxel MR Spectroscopy to Evaluate Convection-Enhanced Drug Delivery in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas [ J ]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(7): 1367-1373. DOI: 10.3174/ajnr.A4713.
- [ 16 ] Raghavan R, Brady ML, Sampson JH. Delivering therapy to target: improving the odds for successful drug development [ J ]. *Ther Deliv*, 2016, 7(7): 457-481. DOI: 10.4155/tde-2016-0016.
- [ 17 ] Bartus RT, Weinberg MS, Samulski RJ. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy [ J ]. *Mol Ther*, 2014, 22(3): 487-497. DOI: 10.1038/mt.2013.281.
- [ 18 ] Warren OC, Bartus RT, Baumann TL, et al. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled trial [ J ]. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 248-257. DOI: 10.1002/ana.24436.
- [ 19 ] Olanow CW, Kieburtz K, Schapira AH. Why have we failed to achieve neuroprotection in Parkinson's disease? [ J ]. *Ann Neurol*, 2008, 64 Suppl 2: S101-S110. DOI: 10.1002/ana.21461.
- [ 20 ] Lueshen E, Tangen K, Mehta AI, et al. Backflow-free catheters for efficient and safe convection-enhanced delivery of therapeutics [ J ]. *Med Eng Phys*, 2017, 45: 15-24. DOI: 10.1016/j.medengphy.2017.02.018.
- [ 21 ] Han H, Xia Z, Chen H, et al. Simple diffusion delivery via brain interstitial route for the treatment of cerebral ischemia [ J ]. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(3): 235-239. DOI: 10.1007/s11427-011-4141-6.
- [ 22 ] Xu F, Hongbin H, Yan J, et al. Greatly improved neuroprotective efficiency of citicoline by stereotactic delivery in treatment of ischemic injury [ J ]. *Drug Deliv*, 2011, 18(7): 461-467. DOI: 10.3109/10717544.2011.589084.
- [ 23 ] Han H, Li K, Yan J, et al. An in vivo study with an MRI tracer method reveals the biophysical properties of interstitial fluid in the rat brain [ J ]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(9): 782-787. DOI: 10.1007/s11427-012-4361-4.
- [ 24 ] Nicholson C, Phillips JM. Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum [ J ]. *J Physiol*, 1981, 321: 225-257.
- [ 25 ] Nicholson C, Tao L. Hindered diffusion of high molecular weight compounds in brain extracellular microenvironment measured with integrative optical imaging [ J ]. *Biophys J*, 1993, 65(6): 2277-2290. DOI: 10.1016/S0006-3495(93)81324-9.
- [ 26 ] 郑涛, 和清源, 刘兰祥, 等. 脑组织液测量技术与研究现状 [ J ]. *科技导报*, 2015, 33(8): 101-105.
- [ 27 ] Shi C, Lei Y, Han H, et al. Transportation in the Interstitial Space of the Brain Can Be Regulated by Neuronal Excitation [ J ]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17673. DOI: 10.1038/srep17673.
- [ 28 ] Fang Y, Dong Y, Zheng T, et al. Altered Tracer Distribution and Clearance in the Extracellular Space of the Substantia Nigra in a Rodent Model of Parkinson's Disease [ J ]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 409. DOI: 10.3389/fnins.2017.00409.
- [ 29 ] 赵越, 李昀倩, 李怀业, 等. 荧光及磁示踪法观测脑组织液的引流分区特征 [ J ]. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49(2): 303-309. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2017.02.021.  
Zhao Y, Li YQ, Li HY, et al. Drainage characteristic of the brain interstitial fluid detected by using fluorescence and magnetic tracer method [ J ]. *Journal of Peking University(Health Sciences)*, 2017, 49(2): 303-309.
- [ 30 ] Nagahara AH, Wilson BR, Ivasky I, et al. MR-guided delivery of AAV2-BDNF into the entorhinal cortex of non-human primates [ J ]. *Gene Ther*, 2018. DOI: 10.1038/s41434-018-0010-2.
- [ 31 ] Yue P, Gao L, Wang X, et al. Intranasal Administration of GDNF Protects Against Neural Apoptosis in a Rat Model of Parkinson's Disease Through PI3K/Akt/GSK3beta Pathway [ J ]. *Neurochem Res*, 2017, 42(5): 1366-1374. DOI: 10.1007/s11064-017-2184-1.
- [ 32 ] Gill SS, Patel NK, Hottot GR, et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease [ J ]. *Nat Med*, 2003, 9(5): 589-595. DOI: 10.1038/nm850.
- [ 33 ] Lang AE, Gill S, Patel NK, et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease [ J ]. *Ann Neurol*, 2006, 59(3): 459-466. DOI: 10.1002/ana.20737.
- [ 34 ] Saito R, Sonoda Y, Kumabe T, et al. Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride [ J ]. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 7(5): 522-526. DOI: 10.3171/2011.2.PEDS10407.
- [ 35 ] Barua NU, Gill SS, Love S. Convection-enhanced drug delivery to the brain: therapeutic potential and neuropathological considerations [ J ]. *Brain Pathol*, 2014, 24(2): 117-127. DOI: 10.1111/bpa.12082.
- [ 36 ] Fiandaca MS, Forsayeth JR, Dickinson PJ, et al. Image-guided convection-enhanced delivery platform in the treatment of neurological diseases [ J ]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(1): 123-127. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.10.064.

