

· 综述 ·

犬尿氨酸通路及代谢物与中枢神经系统疾病 关联的研究现状

冯璇 张哲林 石树君 郭宇宙 刘美玲 刘岩昊
010059 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院神经内科
通信作者: 张哲林, Email: zhangzhelin88@163.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.05.011

【摘要】犬尿氨酸通路及其代谢物在中枢神经系统疾病的病理生理机制中扮演重要角色。该通路产生的多种神经活性物质具有神经毒性、神经保护作用或免疫调节作用。因此, 探索犬尿氨酸通路及代谢物的表达异质性对解释与其相关的中枢神经系统疾病发病机制是较为重要的, 有助于疾病的诊断、治疗与防控。本文就犬尿氨酸通路及代谢物与多种中枢神经系统疾病的关联展开综述。

【关键词】犬尿氨酸; 犬尿氨酸通路; 喹啉酸; 犬尿烯酸; 中枢神经系统疾病; 综述

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201330); 内蒙古自治区科技厅计划项目(2022YFSH0089); 内蒙古医科大学面上项目(YKD2021MS014)

Research progress of kynurenine pathway and metabolites and central nervous system diseases

Feng Xuan, Zhang Zhelin, Shi Shujun, Guo Yuzhou, Liu Meiling, Liu Yanhao

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China

Corresponding author: Zhang Zhelin, Email: zhangzhelin88@163.com

【Abstract】The kynurenine pathway and its metabolites play an important role in the pathophysiological mechanisms of central nervous system diseases. A variety of neuroactive substances produced by this pathway have neurotoxic, neuroprotective, or immunomodulatory effects. Therefore, exploring the heterogeneity of the expression of the kynurenine pathway and metabolites is important for explaining the pathogenesis of central nervous system diseases associated with it, which can help in the diagnosis, treatment, prevention and control of the diseases. This paper reviews the association of the kynurenine pathway and metabolites with a variety of central nervous system diseases.

【Key words】Kynurenine; Kynurenine pathway; Quinolinic acid; Kynurenic acid; Central nervous system diseases; Review

Fund programs: Medical and Health Science and Technology Planning Project of Inner Mongolia Autonomous Region Health Committee (202201330); Planning Project of Science and Technology Department of Inner Mongolia Autonomous Region (2022YFSH0089); General Project of Inner Mongolia Medical University (YKD2021MS014)

中枢神经系统疾病严重威胁着全球公众健康, 带来了沉重的社会与经济负担。这类疾病主要损伤患者的大脑和脊髓, 进而对运动、行为、认知以及感官等多方面功能造成影响, 极大地降低了患者的生活质量^[1]。神经炎症反应通过趋化因子、细胞因子或活性氧使细胞和分子相互协调, 共同产生多种神经活性物质以启动免疫反应。该反应与神经炎症性疾病、神经退行性疾病及神经精神疾病高度相关^[2]。而色氨酸-犬尿氨酸(the tryptophan-kynurenine-NAD⁺, TK)通路作为中枢神经系统疾病病理生理机制中的

重要环节之一^[3], 其功能失调与神经炎症反应密切相关。TK通路包括2条途径, 其中最重要的途径为犬尿氨酸(the kynurenine pathway, KP)通路。该通路占色氨酸代谢的95%^[3], 参与多种神经递质的摄取、释放及传递, 并介导神经炎症反应。近年来, KP通路代谢产物成为研究热点, 多名学者发现其在多种中枢神经系统疾病的病理机制中扮演重要角色^[3-4]。本文通过综述影响KP通路的相关酶及物质, 各代谢物质的来源、去向及病理生理机制, 以及KP通路中不同途径代谢产物在中枢神经系统疾

病中的表达水平,旨在系统地了解 and 掌握犬尿氨酸通路及代谢物的表达异质性,并进一步探讨与KP通路相关的中枢神经系统疾病发病机制。

一、KP通路

KP通路是色氨酸分解代谢的主要途径,该通路能产生多种神经活性中间体,参与中枢神经系统疾病的病理生理改变。首先,色氨酸通过吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase,IDO)和色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase 2,TDO)转化为犬尿氨酸(kynurenine,KYN)。KYN在KYN酶、犬尿氨酸3-单加氧酶(kynurenine 3-monooxygenase,KMO)和犬尿氨酸氨基转移酶(kynurenine aminotransferase,KAT)共3种酶的作用下分别产生邻氨基苯甲酸、3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxy-L-kynurenine,3-HK)和犬尿烯酸(kynurenic acid,KYNA)^[3]。在中枢神经系统中,KYN主要经小胶质细胞氧化分解为3-HK,少部分经星形胶质细胞生成KYNA^[5]。3-HK进一步分解代谢为神经毒性代谢产物喹啉酸或神经保护代谢产物吡啶甲酸。最终经喹啉酸磷酸核糖基转移酶生成人体必需的辅因子NAD⁺,NAD⁺作为新型神经递质参与线粒体的氧化还原反应、DNA修复及转录调节^[3]。

