

综述

外周炎症促发帕金森病的神经机制研究进展

刘泳廷¹, 孙铭浩¹, 蔡春伟¹, 任超^{2,*}, 牛海晨^{3,*}¹徐州医科大学临床医学系, 徐州 221004; ²青岛大学附属烟台毓璜顶医院神经内科, 烟台 264000; ³徐州医科大学遗传教研室, 徐州 221004

摘要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是发病率排名第二位的中枢神经系统退行性疾病, 其病理特点是黑质致密部多巴胺能神经元丢失。对PD患者的尸检分析和实验动物研究显示小胶质细胞激活和炎症因子水平的升高是PD脑组织的共同特征。同时研究显示PD患者病变脑区及毗邻区域检测到来自周围的免疫细胞的浸润和积聚。本文对外周炎症跨血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)、错误折叠的 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)引发小胶质细胞激活和PD脑内炎症等方面进行总结, 为延缓PD发病提供潜在治疗措施。

关键词: 帕金森病; 外周炎症; α -突触核蛋白; 血脑屏障; 小胶质细胞

中图分类号: R338

Research progress on neural mechanism of peripheral inflammation in Parkinson's disease

LIU Yong-Ting¹, SUN Ming-Hao¹, CAI Chun-Wei¹, REN Chao^{2,*}, NIU Hai-Chen^{3,*}¹Department of Clinical Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ²Department of Neurology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264000, China; ³Department of Genetics, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, characterized by loss of dopaminergic (DA) neurons in the dense part of the substantia nigra (SNpc). Postmortem analysis of PD patients and experimental animal studies found that microglial cell activation and increased levels of pro-inflammatory factors were common features of PD brain tissue. At the same time, the invasion and accumulation of peripheric immune cells were detected in the brain of PD patients. In this paper, peripheral inflammation across the blood-brain barrier (BBB), the misfolded α -synuclein (α -syn)-induced microglial cell activation and intracerebral inflammation in PD are summarized, providing potential therapeutic measures for delaying the onset of PD.

Key words: Parkinson's disease; peripheral inflammation; α -synuclein; blood-brain barrier; microglial cell

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的神经退行性疾病之一, 该病的主要病理特征是黑质纹状体系统多巴胺能神经元程序性死亡和以全脑水平

多脑区 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 为主要成分的路易小体的形成^[1]。当黑质致密部多巴胺能神经元的数量减少约 50%, 并且纹状体中的多巴胺浓

Received 2019-02-23 Accepted 2019-05-20

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81471330), the National Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of China (No. 201810313015), Top-notch Academic Programs Project of Jiangsu Higher Education Institutions (No. PPZY2015B161) and National Demonstration Center for Experimental Basic Medical Science Education (Xuzhou Medical University), China (No. 201810313014Z).

*Corresponding authors. NIU Hai-Chen: Tel: +86-516-83262441; E-mail: nhcnhc@163.com. REN Chao: Tel: +86-535-6691999; E-mail: renchaotg@126.com

度降低至 80% 时，患者出现相应的临床运动系统紊乱症状，如静止性震颤，肌肉僵直，运动迟缓，慌张步态等，同时也表现出非运动症状，如嗅觉异常、植物神经功能紊乱、抑郁和胃肠功能障碍等^[2]。

脑内炎症是一种内在的宿主防御机制，用来保护和恢复大脑的正常结构和功能，防止感染和损伤。在神经退行性疾病中，脑内炎症最初的作用是清除感染、控制疾病进展，然而脑内炎症作用是一把双刃剑，一方面，神经炎症诱导和/或加重中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的神经退行性变^[3]，而另一方面，炎症有利于受损神经元的恢复，如最近的一项研究表明神经炎症在一定程度上促进再生^[4]。同时慢性炎症诱导细胞毒性作用，可以发挥加重神经退行性疾病如 PD 症状的作用。相关数据显示，在尸检 PD 患者脑组织中发现有不同程度的炎症因子升高和小胶质细胞的激活^[5]，而探索炎症的激活途径，有望为终止疾病发展提供契机。最近研究证据表明，由免疫细胞（外周和中枢）和胶质细胞介导的神经炎症在 PD 的发生、发展过程中发挥着重要作用，例如外周炎症通过多种机制增加脑内炎症反应^[6]。该结果与非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、他汀类等药物虽然对神经退行性疾病无效，但能起到一定缓解作用的临床报道相一致^[7]。NSAIDs 不能有效地跨越血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB)，也不能达到克服和逆转神经炎症所必需的治疗水平。研究显示， α -syn 错误折叠是 PD 中重要的致病因素^[1]，我们从外周炎症跨 BBB 引发 PD 脑内炎症细胞激活，错误折叠 α -syn 蛋白诱导脑内炎症及脑内小胶质细胞激活对 PD 病变的影响等方面进一步理解外周炎症参与调节脑内错误折叠 α -syn 引起的神经炎症进而引起 PD 病变的神经机制。

1 外周炎症跨BBB引发PD脑内炎症细胞激活的机制

1.1 BBB的概述

在哺乳动物体内，生物屏障将循环血液与组织间液分隔开来，比如 BBB、血气屏障、血尿屏障等^[8]。BBB 作为唯一存在于 CNS 中的物理屏障，由脑毛细血管内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞终足和嵌入其中的周细胞组成，在物质转运、调节新陈代谢和协调周围器官功能等方面有关键性作用^[9,10]。

