

· 综 述 ·

他汀类药物防治帕金森病的研究进展

乔靓¹, 闫俊强^{1,2*}, 刘安然¹, 黄家瑞¹

(河南科技大学临床医学院·第一附属医院:¹ 神经内科,² 神经疾病研究所, 洛阳 471003)

【摘 要】 帕金森病作为神经系统第二大退行性疾病,其发病机制目前尚不明确。遗传因素与环境因素在帕金森病的发生发展中起着重要作用。帕金森病的主要病理特征为黑质细胞变性及路易小体形成。他汀类药物是一种常用的降胆固醇药物,在一定程度上可以缓解神经退行性疾病的氧化应激及神经炎性损伤。本文将重点介绍他汀类药物在帕金森病中的神经保护作用,为今后帕金森病诊断和治疗策略的制定提供参考。

【关键词】 帕金森病;他汀类药物;氧化应激;炎性损伤; α -突触核蛋白

【中图分类号】 R741 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.090

Research progress of statins in prevention and treatment of Parkinson disease

QIAO Liang¹, YAN Jun-Qiang^{1,2*}, LIU An-Ran¹, HUANG Jia-Rui¹

(¹Department of Neurology, ²Institute of Neurological Diseases, College of Clinical Medicine, First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

【Abstract】 Parkinson disease (PD), as the second most common neurodegenerative disease, its pathogenesis is still unclear. Both genetic and environmental factors play important roles in its incidence and development. The main pathological features of the disease are degeneration of substantia nigra and formation of Lewy bodies. As well known, statins are commonly used as cholesterol-lowering drugs, and can alleviate oxidative stress and neuroinflammatory damage in neurodegenerative diseases to some extents. In this review, we focus on the neuroprotective effect of statins in order to provide a reference for the future diagnosis and treatment of PD.

【Key words】 Parkinson's disease; statins; oxidative stress; inflammatory injury; α -synuclein

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (U1304809).

Corresponding author: YAN Jun-Qiang, E-mail: 529664818@qq.com

帕金森病(Parkinson disease, PD)是第二大老年进展性神经退行性疾病,发病率与年龄、性别、遗传、种族和地理等因素有关^[1]。PD的主要运动症状(motor symptoms, MS)表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常;非运动症状(non-motor symptoms, NMS)表现为情绪及精神改变、自主神经功能障碍、睡眠障碍、感觉障碍和认知功能下降^[2,3]。NMS在PD极早期即可出现,在PD晚期会严重影响患者生活质量^[4,5]。目前PD的主要治疗方法包括药物治疗、脑深部电刺激治疗、经颅磁刺激治疗及干细胞治疗。这些方法可在一定程度上缓解患者的症状,但均无法从病因角度有效控制病情发展。

越来越多的研究表明,他汀类药物可通过抗炎、抗氧化应激、减少 α -突触核蛋白聚集、调节神经因子等机制保护PD患者的神经系统,并且可以降低PD的发病风险,这些发现将有助于突破PD的治疗瓶颈。本文将对他汀类药物在PD中的研究进展作一综述。

1 PD的发病机制

PD的发病受环境因素和易感基因的共同作用,此外,线粒体功能障碍、神经炎症、氧化应激、兴奋性毒性损伤、免疫异常、凋亡与自噬等都有可能与其发病相关^[6]。PD是一种变性疾病^[7],随着患者年龄增长引起的线粒体功能障碍可导致多巴胺

(dopamine, DA) 神经细胞丢失和中脑神经胶质细胞极化^[8]。损伤的神经细胞能持续激活小胶质细胞, 导致促炎因子大量激活, 产生氧化应激反应^[9]。大量的神经细胞损伤使中枢神经系统的动态平衡被打破, 发生细胞凋亡与自噬障碍。PD 具有一定的家族遗传性, 在 PD 的发生发展中, 表观遗传修饰、环境因素与遗传突变起着至关重要的作用^[10]。目前观点认为, 肠道因素也可能与 PD 有关。在 PD 前驱期, 肠道内错误折叠的 α -突触核蛋白可能通过迷走神经经脑-肠轴向中枢传播, 从而引起 DA 神经元损伤^[11,12]。