IDO作为TK通路的第一步限速酶,受到IFN- γ 、脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)、IFN- α 、IFN- β 和淀粉样肽等炎症因子的影响,激活炎症反应^[5]。其中,IFN- γ 是最有效的诱导因子,不仅能够增加IDO-1的活性并诱导基因表达,也能直接破坏脑血管内皮细胞和周细胞屏障,加速KYN代谢^[3-4]。相关证据表明,大脑中IDO的过度激活可能导致CD8⁺T细胞增殖减少,破坏线粒体结构和功能,介导炎症信号传导^[6]。KMO是生成QUIN的限速酶,抑制KMO会导致KYN的积累和KYNA水平升高^[4]。Garrison等^[7]发现靶向缺失KMO基因可减弱LPS对小胶质细胞的促炎反应,保护小鼠免受外周免疫攻击引起的行为和认知障碍,证明KMO与小胶质细胞活性存在直接相互作用的关系。此外,LPS能通过结合Toll样受体上调炎症因子,直接或间接诱导KP通路相关酶的表达,启动KP通路代谢^[2]。

动物模型研究发现,当QUIN/KYNA比例失调导致谷氨酸能传递异常时,不同脑区激活KP通路后可能导致不同程度的神经元损伤和神经行为改变^[8-9]。Parrott等^[8]将LPS注射在小鼠的不同脑区后,发现KP通路激活所导致的3-HK/KYNA比值增加,致使背侧海马破坏程度更加严重。Laugeray等^[10]证实了这一观点,小鼠海马区的KP通路激活会使IDO-1、

QUIN水平增加,破坏小鼠脑内皮质下区功能,导致抑郁症的发生。

二、KP通路代谢产物及分子机制

1. KYN: KYN是由色氨酸经吲哚环氧化裂解后形成N-乙酰基-L-犬尿氨酸,随后被KYN甲酰胺酶迅速降解后产生的,这是TK通路的第一个稳态中间代谢物^[11]。KYN下游代谢物,如3-HK、QUIN、KYNA及PIC等,不仅在大脑生理学中参与重要调节,而且可能是多种致命性、致残性脑部疾病的潜在致病因素。因此,KYN直接影响KP途径下游代谢物的产生。在中枢神经系统中,40%的KYN是局部产生的,60%是从血液中吸收后通过大型中性氨基酸转运蛋白穿越血-脑屏障后产生的^[4,12]。

KYN的主要作用是保护细胞免受氧化应激损伤^[4],它可以减少由硫酸铁、过氧亚硝酸盐和3-硝基丙酸等促氧化物质引起的ROS形成和脂质过氧化。研究发现基于炎症介导的KYN-AhR信号转导在多种疾病模型中起着重要作用,包括卒中后脑损伤、自身免疫性脑脊髓炎和胶质母细胞瘤,该信号通路对免疫耐受、肿瘤逃避、细胞黏附和迁移至关重要^[13-15]。因此,KYN可作为KP代谢失调的可靠生物标志物,对神经炎症性疾病或其他疾病具有预测价值。

2. KYNA: 是各种神经毒性实验模型中的神经保护分子,具有强大的清除自由基及内源性抗氧化化的作用^[5,16]。KYNA是由KAT催化KYN而生成。在哺乳动物中已发现4种不同的KAT(KAT I-IV),而人脑内主要负责产生KYNA的酶是KAT II^[17]。

KYNA作为N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)的竞争性拮抗剂和 α 7-烟碱乙酰胆碱受体(α 7nAChR)的非竞争性拮抗剂参与KP通路的表达^[18-19]。KYNA浓度水平的变化会使KP通路向不同的方向发展。一方面,该物质具有保护神经元的作用,高浓度的KYNA可能通过其抗氧化和抗炎特性来保护神经元免受过氧化物和其他有害物质的损害^[3]。另一方面,该物质也可能损伤神经元,如果KYNA的浓度非常高,它可能会过度抑制神经递质如GABA的释放,导致神经元功能异常^[20]。

3. QUIN: 其作为一种神经毒素、胶质毒素及促炎因子广泛参与神经炎症性疾病^[21]。在生理条件下,脑内QUIN量通常<100 nmol/L;而在病理条件下,QUIN水平可以增加至500~1 200 nmol/L^[22]。脑内QUIN的主要产生于小胶质细胞和巨噬细胞,其中巨噬细胞产生QUIN的能力比小胶质细胞高30倍^[23]。

