

脑内浸润免疫细胞在帕金森病中作用及其对药物研发的启示

林维方, 赖颂扬, 王乃轩, 王少峡*

天津中医药大学 医学技术学院, 天津 301600

摘要: 近来的研究表明免疫细胞在帕金森病 (PD) 的发病机制中起着重要作用。在 PD 等神经退行性疾病中, 中枢神经系统受到损伤时, 会导致血脑屏障通透性增加, 使得各类外周适应性和固有免疫细胞浸润中枢, 进入脑内的免疫细胞可能促进神经炎症反应和神经元损伤, 但也可表现出神经保护作用。总结中枢浸润的免疫细胞, 如中性粒细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞 (NK)、肥大细胞、T 淋巴细胞 (CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞)、B 淋巴细胞在 PD 发生发展中的作用, 分析其通过复杂的免疫调节机制影响神经炎症反应和神经元的存活与死亡, 期望为新的治疗策略和药物开发提供参考和方向。

关键词: 帕金森病; 免疫细胞; 神经炎症; 浸润; 神经保护作用

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)04-1028-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.025

Infiltrating immune cells in brain in Parkinson's disease and implications for drug development

LIN Weifang, LAI Songyang, WANG Naixuan, WANG Shaoxia

School of Medical Technology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

Abstract: Recent studies have demonstrated that immune cells play significant roles in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). In neurodegenerative disorders such as PD, damage to the central nervous system leads to increased permeability of the blood-brain barrier, enabling various peripheral adaptive and innate immune cells to infiltrate the central nervous system. These infiltrating immune cells may promote neuroinflammatory responses and neuronal damage, while also potentially exhibiting neuroprotective effects. This review summarizes the roles of centrally infiltrating immune cells - including neutrophils, monocytes/macrophages, dendritic cells, natural killer (NK) cells, mast cells, T lymphocytes (CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells), and B lymphocytes - in the progression of PD. It analyzes how these cells influence neuroinflammatory responses and neuronal survival through complex immunomodulatory mechanisms, aiming to provide references and directions for developing novel therapeutic strategies and pharmacological interventions.

Key words: Parkinson's disease; immune cells; neuroinflammation; infiltration; neuroprotective effects

帕金森病 (PD) 是仅次于阿尔茨海默病 (AD) 的第二大常见神经退行性疾病, 其主要的病理特征是中脑黑质纹状体多巴胺 (DA) 能神经元进行性丧失, 以及包含 α -突触核蛋白 (α -syn) 聚集体的路易小体的形成^[1]。PD 患病率与年龄密切相关, 而随着全球人口的老齡化, PD 患病率急剧增加, 社会经济负担日益严重^[2]。PD 的早期临床症状主要包括进行性运动障碍如静息性震颤、肌强直和运动迟缓, 而

随着病情不断恶化, 患者会出现非运动症状如睡眠障碍、焦虑、抑郁和认知能力下降等^[3]。有研究表明, PD 的致病因素包括遗传因素和线粒体功能障碍、氧化应激、环境影响和衰老等非遗传因素, 然而 PD 的病因仍不明确^[4]。

近年来, 外周免疫细胞浸润在 PD 发生发展中的作用相关研究越来越多。在 PD、AD 等神经退行性疾病中, 中枢神经系统受到损伤时, 通常会导致

收稿日期: 2024-09-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274135); 天津中医药大学大学生科技创新基金项目 (202310063036)

作者简介: 林维方 (2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药治疗神经炎症。E-mail: linweifang20010217@163.com

*通信作者: 王少峡, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药治疗神经炎症。E-mail: wangshaoxia1@163.com

血脑屏障（BBB）通透性增加，使得各类外周适应性和固有免疫细胞浸润中枢^[5]。然而，对浸润到脑内的外周免疫细胞如何影响 PD 发生发展的研究尚不清晰。本文综述了各种固有免疫细胞和适应性免疫细胞浸润在 PD 中的作用，为预防和治疗 PD 提供新的理论依据和策略。

1 免疫细胞表面趋化因子受体

在 PD 病理条件下，激活的小胶质细胞、星形

胶质细胞、微血管内皮细胞或神经元，可以产生多达十几种趋化因子，包括各类 C 趋化因子、CC 趋化因子、CXC 趋化因子和 CX3C 趋化因子等^[6-7]，而免疫细胞表面有很多趋化因子受体（表 1），在 PD 病理条件下，脑中各种细胞释放的趋化因子可以与外周免疫细胞表面的相应趋化因子受体相互作用，激活并诱导外周免疫细胞向中枢浸润，参与 PD 的病理生理过程。

表 1 免疫细胞表面趋化因子受体^[8]
Table 1 Chemokine receptors on immune cell surfaces^[8]

