



犬尿氨酸通路在神经退行性疾病中的研究进展

王丽莎,刘新民,冯利,曹芳瑞,陶雪,常琪

(中国医学科学院北京协和医学院 药用植物研究所,北京 100193)

【摘要】 犬尿氨酸通路是色氨酸代谢的主要途径,与亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森氏症等神经退行性疾病的发生、发展有着密切联系。本文主要综述了犬尿氨酸通路代谢产物的神经生物学活性及其与相关神经退行性疾病的关系,为研究和治疗神经退行性疾病提供新的思路和方法。

【关键词】 犬尿氨酸通路;神经退行性疾病;神经生物学活性

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 11-0069-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2015.11.015

Research progress in the kynurenine pathway related with neurodegenerative diseases

WANG Li-sha, LIU Xin-min, FENG Li, CAO Fang-ru, TAO Xue, CHANG Qi

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

【Abstract】 The kynurenine pathway, a major route of tryptophan metabolism, is involved in the occurrence and development of some neurodegenerative diseases, such as Huntington's disease, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. This article is focused on the literature review on the neurobiological properties of kynurenine pathway metabolites and their crucial role in related neurodegenerative diseases, for providing novel therapeutic interventions to neurodegenerative diseases.

【Key words】 Kynurenine pathway; Neurodegenerative diseases; Neurobiological properties

色氨酸(tryptophan, TRP)是哺乳动物体内维持细胞活化和增殖所必需的氨基酸,主要通过犬尿氨酸(kynurenine, KYN)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)两条途径代谢。哺乳动物体内超过95%的TRP是通过犬尿氨酸通路(kynurenine pathway, KP)代谢的。最初人们认为KP的生理作用仅限于其最终代谢产物烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶(NAD⁺)的多种生物学过程。自20世纪70年代以来,许多研究证明KP代谢产物在

中枢神经系统(CNS)中发挥着重要作用:影响大脑神经传递系统功能,发挥神经保护和神经毒性作用。现已在亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森氏症等多种神经退行性疾病中发现KP代谢产物和相关酶的水平有明显变化。

本文综述了KP的构成及其代谢产物的神经生物学作用,重点介绍了KP与亨廷顿病、阿尔茨海默病和帕金森氏症等神经退行性疾病的联系,为KP作为防治神经退行性疾病的治疗靶点提供重要

【基金项目】 科技部对欧盟科技合作专项(1108);新疆科技厅资助项目(20146021和201491174)。

【作者简介】 王丽莎(1990-),女,硕士,主要从事药物吸收代谢研究;E-mail: gawlsv@163.com。

【通讯作者】 常琪,博士生导师,主要从事药物吸收代谢研究;E-mail: qchang@implad.ac.cn。

参考。

犬尿氨酸代谢通路

哺乳动物体内 TRP 主要通过 KP 代谢(图 1)。首先,TRP 在吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)或色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO)的催化下生成 N-甲酰犬尿氨酸,进而在犬尿氨酸甲酰胺酶催化下生成犬尿氨酸(kynurenine, KYN)。然后, KYN 沿三种途径分别在犬尿氨酸氨基转移酶(KATs)、犬尿氨酸酶(KYNU)和犬尿氨酸-3-单加氧酶(KMO)的催化下生成犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA)、邻氨基苯甲酸(anthranilic acid, AA)和 3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine, 3-HK)。脑内存在相对大量的 3-羟基邻氨基苯甲酸-3,4-双加氧酶(3-HAO),可氧化 3-HANA 生成不稳定的半醛类中间产物,后者立刻经过非酶催化生成喹啉酸(quinolinic acid, QUIN)。QUIN 在喹啉酸磷酸核糖转移酶催化下生成 KP 的最终代谢产物 NAD^+ 。

