·综 述·

胆固醇、他汀类药物与帕金森病关系的研究进展

林新杰,肖新华*
(北京协和医院内分泌科,卫生部内分泌重点实验室,中国医学科学院北京协和医学院,北京 100730)

【摘 要】 多项研究表明胆固醇水平、使用他汀类药物与帕金森病(PD)的发生、发展可能存在关联,尽管针对胆固醇及他汀类药物导致神经系统退行性疾病的病理机制研究并不少见,但流行病学研究得出的结论却不一致,设计研究方案时未能校正他汀类药物与胆固醇之间的关系可能是造成混杂的原因。本文综述了国内外近年关于胆固醇、他汀类药物及PD关系的研究。

【关键词】 胆固醇;他汀;帕金森病
【中图分类号】 R741 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.109

Advances in relationship of cholesterol and statins with Parkinson's disease

LIN Xin-Jie, XIAO Xin-Hua*
(Department of Endocrinology of Peking Union Hospital, Key Laboratory of Endocrinology of Ministry of Health, Peking Union Medical College of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Many studies suggested that cholesterol level and statins use may be associated with the occurrence and development of Parkinson's disease (PD). Although there are quite a few studies on the pathological mechanisms of neurodegenerative disease with cholesterol and statins, epidemiologic evidence shows inconsistent results. The confounding may be due to the unadjusted relationship of statins use and cholesterol level in the design of study protocol. In this article, we reviewed previous researches on the relationship of cholesterol and statins with PD.

【Key words】 cholesterol; statins; Parkinson's disease

Corresponding author: *XIAO Xin-Hua*, *E-mail*: *xiaoxh2014@vip.163.com*

他汀类药物是目前一线降脂药,在冠心病二级及一级预防中的重要作用已被证实,除了降低胆固醇水平外,它还具有抗炎及免疫调节作用。研究表明他汀类药物可保护神经系统,治疗帕金森病(Parkinson's disease,PD)[1]。PD是一种与年龄相关的进展性神经退行性疾病,临床表现包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳等运动和非运动以及自主神经症状,其可能与环境、遗传、年龄等因素有关。典型病理特征是中脑黑质多巴胺能神经元进行性变性缺失,残存的多巴胺能神经元胞质内出现病理标志物路易小体,主要由α-突触核蛋白聚集产生。最重要的病理过程包括线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症、兴奋性毒性损伤。胆固醇在大脑中含量丰富,其代谢产物可参与神经系统病变的病理过程[2],导致神经退行性变。然而,也有研究表明胆固醇可促进神经细胞修复[3]。为此,本文综述了胆固醇与PD的流行病学研究进展。

1 胆固醇对神经系统的致病作用

胆固醇广泛分布于人体各组织中,约1/4在脑及神经组织,占脑组织的2%。主要来源于膳食和机体自身合成,几乎全身各组织均可合成胆固醇,主要在细胞质及内质网中进行。胆固醇是合成类固醇激素等生理活性物质的重要原料,也是构成细胞膜的主要成分,还参与神经元树突、轴突发育和形成、神经元存活、星形胶质细胞增生、神经修复,以及神经发育相关信号通路的传递。它不能直接通过血脑屏障,大脑内的胆固醇主要由神经细胞自身合成,以保证神经元胞膜和鞘磷脂内恒定的胆固醇水平。然而,脑内胆固醇水平的稳态一旦被破坏,将诱发多种

收稿日期:2016-12-21;修回日期:2017-01-11
通信作者:肖新华,E-mail:xiaoxh2014@vip.163.com

神经系统疾病。胆固醇在大脑内主要的代谢产物是羟固醇,最主要的是24S－羟固醇。在啮齿类动物中,水平升高的胆固醇或羟固醇参与氧化应激[4],并通过释放炎性介质以介导神经炎症的发生[5]。在高胆固醇血症的啮齿类动物模型中,大脑中的抗氧化酶显著减少,线粒体复合物Ⅰ也受到抑制[6,7]。

2 胆固醇与帕金森病的病理机制

胆固醇的代谢产物24S－羟固醇及27S－羟固醇都被发现与PD相关[8]。脑内胆固醇在胆固醇24S－羟化酶(cholesterol 24-hydroxylase, CYP46)作用下可转化为24S-羟固醇,透过血脑屏障进入血液循环。体外实验表明,24S－羟固醇对神经细胞具有神经毒作用,可诱导氧化应激[9]及炎症[10]。此外,羟固醇可引起α－突触核蛋白聚集,诱导多巴胺神经元凋亡[8]。但也有研究表明高胆固醇血症可减少PD的发生,因为血清胆固醇含量是辅酶Q10的决定因素,而辅酶Q10是呼吸链组分之一,其减少将引起线粒体功能障碍,从而导致多巴胺能神经元变性死亡[11]。另一种支持高胆固醇可能减少PD发生的假说中提到载脂蛋白(apolipoprotein E, ApoE)的ε2等位基因与散发的PD有关,而该基因的携带者血清胆固醇含量较低[12]。