最近研究显示，BBB 不是一个孤立的结构，而是神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 的组成部分，它与周围神经元、神经胶质细胞和其他非细胞因子有着密切关系^[11]，这种结构进一步证实了神经退行性疾病与脑血管疾病具有相关关系。

BBB 被认为是最具有选择性的生物屏障，主要是因为其内皮细胞存在特殊性^[12-14]：(1) 转运体和受体蛋白具有高度特异性，限制跨细胞途径运输；(2) 高密度的紧密连接 (tight junctions, TJs) 和黏附连接 (adherens junctions, AJs) 形成物理屏障，限制细胞旁途径运输；(3) 囊泡介导的胞移作用效率低下，且无窗孔，限制了大分子物质的运输。因此，在生理情况下，BBB 对外周系统的免疫细胞和细胞因子的通透性极低。

1.2 影响外周炎症细胞和炎症因子跨BBB的相关信号通路

BBB 的 TJs 主要由三部分组成：跨膜蛋白、胞质黏附蛋白和细胞骨架。同时 occludins、claudins 和连接黏附分子 (junction adherence molecule, JAM) 共同参与 TJs 跨膜结构的组成。闭锁小带蛋白 (zonula occludens, ZO) 特别是 ZO-1 作为胞质附着蛋白，在连接跨膜蛋白与细胞骨架之间起重要作用^[8]。因此，多数影响 BBB 通透性的信号分子都作用在 TJs 上。 β -catenin 是一种细胞间黏附连接蛋白，也可作为转录共调节分子。脑内皮细胞中的 Wnt/ β -catenin 信号通路可以促进 claudin-3 的表达^[15]。除此之外，在动物实验中， β -catenin 的损伤会特异性干扰 CNS 的血管生成，包括血管数量的减少和血管畸形的形成，从而诱发严重的中枢神经炎症和出血；自发性非外伤性脑出血病人内皮细胞中 β -catenin 表达也出现下调^[16]。在多发性硬化症中，Wnt/ β -catenin 信号通路的激活减少了免疫细胞的浸润^[17]，这一点似乎与 Hedgehog-Gli 通路有协同作用，共同起到内源性抗炎效果^[18]。

1.3 炎症细胞和炎症因子跨BBB的方式

炎症细胞通过表面特异性黏附分子，如细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 和 E-选择素-1 等，最终导致 TJs 的放松，使得炎症细胞可以在大脑内皮细胞间迁移^[19,20]。穿过内皮细胞层后，这些免疫细胞与周细胞接触，抑制周细胞中的 RhoA/ROCK 信号通路，导致周细胞的细胞骨架放松和基底膜重塑。除此之外，炎症细胞还可以经软脑膜血管进入蛛网膜下腔^[21]或者经脉络膜丛进入脑脊液^[22]。

除炎症细胞增殖和浸润外, 炎症因子的大量释放也是炎症反应的特征之一。BBB 的内皮细胞表面也有肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体和白细胞介素 (interleukin, IL) 受体的表达, 受体介导的转胞吞作用是目前普遍认可的大多数炎症因子的转运方式, 并且这一方式是可饱和的。除了 IL-2^[23], 目前深入研究的 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 均涉及可饱和和转运机制^[24], 干扰素 α (interferon α , INF α) 和载脂蛋白 A1^[25] 也不例外。炎症因子如 TNF- α 和 IL-1 也协同促进外周炎症细胞的趋化和黏附, 这一过程是通过增加 BBB 的内皮细胞趋化因子配体 (chemokine ligands, CCL) 包括 CCL1、CCL3、CCL4 和 CCL5 的表达而实现的^[26]。另外, 最近的一项研究证明, 利用 IL-1 β 诱导体外 BBB 炎症模型发现, IL-1 β 可以使紧密连接蛋白 claudin-5 的位点改变从而使 TJs 松散, 协助外周免疫细胞穿过 BBB 进入脑组织^[27]。

除此之外, 大脑中也存在缺乏 BBB 的区域, 如终板血管器 (organum vasculosum of lamina terminalis)、穹隆下器 (subfornical organ)、正中隆起 (median eminence) 等^[28]。这些特殊区域与脑室系统相连, 有着丰富的血管网但缺少 TJs, 为炎症细胞和炎症因子入脑提供了另一条途径。

