

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00092

• 综述 •

他汀类药物防治帕金森病的临床效果及作用机制研究进展

祁敏^{1△}, 魏显招^{2△}, 姜秀峰^{3*}

- 1. 第二军医大学长征临床医学院, 上海 200003
- 2. 第二军医大学长海临床医学院, 上海 200433
- 3. 第二军医大学长海医院神经外科, 上海 200433

[摘要] 他汀类药物是一类降血脂药, 它们是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的抑制剂。他汀类药物具有多效性, 最近的研究表明其可能具有防治帕金森病的潜力。本文就近年来他汀类药物在防治帕金森病的临床效果及作用机制方面的研究进展作一综述。

[关键词] 他汀类药物; 帕金森病; 预防; 治疗

[中图分类号] R 742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)01-0092-04

Efficacy and mechanism of statins in prevention and treatment of Parkinson disease: recent progress

QI Min^{1△}, WEI Xian-zhao^{2△}, JIANG Xiu-feng^{3*}

- 1. Changzheng Clinical Medical College, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
- 2. Changhai Clinical Medical College, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
- 3. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Statins are a class of hypolipidemic drugs, and they are HMG-CoA reductase inhibitors. Statins are pleiotropic; recent studies have suggested that they might have a potential for prevention and treatment of Parkinson disease. This paper reviews recent researches about the roles of statins in the prevention and therapy of Parkinson disease in the nearest few years.

[Key words] statins; Parkinson disease; prevention; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(1):92-95]

他汀类药物是一大类英文词尾均为 statin(他汀)的药物的统称, 化学名为羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂(HMG-CoA reductase inhibitor), 最早于 1976 年从真菌中提取, 1978 年认识到它们是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的强效抑制剂^[1]。HMG-CoA 还原酶是肝细胞内胆固醇合成的限速酶, 他汀类药物主要功能是调节血脂, 它们能竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性, 阻碍肝脏内源性胆固醇的合成。他汀类药物具有多效性, 近年的研究发现他汀类药物在帕金森病(Parkinson disease, PD)的治疗方面具有潜在的作用。PD 是一种常见的中枢神经系统变性疾病, 主要病变在黑质致密带, 可累及蓝斑、迷走神经背核等。该病主要的病理学改变是以黑质致密部多巴胺(DA)能神经元的变性坏死和路易体(Lewy body)的形成为特征。尽管病理改变位置明确、局限, 但 PD 的病因及发病机制目前仍不明确。目前临床上对 PD 的药物治疗多采用左旋多巴、多巴胺受体激动剂、金刚烷胺、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)等, 这些药物能较好

地改善患者的症状, 但长期使用患者会出现对药物无效或不敏感的症状, 且对延缓 PD 病情的进一步发展效果不佳^[2]。一些他汀类药物可能具有治疗 PD 的潜力, 本文就这方面的研究进展作一综述。

1 他汀类药物防治 PD 的临床研究

近来的研究表明他汀类药物可降低 PD 的发病率。Wolozin 等^[3]对大约 450 万例受试者(来自美国退伍军人服务部的决策支持系统数据库)进行了关于洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀对 PD 作用的队列研究, 在分别排除了年龄、相关疾病(如高血压、心血管疾病、糖尿病)干扰及其他精神安定药物的干扰等因素后, 研究结果显示, 辛伐他汀能显著减少 PD 的发病率(hazard ratio=0.51, P<0.000 1), 洛伐他汀和阿托伐他汀没有显著效果, 可能与药物剂量和血脑屏障通透性有关。Wahner 等^[4]对 312 例原发性 PD 患者和 342 例对照人群进行了病例对照研究。结果显示, 在使用他汀类

[收稿日期] 2010-05-06 **[接受日期]** 2010-10-29

[作者简介] 祁敏, 第二军医大学临床医学专业八年制 2005 级学员. E-mail: qiminsmmu@126.com; 魏显招, 第二军医大学临床医学专业八年制 2004 级学员. E-mail: weixianzhao@126.com

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873450, E-mail: jiangxiufeng@citiz.net

药物5年或超过5年的参试者中剂量-反应关系明显,且保护效应最大(OR=0.37)。阿托伐他汀、辛伐他汀与洛伐他汀可使发生PD的风险降低60%~70%,而普伐他汀无此作用。研究者认为,各种他汀抗PD效果的不同可能与其亲脂性的不同有关。Mutez等^[5]回顾性研究了他汀类药物或贝特类药物对419例PD患者的作用,结果显示提前预防性服用他汀类药物或贝特类药物的患者与未接受降脂药物治疗的患者相比,PD的发病时间分别延后9年($P=0.045$)或8.7年($P=0.009$)。这些临床实验研究都提示他汀类药物具有防治PD的潜力。但是也有不同的结果,Samii等^[6]通过一个巢式病例对照研究发现他汀类药物并不能降低PD的风险。