3 胆固醇与帕金森病的流行病学调查

胆固醇与PD关系的流行病学研究结果并不一致,Johnson等[13]通过饮食问卷调查发现高胆固醇饮食可能加大了罹患PD的风险,而华盛顿大学神经病学中心的一项病例对照研究结果则表明低胆固醇饮食增加患PD风险[14]。有趣的是,2006年Scigliano等[15]通过一项大型回顾性病例对照研究发现血清总胆固醇水平与PD发病率无关。Hu等[16]通过一项18.8年的回顾性研究发现体质量指数、膳食脂肪的摄入与PD的发病风险有关。他通过另一项前瞻性研究发现血浆胆固醇水平与PD的关系与年龄相关[17]:25～44岁和45～54岁受试者,PD发病风险会随总胆固醇水平升高而增加;而年龄>55岁受试者,血清总胆固醇水平与PD患病风险无显著相关性。一项大型前瞻性研究对两个队列(the Nurses' Health Study:121 046例女性;the Health Professionals Follow-up Study:50 833例男性)中的目标人群进行随访,发现530例新发PD患者的血清胆固醇水平升高与PD风险轻度降低有联系[18],但该研究中胆固醇水平是否变化都是研究对象的自述。Huang等[19]的病例对照研究发现较低水平的低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)增加PD的发病风险,他们另一项针对774例早期PD患者的双盲、随机对照试验则表明血清胆固醇水平升高可能会减缓PD的临床进展[20]。也有研究表明PD患者的胆固醇合成减少[21],所以PD与胆固醇水平之间可能是相互影响的。

4 他汀类药物与帕金森病的病理机制

他汀类药物是胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)的抑制剂,其降脂的主要机制是抑制胆固醇合成、增加肝脏内LDL-C受体、促进极低密度脂蛋白胆固醇(very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)残粒的排除。大多数他汀类药物可以穿过血脑屏障,阻止脑内类固醇的生成[22]。然而他汀类药物对于PD患者的神经保护作用尚未完全明确。目前有研究表明,他汀类药物可通过减少炎症因子发挥神经保护作用[23]。此外,他汀类药物还通过阻碍氧自由基形成和脂质过氧化发挥保护神经作用[24]。一项动物实验研究表明,他汀类药物通过抑制黑质核因子(nuclear factor kappa B, NF-κB)、促炎因子和胶质细胞,保护多巴胺能神经元,减轻纹状体部位神经递质的氧化应激反应,从而减少多巴胺能神经元的变性、丢失[25]。此外,他汀类药物还可减少α－突触核蛋白的聚集[26]。

5 他汀类药物与帕金森病的流行病学调查

尽管动物、细胞模型都表明他汀类药物对PD具有保护作用[27-29],但它对人体神经系统的作用尚不清楚。目前,很多流行病学研究表明他汀类药物对PD患者有保护作用[30-33]。然而,如上所述,许多研究也表明高胆固醇血症人群PD的发病率更低,而他们应用他汀类药物的可能性较一般人大,因此,他汀类药物的保护作用背后很可能只是高胆固醇对PD患者的保护,甚至,他汀类药物可能通过降脂作用削弱了这种保护,因此校正他汀类药物与胆固醇间的关系在开展相关研究时非常重要。一项研究表明,有统计学意义的PD风险降低只存在于短期应用他汀类药物的患者[34],而另一项研究表明长期应用他汀类药物的患者发生PD的风险更高[35]。2015年Huang等[36]的研究是目前仅有的既校正了他汀类药物应用前的血脂水平、又校正了随访过程中随着他汀类药物的应用而变化的血脂水平的队列研究,并且其观察起始点在他汀类药物普及之前(1987年):研究者调查了"社区动脉粥样硬化风