1.4 外周炎症细胞和炎症因子对脑内炎症的作用

相关数据显示, 在 PD 患者的外周血、脑脊液以及患者死后的脑组织中均有不同程度的多种类型的 T 淋巴细胞和炎症因子的升高, CD4⁺ T 淋巴细胞在 PD 发病中起着重要作用, 而 CD8⁺ T 淋巴细胞的作用可以忽略不计^[5]。最近有理论提出, 脑组织中浸润的 CD4⁺ T 淋巴细胞表达多巴胺受体, 可能与多巴胺能神经元变性有关^[29]。Ilani 等人研究显示, 激活多巴胺受体 3 可以明显减少 IL-4 和 IL-10 合成, 同时增加 INF- γ 的合成, 有利于小胶质细胞向 M1 极化, 促进脑内炎症的发生和神经元的死亡^[30]。辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分泌 IL-17, 可以直接促进诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC) PD 模型中神经元的死亡^[31], 而这一作用又可以被调节性 T 细胞 (Treg) 减弱^[32]。C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 作为一种高度敏感的急性期蛋白, 在 PD 患者外周血中也有所升高^[33, 34], 且与 PD 运动症状和非运动症状均相关^[35]。CRP 与脑内皮细胞膜上 IgG Fc 段受体 II (receptor II for the Fc fragment of IgG, FC γ R2) 结合, 诱导内皮型一氧化氮合酶的生成, 这可能是引起 PD 运动症

状的因素之一^[36]。

本课题组近期研究 (待发表) 显示, 环境因素通过嗅觉诱导炎症能够激活脑内小胶质细胞, 释放大量炎症因子, 其中 IL-1 β 与其受体结合后特异性地诱导 α -syn 蛋白过表达, 聚集化形成致病因子, 该致病因子以朊病毒的方式跨细胞传递至黑质纹状体区域, 诱导多巴胺能神经元坏死, 行为上表现为 PD 的运动症状。该研究进一步证明外周炎症与脑内免疫系统“对话” (“talk”) 可以诱导 CNS 的病变。

2 错误折叠 α -syn 蛋白诱导脑内炎症

近些年, 关于 PD 发病机制的研究中, 研究热点集中在 α -syn。 α -syn 是位于 4q21-22 的 *SNCA* 基因编码的蛋白质, 遗传学证据提示携带 *SNCA* 基因突变和扩增的个体, 会增加患 PD 的风险以及造成家族性 PD 的发生^[37]。目前研究已经发现 *SNCA* 基因上 E46K、A30P、A53T、H50Q 和 G51D 共五个基因突变位点^[38]。

2.1 脑内 α -syn 对神经元的双向效应

脑内 α -syn 为突触前膜蛋白, 通常表现为 α -螺旋构象。然而在某些情况下, 它可以发生构象转变, 转变为 β -折叠结构, 聚合形成有毒的寡聚体和淀粉样斑块^[39]。神经元细胞通过钙依赖方式主动分泌错误折叠和聚集的 α -syn, 有助于病变 α -syn 在不同神经元之间的传递, 致使病变区域的扩大^[40, 41], 且研究显示神经元分泌的 α -syn 很容易进入到脑脊液、血液甚至唾液中^[42]。

脑内生理水平的 α -syn 起到细胞保护作用, 协助神经元抵御不同的损伤因素, 如缺氧、谷氨酸的神经毒性、过氧化氢引发的氧化应激反应等^[43]; 而在高浓度或过度表达时, 则表现为细胞毒性作用, 诱发炎症反应^[38]。野生型 α -syn 能够显著地减弱细胞凋亡诱导剂神经酰胺 C2 对胞内 Caspase 的激活, 这可能与 α -syn 的分子伴侣样作用有关。总的来说, α -syn 从可溶性的单体, 以类似于朊病毒繁殖方式, 转变为不可溶性的寡聚体是 PD 发病机制中的一个重要环节^[44, 45]。

2.2 外周异常 α -syn 进入脑内诱发炎症反应

大量研究证实, 异常 α -syn 不仅存在于大脑中, 还存在于胃肠道神经系统中。“肠道菌群 - 肠 - 脑”轴的存在以及部分 PD 患者出现胃肠功能紊乱, 提示胃肠道或许是沟通外周与中枢神经系统的门户^[46]。早些年 Braak 等提出的经典假说认为: α -syn 位于

胃肠神经系统黏膜下丛，其通过从迷走神经的背核发出的迷走神经节前纤维逆行传播到 CNS，导致炎症病变^[47]。而随后的一些尸检发现 α -syn 在自主神经纤维中大量沉积，也为这一假说提供了有力证据^[5]。近些年的研究显示肠道中的迷走神经信号可以通过乙酰胆碱烟碱型 $\alpha 7$ 受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ -nAChR) 发挥调节外周 α -syn 进入 CNS 的作用，同时迷走神经切除术患者患 PD 的风险降低^[48]，使神经传递这一方式得以证实。

另一方面，PD 病变中是否存在血源性传播的可能性？最近，有研究证明 α -syn 在 BBB 可能存在双向传输^[49]。在全血中，大约 98% 的 α -syn 来源于红细胞^[50, 51]。有趣的是，血液中游离的 α -syn 跨过 BBB 这一过程并不是通过膜转运蛋白，而是通过低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (lipoprotein receptor-associated protein-1, LRP-1)^[49]。Sampson 等人的实验发现肠道微生物群的代谢产物之一短链脂肪酸可以促进 α -syn 聚集进而激活小胶质细胞^[52]，进一步证明 LRP-1 存在的合理性。除此之外，红细胞还能产生富含 α -syn 的胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)，在外周血注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 引起的炎症条件下，EVs 可能通过吸附介导的胞吞作用跨过 BBB^[53]。