2 他汀类药物防治PD的可能机制

2.1 通过干扰 α 突触核蛋白的聚集抗PD

α 突触核蛋白(α -synuclein, AS)是一种天然非可溶性神经末端蛋白,研究表明其与多巴胺能突触的释放及其可塑性有关^[7]。PD的病理标志之一是在黑质等部位的残存神经元内出现路易小体,AS是其中的主要成分,而且AS的异常聚集是路易小体形成的关键步骤^[8]。另外,Senior等^[9]报道AS直接与多巴胺转运体(DAT)的羟基端偶联,形成AS/DAT蛋白质复合物,参与调节多巴胺的合成/摄入和释放。由于各种复杂因素都可导致AS错误折叠并改变其正常的功能,因此在多巴胺能体系中,AS功能容易发生改变并可最终使得多巴胺能神经细胞数目减少而导致PD^[10]。研究显示,胆固醇合成抑制剂如洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀能在表达AS神经细胞系中减少AS的聚集^[11]。Bar-On等^[12]使用免疫组织化学技术和共聚焦激光显微镜研究发现,与对照组相比洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀都能在AS转染的神经细胞系细胞中降低AS的含量和免疫反应性,同时还能减少轴突的生长长度。因此在PD模型中的研究提示,他汀类药物可能通过影响胆固醇代谢而减少AS聚集从而产生抗PD作用。

胆固醇是细胞膜的重要组成部分,Fortin等^[13]已经证明胆固醇和AS之间存在相互作用,并且脂筏介导AS的突触定位。实验显示AS与脂筏在细胞膜上处于相同的位置,而且蔗糖密度梯度分馏结果证明,在生理条件下AS与脂筏具有显著的相关性。当用胆固醇清除剂M β CD破坏脂筏后,突触中AS的含量显著减少。他汀类药物可以抑制胆固醇的生物合成,降低的胆固醇水平可以改变细胞膜的组成和流动性的稳定,从而改变AS聚集的必需条件。Bar-On等^[12]使用免疫印迹分析洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀分别处理的B103神经细胞系细胞,处理组与对照组蔗糖梯度上胆固醇的分布有显著差异,处理组的胆固醇水平和AS的含量显著减少。这些结果都说明他汀类药物能通过破坏细胞膜上的脂筏来引起AS的重分布,减少AS聚集。另外,他汀类药物可以显著减少氧化胆固醇及其代谢产物的水平。高水平的氧化胆固醇代谢产物与AS的聚集及其毒性有关。Bosco等^[14-15]研究结果显示皮质的路易体内高浓度的氧化胆固醇代谢产物能在体外加速AS的聚集。已经有实验证明在PD中,改变胆固醇或其他脂质的水平能引起细胞膜上大量未折叠的(毒性)AS低聚物堆积^[16]。Bar-On等^[12]通过蛋白质印迹分析显

示他汀类药物能降低B103细胞系细胞中氧化的AS水平,而且他汀类药物还能减少不溶解的AS水平,但对磷酸化AS没有明显效果,此外还推测他汀类药物可能具有广泛的抗氧化作用。因此,他汀类药物可能通过减少氧化胆固醇及其代谢产物水平来抑制AS的聚集。