KP 代谢产物的神经生物学作用

KYN

KYN 是芳香烃受体(AHR)的内源性激动剂,与 AHR 结合后,引起一系列靶基因表达,促进调节性 T 细胞的生成^[1],并抑制抗原呈递细胞 DCs 的成熟,

进而抑制免疫反应^[2],改善神经损伤。

KYNA

在 mM 水平的高浓度下, KYNA 是非选择性竞争性离子型谷氨酸受体的拮抗剂,与 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDARs)的甘氨酸结合位点有很强的亲和力^[3],并且可以拮抗另外两种离子型谷氨酸受体: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体(AMPA Rs)和红藻氨酸受体(KARs),从而阻断兴奋性神经传递。通过抑制 NMDARs, KYNA 能够阻断兴奋性氨基酸的毒性,避免其损伤脑组织,从而保护神经系统。然而在低浓度下, KYNA 是非竞争性 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChRs)的拮抗剂^[4]。研究发现人体大脑内新皮质和大鼠纹状体内的谷氨酸轴突末梢表达 $\alpha 7$ nAChRs, 促进谷氨酸释放, KYNA 通过拮抗 $\alpha 7$ nAChRs 抑制突触前谷氨酸释放^[5],这是 KYNA 的另一种抗谷氨酸机制,它进一步增强了 KYNA 对于 NMDAR 介导的兴奋性氨基酸毒性的抑制作用。 $\alpha 7$ nAChRs 是 KYNA 在生理浓度水平的作用靶点^[4],因此抑制 $\alpha 7$ nAChRs 成为脑内内源性 KYNA 最重要的作用机制。研究表明抑制 KYNA 的合成会导致乙酰胆碱、谷氨酸和多巴胺三种神经递质水平上升,因此, KYNA 与胆碱能、谷氨酸能和多巴胺能神经传递系统相关的多种行为有密切联系。此外, KYNA 也是鸟苷酸结合蛋白孤儿

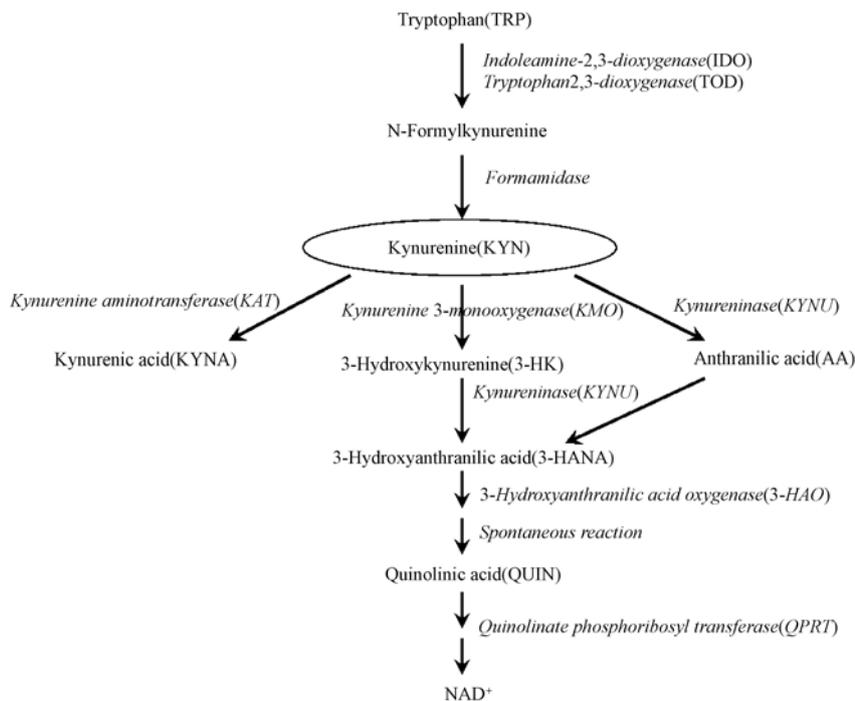


图 1 犬尿氨酸代谢通路

Fig. 1 The kynurenine pathway

受体 35 和 AHR 的激动剂^[6-7];还可作为潜在的内源性抗氧化剂^[8];并通过调节免疫应答反应发挥抗炎作用^[7]。

QUIN

研究发现,QUIN 可选择性激活 NMDARs^[9],产生神经兴奋性毒性,并且纹状体内注射 QUIN 会导致注射部位附近产生轴突匮乏性神经病变^[10]。NMDARs 拮抗剂 MK-801 可完全终止 QUIN 诱导的脂质过氧化,这一发现证明了活化 NMDARs 是 QUIN 神经毒性的主要作用机制^[11]。此外,QUIN 的复杂神经毒性作用还可以归因于其它一些机制,包括:促进突触谷氨酸释放,抑制星形胶质细胞谷氨酸摄取,活性氧中间体生成,内源性抗氧化剂消耗,线粒体功能障碍和脂质分子过氧化^[12]。QUIN 还具有免疫调节作用。在兴奋性毒性浓度下,QUIN 作用于人原代星形胶质细胞,促进 IL-1 β 的表达,抑止谷氨酰胺合成酶的活性,引起星形胶质细胞增生^[13]。