3 小胶质细胞激活引发 PD 脑内炎症

CNS 中存在四种神经胶质细胞，其中小胶质细胞约占 10%~15%，相当于锚定在大脑和脊髓中的巨噬细胞^[54]，长期以来人们一直认为它与神经退行性疾病的病理过程有关。小胶质细胞在 CNS 中分布不均，以中脑黑质部密度最高，参与清除凋亡细胞和碎片，调节突触传递和血管生成等过程^[53]，这为小胶质细胞激活参与 PD 的发病机制提供了基础。

3.1 小胶质细胞的分型

现在普遍认为小胶质细胞分为 M1 促炎型和 M2 抗炎型^[55]。暴露于 LPS 环境的小胶质细胞获得 M1 样表型，其特征在于变形虫样形态，促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 以及一些标记分子如环氧合酶-2 和 Caspase-11 等高表达^[56]，诱发中枢神经炎症，造成神经元损伤和凋亡，这一过程涉及 ERK1/2 和 MAPK 信号通路^[57]；然而，在含有炎性因子如 IL-4 和 IL-10 的环境中，小胶质细胞获得 M2 样表型，细胞形态小，有分支状突起，并表达特异性标记分

子如 CD206 和精氨酸酶-1 (Arg1)，通过抑制 NO 合成，分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞外基质蛋白 (extracellular matrix proteins, ECMP) 等促进炎症因子的清除和损伤的恢复^[56, 58]。因此，小胶质细胞是一把双刃剑，抑制 M1、增加 M2 为治疗 PD 提供了可行的解决方案。Li 等人发现桦木酸不仅可以促进 LPS 注射的 BV-2 小胶质细胞系向 M2 型分化，同时与对照组相比，腹腔注射 LPS 小鼠的大脑皮质中 M2 型小胶质细胞显著增加^[59]。Yi 等人也发现小胶质细胞质中的 Foxp3 可能通过 CD200-CD200R 介导的信号通路促进小胶质细胞的 M2 抗炎型极化并具有神经保护作用^[57]。

3.2 α -syn 寡聚体激活小胶质细胞及相关机制

外周系统中的 α -syn 可能通过神经纤维传递、受体介导的胞吞或吸附介导的胞吞等机制由外周到达中枢。一方面，小胶质细胞作为 CNS 的免疫细胞能清除吞噬 α -syn^[60]。研究证明，抑制富含亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 和前列腺素 E2 受体亚型 2 (prostaglandin E2 receptor subtype-2, EP2) 的表达可以有效地增强小胶质细胞对 α -syn 的清除作用^[61, 62]。同时，下调 LRRK2 还可以减少 α -syn 的异常聚集^[63] 和小胶质细胞的募集^[64]，从而起到抗炎和神经保护作用。另一方面，胞外异常聚集的 α -syn 可以作为一种病原体相关模式分子，强有力地激活小胶质细胞，导致 NADPH 氧化酶活化，增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量，从而产生神经毒性作用^[65]。然而，有研究显示，小胶质细胞还会产生一种抗氧化反应来保护细胞免受氧化应激毒性，这一过程由 Nfr2 介导^[66]。被 α -syn 激活的小胶质细胞还可以合成基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)，通过自分泌或旁分泌方式，作用于蛋白酶激活受体来激活小胶质细胞，产生自我激活作用^[67]。激活的 P38 和 ERK MAPKs 也被观察到在活化的小胶质细胞内被招募，MAPK 抑制剂可以降低小胶质细胞的反应性，因此被认为是 α -syn 激活小胶质细胞的另一重要通路^[68]。激活的小胶质细胞不仅对神经元有毒性作用，其效应产物如 ROS、MMPs 等还可作用于内皮细胞来增加 BBB 的通透性。针对小胶质细胞对 α -syn 的两种不同反应的解释众说纷纭，目前普遍接受的是与 α -syn 的类型有关，即 α -syn 寡聚体更容易激活小胶质细胞产生炎症。

3.3 Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)介导小胶质细胞激活引发的脑内炎症

TLRs 广泛分布于 CNS, 在神经元、胶质细胞和内皮细胞上均表达, 但在小胶质细胞中表达最活跃^[69], 可识别进入脑内的外周炎症介质如 LPS^[70]。除了 TLR3 外, 几乎所有的 TLRs 都涉及 MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) 通路^[71], 经过一系列复杂的过程, 最终导致 NF- κ B 的激活和 IL-1 β 、TNF- α 、IL-12 等细胞因子的释放^[72]。大量研究表明 TLR2 和 TLR4 与神经退行性疾病如 PD 和阿尔茨海默病最相关^[73, 74]。有研究显示, PD 小鼠脑组织中 TLR4 的表达上调, 而 TLR4 的缺失导致 PD 小鼠模型中小胶质细胞激活和神经变性的敏感性降低^[73]。另有研究显示, 噻奈普汀 (Tianeptine) 可以通过 NF- κ B 途径抑制 LPS 诱导的 M1 型小胶质细胞中 TLR4 的表达, 并且已经作为 PD 患者抑郁症状的缓解药物之一^[67]。