由于喹啉酸磷酸核糖基转移酶在人脑内胶质细胞和神经元中均检测到有免疫反应性,故该酶在巨噬细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元中都能参与 QUIN 的分解代谢^[21]。

QUIN 的重要作用之一是通过激活星形胶质细胞的 NMDAR, 导致 Ca^{2+} 内流增加, 进而引发氧化应激反应, 最终导致神经元细胞的死亡^[24]。由于脑内 NMDAR 分布不同, 使神经元对 QUIN 的敏感性不同。具体来说, 海马、纹状体和新皮质内的神经元 NMDAR 含量较高, 因此 QUIN 对其具有高敏感性, 而小脑和脊髓神经元中的 NMDAR 含量较低, 因此敏感性也较低^[25]。QUIN 作为 NMDAR 激动剂, 还能诱导星形胶质细胞神经元中一氧化氮合酶和诱导型一氧化氮合酶的活性, 导致一氧化氮增加^[26]。此外, Lovelace 等^[3]认为 QUIN 在神经元和神经胶质细胞内合成并释放到微环境后, 会导致谷氨酰胺合成酶活性降低, 减少谷氨酸-谷氨酰胺循环。此时 QUIN 不仅会被胞外神经元吸收, 诱导神经毒性和细胞死亡; 还能协同谷氨酸盐发挥毒性作用^[3]。因此, QUIN 可能是导致谷氨酸能突触功能障碍和细胞凋亡的关键介质, 需要对其深入探索, 以解释可能存在的病理机制。

4. 其他 KP 通路代谢产物: 在 KP 通路中, 还存在着其他多种关键的代谢物质, 它们各自扮演着不同的角色。其中, 3-HK 尤为引人注目, 因其能够对神经系统产生损害作用, 进而可能影响到整个机体的正常功能^[2]。与此同时, 神经保护性物质 PIC 则在 KP 通路中发挥着与 3-HK 截然不同的作用, 它能够通过一系列机制保护神经系统免受损害, 从而维持机体的稳态^[27]。除了上述 2 种物质外, 黄嘌呤和朱砂酸也是 KP 通路中不可忽视的组成部分^[28]。尽管目前关于这两种物质的具体作用机制尚待深入探索, 但已有研究表明, 它们在 KP 通路中同样扮演着重要的角色, 可能涉及神经系统的调节、保护或其他关键生理功能^[28]。因此, 进一步阐明黄嘌呤和朱砂酸在 KP 通路中的具体作用及机制, 对于全面理解色氨酸代谢及其与机体健康的关系具有重要意义。

3-HK 是 KP 通路的重要中间代谢产物, 可以穿过血-脑屏障, 诱导细胞氧化损伤和细胞死亡, 在脑内发挥细胞毒性作用^[29]。3-HK 是一柄“双刃剑”。这种双重作用取决于细胞中酶的种类及 3-HK 的相对浓度^[30]。在炎症状态下, 3-HK 与其他 KP 代谢物协同作用时, 如在外周 LPS 诱导中枢犬尿氨酸升高后, 继而由小胶质细胞中 KMO 介导 KP 通路, 导致

3-HK 和 QUIN 增加、这些代谢物在相互协同作用下产生超氧阴离子和过氧化氢, 引发氧化应激反应, 破坏神经元的正常功能, 削弱细胞的防御机制, 最终导致神经元死亡^[7,24]。此外, 高浓度的 3-HK 能刺激转录因子和抗氧化调节因子 Nrf2 及其相关蛋白, 诱导抗氧化作用, 清除自由基, 减少脂质过氧化, 保护细胞免受损害^[31]。研究发现, 3-HK/KYNA 和 3-HK/QUIN 的比值对维持生理稳态和判断细胞损伤具有重要指导意义, 是评估 KP 代谢的重要指标^[2,31]。

PIC 是 KP 通路的内源性代谢产物, 其在体内具有神经保护、免疫和抗增殖作用。PIC 是经 ACMS 脱羧酶将 3-羟基邻氨基苯甲酸氧化脱羧而成^[2]。由于 ACMS 脱羧酶在肝脏和肾脏中的活性较高且不易透过血-脑屏障, 故 PIC 在外周的浓度较高, 而在脑内的水平较低^[2], 这一原因会影响 PIC 在脑内发挥的神经保护作用。研究表明, PIC 不仅可以作为金属螯合剂参与分解代谢营养物质, 发挥抗微生物特性^[32]; 也能阻止病毒-细胞膜融合, 发挥抗病毒特性^[33]。此外, 年龄、昼夜节律和营养状态都可能影响 PIC 浓度, 从而对大脑的正常功能和病理变化产生影响^[34]。