免疫细胞	趋化因子受体
中性粒细胞	CXCR1、CXCR2
单核细胞	CCR1、CCR2、CCR5
树突状细胞（DC）	CCR1、CCR6、CCR7
自然杀伤细胞（NK）	CX3CR1、CXCR1、CXCR3、CXCR4、XCR1
肥大细胞	CXCR1、CXCR2
调节性 T 细胞（Treg）	CCR4、CCR7、CCR10、CXCR3
辅助性 T 细胞 1 型（Th1）	CCR1、CCR5、CXCR3、CXCR6
Th2	CCR3、CCR4、CCR8、CXCR4
Th17	CCR4、CCR6、CXCR6
细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL/CD8 ⁺ T cell）	CCR5、CX3CR1、CXCR1、CXCR3、CXCR6
B 淋巴细胞	CXCR4、CXCR5

2 固有免疫细胞浸润在 PD 中的作用

固有免疫细胞包括单核细胞、粒细胞、DC 细胞、NK 细胞和肥大细胞等，是抵御细菌和病毒入侵的第一道防线，还参与适应性免疫应答^[9]。已有大量的研究表明，外周固有免疫细胞可以浸润至中枢神经系统，在 PD 中发挥重要作用^[5,10]。

2.1 中性粒细胞

中性粒细胞主要在骨髓中产生，在炎症环境中，具有吞噬、脱颗粒、中性粒细胞的炎症细胞死亡方式（NETosis）以及产生细胞因子等作用^[11]。

中性粒细胞的中枢浸润可加重神经炎症反应。在脂多糖（LPS）刺激的 PD 大鼠模型中，发现大鼠黑质致密部中性粒细胞的浸润程度远高于皮质区域，同时发现炎症水平与中性粒细胞浸润程度呈正相关，这表明不同程度的中性粒细胞浸润可能导致炎症严重程度及其相关神经毒性的区域差异^[12]。此外，研究还发现注射 LPS 后，内皮细胞和星形胶质细胞的损伤以及 BBB 通透性改变在黑质致密部（SNpc）中更为明显，这些结果共同表明，过度的中性粒细胞浸润，以及较低的星形胶质细胞密度、较

高的 BBB 通透性等环境因素，会导致 SNpc 中的神经炎症加剧和神经元死亡^[13]。还有研究人员在 LPS 刺激的大鼠中发现中性粒细胞在脑组织内的浸润和运动增加，而小胶质细胞表现出激活状态的形态学变化，表明中性粒细胞会与小胶质细胞相互作用^[14]。这些研究提示：抑制中性粒细胞的浸润或阻断其炎症功能可能成为预防以及治疗 PD 的有效方法。已有研究表明，抗中性粒细胞血清治疗可以防止兴奋性毒素注射大脑造成的 BBB 破坏、胶质细胞增生，保护纹状体神经元^[15]。

2.2 单核细胞（巨噬细胞）

单核细胞起源于造血干细胞分化成的髓系祖细胞，并被认为是巨噬细胞和 DC 细胞的前身，因此有些研究者将单核细胞和巨噬细胞统一称为单核巨噬类群^[16]。

PD 患者大脑中的 α -syn 可以诱导趋化因子的释放，其可以促进单核/巨噬细胞通过 BBB 向大脑迁移，浸润的单核细胞可以沿着一系列的炎症状态分化^[17]。且单核细胞的浸润被认为是导致 PD 患者大脑黑质中 DA 神经元丢失的一个重要因素^[18]。转

基因小鼠过表达人源 α -syn 基因强烈诱导外周单核细胞向黑质浸润,并且会激活浸润单核细胞表面的主要组织相容性复合体 II (MHC II),而 MHC II 是单核细胞促炎表型 M1 型标志物,这种表型的单核细胞能够释放促炎细胞因子和趋化因子;另一方面,在同一模型中敲除趋化因子受体 CCR2 基因可抑制外周单核细胞进入中枢,这一干预不仅减少了 MHC II 的表达,还减缓了表达酪氨酸羟化酶 (TH) 的神经元的退化,表明阻断外周单核细胞浸润在 PD 中具有神经保护作用^[19]。另有研究指出,在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的小鼠 PD 模型中,星形胶质细胞释放的趋化因子 CCL2 和 CCL7 显著增多,且其促进了外周单核细胞向黑质的浸润,这种浸润现象会引起 DA 和 TH 的退化和丧失。然而,当其 CCR2 基因被敲除后,尽管阻断了单核细胞的浸润,却并未影响 DA 神经元的丢失情况^[20]。提示在急性 MPTP 小鼠模型中,表达 CCR2 的单核细胞在黑质的有限浸润并不足以直接导致 DA 神经元的丢失,CCL2-CCR2 轴可能还会趋化其他免疫细胞,进而发挥神经毒性作用^[20]。