3-HK 和 3-HANA

3-HK 和 3-HANA 具有神经毒性,可诱导羟自由基和过氧化氢等自由基的形成^[14],提高氧化应激水平,通过凋亡机制引起神经元死亡^[15]。当 3-HK 与自由基清除剂一起应用时,可阻断其毒性损伤效应^[16]。并且,3-HK 和 3-HANA 产生自由基的作用与他们的抗氧化作用以及黄尿酸清除过氧化自由基的作用相平衡^[17]。与其他氧化还原活性化合物一样,3-HK 和 3-HANA 根据所在部位的氧化还原环境的不同,分别表现出促氧化或抗氧化活性,从而调节组织的氧化还原状态。体外实验表明,3-HK 的毒性依赖于它的细胞摄取过程^[15],并且可能产生于细胞内部。皮层和纹状体比小脑更容易受到 3-HK 的毒性损害,这可能是因为在这些部位的神经元中 3-HK 的转运活动存在差异,表明 3-HK 的毒性作用具有脑区域选择性^[15]。此外,3-HK 和 QUIN 的神经兴奋性毒性具有协同作用,当二者同时注射入纹状体时可引起大量神经元损伤,而在等同剂量下单独应用时却不引起或只引起轻微的神经退行性变化^[18]。

KP 在神经退行性疾病中的作用

亨廷顿病(huntington's disease, HD)

HD 是一种常染色体显性遗传神经退行性疾病,由亨廷顿基因突变所致,以纹状体和大脑皮层

中神经元选择性死亡为主要特征。NMDARs 介导的神经兴奋性毒性是 HD 神经退行性病变的重要机制之一。目前已证实有多种 KP 代谢产物水平在 HD 患者中发生变化,并且越来越多的研究为 KP 代谢紊乱和 HD 病理生理的关系提供直接支持。

一方面,HD 患者早期阶段纹状体和皮质中 QUIN 水平显著增加^[19],小胶质细胞激活^[20],产生兴奋性毒性神经元损伤。值得注意的是,在 HD 大脑中 3-HK 伴随 QUIN 水平同步升高^[19],这两种具有协同致病能力的 KP 代谢产物在 HD 早期阶段发挥重要作用。在转基因 HD 小鼠脑中也存在类似的变化^[21]。早期研究证明,HD 患者的纹状体中 3-HAO 的活性明显增加;近期研究证明,JM6 抑制 HD R6/2 模型小鼠的 KMO 活性,能够延长动物寿命,保护神经元和突触,并抑制小胶质细胞活化^[22]。另一方面,HD 患者的皮质、纹状体和脑脊液(CSF)中, KYNA 的水平显著降低^[23-24],这加重了 QUIN 神经毒性的易感性^[25],加剧了 HD 病理改变。与此同时,催化 KYNA 生成的 KATs 的活性受到抑制^[26]。另有研究发现,在 HD 患者血液中和模型小鼠脑中 KYN/TRP 比值均显著增加^[27-28]。并且,血液中 KYN 的浓度与亨廷顿基因中 DNA 密码子(CAG)过度重复显著相关,为 KP 代谢产物在 HD 中的作用提供强有力的支持^[29]。

基于 KP 与 HD 的密切联系,KP 为 HD 的治疗提供了新的治疗方法,通过逆转 KP 毒性代谢产物的生成,提高 KYNA 水平,可以起到神经保护作用,抵抗 HD 中的兴奋性毒性。KMO 抑制剂和 KYNA 衍生物对于 HD 模型的退行性神经损伤均有保护作用^[30-31]。然而,在提高脑内 KYNA(一种 NMDARs 拮抗剂)水平时,应当注意其带来的负面作用。NMDARs 在 CNS 中普遍存在,当突触 NMDARs 被阻断时,cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和脑源性神经营养因子(BDNF)介导途径的保护作用就会受到抑制,最终发生神经损伤^[32]。相反,当采用低剂量选择性作用于突触外 NMDARs 的抑制剂时,则可以起到保护作用^[33]。新型大尿喹啉酸酰胺类化合物对 HD 模型 N17182Q 转基因小鼠有保护作用^[34]。该类化合物选择性抑制主要存在于突触外区域含有 NR2B 亚基的 NMDARs,因此具有较好的疗效^[35]。