黄嘌呤是由 3-HK 在星形胶质细胞中经过 KAT II 催化转氨生成的一种内源性代谢产物, 具有神经递质活性^[35]。黄嘌呤作用于星形胶质细胞表面的 mGlu3 受体时, 能调节脑中各个区域的谷氨酸能传递, 介导神经保护作用, 因此 mGlu3 受体可作为精神和神经系统疾病的潜在治疗靶点^[36]。此外, 黄嘌呤能抑制丘脑感觉传递, 降低海马体中的突触兴奋性, 抑制突触传递^[35], 这可能与精神分裂症或癫痫疾病的病理生理学有关。Fazio 等^[37]发现, 在炎症介质 LPS 诱导下, 黄嘌呤具有调节内皮一氧化氮合酶的能力, 可协同 LPS 导致血管内皮松弛, 诱导机体低血压。Maitre 等^[38]发现, 只有表现出钙离子依赖性受体的脑神经元才存在黄嘌呤 G 蛋白偶联受体, 产生特异电生理反应, 这在脑细胞信号传导中起重要作用。

朱砂酸是由两分子 3-羟基邻氨基苯甲酸非酶缩合形成的 KP 通路代谢物, 作为谷氨酸能 mGlu4 受体的激动剂, 在神经炎症机制中发挥重要作用, 而对其他 mGlu 受体亚型没有活性^[39]。朱砂酸的病理生理研究较少, 通常在 KP 通路中容易被忽略。朱砂酸作为新型 AhR 激动剂, 可以上调 3-HK 和 3-羟基邻氨基苯甲酸, 促进 CD4 T 细胞中 IL-22 的释放, 修复炎症组织^[40]。这一现象揭示了配体与宿主免疫反应的相关性。Ulivieri 等^[41]证明朱砂酸与精神分裂症的病理生理学有关, 其研究团队评估了精神

分裂症患者和健康对照者前额叶皮层样本的朱砂酸水平,发现精神分裂症患者的朱砂酸水平降低,考虑这一现象除了与激活突触前 mGlu4 受体有关,还可能与神经递质 GABA 的释放抑制有关。因此,朱砂酸也在 KP 通路中发挥着重要作用,需要进一步研究。

三、KP 通路在中枢神经系统疾病中的应用

中枢神经系统疾病、神经退行性疾病和精神性疾病相互关联。神经退行性疾病特征为神经元渐进性丧失,导致认知和运动障碍,并伴随抑郁与焦虑等精神症状。精神性疾病影响情绪和行为,涉及神经结构和功能异常。三者共享病理机制和风险因素,形成复杂的疾病网络。KP 通路是色氨酸代谢的一个重要分支,该通路在多种中枢神经系统疾病中发挥着关键作用^[3-4, 42]。具体来说, KP 通路不仅在神经退行性疾病、精神性疾病、脑血管疾病等疾病中扮演重要角色,还为这些疾病的治疗提供了新的思路和潜在靶点。首先,在神经退行性疾病方面,如 AD 和 PD, KP 通路中的某些代谢产物如 QUIN 和 3-HK 具有神经毒性,而 KYNA 则表现出神经保护作用,提示通过调节 KP 通路代谢,可能有助于减轻神经退行性病变^[43]。其次,在精神性疾病中,如抑郁症和精神分裂症, KP 通路同样发挥重要作用。抑郁症患者体内 KYNA 水平升高,而色氨酸水平下降,这种代谢失衡可能导致神经递质系统的紊乱,此时通过调节 KP 通路中的代谢酶,如 PIC, 有助于改善患者的症状^[44]。此外,在脑血管疾病中, KP 通路的代谢物也显示出其独特的作用。例如,脑卒中后,脑内 QUIN 的积累可能导致神经元的兴奋性中毒和氧化应激,而 KYNA 的神经保护作用则可能有助于减轻脑损伤^[13]。因此,针对 KP 通路进行干预,可能有助于改善脑血管疾病患者的预后。综上所述, KP 通路在中枢神经系统疾病中扮演着复杂而多样的角色,深入研究这一通路的代谢机制,可为多种神经系统疾病的治疗提供新的策略和希望。

1. KP 通路与神经退行性疾病: AD 是一种慢性神经退行性疾病,也是痴呆症最常见的病因之一^[43]。因其发病机制复杂且尚不明确,故目前治疗 AD 的常用药物并不能有效阻止疾病进展^[4]。通常认为 AD 的病理特点与炎性斑块内 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β) 沉积和 tau 蛋白相关的神经原纤维缠结有关,同时也受到神经炎症反应和氧化应激的影响^[45]。而神经炎症反应中的炎症因子与趋化因子可以刺激神经胶质细胞,激活 KP 通路以产生毒性代谢产物。研究结果表明,异常 KP 通