2.3 DC 细胞

DC 细胞是免疫系统的异质抗原呈递细胞,是体内激活 T 细胞和 B 细胞免疫的主要细胞,在启动先天免疫和适应性免疫应答中发挥重要作用。在健康的中枢神经系统中,DC 细胞存在于脉络膜丛和脑膜等血管丰富的腔室以及人类脑脊液中,而当中枢神经系统因感染、创伤、细胞死亡或自身免疫引起局部炎症或损伤时,DC 细胞在中枢神经系统的分布会发生改变,它们主要存在于大脑实质中,而关于中枢神经系统实质中的 DC 是否来自外周尚未达成共识^[21]。有研究表明,PD 患者血液中的 DC 细胞有所减少,且与其运动症状的严重程度呈负相关,原因可能是 DC 细胞被募集到疾病特异性病变部位,即中枢神经系统^[22]。

PD 中濒临坏死的 DA 神经元中释放的神经黑色素 (NM) 可激活小胶质细胞,产生活性氧、活性氮和促炎分子,从而导致更进一步的神经炎症和神经元死亡^[23]。而体外实验结果显示,活化后的 DC 细胞可以有效地吞噬 NM,表明 DC 细胞激活能够抑制神经炎症,发挥神经保护作用^[24]。另外,已被证明,在 AD 小鼠模型中, $A\beta$ 致敏的 DC 细胞已被用于减少 $A\beta$ 的积累以及减轻认知缺陷^[25]。与 AD 状态类似, α -syn 抗原致敏的 DC 细胞疫苗可有效产

生特异性 α -syn 抗体并改善 PD 运动功能障碍,而不会引起明显的全身炎症反应,表明该策略可能是一种极有应用前景的 PD 治疗方法^[26]。

2.4 NK 细胞

NK 细胞是由骨髓衍生的广泛分布的先天性淋巴样细胞,其中包含小鼠中 CD11b 和 CD27 表达或人类中 CD56 表达的不同群体^[27]。NK 细胞具有多种功能,其中最主要的是 NK 细胞对于恶性细胞的裂解能力,除此之外,还具有抗菌防御、形成免疫记忆、炎症消退以及细胞外蛋白的内吞作用等^[28]。

外周 NK 细胞受 CX3CL1 和 CCL2 (MCP-1) 等趋化因子诱导进入中枢神经系统,参与如自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 和肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 等疾病的脑内神经炎症过程,表明 NK 细胞浸润在加剧神经炎症中起重要作用^[29-30]。有报道指出,在 PD 患者脑内,浸润的 NK 细胞水平与疾病的严重程度呈现正相关关系^[31-32]。在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型的脑脊液中,也发现了 NK 细胞的显著浸润,并且在大脑黑质部位格外活跃^[33]。在构建的使用 α -syn 诱导的 PD 小鼠模型中,通过注射抗 NK1.1 单克隆抗体 (mAb) 实现了 NK 细胞的全身性耗竭,而 NK 细胞的体内耗损不仅加剧了小鼠的运动缺陷,还增加了磷酸化 α -syn 的沉积^[30]。已有证据表明,NK 细胞在 PD 的早期阶段被激活,而随着病情的加重, α -syn 沉积不断增加,NK 细胞便随之代偿增多,并通过其有效的内吞机制来清除聚集的突触核蛋白^[31,34]。

NK 细胞还可通过与 T 细胞的直接或间接相互作用,显著减轻神经炎症的进展。NK 细胞具有直接识别和杀死活化 T 细胞的能力,从而负向调节 T 细胞反应,有助于降低炎症水平^[35]。此外,NK 细胞还能通过穿孔素依赖机制或 II 型膜蛋白受体 (NKG2D) 和自然细胞毒性受体 (NKp46) 的相互作用,来介导活化的 $CD8^+$ T 细胞的凋亡^[36]。 $CD8^+$ T 细胞是炎症过程中的关键参与者,它们能够分泌多种炎症性细胞因子,从而加剧炎症反应^[37]。NK 细胞的这种作用有助于控制 $CD8^+$ T 细胞的活动,减轻炎症反应的程度。

NK 细胞还能通过与小胶质细胞的动态串扰来发挥神经保护作用。研究表明,在用髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (MOG) 肽对小鼠进行免疫处理后,发现 NK 细胞与小胶质细胞之间物理接近,并对小胶质细胞有细胞溶解活性,造成小胶质细胞数量减