2 他汀类药物

他汀类药物是一种羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (hydroxymethyl glutaric acid acyl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 包括内酯环型与开环羧基型, 前者亲脂性较强可透过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB), 而后者亲水性较强不能透过 BBB。大脑中的胆固醇主要由神经细胞自身合成, 外周合成的胆固醇不能直接通过 BBB。神经细胞自身合成的内源性胆固醇参与神经细胞存活、神经细胞发育、神经修复和星形胶质细胞增生等过程, 在神经发育相关信号通路中起重要作用。内酯环型他汀类药物可以通过竞争性抑制内源性胆固醇合成 HMG-CoA 还原酶的方式来阻断细胞内羟甲戊酸的代谢途径。

3 他汀类药物在 PD 中的机制

研究表明, 他汀类药物有可能降低 PD 的发病率或延缓病情进展。胆固醇水平与 PD 的发生相关, 有研究表明男性的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高可降低 PD 发生风险^[13]。而血浆 24-OH-胆固醇水平与 PD 发生率呈负相关^[14]。高胆固醇既可以保护溶酶体膜发挥正向作用, 也可促进 α -突触核蛋白聚集起负向作用^[15]。早期研究认为他汀类药物会降低细胞胆固醇和类异戊二烯辅酶 Q 的活性, 从而增加 PD 发生风险; 但目前研究发现, 长期使用他汀类药物人群的 PD 发病率有所下降^[16]。在基础实验中发现, 使用他汀类药物可抑制 α -突触核蛋白的聚集, 改善 PD 模型动物的运动障碍^[17]。这些研究结果均表明, 他汀类药物的神经保护作用与降低胆固醇过程无关。

3.1 炎症调节

炎症和氧化应激是造成 PD 中多巴胺能神经元变性的重要原因, 细胞因子在急、慢性炎症过程中均

可损伤神经细胞^[18]。他汀类药物具有强大的抗炎作用, 属于内酯环型的辛伐他汀可通过抑制促炎因子和减少小胶质细胞激活, 起到保护纹状体 DA 神经元的作用。此外, 辛伐他汀还可以通过阻断甲丙戊酸途径, 减少小胶质细胞释放诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 进而延迟 PD 进展^[19]。开环羧基型的瑞舒伐他汀以剂量依赖性方式降低一氧化氮 (nitric oxide, NO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 产生, 弱化炎症反应的影响^[20]。

3.2 抗氧化作用

他汀类药物可通过上调抗氧化机制起到抗炎、调节线粒体、调节凋亡等神经保护作用。我们的研究显示, 辛伐他汀通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路抑制氧化应激, 从而增加 PD 细胞模型的抗氧化应激能力^[21]。加入他汀类药物后, 过氧化物酶增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) 被激活。PPAR- α 可调节线粒体的数量及形态, 参与炎症和氧化应激过程, 从而抑制凋亡, 这对预防或延缓 PD 的发生具有重要的作用^[22]。甲丙戊酸作为间接途径的一部分, 通过增强 PPAR- α 天然配体的敏感性, 从而起到神经保护作用^[23]。辛伐他汀可通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径活化, 增强抗氧化蛋白表达来减少氧化应激^[24]。

3.3 降低 α -突触核蛋白

在降低 α -突触核蛋白聚集方面, 他汀类药物具有多重作用: 抑制异常 α -突触核蛋白的聚集^[15]; 抑制畸形的 α -突触核蛋白介导的神经胶质细胞活化; 抑制活化的神经胶质细胞释放促炎因子; 抑制 α -突触核蛋白进一步向嗅球、黑质、中缝核、蓝斑、皮质等部位侵袭。在 SH-SY5Y 细胞中, 他汀类药物通过调节自噬, 降低 α -突触核蛋白的聚集^[25]。

3.4 调节适应性免疫

在调节适应性免疫方面, PD 存在固有免疫和适应性免疫系统的激活, 避免中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 和外周神经系统免疫信号被破坏。使用他汀类药物可通过调节适应性免疫因子和 T 细胞之间的平衡来减轻神经毒性炎症, 从而增强体内的适应性免疫^[26]。

3.5 调节神经营养因子

他汀类药物可通过上调生长因子的表达起到神经保护作用。辛伐他汀可通过调节脑源性神经营养因子的释放来激活细胞外信号激酶的表达,从而延缓脂多糖诱导的PD模型大鼠的DA神经元变性^[27]。此外,他汀类药物还可促进脑损伤后的神经元恢复和突触生成。