4 结语和展望

任何 CNS 损伤后神经组织的再生都是有限的, 为了对神经退行性疾病实现有效的治疗方案, 有必要探索新的方法来减缓神经元的衰老过程, 用新的神经元替换坏死的神经元, 并通过自我恢复/再生机制修复部分受损的神经元, 我们目前对外周免疫和炎症成分与神经炎症机制相互作用的认识仍然有限。目前大多数研究神经退行性疾病的实验室主要研究的是脑机制, 而非与周围免疫和炎症机制的双向沟通。未来的研究应该探索成年神经元增殖、生长和选择性建立神经连接, 利用患者特异性 iPSC, 产生各种类型的神经元, 可能是用于治疗神经退行性疾病的一种潜在方法。外周炎症细胞、炎症因子以及 α -syn 能够激活小胶质细胞, 使其表达多种效应因子, 作用于神经元、脑内皮细胞和邻近小胶质细胞进而诱发脑内炎症, 这一过程涉及多种跨膜方式和信号通路 (图 1)。近些年针对上述机制采取了不少措施, 如针对 α -syn 本身的单克隆抗体、干扰 α -syn 异常折叠和聚集、抑制 M1 同时促进 M2 型小胶质细胞的分化和 TLR 的拮抗剂等。炎症介质和肥大细胞等多种免疫/炎症细胞参与神经退行性疾病的发病过程^[75]。更好地了解大脑与周围免疫和炎症相互交织的通路, 对于有效地治疗大脑修复和再生至关重要。

虽然神经炎症介导的神经退行性变的机制尚不

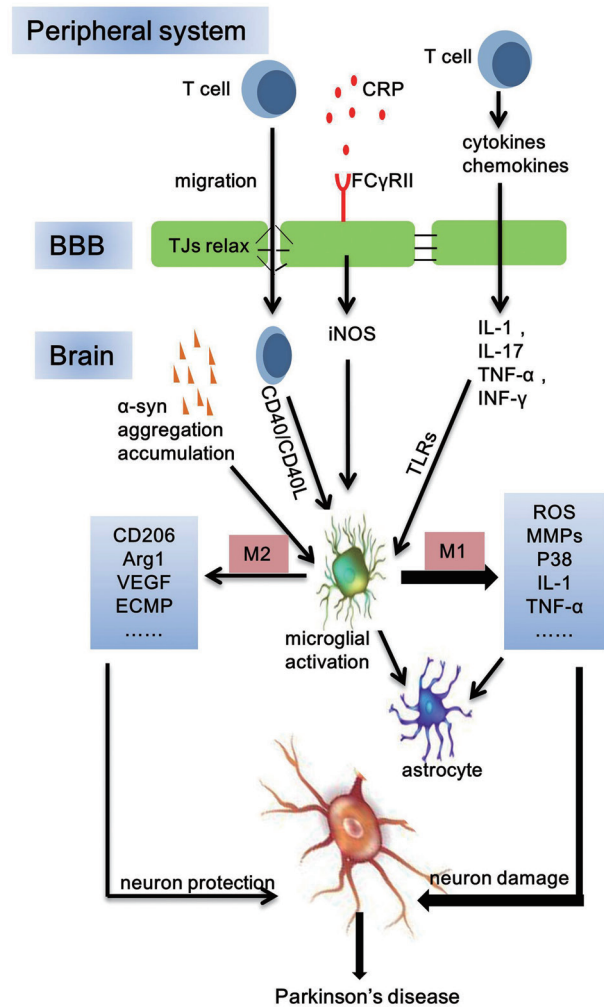


图 1. 外周炎症激活小胶质细胞诱导神经元功能失调

Fig. 1. Peripheral inflammation activates microglia and induces neuronal dysfunction. Peripheral cytokines, immune cells and C-reactive protein (CRP) cross the blood-brain barrier (BBB) into the brain through a variety of mechanisms, and then activate microglia. In addition, abnormal aggregation and accumulation of synuclein (α -syn) in the brain also interact with microglia, producing a variety of effectors to induce neuron damage or protection. The damage effect is greater than protection, thus causing and/or potentiating Parkinson's disease. FC γ RII: receptor II for the Fc fragment of IgG.

清楚, 但神经炎症被认为是年龄相关性神经退行性疾病脑内神经元死亡的一个重要因素。虽然抑制神经炎症可以减轻疾病症状和神经退行性变的严重程度, 但衰老因素和免疫功能障碍可能会继续影响神经退行性变。因此, 需要新的方法来更好地理解周围免疫系统和 CNS 之间的沟通途径, 以开发新的有效的策略来限制神经退行性变, 促进大脑的神经再生。