少,但在穿孔素缺陷小鼠中发现这种关系被消除,穿孔素缺陷的 NK 细胞缺乏杀伤力,表明 NK 细胞可能会在中枢神经系统炎症期间通过穿孔素途径杀伤小胶质细胞^[38]。此外,研究还发现 NK 细胞凝集素样受体亚家族 C 成员 1 (NKG2A) 和小胶质细胞表面的自体 MHC I 类分子 Qa1 之间的相互作用参与调解 NK 细胞的杀伤活性, Qa1 的缺陷会促进 NK 细胞的杀伤活性,而 Qa1 的过表达则可以保护小胶质细胞免受 NK 细胞的攻击^[38]。神经炎症可激活小胶质细胞并导致其 Qa1 表达降低,进一步激活 NK 细胞介导的对过度活跃的小胶质细胞的细胞毒性^[39]。NK 细胞通过杀伤这些具有神经毒性的活化小胶质细胞,可以发挥神经保护作用,避免神经毒性的发生。

NK 细胞在 PD 的病程中扮演着重要角色,通过吞噬脑内病理状态下的突触核蛋白以及与其他脑内免疫细胞的复杂交互,展现出对 PD 治疗的潜在益处。鉴于 NK 细胞在 PD 病程中的这些影响,对其进行深入研究对于开发新的治疗策略具有重要意义。

2.5 肥大细胞

当大脑和中枢神经系统遭遇损伤时,肥大细胞迅速作为“前线卫士”介入神经炎症的调控过程。在神经炎症的复杂网络中,肥大细胞通过与小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元间的密切互动,以及其对 BBB 通透性和神经发生(包括神经元的增殖、分化和迁移)的深远影响,扮演着不容忽视的角色。这种参与可能会加剧神经退行性病变的进程,包括神经元死亡、突触功能障碍和兴奋性毒性,从而进一步损害神经系统的结构和功能^[40]。

有研究报道,在 PD 小鼠模型中,小胶质细胞和星形胶质细胞产生的 CCL2 可能会将肥大细胞招募到黑质,招募的肥大细胞以核因子- κ B (NF- κ B) 依赖的方式表达交联酶组织转谷氨酰胺酶 2 (TG2),随后释放包括组胺、白三烯和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在内的促炎细胞因子,加速神经元的死亡^[41]。最新研究显示, MPTP 诱导的 PD 小鼠大脑中发生一系列复杂的生物学机制,这种病变会导致神经胶质成熟因子 (GMF) 依赖性的肥大细胞激活,进而引发显著的氧化应激反应,并伴随钙蛋白酶 1 (CAPN1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、离子钙结合衔接蛋白 1 (IBA1) 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 等关键蛋白的表达增加。这一系列变化进

一步导致 DA 能神经元中的关键标志物,如酪氨酸羟化酶 (TH)、多巴胺转运体 (DAT) 和囊泡单胺转运体 2 (VMAT2) 的表达显著减少,最终引发运动行为缺陷^[38]。在进一步的研究中,发现肥大细胞特异性介质在此模型中能够触发星形胶质细胞和胶质细胞释放 CCL2 和基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 等细胞因子,介导神经损伤的加剧^[42-43]。总之,肥大细胞的激活及其引发的效应(如氧化应激)会通过星形胶质细胞的活化来加剧 DA 能神经元的退行性病变,从而进一步恶化 PD 小鼠的运动功能障碍。

3 适应性免疫细胞浸润在 PD 中的作用

适应性免疫细胞包括 T 细胞和 B 细胞, T 细胞根据其特殊的表面标记又可分为 2 个不同的亚群, CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞。T 细胞和 B 细胞在神经炎症的发生和发展中起着重要作用,它们可以通过释放炎症介质、浸润大脑和参与免疫反应来影响神经系统的炎症状态并参与神经退行性过程。

3.1 CD4⁺ T 细胞

CD4⁺ T 细胞会浸润中枢神经系统,并且会加深 PD 患者的神经变性。有研究发现 PD 患者大脑中 CD4⁺ T 细胞显著浸润,并且用 transwell 方法证实了 PD 患者中外周 CD4⁺ T 细胞的迁移潜力相较于健康受试者显著增强^[44]。在 CD4 缺陷的 α -syn 小鼠模型中,未出现由 α -syn 过表达所引发的 DA 能细胞损失,这一发现进一步证实了与 α -syn 病理相关的 CD4⁺ T 细胞浸润可能会损害中枢神经^[45]。

CD4⁺ T 细胞与小胶质细胞之间存在串扰,小胶质细胞可吞噬降解病理性 α -syn,并将通过 MHC II 激活 CD4⁺ T 细胞,参与调节神经炎症^[46]。大鼠脑内注射 α -syn 可诱导 SNpc 区域表达 MHC II 的活化小胶质细胞,以及 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的数量增加;特别值得注意的是,在 T 细胞缺失的裸鼠中,脑内注射 α -syn 后并未观察到小胶质细胞中 MHC II 表达的上调,并且此时 DA 神经元的丢失并不明显。这一发现暗示了浸润到脑内的 CD4⁺ T 细胞也影响着小胶质细胞,两者之间存在串扰^[47]。