3.6 调节DA受体

他汀类药物可调节DA受体以预防PD进展。研究表明,他汀类药物可通过多种作用来调节DA受体:通过调控胆固醇调节元件结合蛋白-1(sterol-regulatory element binding protein-1, SREBP-1)途径下游来诱导神经突触向外生长;通过增加突触前DA能生物标志物囊泡单胺转运蛋白-2、突触小泡糖蛋白2A、2C和突触结合蛋白-3水平来诱导DA细胞生长、增加DA运输能力及突触前蛋白的表达^[28]。研究表明,使用辛伐他汀可显著防止3H多巴胺摄取,降低神经突损伤及 α -突触核蛋白沉积^[29]。

4 他汀类药物在PD中的临床应用

在临床研究方面,他汀类药物与PD存在剂量/时间-反应关系。服用他汀药物1年内可增加PD风险,相反,短期内高强度使用他汀类药物对PD具有神经保护作用^[30]。另有研究表明,长期服用他汀类药物对PD的发病并无明显影响^[31,32]。但我们的Meta分析显示,持续使用他汀类药物10~15年可降低PD风险,其中阿托伐他汀对PD的治疗有正性作用^[33]。研究表明,性别和年龄均与PD发病风险存在相关性,在女性和 ≥ 60 岁人群中,他汀类药物对PD起保护性作用^[34]。种族对他汀类药物对PD的保护效果有影响,但国内并没有相关文献报道,我国在此方面的研究还须跟进^[33]。

5 总结

近些年来,尽管在PD的诊断方面有了明显的进展,但在PD早期诊断中还没有发现明确的生物标志物。因此,探索检测PD早期的可靠生物标志物尤为重要。目前,PD的治疗主要为对症治疗或延缓病情进展,仍没有有效的手段能够阻止或逆转神经退行性病变的进程。他汀类药物作为神经保护药物,可通过不同的机制预防神经退行性疾病的发展,降低PD发病率。对于他汀类药物的研究有望打破PD早期诊断及治疗方面的瓶颈,为PD患者带来福音。

【参考文献】

- [1] Angston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(4): 591-596. DOI: 10.1002/ana.20834.
- [2] Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, *et al.* Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(7): 979-985. DOI: 10.1111/ene.13919.
- [3] Shi X, Zhang Y, Xu S. Decreased striatal vesicular monoamine transporter type 2 correlates with the nonmotor symptoms in Parkinson disease[J]. *Clin Nuclear Med*, 2019, 44(9): 707-713. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002664.
- [4] Titova N, Chaudhuri KR. Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management[J]. *Med J Aust*, 2018, 208(9): 404-409. DOI: 10.5694/mja17.00993.
- [5] 苏闻, 陈海波. 重视帕金森病非运动症状[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(9): 641-643. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.146.
- Su W, Chen HB. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease deserve great attention[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2015, 14(9): 641-643. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.146.
- [6] Giasson BI, Lee VM. Parkin and the molecular pathways of Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2001, 31(6): 885-888. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00439-1.
- [7] Tremblay ME, Cookson MR, Civiero L. Glial phagocytic clearance in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 16. DOI: 10.1186/s13024-019-0314-8.
- [8] Wang G, Zhou Y, Wang Y, *et al.* Age-associated dopaminergic neuron loss and midbrain glia cell phenotypic polarization[J]. *Neuroscience*, 2019, 415: 89-96. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.07.021.
- [9] Nissen SK, Shrivastava K, Schulte C. Alterations in blood monocyte functions in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(11): 1711-1721. DOI: 10.1002/mds.27815. [Epub ahead of print].
- [10] Selvaraj S, Piramanayagam S. Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease[J]. *Genes Dis*, 2019, 6(2): 120-128. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.01.004.
- [11] Braak H, Del Tredici K, Rüb U. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- [12] Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of alpha-synuclein pathology: vagal highway or dead end? [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 307-316. DOI: 10.1002/mds.27556.
- [13] Rozani V, Gurevich T, Giladi N, *et al.* Higher serum cholesterol and decreased Parkinson's disease risk: a statin-free cohort study[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(8): 1298-1305. DOI: 10.1002/mds.27413.
- [14] Huang X, Sterling NW, Du G, *et al.* Brain cholesterol metabolism and Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 386-

