



•综合医学•

十六酰胺乙醇在中枢神经系统病理生理中作用的研究进展

雷立波, 占克斌

(南华大学附属第二医院神经内科 湖南衡阳 421001)

中图分类号: R256.12

文献标识码: A

文章编号: 1009-5187(2017)19-278-01

1 引言

PEA 属于 AEs, 由膜磷脂“按需”形成, 各种组织中 AEs 和同源前体的存在及其药理特性表明这些分子发挥旁分泌或自分泌调节作用, 因此 AEs 最初被称为自体局部损伤拮抗酰胺。两个独立研究小组发现, 不同病理和生理条件下, 大脑不同区域都能产生 AEs, 这些研究结果提示 AEs 能够作为神经调节剂[1]。神经损伤时, AEs 聚集, 特别是具有神经保护作用的 PEA 和油基乙醇酰胺 (oleylethanolamide, OEA) [2]。CNS 中富含由神经胶质细胞产生的 PEA。

PEA 的抗炎作用通过神经元和非神经元细胞介导减少外周和中枢神经致敏发生, 非神经元细胞主要包括胶质细胞 (特别是星形胶质细胞和小胶质细胞) 及外周和中枢肥大细胞, 尤其是 CNS 中的肥大细胞, 研究证实 CNS 中的肥大细胞在炎症和神经退行性疾病中发挥关键作用。肥大细胞与神经胶质的“交叉对话”在神经炎中发挥重要作用, 加重急性炎症反应, 加速神经退行性疾病进展[3]。PEA 不仅通过抑制 CNS 中肥大细胞活化及调节小胶质细胞活性, 而且通过抑制外周肥大细胞活化增强从外周到脑的信号转导, 维持细胞体内平衡的作用。

虽然 PEA 在 CNS 中的作用仍未得到彻底认识, 本文综述了中枢神经系统中 PEA 的生理和药理性质研究进展。PEA 作用的复杂性和多样性可部分解释 PEA 在中枢神经疾病相关疼痛和炎症方面的广泛治疗潜力。

2 PEA 在 CNS 中的生理和治疗作用

2.1 CNS 中炎症和适应性免疫反应

炎症通常伴随组织损伤和自身免疫性疾病等慢性疾病发生。由于促炎细胞因子可以调节宿主对感染、炎症和应激或创伤反应应答, 因此促炎因子在炎症和神经损伤“交叉对话”中发挥关键作用。从慢性疼痛, 癫痫到阿尔茨海默病, 帕金森病和肌萎缩性侧索硬化等神经退行性疾病等病理条件下, 星形胶质细胞甚至小胶质细胞是炎症介质的重要来源。

小胶质细胞在正常和受伤大脑神经发生中的作用机制十分复杂。抗原或脑内稳态变化能够激活小胶质细胞, 激活的小胶质细胞使自然免疫转化为适应性免疫, 招募全身免疫细胞, 清除死细胞并分泌参与神经元存活的细胞因子[4]。然而, 小胶质细胞介导的神经炎症对正常大脑神经元衰老无影响; 改变和延长的胶质细胞活化可引起自身免疫反应, 导致脑损伤和神经元细胞死亡, 使神经炎症和神经性疼痛间相关作用。

目前学界对 PEA 在中枢神经系统中的生理药理作用的了解不如 AEA 和 2-AG 透彻。研究发现病理刺激后, PEA 在小鼠或大鼠脑中的水平 (100-550pmol / g) 增加。此外, PEA 由小胶质细胞产生并水解, 抑制肥大细胞活化, 并且其水平在体外谷氨酸处理的皮质神经元和 CNS 损伤后的皮质中含量增加。PEA 还通过局部自发性机制而不是诱导星形胶质细胞中一氧化氮合酶 (NOS) 减弱肥大细胞活化, 并减少由肥大细胞活化引起的神经元损失。

2.2 中枢神经系统疾病中的 PEA

PEA 对兴奋性毒性死亡细胞的延迟谷氨酰胺延迟具有保护作用, 这为 PEA 对神经保护的体内和体外研究开辟了思路。PEA 在损伤后脑组织中积累表明有神经保护功能, 可能与一般细胞活动有关。Scuderi 等研究证明 PEA 对 A β 诱导的星形胶质细胞增生症具有抗炎特性, 该研究结果有助于理解 PEA 下调星形胶质细胞反应和促炎信号过量生成的机制[5]。因此, PEA 的可能作用机制还包括通过 PPAR- α 增加过氧