然而,更为复杂的是, CD4⁺ T 细胞可进一步细分为不同的 T 辅助效应 (Th) 亚群: Tregs、Th1、Th2、Th9 以及 Th17 等细胞亚群^[48]。而不同亚型的 T 细胞在脑损伤中发挥着不同的作用。Th1 细胞通过分泌 γ 干扰素 (IFN- γ) 等促炎细胞因子促进炎症,间接加重脑损伤;而 Th17 细胞通过分泌白细胞介素-17 (IL-17) 来加重神经炎症^[49]。Th2 细胞通过分

泌 IL-4 等抗炎细胞因子, 提高胰岛素样生长因子水平来保护脑损伤, 从而增强小胶质细胞的神经保护作用, 而 Tregs 神经保护作用主要与分泌 IL-10 有关^[50]。不同的 Th 亚群对于整体的影响有待深入研究。

3.2 CD8⁺ T 细胞

浸润的 CD8⁺ T 细胞可以直接或间接杀伤靶细胞, 造成脑损伤。在早期 PD 患者黑质中发现 CD8⁺ T 细胞的浸润要先于 α -syn 的聚集, 而此时 CD4⁺ T 细胞没发现明显变化, 表明 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性攻击可能在 PD 中引发和传播神经元死亡和突触核蛋白聚积^[51]。此外, 在 α -syn 过表达的小鼠模型中, 观察到在靠近大脑黑质区域中 CD8⁺ T 细胞显著增加, 并且发现 DA 神经元的显著丢失^[52]。而在使用 CD8 β 抗体处理小鼠使其 CD8⁺ T 细胞耗竭后, 发现神经炎症下 TH 和多巴胺转运体 (DAT) 神经元的丢失显著减少, 说明 CD8⁺ T 细胞的浸润会加剧神经元变性^[53]。

激活的小胶质细胞在 CD8⁺ T 细胞的浸润中发挥重要作用。一方面, 小胶质细胞来源的 CCL2/CCL8 趋化因子在神经损伤小鼠模型中展现出对 CCR2 及 CCR5 受体阳性的 CD8⁺ T 细胞明显的趋化作用^[54]。另一方面, 小胶质细胞识别并结合病理性 α -syn, 通过表面表达的 MHC I 型分子呈递给 CD8⁺ T 细胞, 并激活后者, 触发 CD8⁺ T 产生穿孔素、颗粒酶等物质, 进而损伤神经元^[55]。

3.3 B 淋巴细胞

在适应性免疫中, B 淋巴细胞分化为浆细胞并产生抗体, 其还具有抗原呈递、调节 T 细胞和先天免疫细胞、产生细胞因子等多种功能^[56]。

目前, B 细胞浸润在 PD 病理生理过程中的作用研究尚不多见。在大脑微环境内, 特定的趋化因子, 如 CXCL12、CXCL13 和 CXCL10, 能够促使小鼠 B 细胞发生趋化作用。这一过程中, 趋化因子通过间接上调一系列黏附分子, 如 ICAM-1、 α 4 β 1 整合素 (VLA-4) 以及淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1, 即 CD11a/CD18), 来引导 B 细胞的定向迁移^[57]。VLA-4 缺失导致多发性硬化小鼠模型中 B 细胞在中枢神经系统募集减少, 然而在接受抗 VLA-4 抗体治疗的患者中未观察到类似的效果^[58]。

有研究发现, 浸润的 B 细胞可能发挥神经保护作用。最新的研究在 PD 患者的大脑中检测到了 α -突触核蛋白抗体以及这些抗体在 DA 能神经元周围的聚集现象。这一发现提示, 尽管 B 细胞可能不直接

存在于大脑中, 但外周的 B 细胞通过产生特定的抗体, 促进 α -syn 的清除, 从而发挥神经保护作用^[59]。此外, 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中, B 细胞缺乏或耗竭会导致更严重的病理和行为结果, 说明 B 细胞在 DA 能细胞损失中可能起早期保护作用^[60]。

有研究在 α -syn 过表达的转基因 PD 小鼠模型中测试了靶向病理 α -syn 表位的 DNA 疫苗的免疫原性和有效性, 发现同时靶向病理 α -syn 的 3 个 B 细胞表位的 PV-1950D 疫苗可以促进 B 细胞激活, 分泌针对 α -syn 的特异性抗体, 且产生的抗体有效地减少了不同大脑区域病理性 α -syn 的积累并且会激活 NK 细胞, 改善了 PD 小鼠的运动缺陷^[61]。提示开发针对 α -syn 的疫苗, 可能是防治 PD 的有效策略。