2.2 通过抗炎作用发挥抗PD的作用

最近许多研究认为小胶质细胞参与的神经炎症过程在PD的病理改变过程中起到了重要作用^[17]。小胶质细胞激活后能产生大量的致炎细胞因子,这些细胞因子能削弱多巴胺能神经元的抗氧化能力、损害线粒体功能,造成中枢神经系统的损害^[18]。同时释放的TNF- α 能进一步激活更多的小胶质细胞参与炎症过程^[19]。另外小胶质细胞还能诱导产生iNOS,它能促进氧化剂介导的多巴胺能神经元死亡^[19]。研究发现,抑制小胶质细胞的激活和抗炎治疗能对PD的神经元变性起到缓解作用^[20]。Nagatsu等^[21]研究显示,PD患者的纹状体和脑脊液中多种细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、TGF- α 、TGF- β 1和TGF- β 2的含量比正常人显著上升。他汀类药物具有抑制各种炎症因子产生的作用。Hernández-Romero等^[22]通过RT-PCR分析发现发现辛伐他汀可抑制LPS造成的IL-1 β 、TNF- α 、iNOS产生;当实验组注射LPS后黑质中IL-1 β 的水平是对照组的2倍($P<0.01$),TNF- α 的水平也显著上升,而用辛伐他汀处理可以很好地抑制IL-1 β 和TNF- α 的上升。同样,Selley^[23]研究发现,当注射LPS后纹状体内TNF- α 、NO和过氧化物含量显著上升($P<0.0001$),用辛伐他汀处理后含量显著下降,并且存在明显的剂量-效应关系,说明辛伐他汀可以显著减少纹状体内TNF- α 、NO和过氧化物的含量。Santiago等^[24]也发现在大鼠的纹状体注射LPS后模拟的炎症模型中,辛伐他汀处理组的纹状体多巴胺水平显著提高,提示辛伐他汀具有神经保护效应。他汀类药物还能抑制许多炎症反应基因的激活,而且可以在血管和骨髓细胞系减少NF- κ B的活化^[25-26],进而抑制许多炎症细胞因子的产生。Hernández-Romero等^[22]研究发现辛伐他汀可以抑制小胶质细胞的活化,进而抑制促炎因子的产生;另外辛伐他汀和洛伐他汀可以抑制小胶质细胞释放一氧化氮。

2.3 通过上调脑源性神经营养因子(BDNF)的表达发挥作用

BDNF作为神经营养因子,可以对多巴胺能神经元产生营养作用。Chen等^[27]用阿托伐他汀处理大鼠卒中模型,发现治疗组大鼠与对照组相比功能明显恢复,而且大脑缺血区血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、VEGFR2和BDNF表达显著上调,同时神经细胞迁移数量等神经修复活性也显著加强。另外,抗BDNF抗体能显著抑制阿托伐他汀引起的缺血区神经干细胞迁移,说明BDNF在神经干细胞迁移中有重要作用。辛伐他汀可以对多巴胺能系统产生一个新的保护作用,它能引起一个微小的、不显著的BDNF表达的上调,这个上调在LPS注射后会更强,在给予辛伐他汀治疗的实验动物中此效果更加显著。Cordle等^[28]研究证明辛伐他汀能抑制小胶质细胞NADPH氧化酶和ROS的产生。Hernández-Romero等^[22]研究发现辛伐他汀对LPS诱导的氧化损伤有显著的保护作用。注射LPS后会引起来表达BDNF mRNA细胞的减少,当用辛伐他汀

治疗后,表达 BDNF mRNA 细胞数量明显增加($P < 0.001$)。此外,辛伐他汀还能防止星形胶质细胞(单胺类诱导的产生 BDNF 的细胞)的减少^[29]。因此辛伐他汀类药物能加强 BDNF 的神经保护作用。

2.4 通过抑制 Jun 氨基末端激酶(JNK)的表达及其磷酸化阻断 MAPKs 通路 p38-MAPK 或者 ERK1/2-MAPK 途径的激活在 PD 的发病中起重要作用,它们可以通过凋亡介导细胞死亡^[30]。在细胞死亡途径和细胞保护途径中都涉及到 MAPK 级联途径,它与神经营养的信号转导有关。JNK 是 MAPKs 的中间元件,在 MAPKs 信号转导通路中起到重要作用。MPTP 或 MPP⁺ 诱导的 PD 的体内外模型都显示多巴胺能神经元中存在 JNK 表达的上调^[31]。Choi 等^[32]也在体内实验里显示了 PD 患者黑质中磷酸化 JNK 的增加。Hernández-Romero 等^[22]研究发现注射的 LPS 能显著激活 JNK-1、ERK1/2 和 p38,而且辛伐他汀能引起 LPS 导致的 ERK1/2 和 p38 增加的减少。Hidding 等^[33]也证明辛伐他汀能防止 LPS 注射引起的 JNK 的激活,同时辛伐他汀能减少 JNK、ERK、p38 和 MAPKs 等许多对细胞有害的途径。因此,他汀类药物可以通过抑制 JNK 的含量及其磷酸化来阻断 MAPKs 通路。此外,Schuster 等^[34]还发现他汀类药物能抑制 Ras 异戊烯化和磷酸化 ERK1/2(pERK1/2)的激活,以此降低使用左旋多巴治疗 PD 时产生的异常不随意运动。