路与 AD 的发展相关^[43, 45]。当 AD 患者的脑内 IDO-1 和 TDO 表达增加,激活了 KP 通路,会导致 QUIN 及 KYNA 水平升高。QUIN 是诊断 AD 的病理学标志,同时可以促使神经元 tau 蛋白过度磷酸化^[21, 46]。而 KYNA 作为海马体中的谷氨酸能调节剂,拮抗 NMDAR 和 α 7nACh 受体,与海马体的认知功能相关^[18, 47]。既往研究证实, AD 患者的脑脊液中存在 KP 通路产物 QUIN 和 KYNA,且两种产物的浓度升高与 tau 蛋白密切相关^[48]。还有研究表明, AD 患者血浆中的 KP 代谢物浓度与脑脊液中的变化一致^[49]。因此,对于 AD 的早期诊断,及时检测脑脊液或血浆中的 KP 代谢物尤为重要;同时,这些发现可能开辟了新的治疗途径,未来可对这一领域进行更深入的研究。

PD 是一种复杂的神经退行性疾病。PD 的特征是黑质多巴胺神经元变性和 α -突触核蛋白的病理性积聚^[50]。20 世纪 90 年代初发现 PD 患者中存在 KP 通路失衡,近年来越来越多的研究表明多种神经系统退行性疾病与 KP 通路直接相关。在促炎因子的诱导下,小胶质细胞异常激活将启动 KP 通路释放 QUIN,这会破坏神经保护性物质和神经毒性物质之间的平衡,加剧炎症反应,并促进 α -突触核蛋白的异常聚集^[50],最终导致 PD 患者出现睡眠障碍、自主神经功能障碍和感觉障碍等非运动症状^[51]。因此,小胶质细胞活化所激活的 KP 通路可能是 PD 的致病因素。此外,Heilman 等^[52]发现,与健康受试者相比, PD 患者血浆中神经毒性代谢物 3-HK 水平表达升高,而脑脊液中 KYNA 水平降低。这可能是由于内源性 KYNA 的升高不仅能阻止 QUIN 诱导黑质多巴胺能神经元的丢失,也能拮抗 NMDAR,降低谷氨酸能神经毒性,缓解 PD 相关的运动障碍^[53]。因此,增加 KYNA 来保护神经元的策略可能有助于延缓 PD 或其他相关神经退行性疾病的细胞损伤。

亨廷顿舞蹈病(Huntington chorea, HD)是一种常染色体显性遗传的神经退行性遗传病,伴有运动、认知和行为障碍^[54]。对于有明确阳性家族史和典型临床表现的患者,本病的诊断率较高;但对早期或不典型 HD 的诊断,临床常出现漏诊和误诊。HD 患者脑内纹状体棘神经元退化以及 QUIN 的毒性影响可能是 HD 的发病机制^[55]。KMO 是介导 KYN 生成 3-HK 的关键酶,进而生成终产物 QUIN。有学者认为抑制 KMO 可以帮助 HD 患者降低神经元中的 3-HK 和 QUIN 水平,促进 KYN 转化为神经保护代谢物 KYNA^[56]。基于 HD 小鼠模型的研究进一步证实, KMO 受抑制后神经退行性变行为会明显减少^[57],

这可能是未来 HD 治疗的潜在靶点,具有临床研究价值。

2. KP 通路 与 精神 性 疾 病: 在 早期 神 经 发 育 中, KP 通路的异常激活可能引发各种精神性疾病,如精神分裂症、焦虑、抑郁、孤独症谱系障碍等。既往研究证明精神分裂症与 KP 通路功能障碍之间存在联系,表明谷氨酸能和烟碱能神经传递异常是精神分裂症的主要特征^[58]。当精神分裂症患者脑内 KYNA 表达增加,作用于 $\alpha 7nACh$ 受体后发挥受体拮抗作用,会引发精神分裂症患者的认知功能减退^[59]。抑郁症患者体内炎症介质增加后激活 KP 通路,进而促进神经活性代谢物的生成,如神经保护性物质 PIC。电休克治疗前,重度抑郁症患者血清 PIC 水平较低,而治疗后 PIC 水平升高,这一现象表明 PIC 对重度抑郁症能发挥神经保护作用^[44]。故 KP 通路同样广泛存在于精神性疾病的病理生理机制中,有待继续发掘。