4 对治疗 PD 药物研发的启示

迄今为止, 药物通过影响免疫细胞浸润中枢神经系统来防治 PD 的研究还不多见。有研究报道, 川续断中的一种活性成分川续断皂苷乙, 可以明显抑制体内 LPS 导致的中枢炎症反应, 其治疗作用的机制归因于通过抑制血管内皮生长因子 A (VEGFA) / 血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) / 内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 信号传导减少 BBB 损伤和致病性 Th17 细胞向中枢神经系统的浸润^[62]。在 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 诱导的 PD 小鼠模型中, 钙化三醇可以促进神经保护性 Tregs 并抑制神经损伤效应 T 细胞的产生, 这个过程显著抑制了中脑中的 T 细胞浸润, 以及小胶质细胞活化及其 M1 极化, 并减少了促炎细胞因子的释放^[63]。此外, 在同一模型中应用 PC61 单克隆抗体耗竭 Tregs, 发现在 Tregs 耗竭后, 钙化三醇在 PD 模型中的抗炎作用减弱, 证明钙化三醇在 PD 的抗炎和神经保护作用与其促进 Tregs 浸润中枢的潜力有关^[63]。

目前临床上对于影响中枢神经系统中浸润的免疫细胞的药物研究还未见报道, 但一些药物可以影响外周免疫细胞或趋化因子含量。普拉克索作为一种高效的 DA 能受体激动剂, 在 PD 的治疗中展现出显著疗效, 能够显著提升外周血中 Tregs 的水平, 诱导活化 Tregs 释放 IL-10^[64]。左旋多巴则可以增加 PD 患者血清中趋化因子 RANTES (CCL5) 的含量^[65]。

5 结语与展望

外周免疫细胞的浸润与 PD 的发生发展密切相关。在固有免疫细胞中, 中性粒细胞、单核细胞以

及肥大细胞的浸润促进了神经炎症反应和神经元损伤;另一方面,NK 细胞和 DC 细胞可表现出神经保护作用。而在适应性免疫细胞中,Th1、Th17 和 CD8⁺ T 细胞会通过释放促炎因子或直接杀伤神经元来加重神经炎症;而 Th2、Tregs 以及 B 细胞会释放抗炎因子或抗体缓解 PD。提示基于免疫细胞浸润进行药物研究开发是一个有潜力的策略方向。开发新的药物,抑制“坏的”免疫细胞浸润中枢并抑制其与神经胶质细胞和神经元的相互作用,或促进“好的”免疫细胞浸润,都值得进一步探索。

关于外周免疫细胞在 PD 中浸润的作用,目前仍存在诸多争议。例如,B 细胞和 DC 细胞在 PD 患者大脑中的浸润情况以及这种浸润是否直接影响了 PD 的疾病进程尚未有确凿的证据。关于 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞浸润大脑的先后顺序,现有研究之间存在明显的分歧,而 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的浸润顺序对于理解它们在 PD 中的免疫调节作用至关重要,需要更多研究来加以探索和阐明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner C M, et al. Parkinson disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17013.
- [2] Simon D K, Tanner C M, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology [J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(1): 1-12.
- [3] Weintraub D, Aarsland D, Biundo R, et al. Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease [J]. *BMJ*, 2022, 379: e068718.
- [4] Chen H L, Ritz B. The search for environmental causes of Parkinson's disease: Moving forward [J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(s1): S9-S17.
- [5] Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2): 136-144.
- [6] Liu J Q, Chu S F, Zhou X, et al. Role of chemokines in Parkinson's disease [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 152: 11-18.
- [7] Luster A D. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7): 436-445.
- [8] Griffith J W, Sokol C L, Luster A D. Chemokines and chemokine receptors: Positioning cells for host defense and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 659-702.
- [9] Orsini E M, Perelas A, Southern B D, et al. Stretching the function of innate immune cells [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767319.
- [10] Liu F X, Cheng X, Zhong S S, et al. Communications between peripheral and the brain-resident immune system in neuronal regeneration after stroke [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1931.
- [11] Lawrence S M, Corriden R, Nizet V. How neutrophils meet their end [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(6): 531-544.
- [12] Becchi S, Buson A, Balleine B W. Inhibition of vascular adhesion protein 1 protects dopamine neurons from the effects of acute inflammation and restores habit learning in the striatum [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 233.
- [13] Ji K A, Eu M Y, Kang S H, et al. Differential neutrophil infiltration contributes to regional differences in brain inflammation in the substantia nigra pars Compacta and cortex [J]. *Glia*, 2008, 56(10): 1039-1047.
- [14] Kim Y R, Kim Y M, Lee J, et al. Neutrophils return to bloodstream through the brain blood vessel after crosstalk with microglia during LPS-induced neuroinflammation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 613733.
- [15] Moxon-Emre I, Schlichter L C. Neutrophil depletion reduces blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(3): 218-235.
- [16] Guillemins M, Mildner A, Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes [J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 595-613.
- [17] Strader S, West A B. The interplay between monocytes, α -synuclein and LRRK2 in Parkinson's disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(2): 747-758.
- [18] Gopinath A, Mackie P, Hashimi B, et al. DAT and TH expression marks human Parkinson's disease in peripheral immune cells [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 72.
- [19] Harms A S, Thome A D, Yan Z Q, et al. Peripheral monocyte entry is required for alpha-Synuclein induced inflammation and Neurodegeneration in a model of Parkinson disease [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 179-187.
- [20] Parillaud V R, Lornet G, Monnet Y, et al. Analysis of monocyte infiltration in MPTP mice reveals that microglial CX3CR1 protects against neurotoxic over-induction of monocyte-attracting CCL2 by astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 60.
- [21] Tsybalyuk O, Gerzanich V, Simard J M, et al. Traumatic brain injury alters dendritic cell differentiation and distribution in lymphoid and non-lymphoid organs [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 238.
- [22] Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, et al. Blood dendritic cell frequency declines in idiopathic Parkinson's disease and is associated with motor symptom severity [J]. *PLoS*