3 小结

许多动物实验和体外研究已经证明他汀类药物具有很好的神经保护活性,一些临床试验也表明其在防治 PD 方面具有潜力。尽管诸多研究表明他汀类药物具有潜在的抗 PD 的作用,并且相关研究认为他汀类药物可能通过抑制突触核蛋白的聚集、抗炎反应、抗氧化等多方面达到抗 PD 的效果,但目前他汀类药物抗 PD 的具体作用机制尚未明确,仍需要在临床试验与基础实验中进一步证明他汀类药物抗 PD 作用的有效性及其具体作用机制。

【参考文献】

- [1] Anonymous. Choice of lipid-lowering drug[J]. Med Lett Drug Ther, 1998, 40: 117-122.
- [2] Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira J J, Brefel-Courbon C, Montastruc J L. Limitations of current Parkinson's disease therapy[J]. Ann Neurol, 2003, 53(Suppl 3): S3-S15.
- [3] Wolozin B, Wang S W, Li N C, Lee A, Lee T A, Kazis L E. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease[J]. BMC Med, 2007, 5: 20.
- [4] Wahner A D, Bronstein J M, Bordelon Y M, Ritz B. Statin use and the risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2008, 70(16 Pt 2): 1418-1422.
- [5] Mutez E, Duhamel A, Defebvre L, Bordet R, Destée A, Kreisler A. Lipid-lowering drugs are associated with delayed onset and slower course of Parkinson's disease[J]. Pharmacol Res, 2009, 60: 41-45.
- [6] Samii A, Carleton B C, Etminan M. Statin use and the risk of Parkinson disease: a nested case control study[J]. J Clin Neurosci, 2008, 15: 1272-1273.
- [7] Murphy D D, Rueter S M, Trojanowski J Q, Lee V M. Synucleins are developmentally expressed, and α -synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons[J]. J Neurosci, 2000, 20: 3214-3220.
- [8] Beyer K, Ariza A. Protein aggregation mechanisms in synucleinopathies: commonalities and differences [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2007, 66: 965-974.
- [9] Senior S L, Ninkina N, Deacon R, Bannerman D, Buchman V L, Cragg S J, et al. Increased striatal dopamine release and hyperdopamine-like behaviour in mice lacking both alpha-synuclein and gamma-synuclein[J]. Eur J Neurosci, 2008, 27: 947-957.
- [10] Liao P C, Kuo Y M, Hsu H C, Cherng C G, Yu L. Local proteins associated with methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity[J]. J Neurochem, 2005, 95: 160-168.
- [11] Bar-On P, Rockenstein E, Adame A, Ho G, Hashimoto M, Masliah E. Effects of the cholesterol-lowering compound methyl-beta-cyclodextrin in models of alpha-synucleinopathy[J]. J Neurochem, 2006, 98: 1032-1045.
- [12] Bar-On P, Crews L, Koob A O, Mizuno H, Adame A, Spencer B, et al. Statins reduce neuronal alpha-synuclein aggregation in *in vitro* models of Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2008, 105: 1656-1667.
- [13] Fortin D L, Troyer M D, Nakamura K, Kubo S, Anthony M D, Edwards R H. Lipid rafts mediate the synaptic localization of alpha-synuclein[J]. J Neurosci, 2004, 24: 6715-6723.
- [14] Bieschke J, Zhang Q, Bosco D A, Lerner R A, Powers E T, Wentworth P Jr, et al. Small molecule oxidation products trigger disease-associated protein misfolding[J]. Acc Chem Res, 2006, 39: 611-619.
- [15] Bosco D A, Fowler D M, Zhang Q, Nieva J, Powers E T, Wentworth P Jr, et al. Elevated levels of oxidized cholesterol metabolites in Lewy body disease brains accelerate alpha-synuclein fibrilization[J]. Nat Chem Biol, 2006, 2: 249-253.
- [16] Tsigelny I F, Bar-On P, Sharikov Y, Crews L, Hashimoto M, Miller M A, et al. Dynamics of alpha-synuclein aggregation and inhibition of pore-like oligomer development by beta-synuclein [J]. FEBS J, 2007, 274: 1862-1877.
- [17] Hirsch E C, Breidert T, Rousselet E, Hunot S, Hartmann A, Michel P P. The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease[J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 991: 214-228.
- [18] Gao H M, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong J S, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2002, 81: 1285-1297.
- [19] Arimoto T, Bing G. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase in the substantia nigra by lipopolysaccharide causes microglial activation and neurodegeneration [J]. Neurobiol Dis, 2003, 12: 35-45.
- [20] Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease [J]. Ann Neurol, 2005, 57: 168-175.
- [21] Nagatsu T, Mogi M, Ichinose H, Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease [J]. J Neural