险”中入选的15 291例年龄在45～64岁的目标人群,结果表明在校正总胆固醇水平以及其他混杂因素后,1998年之前应用他汀类药物与1998年后发生PD的风险升高相关(OR=2.39, 95% CI:1.11～5.13);相反,在校正他汀类药物的应用及其他混杂因素后,高胆固醇与PD的发生减少相关(相比最低胆固醇水平组,胆固醇水平次高组OR=0.56,最高组OR=0.43)。提示他汀类药物的应用与PD发生风险升高有关,而高胆固醇水平则与PD发生风险降低有关。该研究的主要局限性在于,对研究对象PD的诊断缺乏系统的临床验证,并且由于随访时间较长,存在一定的失访率。尽管存在这些缺陷,PD与年龄、性别、抽烟等因素的关系在研究中仍可被重复,这也支持研究的可信度。另一项校正了血脂水平的研究也表明他汀类药物增加PD的发病率。Bykov等[37]对2016年2月发表的针对他汀类药物与PD关系的流行病学研究作出综述,研究者应用随机效应荟萃分析,分别整合了未校正胆固醇水平的研究以及校正了胆固醇水平的研究,评估他汀类药物对PD的效果。结果表明:对于未校正总胆固醇组,他汀类药物具有保护作用(RR=0.75;95% CI: 0.60～0.92);而校正了胆固醇水平组,应用他汀类药物会增加PD风险(RR:1.04;95% CI: 0.68～1.59),这提示他汀类药物的保护作用可能受胆固醇水平这一混杂因素的干扰。

6 总 结

目前研究表明,高胆固醇血症可能因氧化应激、炎症反应等机制造成神经细胞损伤,而他汀类药物则可以通过抗炎、抗氧化等作用保护神经细胞。关于高胆固醇血症或他汀类药物对PD作用的流行病学研究结论并不一致,尽管多数提示两者均降低PD的发生率,但这些研究校正他汀类药物对血脂的影响并不多见,这也会造成因素混杂。尚无随机对照试验评估他汀类药物与PD的关系,考虑到他汀类药物的广泛应用,随机对照试验并不现实。未来的研究可以考虑观察两者是否存在剂量效应关系。此外,进一步研究他汀类药物在人体中对脑部疾病的作用具有重大意义,因为这将为流行病学结论提供更充分的生物学依据。

【参考文献】

[1] Malfitano AM, Marasco G, Proto MC, *et al*. Statins in neurological disorders: an overview and update[J]. Pharmacol Res, 2014, 88: 74－83. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.06.007.

[2] Bar-On P, Crews L, Koob AO, *et al*. Statins reduce neuronal alpha-synuclein aggregation *in vitro* models of Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2008, 105(5): 1656－1667. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05254.x.

[3] Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain[J]. Eur J Endocrinol, 2001,145(6): 669－679.

[4] Pappolla MA, Smith MA, Bryant-Thomas T, *et al*. Cholesterol, oxidative stress, and Alzheimer's disease: expanding the horizons of pathogenesis[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(2): 173－181.

[5] Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, *et al*. High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice[J]. J Neurochem, 2008, 106(1): 475－485. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05415.x.

[6] de Oliveira J, Hort MA, Moreira EL, *et al*. Positive correlation between elevated plasma cholesterol levels and cognitive impairments in LDL receptor knockout mice: relevance of cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. Neuroscience, 2011, 197: 99－106. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.009.

[7] de Oliveira J, Moreira EL, Mancini G, *et al*. Diphenyl diselenide prevents cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress induced by hypercholesterolemia in LDL receptor knockout mice[J]. Neurochem Res, 2013, 38(10): 2028－2036. DOI: 10.1007/s11064-013-1110-4.

[8] Rantham Prabhakara JP, Feist G, Thomasson S, *et al*. Differential effects of 24-hydroxy cholesterol and 27-hydroxy cholesterol on tyrosine hydroxylase and alpha-synuclein in human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. J Neurochem, 2008, 107(6): 1722－1729. DOI:10.1111/j.1471-4159.2008.05736.x.

[9] Zhao S, Liao W, Xu N, *et al*. Polar metabolite of cholesterol induces rat cognitive dysfunctions[J]. Neuroscience, 2009, 164(2): 398－403. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.08.027.

[10] Lordan S, Mackrill JJ, O'Brien NM. Oxysterols and mechanisms of apoptotic signaling: implications in the pathology of degenerative diseases[J]. J Nutr Biochem, 2009, 20(5): 321－336. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.001.

[11] Matthews RT, Yang L, Browne S, *et al*. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects[J]. Proc NatAcad Sci USA, 1998, 95(15): 8892－8897.

[12] Huang X, Chen PC, Poole C. APOE-epsilon 2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson's disease[J]. Neurology, 2004, 62(12): 2198－2202.

[13] Johnson CC, Gorell JM, Rybicki BA, *et al*. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease[J]. Int J Epidemiol, 1999, 28(6): 1102－1129.

[14] Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, *et al*. Dietary fats, cholesterol and iron as risk factors for Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(1): 47－52. DOI:10.1016/j.parkreldis.2008.03.002.