- One, 2013, 8(6): e65352.
- [23] Zucca F A, Capucciati A, Bellei C, et al. Neuromelanins in brain aging and Parkinson's disease: Synthesis, structure, neuroinflammatory, and neurodegenerative role [J]. *IUBMB Life*, 2023, 75(1): 55-65.
- [24] Oberländer U, Pletinckx K, Döhler A, et al. Neuromelanin is an immune stimulator for dendritic cells in vitro [J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 116.
- [25] Song G, Yang H Q, Shen N, et al. An immunomodulatory therapeutic vaccine targeting oligomeric amyloid- β [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4): 1639-1653.
- [26] Sabahi M, Joshaghanian A, Dolatshahi M, et al. Modification of glial cell activation through dendritic cell vaccination: Promises for treatment of neurodegenerative diseases [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(7): 1410-1424.
- [27] Crinier A, Narni-Mancinelli E, Ugolini S, et al. SnapShot: Natural killer cells [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1280-1280.e1.
- [28] Erick T K, Brossay L. Phenotype and functions of conventional and non-conventional NK cells [J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 38: 67-74.
- [29] Garofalo S, Coccoza G, Porzia A, et al. Natural killer cells modulate motor neuron-immune cell cross talk in models of Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1773.
- [30] Hertwig L, Hamann I, Romero-Suarez S, et al. CX3CR1-dependent recruitment of mature NK cells into the central nervous system contributes to control autoimmune neuroinflammation [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(8): 1984-1996.
- [31] Earls R H, Menees K B, Chung J, et al. NK cells clear α -synuclein and the depletion of NK cells exacerbates synuclein pathology in a mouse model of α -synucleinopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(3): 1762-1771.
- [32] Green H, Zhang X Q, Tiklova K, et al. Alterations of p11 in brain tissue and peripheral blood leukocytes in Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(10): 2735-2740.
- [33] Guan Q, Liu W, Mu K T, et al. Single-cell RNA sequencing of CSF reveals neuroprotective RAC1⁺ NK cells in Parkinson's disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 992505.
- [34] Holbrook J, Patel B, Camacho M, et al. Natural killer cells have an activated profile in early Parkinson's disease [J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 382: 578154.
- [35] Crouse J, Xu H C, Lang P A, et al. NK cells regulating T cell responses: Mechanisms and outcome [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(1): 49-58.
- [36] Kyrysyuk O, Wucherpfennig K W. Designing cancer immunotherapies that engage T cells and NK cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 17-38.
- [37] Su W, Saravia J, Risch I, et al. CXCR6 orchestrates brain CD8⁺ T cell residency and limits mouse Alzheimer's disease pathology [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(10): 1735-1747.
- [38] Hao J W, Liu R L, Piao W H, et al. Central nervous system (CNS)-resident natural killer cells suppress Th17 responses and CNS autoimmune pathology [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9): 1907-1921.
- [39] MacLachlan B J, Sullivan L C, Brooks A G, et al. Structure of the murine CD94-NKG2A receptor in complex with Qa-1b presenting an MHC-I leader peptide [J]. *FEBS J*, 2024, 291(7): 1530-1544.
- [40] Hendriksen E, van Bergeijk D, Oosting R S, et al. Mast cells in neuroinflammation and brain disorders [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 79: 119-133.
- [41] Hong G U, Cho J W, Kim S Y, et al. Inflammatory mediators resulting from transglutaminase 2 expressed in mast cells contribute to the development of Parkinson's disease in a mouse model [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 358: 10-22.
- [42] Kempuraj D, Thangavel R, Fattal R, et al. Mast cells release chemokine CCL2 in response to parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-pyridinium (MPP⁺) [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 1042-1049.
- [43] Selvakumar G P, Ahmed M E, Thangavel R, et al. A role for Glia maturation factor dependent activation of mast cells and microglia in MPTP induced dopamine loss and behavioural deficits in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 429-443.
- [44] Mamula D, Khosousi S, He Y C, et al. Impaired migratory phenotype of CD4⁺ T cells in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 171.
- [45] Williams G P, Schonhoff A M, Jurkuvenaite A, et al. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2021, 144(7): 2047-2059.
- [46] Xu Y X, Li Y J, Wang C Q, et al. The reciprocal interactions between microglia and T cells in Parkinson's disease: A double-edged sword [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 33.
- [47] Subbarayan M S, Hudson C, Moss L D, et al. T cell infiltration and upregulation of MHCII in microglia leads to accelerated neuronal loss in an α -synuclein rat model of Parkinson's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 242.
- [48] Sun L N, Su Y H, Jiao A J, et al. T cells in health and