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)

AD 是发生在老年期的一种神经系统慢性渐进

性退行性疾病,以细胞外淀粉样蛋白斑块、细胞内神经纤维缠结和营养不良性神经突起为主要病理特征。炎症反应是 AD 重要病理机制之一,虽然尚不清楚炎症反应是如何引发 AD 的,但已发现 KP 在 AD 中起重要作用。许多炎症因子激活 KP,产生与 AD 发病机制密切相关的代谢产物^[36]。

促炎细胞因子 IFN- γ 诱导淀粉样蛋白斑块周围的小胶质细胞过度表达 IDO,使其活性增加^[37]。另有研究发现,AD 患者和模型小鼠脑中 TDO 和 IDO 的表达水平均有所提高,但只有 TDO 的变化具有统计学差异^[38]。并且,AD 患者血液中 KYN/TRP 比值增加^[39]。此外,在 AD 患者大脑和血清中,3-HK 水平升高^[40-41]。3-HK 和 3-HANA 介导氧化应激,损伤神经组织,并可能通过随后的 β 淀粉样蛋白积聚、神经胶质激活和 KP 上调等机制进一步加剧神经退行性病^[42]。而且,3-HK 和 3-HANA 均能显著抑制线粒体呼吸链酶复合物 I 和 II 的活性,3-HK 和 AA 还分别能抑制复合物 IV 和 I-III 的活性,这些均可导致 AD 的能量损失^[43]。

淀粉样前体蛋白的裂解产物淀粉样肽 A β -1-42 可诱导 IDO 的表达,导致巨噬细胞和小胶质细胞中 QUIN 的生成增加^[44]。QUIN 在神经胶质细胞中的免疫反应与淀粉样蛋白斑块几乎一样强烈,并标记神经纤维缠结,表明 QUIN 诱导的兴奋性毒性或氧化应激可能参与了 AD 的致病过程^[45]。还有研究表明,在人原代培养的神经元中给予 QUIN,可诱导参与 tau 蛋白磷酸化的基因的表达。并且,QUIN 与超磷酸化 tau 蛋白共定位,抑制磷酸酶介导的去磷酸化过程,使 tau 蛋白在 AD 皮层神经元中超磷酸化^[46]。QUIN 毒性的另一主要原因是脂质过氧化,这也是 AD 的标志物之一。因此,QUIN 可能是 AD 神经损伤病理机制中的关键因素。

在 AD 患者脑内尤其是纹状体中,KYNA 水平上升^[47],增加其阻断谷氨酸和胆碱能受体的能力,促进认知功能障碍。但在 AD 患者 CSF 和血浆中,KYNA 浓度显著下降,而 KAT 活性基本保持不变^[48-49]。最近的研究发现,AD 患者和正常人相比,CSF 中 KYNA 水平没有统计学差异^[50]。因此,这有待于进一步深入研究。

上述研究结果表明,KP 可以为 AD 提供一种很有前途的治疗方法。KMO 抑制剂不仅提高脑内 KYNA 水平,也会导致转基因 AD 模型小鼠中谷氨酸水平降低,并改善空间学习记忆能力,减少大脑

突触损失和焦虑行为^[22]。此外,黄连碱能够抑制 AD 模型小鼠 IDO 的活性及胶质细胞的活化,从而阻断神经元丢失,减少淀粉样蛋白斑块生成,改善认知功能损伤,为治疗 AD 提供一种新的思路^[51]。

帕金森氏症 (parkinson's disease, PD)

PD 是一种以脑内多巴胺能神经元损失为主要特征的神经系统退行性疾病,以中脑黑质致密区多巴胺能神经元进行性缺失并伴有 Lewy 小体生成为主要病理特征。线粒体功能障碍、ROS 过量生成、异常蛋白聚集、兴奋性神经递质谷氨酸和神经炎症在 PD 的发病中起关键作用^[52]。而 KP 与上述机制密切相关,在 PD 中扮演重要角色。