# 生命早期应激对成年后认知功能的影响及其机制的研究进展

李丹丹 王少朋 赵弘轶 黄勇华

100700 北京, 陆军总医院神经内科(李丹丹、赵弘轶、黄勇华); 030001 山西医科大学第二临床医学院(李丹丹); 712046 咸阳, 陕西中医药大学第二临床医学院(王少朋)

通信作者: 黄勇华, Email: huangyh@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.011

**【摘要】** 生命早期是人类和啮齿类动物发育中大脑高度敏感的时期。生命早期应激(early life stress, ELS)能持久地影响大脑神经元的发育,进而对成年后认知功能起作用。文章对 ELS 对成年后相关认知功能的影响及其机制的研究进展进行了综述。大量文献表明, ELS 可能是通过调节 DNA 甲基化、激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴、影响神经营养因子表达、改变脑区结构与功能等机制对成年后个体的认知功能产生影响。与此同时, ELS 也能引起成年后焦虑抑郁样精神障碍,这也可能导致认知功能的受损。

**【关键词】** 认知功能; 应激; 生命早期; 综述

- [ 37 ] Gimenez F, Krauze MT, Valles F, et al. Image-guided convection-enhanced delivery of GDNF protein into monkey putamen[ J ]. Neuroimage, 2011, 54 Suppl 1: S189-S195. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.023.
- [ 38 ] Luz M, Mohr E, Fibiger HC. GDNF-induced cerebellar toxicity: A brief review[ J ]. Neurotoxicology, 2016, 52: 46-56. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.10.011.
- [ 39 ] Herzog CD, Dass B, Holden JE, et al. Striatal delivery of CERE-120, an AAV2 vector encoding human neurturin, enhances activity of the dopaminergic nigrostriatal system in aged monkeys [ J ]. Mov Disord, 2007, 22(8): 1124-1132. DOI: 10.1002/mds.21503.
- [ 40 ] Marks WJ, Ostrem JL, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial[ J ]. Lancet Neurol, 2008, 7(5): 400-408. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70065-6.
- [ 41 ] Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial[ J ]. Lancet Neurol, 2010, 9(12): 1164-1172. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70254-4.
- [ 42 ] Hellman M, Arumae U, Yu LY, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) has a unique mechanism to rescue apoptotic neurons [ J ]. J Biol Chem, 2011, 286(4): 2675-2680. DOI: 10.1074/jbc.M110.146738.
- [ 43 ] Yu YQ, Liu LC, Wang FC, et al. Induction profile of MANF/ARMEF by cerebral ischemia and its implication for neuron protection[ J ]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(1): 79-91. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.181.
- [ 44 ] Chen YC, Sundvik M, Rozov S, et al. MANF regulates dopaminergic neuron development in larval zebrafish[ J ]. Dev Biol, 2012, 370(2): 237-249. DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.07.030.
- [ 45 ] Barua NU, Bienemann AS, Woolley M, et al. Convection-enhanced delivery of MANF-volume of distribution analysis in porcine putamen and substantia nigra[ J ]. J Neurol Sci, 2015, 357(1/2): 264-269. DOI: 10.1016/j.jns.2015.08.003.
- [ 46 ] Luo J, Kaplitt MG, Fitzsimons HL, et al. Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model[ J ]. Science, 2002, 298(5592): 425-429. DOI: 10.1126/science.1074549.
- [ 47 ] Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial[ J ]. Lancet, 2007, 369(9579): 2097-2105. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60982-9.
- [ 48 ] Tosi U, Marnell CS, Chang R, et al. Advances in Molecular Imaging of Locally Delivered Targeted Therapeutics for Central Nervous System Tumors[ J ]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2). DOI: 10.3390/ijms18020351.
- [ 49 ] Fuxe K, Dahlstrom AB, Jonsson G, et al. The discovery of central monoamine neurons gave volume transmission to the wired brain [ J ]. Prog Neurobiol, 2010, 90(2): 82-100. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.012.

(收稿日期: 2018-01-03)

(本文编辑: 赵静姝)