- disease [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 235.
- [49] Shi Y J, Wei B, Li L J, et al. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 932152.
- [50] Corsi-Zuelli F, Deakin B. Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 125: 637-653.
- [51] Galiano-Landeira J, Torra A, Vila M, et al. CD8 T cell nigral infiltration precedes synucleinopathy in early stages of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2020, 143(12): 3717-3733.
- [52] Williams G P, Marmion D J, Schonhoff A M, et al. T cell infiltration in both human multiple system atrophy and a novel mouse model of the disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(5): 855-874.
- [53] Houser M C, Michael Caudle W, Chang J J, et al. Experimental colitis promotes sustained, sex-dependent, T-cell-associated neuroinflammation and parkinsonian neuropathology [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 139.
- [54] Shi Z S, Yu P, Lin W J, et al. Microglia drive transient insult-induced brain injury by chemotactic recruitment of CD8⁺ T lymphocytes [J]. *Neuron*, 2023, 111(5): 696-710.e9.
- [55] Goddery E N, Fain C E, Lipovsky C G, et al. Microglia and perivascular macrophages act as antigen presenting cells to promote CD8 T cell infiltration of the brain [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 726421.
- [56] Raza I G A, Clarke A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681105.
- [57] Lehmann-Horn K, Sagan S A, Winger R C, et al. CNS accumulation of regulatory B cells is VLA-4-dependent [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(2): e212.
- [58] Lehmann-Horn K, Sagan S A, Bernard C C A, et al. B-cell very late antigen-4 deficiency reduces leukocyte recruitment and susceptibility to central nervous system autoimmunity [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(5): 902-908.
- [59] Aspden J W, Murphy M A, Kashlan R D, et al. Intruders or protectors - the multifaceted role of B cells in CNS disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 17: 1329823.
- [60] Scott K M, Chong Y T, Park S, et al. B lymphocyte responses in Parkinson's disease and their possible significance in disease progression [J]. *Brain Commun*, 2023, 5(2): fcad060.
- [61] Zagorski K, Chailyan G, Hovakimyan A, et al. Immunogenicity of MultiTEP-platform-based recombinant protein vaccine, PV-1950R, targeting three B-cell antigenic determinants of pathological α -synuclein [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6080.
- [62] Peng S, Sun T L, Yang D M, et al. Dipsacoside B ameliorates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy by reducing Th17 cell infiltration and neuroinflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 227: 116428.
- [63] Xie Y Z, Chen L, Chen J C, et al. Calcitriol restrains microglial M1 polarization and alleviates dopaminergic degeneration in hemiparkinsonian mice by boosting regulatory T-cell expansion [J]. *Brain Behav*, 2024, 14(2): e3373.
- [64] Guevara-Salinas A, Netzahualcoyotzi C, Álvarez-Luquín D D, et al. Treating activated regulatory T cells with pramipexole protects human dopaminergic neurons from 6-OHDA-induced degeneration [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(8): e14883.
- [65] Gangemi S, Basile G, Merendino R A, et al. Effect of levodopa on interleukin-15 and RANTES circulating levels in patients affected by Parkinson's disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2003, 12(4): 251-253.

[责任编辑 刘东博]