在 PD 患者 CSF 中,TRP 水平下降,KYN/TRP 比值增加,3-HK 水平上升^[53-55];而其血浆中 KYNA 水平下降,KAT I 和 KAT II 活性降低^[56]。在 PD 动物模型中也发现类似的 KP 变化。经过 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶或 6-羟基多巴胺处理后,黑质中的 KATI 表达水平下降^[57-58],这为 PD 中 KYNA 水平下降提供了实验依据。而 KYNA 能够对抗 1-甲基-4-苯基吡啶在大鼠纹状体多巴胺能神经末梢的神经毒性,这种神经保护作用主要是通过 AMPA-kainate 亚型所介导的,而非 NMDARs^[59]。

目前还没有治疗 PD 有效的方法。临床上常用的左旋多巴和多巴胺能激动剂替代纹状体内的多巴胺,仅能缓解 PD 症状,不能减慢神经退行性病进程。并且,长期使用该类药物会导致严重的副作用。在 PD 和左旋多巴引起的副作用中,多巴胺和谷氨酸之间的平衡状态被打破,导致皮质纹状体谷氨酸功能上调。KMO 抑制剂 Ro 61-8048 能够提高 KYNA 水平,增强其对于 NMDARs 的拮抗作用,降低兴奋性毒性,与左旋多巴联合使用,可以产生适度疗效,缓解左旋多巴引起的副作用,为治疗 PD 提供了新的方案和思路^[60]。

总结

综上所述:内源性 KP 代谢产物在多种神经退行性疾病中发生改变而偏离生理稳态。因此,维持 KP 代谢产物的正常水平在脑部功能方面极为重要。预防或纠正 KP 的异常改变可以减缓神经退行性疾病的病理进程。靶向于 KP 的新治疗方式已引起人们的广泛关注,KYNA 类似物、前体药物和 KP 代谢酶抑制剂等新化合物有望被用于治疗神经退行性疾病。

然而,神经退行性疾病非常复杂,目前尚不清楚 KP 作用于此类疾病的准确机制。并且,许多实验都是在动物身上进行的,针对人体的临床实验仍需进一步的研究确认。另外,早期研究是在较高的非生理浓度下进行的,KYNA 和 QUIN 基本上是充当探针药物来检测谷氨酸受体的后续改变,这并不能充分说明内源性 KP 代谢产物在动物体内的生物学作用。基因突变小鼠和酶抑制剂的应用有助于改善上述问题^[61-62]。基于病理状态下 KP 的复杂变化过程,需要在多种脑细胞模型和各种疾病模型中进行全面评估 KP 功能,才能从根本上找到大脑由生理向病理转变的真正原因。

参考文献:

- [1] Mezrich JD, Fehner JH, Zhang XJ, *et al.* An Interaction between Kynurenine and the Aryl Hydrocarbon Receptor Can Generate Regulatory T Cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3190-3198.
- [2] Benson JM, Shepherd DM. Dietary Ligands of the Aryl Hydrocarbon Receptor Induce Anti-Inflammatory and Immunoregulatory Effects on Murine Dendritic Cells[J]. *Toxicol Sci*, 2011, 124(2): 327-338.
- [3] Birch PJ, Grossman CJ, Hayes AG. Kynurenic Acid Antagonises Responses to Nmda Via an Action at the Strychnine-Insensitive Glycine Receptor[J]. *European journal of pharmacology*, 1988, 154(1): 85-87.
- [4] Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, *et al.* The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications[J]. *The Journal of neuroscience*; the official journal of the Society for Neuroscience, 2001, 21(19): 7463-7473.
- [5] Marchi M, Risso F, Viola C, *et al.* Direct evidence that release-stimulating alpha7* nicotinic cholinergic receptors are localized on human and rat brain glutamatergic axon terminals[J]. *Journal of neurochemistry*, 2002, 80(6): 1071-1078.
- [6] Wang J, Simonavicius N, Wu X, *et al.* Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35 [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2006, 281(31): 22021-22028.
- [7] DiNatale BC, Murray IA, Schroeder JC, *et al.* Kynurenic acid is a potent endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand that synergistically induces interleukin-6 in the presence of inflammatory signaling[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 115(1): 89-97.
- [8] Thevandavakkam MA, Schwarcz R, Muchowski PJ, *et al.* Targeting Kynurenine 3-Monooxygenase (KMO): Implications for Therapy in Huntington's Disease[J]. *Cns Neurol Disord-Dr*, 2010, 9(6): 791-800.
- [9] Stone TW, Perkins MN. Quinolinic Acid - a Potent Endogenous Excitant at Amino-Acid Receptors in Cns[J]. *European journal of pharmacology*, 1981, 72(4): 411-412.
- [10] Schwarcz R, Whetsell WO, Mangano RM. Quinolinic Acid - an Endogenous Metabolite That Produces Axon-Sparing Lesions in Rat-Brain[J]. *Science*, 1983, 219(4582): 316-318.
- [11] Santamaria A, Rios C. MK-801, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, blocks quinolinic acid-induced lipid peroxidation in rat corpus striatum[J]. *Neurosci Lett*, 1993, 159(1-2): 51-54.
- [12] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin[J]. *Febs J*, 2012, 279(8): 1356-1365.
- [13] Ting KK, Brew BJ, Guillemin GJ. Effect of quinolinic acid on human astrocytes morphology and functions: implications in Alzheimer's disease[J]. *Journal of neuroinflammation*, 2009, 6: 36.
- [14] Goldstein LE, Leopold MC, Huang XD, *et al.* 3-Hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction[J]. *Biochemistry-Us*, 2000, 39(24): 7266-7275.
- [15] 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]. *Journal of neurochemistry*, 1998, 70(1): 299-307.
- [16] Guidetti P, Schwarcz R. 3-Hydroxykynurenine and quinolinate: pathogenic synergism in early grade Huntington's disease? [J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2003, 527: 137-145.
- [17] Christen S, Peterhans E, Stocker R. Antioxidant Activities of Some Tryptophan-Metabolites - Possible Implication for Inflammatory Diseases[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990, 87(7): 2506-2510.
- [18] Guidetti P, Schwarcz R. 3-Hydroxykynurenine potentiates quinolinate but not NMDA toxicity in the rat striatum[J]. *The European journal of neuroscience*, 1999, 11(11): 3857-3863.
- [19] Guidetti P, Luthi-Carter RE, Augood SJ, *et al.* Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 17(3): 455-461.
- [20] Tai YF, Pavese N, Gerhard A, *et al.* Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers[J]. *Brain*, 2007, 130: 1759-1766.
- [21] Guidetti P, Bates GP, Graham RK, *et al.* Elevated brain 3-hydroxykynurenine and quinolinate levels in Huntington disease mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(1): 190-197.
- [22] Zwillig D, Huang SY, Sathyaikumar KV, *et al.* Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration[J]. *Cell*, 2011, 145(6): 863-874.
- [23] Beal MF, Matson WR, Storey E, *et al.* Kynurenic Acid Concentrations Are Reduced in Huntingtons-Disease Cerebral-