3. KP 通路 与 脑 血 管 疾 病: KP 通 路 的 代 谢 产 物 如 KYN 和 QUIN 通过影响神经炎症和氧化应激,进一步加重血管损伤和脑功能障碍。研究表明, KYN/TRP 比值与卒中的严重程度和炎症指标密切相关: 研究人员评估了 KYN/TRP 比值与卒中严重程度及其预后的关系,结果显示,卒中预后较差患者的 KYN/TRP 比值升高,且这一比值与红细胞沉降率、CRP 以及中性粒细胞/淋巴细胞比值存在相关性^[11], 表明 KYN/TRP 比值不仅反映了卒中的严重程度,还与全身炎症反应密切相关。相关研究进一步证实基于炎症介导的 Kyn-AhR 信号转导在卒中后的脑损伤模型中起着重要作用^[13]。Kyn-AhR 信号通路通过调节神经炎症和氧化应激,直接影响脑损伤的进展和修复机制。因此,通过调控 KYN/TRP 比值和干预 Kyn-AhR 信号转导,可能为脑血管疾病的预防和治疗提供新的策略。

四、总结与展望

综上所述, KP 通路是调节人体免疫反应和炎症反应的重要环节。KP 通路及相关代谢物质在中枢神经系统疾病中扮演着至关重要的角色,该通路不仅在生理状态下调节大脑中的新陈代谢,更重要的是,其在病理生理下的异常激活也与多种中枢神经系统疾病有关。表明以 KP 通路及代谢物为核心介导的发病机制可能是中枢神经系统疾病发生的重要环节。通过测量犬尿氨酸代谢物水平可以作为早期诊断和监测疾病进展的生物标志物,通过针对性的靶向治疗可以为相关疾病开辟新的治疗路径。此外,

未来的研究方向可以进一步探讨 KP 通路在大脑发育和衰老过程中涉及不同的细胞内和细胞间机制,以及基因编辑技术在纠正 KP 通路异常中的应用。这些研究成果都将为指导中枢神经系统疾病的治疗及改善患者的预后生活质量提供重要依据。因此, KP 通路及其代谢物在中枢神经系统疾病的研究中具有广阔前景。

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 论文构思与设计、论文撰写为冯璇、刘美玲, 论文修订与审校为张哲林、石树君、郭宇宙、刘岩昊

参 考 文 献

- [1] GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 344-381. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
- [2] Mithaiwala MN, Santana-Coelho D, Porter GA, et al. Neuroinflammation and the kynurenine pathway in CNS disease: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1548. DOI: 10.3390/cells10061548.
- [3] Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt B): 373-388. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.024.
- [4] Pathak S, Nadar R, Kim S, et al. The influence of kynurenine metabolites on neurodegenerative pathologies[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 853. DOI: 10.3390/ijms25020853.
- [5] Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, et al. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(1): 64-82. DOI: 10.1038/nrd3793.
- [6] Donley DW, Olson AR, Raisbeck MF, et al. Huntingtons disease mice infected with toxoplasma gondii demonstrate early kynurenine pathway activation, altered CD8+ T-Cell responses, and premature mortality[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162404. DOI: 10.1371/journal.pone.0162404.
- [7] Garrison AM, Parrott JM, Tuñón A, et al. Kynurenine pathway metabolic balance influences microglia activity: targeting kynurenine monooxygenase to dampen neuroinflammation[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 94: 1-10. DOI: 10.1016/j.psychoneu.2018.04.019.
- [8] Parrott JM, Redus L, Santana-Coelho D, et al. Neurotoxic kynurenine metabolism is increased in the dorsal hippocampus and drives distinct depressive behaviors during inflammation[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(10): e918. DOI: 10.1038/tp.2016.200.
- [9] Hestad K, Alexander J, Rootwelt H, et al. The role of tryptophan dysmetabolism and quinolinic acid in depressive and neurodegenerative diseases[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 998. DOI: 10.3390/biom12070998.
- [10] Laugeray A, Launay JM, Callebort J, et al. Peripheral and cerebral metabolic abnormalities of the tryptophan-kynurenine pathway in a murine model of major depression[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 210(1): 84-91. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.02.014.