化物酶体的数量和/或过氧化物酶体基质蛋白过氧化氢酶活性, 抑制淀粉样蛋白过量后发生的氧化还原反应。体外研究进一步证实在体外培养的神经胶质细胞和海马切片神经毒性模型中 PEA 通过 PPAR α 对星形胶质细胞激活和神经元损失具有神经保护作用。如前所述, 在脊椎动物中枢如脑室内, 周围灰质, 腹内侧髓质或脊髓中注射 PEA 均具有一定疗效, 显示 CNS 中这几个区域对 PEA 有反应。PEA 的神经保护作用在短暂大脑中动脉闭塞的小鼠中也得到证实, PEA 的神经保护作用与 PPAR- α 激活有关[6, 7]。此外, 还有研究证明 PEA 常规治疗可减少由于中枢注射 A β 25-35 导致的学习和记忆缺陷的发生。

为了阐明多巴胺神经元在 CB1 抗成瘾性质中的作用, 一些学者研究了 CB1 拮抗剂或由 FAAH 抑制诱导的脑内大麻素水平升高, 这些研究发现脑 AEs 水平升高而不是阻断 CB1 受体可以抑制腹侧多巴胺神经元对尼古丁的反应。此外, PPAR α 介导的“抗上瘾”特性似乎只限于尼古丁。这种效应的合理解释可能是因为腹侧多巴胺细胞 PPAR α 活化的下游靶目标是磷酸化的含有 β 2 亚基的烟碱受体 (β 2* -nAChRs) [7]。因此, 核 PPAR- α 可以调节 β 2* -nAChRs, 控制多巴胺神经元放电活动。这些发现强烈支持 PPAR α 可以作为多巴胺乙酰胆碱不均衡相关疾病的新治疗靶点, 其激动剂和调节剂如 PEA, 也是有效的药物。

3 结论

PEA 在 CNS 和周围神经阻滞中的抗炎特性已得到广泛认可, PEA 在中枢神经炎症中的作用也日渐认识, 与 PPAR- α 的关系也已明确。的确, 这种内源性分子对 CNS 中炎症性疾病有益, 在过去几年已证明这种分子通过几种分子机制的安全性和活性, 炎症信号是进行性神经退行性疾病常见发病点, 而这种分子可以减轻炎症反应。本综述重点概括了 PEA 多效性的协同机制, 及其可能的疗效。PPAR α 作为 PEA 的主要分子靶点在神经系统中发挥重要作用。因此, PEA 作为多功能化合物, 为复杂疾病如神经退行性疾病提供了新的治疗方法, 由于缺乏有效的治疗方法, 这些疾病的治疗尽可能采用“一种疾病—一个靶点”和“一个靶点—一种药物”的模式。

参考文献:

- [1] Balvers M G, Verhoeckx K C, Meijerink J, et al. Measurement of palmitoylethanolamide and other N-acyl ethanolamines during physiological and pathological conditions. [J]. Cns & Neurological Disorders Drug Targets, 2013, 12(1):23-33.
- [2] 刘雅洁, 金永华. Palmitoylethanolamide 对脑缺血再灌注损伤作用的研究进展[J]. 中风与神经疾病, 2012, 29(12):1140-1141.
- [3] Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime[J]. Immunology 2014;141:314-327.
- [4] 贺改英, 徐颖, 张志雄. 参与小胶质细胞活化的膜受体研究进展[J]. 中国老年学, 2015, 22(9):2556-2559.
- [5] Scuderi C, Esposito G, Blasio A, et al. Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by β -amyloid peptide. [J] J Cell Mol Med 2011;15:2664-2674.
- [6] Schomacher M, Muller HD, Sommer C, et al. Endocannabinoids mediate neuroprotection after transient focal cerebral ischemia[J]. BrainRes 2008;1240:213-220.
- [7] Sun Y, Alexander SP, Garle MJ, et al. Cannabinoid activation of PPAR α : a novel neuroprotective mechanism[J]. Br J Pharmacol 2007;152:734-743.