- Cortex[J]. *J Neurol Sci*, 1992, 108(1): 80–87.
- [24] Beal MF, Matson WR, Swartz KJ, *et al.* Kynurenine pathway measurements in Huntington's disease striatum; evidence for reduced formation of kynurenic acid [J]. *Journal of neurochemistry*, 1990, 55(4): 1327–1339.
- [25] Sapko MT, Guidetti P, Yu P, *et al.* Endogenous kynurenate controls the vulnerability of striatal neurons to quinolinate; Implications for Huntington's disease[J]. *Exp Neurol*, 2006, 197(1): 31–40.
- [26] Jauch D, Urbanska EM, Guidetti P, *et al.* Dysfunction of Brain Kynurenic Acid Metabolism in Huntingtons-Disease - Focus on Kynurenine Aminotransferases [J]. *J Neurol Sci*, 1995, 130(1): 39–47.
- [27] Stoy N, Mackay GM, Forrest CM, *et al.* Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with Huntington's disease[J]. *Journal of neurochemistry*, 2005, 93(3): 611–623.
- [28] Veres G, Molnar M, Zadori D, *et al.* Central nervous system-specific alterations in the tryptophan metabolism in the 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease [J]. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 2015, 132: 115–124.
- [29] Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, *et al.* Blood levels of kynurenines, interleukin-23 and soluble human leucocyte antigen-G at different stages of Huntington's disease[J]. *Journal of neurochemistry*, 2010, 112(1): 112–122.
- [30] Toledo-Sherman LM, Prime ME, Mrzljak L, *et al.* Development of a Series of Aryl Pyrimidine Kynurenine Monooxygenase Inhibitors as Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Huntington's Disease[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(3): 1159–1183.
- [31] Fulop F, Sztamari I, Vamos E, *et al.* Syntheses, transformations and pharmaceutical applications of kynurenic acid derivatives [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(36): 4828–4842.
- [32] Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways[J]. *Nature neuroscience*, 2002, 5(5): 405–414.
- [33] Okamoto SI, Pouladi MA, Talantova M, *et al.* Balance between synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor activity influences inclusions and neurotoxicity of mutant huntingtin[J]. *Nat Med*, 2009, 15(12): 1407–U1408.
- [34] Zadori D, Nyiri G, Szonyi A, *et al.* Neuroprotective effects of a novel kynurenic acid analogue in a transgenic mouse model of Huntington's disease[J]. *Journal of neural transmission*, 2011, 118(6): 865–875.
- [35] Borza I, Kolok S, Galgoczy K, *et al.* Kynurenic acid amides as novel NR2B selective NMDA receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(2): 406–409.
- [36] Tan L, Yu JT, Tan L. The kynurenine pathway in neurodegenerative diseases: mechanistic and therapeutic considerations[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 323(1–2): 1–8.
- [37] Yamada A, Akimoto H, Kagawa S, *et al.* Proinflammatory cytokine interferon-gamma increases induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase in monocytic cells primed with amyloid beta peptide 1–42: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Journal of neurochemistry*, 2009, 110(3): 791–800.
- [38] Wu W, Nicolazzo JA, Wen L, *et al.* Expression of tryptophan 2, 3-dioxygenase and production of kynurenine pathway metabolites in triple transgenic mice and human Alzheimer's disease brain [J]. *Plos One*, 2013, 8(4): e59749.
- [39] Greilberger J, Fuchs D, Leblhuber F, *et al.* Carbonyl Proteins as a Clinical Marker in Alzheimer's Disease and its Relation to Tryptophan Degradation and Immune Activation [J]. *Clin Lab*, 2010, 56(9–10): 441–448.
- [40] Bonda DJ, Mailankot M, Stone JG, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase and 3-hydroxy-kynurenine modifications are found in the neuropathology of Alzheimer's disease[J]. *Redox Report*, 2010, 15(4): 161–168.
- [41] Schwarz MJ, Guillemin GJ, Teipel SJ, *et al.* Increased 3-hydroxykynurenine serum concentrations differentiate Alzheimer's disease patients from controls [J]. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2013, 263(4): 345–352.
- [42] Gulaj E, Pawlak K, Bien B, *et al.* Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients [J]. *Adv Med Sci-Poland*, 2010, 55(2): 204–211.
- [43] Schuck PF, Tonin A, da Costa Ferreira G, *et al.* Kynurenines impair energy metabolism in rat cerebral cortex [J]. *Cellular and molecular neurobiology*, 2007, 27(1): 147–160.
- [44] Guillemin GJ, Smythe GA, Veas LA, *et al.* A beta 1–42 induces production of quinolinic acid by human macrophages and microglia [J]. *Neuroreport*, 2003, 14(18): 2311–2315.
- [45] Guillemin GJ, Brew BJ, Noonan CE, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase and quinolinic acid immunoreactivity in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Neuropath Appl Neuro*, 2005, 31(4): 395–404.
- [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.
- [47] Baran H, Jellinger K, Deecke L. Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Journal of neural transmission*, 1999, 106(2): 165–181.
- [48] Heyes MP, Saito K, Crowley JS, *et al.* Quinolinic Acid and Kynurenine Pathway Metabolism in Inflammatory and Noninflammatory Neurological Disease [J]. *Brain*, 1992, 115: 1249–1273.
- [49] Hartai Z, Juhasz A, Rimanczy A, *et al.* Decreased serum and red blood cell kynurenic acid levels in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(2): 308–313.
- [50] Wennstrom M, Nielsen HM, Orhan F, *et al.* Kynurenic Acid levels in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease or dementia with lewy bodies [J]. *International journal of tryptophan research*, 2014, 7: 1–7.