395. DOI: 10.1002/mds.27609.
- [15] Eriksson I, Nath S, Bornefall P. Impact of high cholesterol in a Parkinson's disease model: prevention of lysosomal leakage *versus* stimulation of α -synuclein aggregation[J]. Eur J Cell Bio, 2017, 96(2): 99–109. DOI: 10.1016/j.ejcb.2017.01.002.
- [16] Friedman B, Lahad A, Dresner Y. Long-term statin use and the risk of Parkinson's disease [J]. Am J Manag Care, 2013, 19(8): 626–632. DOI: 10.1002/mds.27681.
- [17] Koob AO, Ubhi K, Paulsson JF, *et al.* Lovastatin ameliorates alpha-synuclein accumulation and oxidation in transgenic mouse models of alpha-synucleinopathies [J]. Exp Neurol, 2010, 221(2): 267–274. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.11.015.
- [18] Kones R. Parkinson's disease: mitochondrial molecular pathology, inflammation, statins, and therapeutic neuroprotective nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2010, 25(4): 371–389. DOI: 10.1177/0884533610373932.
- [19] Churchward MA, Todd KG. Statin treatment affects cytokine release and phagocytic activity in primary cultured microglia through two separable mechanisms[J]. Mol Brain, 2014, 7: 85. DOI: 10.1186/s13041-014-0085-7.
- [20] Husain I, Akhtar M, Vohora D, *et al.* Rosuvastatin attenuates high-salt and cholesterol diet induced neuroinflammation and cognitive impairment *via* preventing nuclear factor Kappa B pathway[J]. Neurochem Res, 2017, 42(8): 2404–2416. DOI: 10.1007/s11064-017-2264-2.
- [21] Yan J, Qiao L, Wu J, *et al.* Simvastatin protects dopaminergic neurons against MPP⁺-induced oxidative stress and regulates the endogenous anti-oxidant system through ERK [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(4): 1957–1968. DOI: 10.1159/000495720.
- [22] Carroll CB, Wyse RKH. Simvastatin as a potential disease-modifying therapy for patients with Parkinson's disease: rationale for clinical trial, and current progress [J]. J Parkinsons Dis, 2017, 7(4): 545–568. DOI: 10.3233/JPD-171203.
- [23] Saeedi Saravi SS, Saeedi Saravi SS, Khoshbin K, *et al.* Current insights into pathogenesis of Parkinson's disease: approach to mevalonate pathway and protective role of statins [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 724–730. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.038.
- [24] Tong H, Zhang X, Meng X, *et al.* Simvastatin inhibits activation of NADPH oxidase/p38 MAPK pathway and enhances expression of antioxidant protein in Parkinson disease models[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 165. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00165.
- [25] Kang SY, Lee SB, Kim HJ, *et al.* Autophagic modulation by rosuvastatin prevents rotenone-induced neurotoxicity in an *in vitro* model of Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2017, 642: 20–26. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.063.
- [26] Rodriguez-Perea AL, Rojas M, Velilla-Hernandez PA. High concentrations of atorvastatin reduce *in-vitro* function of conventional T and regulatory T cells[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 196(2): 237–248. DOI: 10.1111/cei.13260.
- [27] Tan W, Xue-bin C, Tian Z, *et al.* Effects of simvastatin on the expression of inducible nitric oxide synthase and brain-derived neurotrophic factor in a lipopolysaccharide-induced rat model of Parkinson disease[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(3): 278–286. DOI: 10.3109/00207454.2015.1012758.
- [28] Schmitt M, Dehay B, Bezard E, *et al.* Harnessing the trophic and modulatory potential of statins in a dopaminergic cell line [J]. Synapse, 2016, 70(3): 71–86. DOI: 10.1002/syn.21881.
- [29] Mattii L, Pardini C, Ippolito C, *et al.* Rho-inhibition and neuroprotective effect on rotenone-treated dopaminergic neurons *in vitro* [J]. Neurotoxicology, 2019, 72: 51–60. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.02.006.
- [30] 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.
- [31] Jeong SM, Jang W, Shin DW. Association of statin use with Parkinson's disease: dose-response relationship [J]. Mov Disord, 2019, 34(7): 1014–1021. DOI: 10.1002/mds.27681.
- [32] Rozani V, Giladi N, El-Ad B, *et al.* Statin adherence and the risk of Parkinson's disease: a population-based cohort study [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175054. DOI: 10.1371/journal.pone.0175054.
- [33] Yan J, Qiao L, Tian J, *et al.* Effect of statins on Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2019, 98(12): e14852. DOI: 10.1097/md.00000000000014852.
- [34] Lee YC, Lin CH, Wu RM, *et al.* Discontinuation of statin therapy associates with Parkinson disease: a population-based study [J]. Neurology, 2013, 81(5): 410–416. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d873c.

(编辑: 吕青远)