- [11] Brouns R, Verkerk R, Aerts T, et al. The role of tryptophan catabolism along the kynurenine pathway in acute ischemic stroke[J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(9): 1315-1322. DOI: 10.1007/s11064-010-0187-2.
- [12] Huang YS, Ogbuchi J, Clanchy FI, et al. IDO and kynurenine metabolites in peripheral and CNS disorders[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 388. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00388.
- [13] Cuartero MI, Ballesteros I, de la Parra J, et al. L-kynurenine/aryl hydrocarbon receptor pathway mediates brain damage after experimental stroke[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2040-2051. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011394.
- [14] Du L, Xing Z, Tao B, et al. Both IDO1 and TDO contribute to the malignancy of gliomas via the Kyn-AhR-AQP4 signaling pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 10. DOI: 10.1038/s41392-019-0103-4.
- [15] Mondanelli G, Coletti A, Greco FA, et al. Positive allosteric modulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 restrains neuroinflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(7): 3848-3857. DOI: 10.1073/pnas.1918215117.
- [16] Lugo-Huitrón R, Blanco-Ayala T, Ugalde-Muñiz P, et al. On the antioxidant properties of kynurenic acid: free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2011, 33(5): 538-547. DOI: 10.1016/j.ntt.2011.07.002.
- [17] Han Q, Cai T, Tagle DA, et al. Structure, expression, and function of kynurenine aminotransferases in human and rodent brains[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(3): 353-368. DOI: 10.1007/s00018-009-0166-4.
- [18] Albuquerque EX, Schwarcz R. Kynurenic acid as an antagonist of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain: facts and challenges[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(8): 1027-1032. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.12.014.
- [19] Stone TW. Does kynurenic acid act on nicotinic receptors? An assessment of the evidence[J]. *J Neurochem*, 2020, 152(6): 627-649. DOI: 10.1111/jnc.14907.
- [20] Amori L, Wu HQ, Marinozzi M, et al. Specific inhibition of kynurenate synthesis enhances extracellular dopamine levels in the rodent striatum[J]. *Neuroscience*, 2009, 159(1): 196-203. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.11.055.
- [21] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin[J]. *FEBS J*, 2012, 279(8): 1356-1365. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x.
- [22] Chen Y, Guillemin GJ. Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy States[J]. *Int J Tryptophan Res*, 2009, 2: 1-19. DOI: 10.4137/ijtr.s2097.
- [23] Guillemin GJ, Kerr SJ, Smythe GA, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection[J]. *J Neurochem*, 2001, 78(4): 842-853. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00498.x.
- [24] Jamwal S, Singh S, Kaur N, et al. Protective effect of spermidine against excitotoxic neuronal death induced by quinolinic acid in rats: possible neurotransmitters and neuroinflammatory mechanism[J]. *Neurotox Res*, 2015, 28(2): 171-184. DOI: 10.1007/s12640-015-9535-y.
- [25] Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñiz P, Pineda B, et al. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 104024. DOI: 10.1155/2013/104024.
- [26] Braidly N, Grant R, Adams S, et al. Mechanism for quinolinic acid cytotoxicity in human astrocytes and neurons[J]. *Neurotox Res*, 2009, 16(1): 77-86. DOI: 10.1007/s12640-009-9051-z.
- [27] Solvang SH, Hodge A, Watne LO, et al. Kynurenine pathway metabolites in the blood and cerebrospinal fluid are associated with human aging[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5019752. DOI: 10.1155/2022/5019752.
- [28] Fazio F, Lionetto L, Curto M, et al. Cinnabarinic acid and xanthurenic acid: two kynurenine metabolites that interact with metabotropic glutamate receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt B): 365-372. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.06.020.
- [29] Okuda S, Nishiyama N, Saito H, et al. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity[J]. *J Neurochem*, 1998, 70(1): 299-307. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x.
- [30] Reyes Ocampo J, Lugo Huitrón R, González-Esquivel D, et al. Kynurenines with neuroactive and redox properties: relevance to aging and brain diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 646909. DOI: 10.1155/2014/646909.
- [31] Colín-González AL, Maya-López M, Pedraza-Chaverri J, et al. The Janus faces of 3-hydroxykynurenine: dual redox modulatory activity and lack of neurotoxicity in the rat striatum[J]. *Brain Res*, 2014, 1589: 1-14. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.034.
- [32] Talab AT, Abdollahzad H, Nachvak SM, et al. Effects of chromium picolinate supplementation on cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr Res*, 2020, 9(2): 97-106. DOI: 10.7762/cnr.2020.9.2.97.
- [33] Narayan R, Sharma M, Yadav R, et al. Picolinic acid is a broad-spectrum inhibitor of enveloped virus entry that restricts SARS-CoV-2 and influenza A virus in vivo[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101127. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101127.
- [34] Coggan SE, Smythe GA, Bilgin A, et al. Age and circadian influences on picolinic acid concentrations in human cerebrospinal fluid[J]. *J Neurochem*, 2009, 108(5): 1220-1225. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05868.x.
- [35] Copeland CS, Neale SA, Salt TE. Actions of Xanthurenic acid, a putative endogenous group II metabotropic glutamate receptor agonist, on sensory transmission in the thalamus[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 66: 133-142. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.03.009.
- [36] Dogra S, Putnam J, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptor 3 as a potential therapeutic target for psychiatric and neurological disorders[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2022, 221: 173493. DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173493.
- [37] Fazio F, Carrizzo A, Lionetto L, et al. Vasorelaxing action of the kynurenine metabolite, xanthurenic acid: the missing link in endotoxin-induced hypotension?[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 214. DOI: 10.3389/fphar.2017.00214.
- [38] Maitre M, Taleb O, Jeltsch-David H, et al. Xanthurenic acid: a role in brain intercellular signaling[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(9): 2303-2315. DOI: 10.1111/jnc.16099.
- [39] Fazio F, Lionetto L, Molinaro G, et al. Cinnabarinic acid, an endogenous metabolite of the kynurenine pathway, activates type 4 metabotropic glutamate receptors[J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 81(5): 643-656. DOI: 10.1124/mol.111.074765.