- [51] Yu D, Tao BB, Yang YY, *et al.* The IDO inhibitor coptisine ameliorates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's disease*, 2015, 43(1): 291 - 302.
- [52] Kincses ZT, Vecsei L. Pharmacological therapy in Parkinson's disease: focus on neuroprotection [J]. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2011, 17(5): 345 - 367.
- [53] Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Gomez P, *et al.* Decreased cerebrospinal fluid levels of neutral and basic amino acids in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 1997, 150(2): 123 - 127.
- [54] Widner B, Leblhuber F, Fuchs D. Increased neopterin production and tryptophan degradation in advanced Parkinson's disease[J]. *Journal of neural transmission*, 2002, 109(2): 181 - 189.
- [55] Lewitt PA, Li J, Lu M, *et al.* 3-hydroxykynurenine and other Parkinson's disease biomarkers discovered by metabolomic analysis [J]. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2013, 28(12): 1653 - 1660.
- [56] Hartai Z, Klivenyi P, Janaky T, *et al.* Kynurenine metabolism in plasma and in red blood cells in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 239(1): 31 - 35.
- [57] Knyihar-Csillik E, Csillik B, Pakaski M, *et al.* Decreased expression of kynurenine aminotransferase-I (KAT-I) in the substantia nigra of mice after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) treatment[J]. *Neuroscience*, 2004, 126(4): 899 - 914.
- [58] Knyihar-Csillik E, Chadaide Z, Mihaly A, *et al.* Effect of 6-hydroxydopamine treatment on kynurenine aminotransferase-I (KAT-I) immunoreactivity of neurons and glial cells in the rat substantia nigra [J]. *Acta neuropathologica*, 2006, 112(2): 127 - 137.
- [59] Merino M, Vizuete ML, Cano J, *et al.* The non-NMDA glutamate receptor antagonists 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2, 3-dione and 2, 3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzo (f) quinoxaline, but not NMDA antagonists, block the intrastriatal neurotoxic effect of MPP + [J]. *Journal of neurochemistry*, 1999, 73(2): 750 - 757.
- [60] Samadi P, Gregoire L, Rassoulpour A, *et al.* Effect of kynurenine 3-hydroxylase inhibition on the dyskinetic and antiparkinsonian responses to levodopa in Parkinsonian monkeys [J]. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 2005, 20(7): 792 - 802.
- [61] Kanai M, Funakoshi H, Takahashi H, *et al.* Tryptophan 2,3-dioxygenase is a key modulator of physiological neurogenesis and anxiety-related behavior in mice [J]. *Molecular brain*, 2009, 2: 8.
- [62] Wu HQ, Okuyama M, Kajii Y, *et al.* Targeting kynurenine aminotransferase II in psychiatric diseases: promising effects of an orally active enzyme inhibitor [J]. *Schizophrenia bulletin*, 2014, 40 Suppl 2: S152 - 158.

[修回日期]2015 - 10 - 21

·会 讯·

认仕医生重构医疗生态,改善医生生活 ——未来医生·新生活·发布会

2015年10月22日,一场以打造互联网新医疗生态圈,改善医生生活为探讨主题的“未来医生·新生活·发布会”在北京隆重召开。原卫生部副部长孙隆椿,军事科学院微生物流行病学研究所政委唐明山,解放军第306医院院长顾建文,中华医学会杂志社副社长刘冰,急诊科女超人于莺,九州通医药集团业务总裁耿鸿武,中国医疗器械商学院创始人朱明,万方医学专家委员会秘书长王光跃等嘉宾都做了主题发言,他们在畅想互联网+医疗各种可能的同时,也充分肯定了认仕医生平台打造互联网新医疗生态圈对于中国医疗发展的积极意义。

认仕医生董事长、CEO万马,万马表示他和他的团队一直在寻找可以真正帮助到医生,打破行业封闭,让医生获得应有回报与职业尊严的方法。CEO万马表示:连接的彼此需要信息,而医疗当中大量存在的信息都在医院当中,如何让医院中的信息发挥出价值,帮助更多患者找到好的医生,求得好药,快速看对病。2014年12月中国首个互联网+医生轻职业生活平台——认仕医生,正式上线。到目前为止已覆盖280万执业医师数据,20余万家医疗企业数据,数十个医学分会,并与网易、民生银行、三大运营商、国家密码局建立深度合作。截至到今天,认仕医生平台已签约北京、上海、广州、深圳、浙江、四川、湖北、湖南等地,签约多家顶级医院的医疗专家上千位。