参考文献

- 1 Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2016; 46(4): 292–300.
- 2 Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318 (1): 121–134.
- 3 Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, Zahoor H, Saeed D, Natteru PA, Iyer S, Zaheer A. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 216.
- 4 Bollaerts I, Van Houcke J, Andries L, De Groef L, Moons L. Neuroinflammation as fuel for axonal regeneration in the injured vertebrate central nervous system. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 9478542.
- 5 Sanjari Moghaddam H, Ghazi Sherbaf F, Mojtahed Zadeh M, Ashraf-Ganjouei A, Aarabi MH. Association between peripheral inflammation and DATSCAN data of the striatal nuclei in different motor subtypes of Parkinson disease. *Front Neurol* 2018; 9: 234.
- 6 Joshi N, Singh S. Updates on immunity and inflammation in Parkinson disease pathology. *J Neuro Res* 2018; 96(1): 379–390.
- 7 Poly TN, Islam MMR, Yang HC, Li YJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(1): 99–108.
- 8 Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *Pflugers Arch* 2017; 469(1): 123–134.
- 9 Betsholtz C. Physiology: Double function at the blood-brain barrier. *Nature* 2014; 509(7501): 432–433.
- 10 McConnell HL, Kersch CN, Woltjer RL, Neuwelt EA. The translational significance of the neurovascular unit. *J Biol Chem* 2017; 292(3): 762–770.
- 11 Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017; 96(1): 17–42.
- 12 Andreone BJ, Chow BW, Tata A, Lacoste B, Ben-Zvi A, Bullock K, Deik AA, Ginty DD, Clish CB, Gu C. Blood-brain barrier permeability is regulated by lipid transport-dependent suppression of caveolae-mediated transcytosis. *Neuron* 2017; 94(3): 581–594.
- 13 Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Brain endothelial cell-cell junctions: how to “open” the blood brain barrier. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6(3): 179–192.
- 14 Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* 2006; 213: 48–65.
- 15 Tran KA, Zhang X, Predescu D, Huang X, Machado RF, Göthert JR, Malik AB, Valyi-Nagy T, Zhao YY. Endothelial β -catenin signaling is required for maintaining adult blood-brain barrier integrity and central nervous system homeostasis. *Circulation* 2016; 133(2): 177–186.
- 16 Liebner S, Corada M, Bangsow T, Babbage J, Taddei A, Czupalla CJ, Reis M, Felici A, Wolburg H, Fruttiger M, Taketo MM, von Melchner H, Plate KH, Gerhardt H, Dejana E. Wnt/ β -catenin signaling controls development of the blood-brain barrier. *J Cell Biol* 2008; 183(3): 409–417.
- 17 Lengfeld JE, Lutz SE, Smith JR, Diaconu C, Scott C, Kofman SB, Choi C, Walsh CM, Raine CS, Agalliu I, Agalliu D. Endothelial Wnt/ β -catenin signaling reduces immune cell infiltration in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(7): E1168–E1177.
- 18 Alvarez JI, Dodelet-Devillers A, Kebir H, Ifergan I, Fabre PJ, Terouz S, Sabbagh M, Wosik K, Bourbonnière L, Bernard M, van Horssen J, de Vries HE, Charron F, Prat A. The Hedgehog pathway promotes blood-brain barrier integrity and CNS immune quiescence. *Science* 2011; 334(6063): 1727–1731.
- 19 Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009; 27(1): 519–550.
- 20 Greenwood J, Etienne-Manneville S, Adamson P, Couraud PO. Lymphocyte migration into the central nervous system: implication of ICAM-1 signalling at the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol* 2002; 38(6): 315–322.
- 21 Harwell DM, Gibson JL, Fessler RD, Holtz J, Pettigrew DB, Kuntz C 4th. Pia Mater significantly contributes to spinal cord intraparenchymal pressure in a simulated model of edema. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016; 41(9): E524–E529.
- 22 Orešković D, Radoš M, Klarica M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Neuroscience* 2017; 354: 69–87.
- 23 Waguespack PJ, Banks WA, Kastin AJ. Interleukin-2 does not cross the blood-brain barrier by a saturable transport system. *Brain Res Bull* 1994; 34(2): 103–109.
- 24 Threlkeld SW, Lynch JL, Lynch KM, Sadowska GB, Banks WA, Stonestreet BS. Ovine proinflammatory cytokines cross the murine blood-brain barrier by a common saturable transport mechanism. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17(6): 405–410.
- 25 Fioravanti J, Medina-Echeverez J, Ardaiz N, Gomar C, Parra-Guillén ZP, Prieto J, Berraondo P. The fusion protein of IFN- α and apolipoprotein A-I crosses the blood-brain