- Transm Suppl,2000(60):277-290.
- [22] Hernández-Romero M C, Argüelles S, Villarán R F, de Pablos R M, Delgado-Cortés M J, Santiago M, et al. Simvastatin prevents the inflammatory process and the dopaminergic degeneration induced by the intranigral injection of lipopolysaccharide[J]. J Neurochem,2008,105:445-459.
- [23] Selley M L. Simvastatin prevents 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced striatal dopamine depletion and protein tyrosine nitration in mice[J]. Brain Res,2005,1037(1-2):1-6.
- [24] Santiago M, Hernández-Romero M C, Machado A, Cano J. Zocor Forte® (simvastatin) has a neuroprotective effect against LPS striatal dopaminergic terminals injury, whereas against MPP⁺ does not[J]. Eur J Pharmacol,2009,609(1-3):58-64.
- [25] Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes[J]. Inflamm Res,2002,51:58-62.
- [26] Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPARγ and NFκB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes *in vitro* [J]. Pharmacol Res,2002,45:147-154.
- [27] Chen J, Zhang C, Jiang H, Li Y, Zhang L, Robin A, et al. Atorvastatin induction of VEGF and BDNF promotes brain plasticity after stroke in mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2005,25:281-290.
- [28] Cordle A, Landreth G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme, a reductase inhibitors attenuate beta-amyloid-induced microglial inflammatory responses[J]. J Neurosci,2006,25:299-307.
- [29] Juric D M, Miklic S, Carman-Krzan M. Monoaminergic neuronal activity up-regulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes[J]. Brain Res,2006,1108:54-62.
- [30] Shen H M, Liu Z G. JNK signaling pathway is a key modulator in cell death mediated by reactive oxygen and nitrogen species [J]. Free Radic Biol Med,2006,40:928-939.
- [31] Chun H S, Gibson G E, DeGiorgio L A, Zhang H, Kidd V J, Son J H. Dopaminergic cell death induced by MPP⁺, oxidant and specific neurotoxicants shares the common molecular mechanism[J]. J Neurochem,2001,76:1010-1021.
- [32] Choi S H, Joe E H, Kim S U, Jin B K. Thrombin-induced microglial activation produces degeneration of nigral dopaminergic neurons *in vivo* [J]. J Neurosci,2003,23:5877-5886.
- [33] Hidding U, Mielke K, Waetzig V, Brecht S, Hanisch U, Behrens A, et al. The c-Jun N-terminal kinases in cerebral microglia; immunological functions in the brain [J]. Biochem Pharmacol,2002,64(5-6):781-788.
- [34] Schuster S, Nadjar A, Guo J T, Li Q, Ittrich C, Hengerer B, et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor lovastatin reduces severity of L-DOPA-induced abnormal involuntary movements in experimental Parkinson's disease[J]. J Neurosci,2008,28:4311-4316.

[本文编辑] 孙岩

• 消 息 •

《中国口腔颌面外科杂志》和《上海口腔医学》征订启事

由于工作衔接问题,《中国口腔颌面外科杂志》(邮发代号 4-759)和《上海口腔医学》(邮发代号 4-561)错过《2011 年报刊征订目录》。经与上海市报刊发行局协商,读者和订户仍可通过各地邮局征订或与编辑部直接联系。

《中国口腔颌面外科杂志》为双月刊,国内统一刊号 CN 11-4980/R,国际标准连续出版物号 ISSN 1672-3244,单月月末出版,标准 A4 开本,每期 96 页,铜版纸彩色印刷。每期定价 12.00 元,全年定价 72.00 元。

《上海口腔医学》为双月刊,国内统一刊号 CN 31-1705/R,国际标准连续出版物号 ISSN 1006-7248,双月月末出版,标准 A4 开本,每期 112 页,铜版纸彩色印刷。每期定价 15.00 元,全年定价 90.00 元。

联系地址:上海市制造局路 639 号

邮 编:200011

电 话:021-33183312,021-23271071(《中国口腔颌面外科杂志》编辑部)

021-23271063(《上海口腔医学》编辑部)

传 真:021-63121780

联系人:徐 新

E-mail:cjoms@omschina.org.cn(《中国口腔颌面外科杂志》编辑部)

http://www.omschina.org.cn/cjoms

E-mail:sjs@omschina.org.cn,shhkqyxzzh@online.sh.cn(《上海口腔医学》编辑部)

http://www.omschina.org.cn/sjs