- [40] Lowe MM, Mold JE, Kanwar B, et al. Identification of cinnabarinic acid as a novel endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand that drives IL-22 production[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87877. DOI: 10.1371/journal.pone.0087877.
- [41] Olivieri M, Wierońska JM, Lionetto L, et al. The trace kynurenine, cinnabarinic acid, displays potent antipsychotic-like activity in mice and its levels are reduced in the prefrontal cortex of individuals affected by schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2020, 46(6): 1471-1481. DOI: 10.1093/schbul/sbaa074.
- [42] Fathi M, Vakili K, Yaghoobpoor S, et al. Dynamic changes in metabolites of the kynurenine pathway in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 997240. DOI: 10.3389/fimmu.2022.997240.
- [43] Liang Y, Xie S, He Y, et al. Kynurenine Pathway Metabolites as biomarkers in Alzheimer's disease[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 9484217. DOI: 10.1155/2022/9484217.
- [44] Ryan KM, Allers KA, McLoughlin DM, et al. Tryptophan metabolite concentrations in depressed patients before and after electroconvulsive therapy[J]. Brain Behav Immun, 2020, 83: 153-162. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.10.005.
- [45] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(3): 157-172. DOI: 10.1038/s41582-020-00435-y.
- [46] Rahman A, Ting K, Cullen KM, et al. The excitotoxin quinolinic acid induces tau phosphorylation in human neurons[J]. PLoS One, 2009, 4(7): e6344. DOI: 10.1371/journal.pone.0006344.
- [47] Kozak R, Campbell BM, Strick CA, et al. Reduction of brain kynurenic acid improves cognitive function[J]. J Neurosci, 2014, 34(32): 10592-10602. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1107-14.2014.
- [48] González-Sánchez M, Jiménez J, Narváez A, et al. Kynurenic acid levels are increased in the CSF of Alzheimer's disease patients[J]. Biomolecules, 2020, 10(4). DOI: 10.3390/biom10040571.
- [49] Bakker L, Köhler S, Eussen S, et al. Correlations between kynurenines in plasma and CSF, and their relation to markers of Alzheimer's disease pathology[J]. Brain Behav Immun, 2023, 111: 312-319. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.04.015.
- [50] Venkatesan D, Iyer M, Narayanasamy A, et al. Kynurenine pathway in Parkinson's disease-an update[J]. eNeurologicalSci, 2020, 21: 100270. DOI: 10.1016/j.ensci.2020.100270.
- [51] Zhang TM, Yu SY, Guo P, et al. Nonmotor symptoms in patients with Parkinson disease: a cross-sectional observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(50): e5400. DOI: 10.1097/MD.0000000000005400.
- [52] Heilman PL, Wang EW, Lewis MM, et al. Tryptophan metabolites are associated with symptoms and nigral pathology in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2020, 35(11): 2028-2037. DOI: 10.1002/mds.28202.
- [53] Sorgdrager F, Vermeiren Y, Van Faassen M, et al. Age- and disease-specific changes of the kynurenine pathway in Parkinson's and Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2019, 151(5): 656-668. DOI: 10.1111/jnc.14843.
- [54] Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(1): 83-98. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3.
- [55] Rodrigues FB, Byrne LM, Lowe AJ, et al. Kynurenine pathway metabolites in cerebrospinal fluid and blood as potential biomarkers in Huntington's disease[J]. J Neurochem, 2021, 158(2): 539-553. DOI: 10.1111/jnc.15360.
- [56] Thevandavakkam MA, Schwarcz R, Muchowski PJ, et al. Targeting kynurenine 3-monooxygenase (KMO): implications for therapy in Huntington's disease[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2010, 9(6): 791-800. DOI: 10.2174/187152710793237430.
- [57] Zwilling D, Huang SY, Sathyaasikumar KV, et al. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration[J]. Cell, 2011, 145(6): 863-874. DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.020.
- [58] Buck SA, Quincy Erickson-Oberg M, Logan RW, et al. Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(9): 3583-3591. DOI: 10.1038/s41380-022-01649-w.
- [59] Potter MC, Elmer GI, Bergeron R, et al. Reduction of endogenous kynurenic acid formation enhances extracellular glutamate, hippocampal plasticity, and cognitive behavior[J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(8): 1734-1742. DOI: 10.1038/npp.2010.39.

(收稿日期: 2024-08-11)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部