- barrier by a saturable transport mechanism. *J Immunol* 2012; 188(8): 3988–3992.
- 26 Kustrimovic N, Comi C, Magistrelli L, Rasini E, Legnaro M, Bombelli R, Aleksic I, Blandini F, Minafra B, Riboldazzi G, Sturchio A, Mauri M, Bono G, Marino F, Cosentino M. Parkinson's disease patients have a complex phenotypic an functional Th1 bias: cross-sectional studies of CD4+ Th1/Th2/T17 and Treg indrug-naïve and drug-treated patients. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1): 205.
- 27 Labus J, Wöltje K, Stolte KN, Häckel S, Kim KS, Hildmann A, Danker K. IL-1 β promotes transendothelial migration of PBMCs by upregulation of the FN/ α (5) β (1) signalling pathway in immortalised human brain microvascular endothelial cells. *Exp Cell Res* 2018; 373(1): 99–111.
- 28 Duvernoy HM, Risold PY. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Rev* 2007; 56(1): 119–147.
- 29 González H, Contreras F, Prado C, Elgueta D, Franz D, Bernales S, Pacheco R. Dopamine receptor D3 expressed on CD4+ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease. *J Immunol* 2013; 190(10): 5048–5056.
- 30 Ilani T, Strous RD, Fuchs S. Dopaminergic regulation of immune cells via D3 dopamine receptor: a pathway mediated by activated T cells. *FASEB J* 2004; 18(13): 1600–1602.
- 31 Sommer A, Maxreiter F, Krach F, Fadler T, Grosch J, Maroni M, Graef D, Eberhardt E, Riemenschneider MJ, Yeo GW, Kohl Z, Xiang W, Gage FH, Winkler J, Prots I, Winner B. Th17 lymphocytes induce neuronal cell death in a human iPSC-based model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2018; 23(1): 123–131.
- 32 Reynolds AD, Stone DK, Hutter JA, Benner EJ, Mosley RL, Gendelman HE. Regulatory T cells attenuate Th17 cell-mediated nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a model of Parkinson's disease. *J Immunol* 2010; 184(5): 2261–2271.
- 33 Lindqvist D, Kaufman E, Brundin L, Hall S, Surova Y, Hansson O. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease - correlations with inflammatory cytokines in serum. *PLoS One* 2012; 7(10): e47387.
- 34 Dursun E, Gezen-Ak D, Hanağası H, Bilgiç B, Lohmann E, Ertan S, Atasoy İL, Alaylıoğlu M, Araz ÖS, Önal B, Gündüz A, Apaydın H, Kızıltan G, Ulutin T, Gürvit H, Yılmaz S. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *J Neuroimmunol* 2015; 283: 50–57.
- 35 Sanjari Moghaddam H, Valitabar Z, Ashraf-Ganjouei A, Mojtahed Zadeh M, Ghazi Sherbaf F, Aarabi MH. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in Parkinson's disease: Associations with motor and non-motor symptoms. *Neuro-molecular Med* 2018; 20(3): 376–385.
- 36 De Jager L, Amorim EDT, Lucchetti BFC, Lopes FNC, Crestani CC, Pinge-Filho P, Martins-Pinge MC. Nitric oxide alterations in cardiovascular system of rats with Parkinsonism induced by 6-OHDA and submitted to previous exercise. *Life Sci* 2018; 204: 78–86.
- 37 Klein C, Schlossmacher MG. The genetics of Parkinson disease: Implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(3): 136–146.
- 38 Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 2009; 18(R1): R48–R59.
- 39 Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord* 2013; 28(1): 31–40.
- 40 Lee HJ, Patel S, Lee SJ. Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. *J Neurosci* 2005; 25(25): 6016–6024.
- 41 Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, Garbis SD, Ntzouni M, Margaritis LH, Stefanis L, Vekrellis K. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *J Neurosci* 2010; 30(20): 6838–6851.
- 42 Shi M, Liu C, Cook TJ, Bullock KM, Zhao Y, Ginghina C, Li Y, Aro P, Dator R, He C, Hipp MJ, Zabetian CP, Peskind ER, Hu SC, Quinn JF, Galasko DR, Banks WA, Zhang J. Plasma exosomal alpha-synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2014; 128(5): 639–650.
- 43 Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, Laederach A, Montimurro J, Yearout D, Kay DM, Doheny KF, Paschall J, Pugh E, Kusel VI, Collura R, Roberts J, Griffith A, Samii A, Scott WK, Nutt J, Factor SA, Payami H. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet* 2010; 42(9): 781–785.
- 44 Niu H, Shen L, Li T, Ren C, Ding S, Wang L, Zhang Z, Liu X, Zhang Q, Geng D, Wu X, Li H. Alpha-synuclein overexpression in the olfactory bulb initiates prodromal symptoms and pathology of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2018; 7: 25.
- 45 Melki R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174(9): 644–652.
- 46 Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(2): 322–332.
- 47 Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic

- Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197–211.
- 48 Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sorensen HT. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015; 78: 522–529.
- 49 Sui YT, Bullock KM, Erickson MA, Zhang J, Banks WA. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides* 2014; 62: 197–202.
- 50 Barbour R, Kling K, Anderson JP, Banducci K, Cole T, Diep L, Fox M, Goldstein JM, Soriano F, Seubert P, Chilcote TJ. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. *Neurodegener Dis* 2008; 5(2): 55–59.
- 51 Matsumoto J, Stewart T, Sheng L, Li N, Bullock K, Song N, Shi M, Banks WA, Zhang J. Transmission of α -synuclein-containing erythrocyte-derived across the blood-brain barrier via adsorptive mediated transcytosis: another mechanism for initiation and progression of Parkinson's disease? *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5(1): 71.
- 52 Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016;167(6): 1469–1480.
- 53 Matsumoto J, Stewart T, Sheng L, Li N, Bullock K, Song N, Shi M, Banks WA, Zhang J. Transmission of α -synuclein-containing erythrocyte-derived extracellular vesicles across the blood-brain barrier via adsorptive mediated transcytosis: another mechanism for initiation and progression of Parkinson's disease? *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5(1): 71.
- 54 Funk GD, Rajani V, Alvares TS, Revill AL, Zhang Y, Chu NY, Biancardi V, Linhares-Taxini C, Katzell A, Reklow R. Neuroglia and their roles in central respiratory control; an overview. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2015; 186: 83–95.
- 55 Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39(1): 3–18.
- 56 Arai H, Furuya T, Yasuda T, Miura M, Mizuno Y, Mochizuki H. Neurotoxic effects of lipopolysaccharide on nigral dopaminergic neurons are mediated by microglial activation, interleukin-1 β , and expression of caspase-11 in mice. *J Biol Chem* 2004; 279(49): 51647–51653.
- 57 Yi MH, Zhang E, Kim JJ, Baek H, Shin N, Kim S, Kim SR, Kim HR, Lee SJ, Park JB, Kim Y, Kwon OY, Lee YH, Oh SH, Kim DW. CD200R/Foxp3-mediated signaling regulates microglial activation. *Sci Rep* 2016; 6: 34901.
- 58 Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol* 2016; 53(2): 1181–1194.
- 59 Li C, Zhang C, Zhou H, Feng Y, Tang F, Hoi MPM, He C, Ma D, Zhao C, Lee SMY. Inhibitory effects of betulinic acid on LPS-induced neuroinflammation involve M2 microglial polarization via CaMKK β -dependent AMPK activation. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 98.
- 60 Lee HJ, Suk JE, Bae EJ, Lee SJ. Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372(3): 423–428.
- 61 Maekawa T, Sasaoka T, Azuma S, Ichikawa T, Melrose HL, Farrer MJ, Obata F. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) regulates α -synuclein clearance in microglia. *BMC Neurosci* 2016; 17(1): 77.
- 62 Jin J, Shie FS, Liu J, Wang Y, Davis J, Schantz AM, Montine KS, Montine TJ, Zhang J. Prostaglandin E2 receptor subtype 2 (EP2) regulates microglial activation and associated neurotoxicity induced by aggregated alpha-synuclein. *J Neuroinflammation* 2007; 4: 2.
- 63 Lin X, Parisiadou L, Gu XL, Wang L, Shim H, Sun L, Xie C, Long CX, Yang WJ, Ding J, Chen ZZ, Gallant PE, Tao-Cheng JH, Rudow G, Troncoso JC, Liu Z, Li Z, Cai H. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's-disease-related mutant alpha-synuclein. *Neuron* 2009; 64(6): 807–827.
- 64 Daher JP, Volpicelli-Daley LA, Blackburn JP, Moehle MS, West AB. Abrogation of α -synuclein-mediated dopaminergic neurodegeneration in LRRK2-deficient rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(25): 9289–9294.
- 65 Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, Wilson B, Zhang W, Zhou Y, Hong JS, Zhang J. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J* 2005; 19(6): 533–542.
- 66 Béraud D, Hathaway HA, Trecki J, Chasovskikh S, Johnson DA, Johnson JA, Federoff HJ, Shimoji M, Mhyre TR, Maguire-Zeiss KA. Microglial activation and antioxidant responses induced by the Parkinson's disease protein α -synuclein. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8(1): 94–117.
- 67 Lee EJ, Woo MS, Moon PG, Baek MC, Choi IY, Kim WK, Junn E, Kim HS. Alpha-synuclein activates microglia by inducing the expressions of matrix metalloproteinases and the subsequent activation of protease-activated receptor-1. *J Immunol* 2010; 185(1): 615–623.
- 68 Hoenen C, Gustin A, Birck C, Kirchmeyer M, Beaume N, Felten P, Grandbarbe L, Heuschling P, Heurtaux T. Alpha-synuclein proteins promote pro-inflammatory cascades in microglia: stronger effects of the A53T mutant. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162717.

- 69 Hanamsagar R, Hanke ML, Kielian T. Toll-like receptor (TLR) and inflammasome actions in the central nervous system. *Trends Immunol* 2012; 33(7): 333–342.
- 70 Li J, Csakai A, Jin J, Zhang F, Yin H. Therapeutic developments targeting Toll-like receptor-4-mediated neuroinflammation. *ChemMedChem* 2016; 11(2): 154–165.
- 71 Coll RC, O'Neill LA. New insights into the regulation of signalling by toll-like receptors and nod-like receptors. *J. Innate Immun* 2010; 2: 406–421.
- 72 Béraud D, Maguire-Zeiss KA. Misfolded α -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1(01): S17–S20.
- 73 Noelker C, Morel L, Lescot T, Osterloh A, Alvarez-Fischer D, Breloer M, Henze C, Depboylu C, Skrzydelski D, Michel PP, Dodel RC, Lu L, Hirsch EC, Hunot S, Hartmann A. Toll like receptor 4 mediates cell death in a mouse MPTP model of Parkinson disease. *Sci Rep* 2013; 3: 1393.
- 74 Ślusarczyk J, Trojan E, Głombik K, Piotrowska A, Budziszewska B, Kubera M, Popiołek-Barczyk K, Lasoń W, Mika J, Basta-Kaim A. Targeting the NLRP3 inflammasome-related pathways via tianeptine treatment-suppressed microglia polarization to the m1 phenotype in lipopolysaccharide-stimulated cultures. *Int J Mol Sci* 2018; 19(7). pii: E1965.
- 75 Kempuraj D, Selvakumar GP, Zaheer S, Thangavel R, Ahmed ME, Raikwar S, Govindarajan R, Iyer S, Zaheer A. Cross-talk between glia, neurons and mast cells in neuroinflammation associated with Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2018; 13(1): 100–112.