[15] Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, *et al*. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson's disease patients: a case-

control study[J]. Stroke, 2006, 37(5): 1184 – 1188. DOI: 10.1161/01. STR. 0000217384. 03237. 9c.

[16] Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, *et al*. Body mass index and the risk of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2006, 67(11): 1955 – 1959. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000247052. 18422. e5.

[17] Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, *et al*. Total cholesterol and the risk of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2008, 70(21): 1972 – 1979. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000312511. 62699. a8.

[18] Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, *et al*. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2007, 69(17): 1688 – 1695. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000271883. 45010. 8a.

[19] Huang X, Chen H, Miller WC, *et al*. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(3): 377 – 381. DOI: 10. 1002/mds. 21290.

[20] Huang X, Auinger P, Eberly S, *et al*. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e22854. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0022854.

[21] Musanti R, Parati E, Lamperti E, *et al*. Decreased cholesterol biosynthesis in fibroblasts from patients with Parkinson's disease[J]. Biochem Med Metab Biol, 1993, 49(2): 133 – 142.

[22] Sierra S, Ramos MC, Molina P, *et al*. Statins as neuroprotectants: a comparative *in vitro* study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 23(2): 307 – 318. DOI: 10. 3233/JAD-2010-101179.

[23] van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, *et al*. Statins: mechanisms of neuroprotection[J]. Prog Neurobiol, 2009, 88(1): 64 – 75. DOI: 10. 1016/j. pneurobio. 2009. 02. 002.

[24] Zacco A, Togo J, Spence K, *et al*. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from exytotoxicity[J]. J Neurosci, 2003, 23(35): 11104 – 11111.

[25] Ghosh A, Roy A, Matras J, *et al*. Simvastatin inhibits the activation of p21 ras and prevents the loss of dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease[J]. J Neurosci, 2009, 29(43): 13543 – 13556. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 4144-09. 2009.

[26] Bosco DA, Fowler DM, Zhang Q, *et al*. Elevated levels of oxidized cholesterol metabolites in Lewy body disease brains accelerate alpha-synuclein fibrilization[J]. Nat Chem Biol, 2006, 2(5): 249 – 253. DOI: 10. 1038/nchembio782.

[27] Wang Q, Yan J, Chen X, *et al*. Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases[J]. Exp Neurol, 2011, 230(1): 27 – 34. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2010. 04. 006.

[28] Yan J, Xu Y, Zhu C, *et al*. Simvastatin prevents dopaminergic neurodegeneration in experimental Parkinsonian models: the association with anti-inflammatory responses[J]. PLoS One, 2011, 6(6): e20945. DOI: 0. 1371/journal. pone. 0020945.

[29] Xu YQ, Long L, Yan JQ, *et al*. Simvastatin induces neuroprotection in 6-OHDA-lesioned PC12 *via* the PI3K/AKT/caspase 3 pathway and anti-inflammatory responses[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(3): 170 – 177. DOI: 10. 1111/cns. 12053.

[30] Gao X, Simon KC, Schwarzschild MA, *et al*. Prospective study of statin use and risk of Parkinson's disease[J]. Arch Neurol, 2012, 69(3): 380 – 384. DOI: 10. 1001/archneurol. 2011. 1060.

[31] Wahner AD, Bronstein JM, Bordelon YM, *et al*. Statin use and the risk of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2008, 70(16 Pt 2): 1418 – 1422. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000286942. 14552. 51.

[32] Wolozin B, Wang SW, Li NC, *et al*. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease[J]. BMC Med, 2007, 5: 20. DOI: 10. 1186/1741-7015-5-20.

[33] Lee YC, Lin CH, Wu RM, *et al*. Discontinuation of statin therapy associates with Parkinson's disease: a population-based study[J]. Neurology, 2013, 81(5): 410 – 416. DOI: 10. 1212/WNL. 0b013e31829d873c.

[34] Ritz B, Manthripragada AD, Qian L, *et al*. Statin use and Parkinson's disease in Denmark[J]. Mov Disord, 2010, 25(9): 1210 – 1216. DOI: 10. 1002/mds. 23102.

[35] Becker C, Jick SS, Meier CR. Use of statins and the risk of Parkinson's disease: a retrospective case-control study in the UK[J]. Drug Saf, 2008, 31(5): 399 – 407.

[36] Huang X, Alonso A, Guo X, *et al*. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study[J]. Mov Disord, 2015, 30(4): 552 – 559. DOI: 10. 1002/mds. 26152.

[37] Bykov K, Yoshida K, Weisskopf MG, *et al*. Confounding of the association between statins and Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017, 26(3): 294 – 300. DOI: 10. 1002/pds. 4079.

（编辑：王彩霞）