

他汀类药物在阿尔兹海默症作用的研究进展*

徐弘扬¹综述,王光明^{2△}审校

(1. 大理大学临床医学院 云南大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院基因检测中心, 云南大理 671000)

[摘要] 阿尔兹海默症(AD)是一种发病隐匿的进行性神经系统退变性疾病,年龄的增长带来其发病率的显著升高。AD患者主要表现为全面性痴呆,主要包括记忆障碍、执行功能障碍及人格和行为改变等。目前临床中治疗药物主要以控制患者的精神症状和改善认知能力药物为主,并无有效治疗办法,因此探寻一种新型药物延缓乃至预防AD十分必要。他汀类药物的神经保护作用等多种效应均提示该药在AD的疾病病程控制等方面具有一定的作用。本文针对他汀类药物在延缓和预防AD方面的研究进展进行综述。

[关键词] 阿尔兹海默病;他汀类药物;神经保护

[中图分类号] R972+.6;R749.1+6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)18-2477-03

阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是中老年人最常见的痴呆类型,以逐渐丧失记忆和认知为特点,在发达国家随着国民预期寿命的增加,流行病学数据显示AD的发病率随年龄的增长而增加。全世界约有4400万人受AD和其相关疾病的影响,在疾病的早期阶段,情节记忆的下降低往往优先于生物学异常积累。自1987年洛伐他汀上市至今,他汀类药物一直作为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂的有效药物,已经成为心脑血管等疾病一级、二级预防的常用及有效药物。在神经系统疾病中,由于他汀类药物的胆固醇抑制作用,对神经退行性疾病如帕金森综合征、多发性硬化症等具有积极的神经保护作用,尤其在AD病程控制中效果明显。

1 AD

AD是一种常见的神经系统退行性疾病,是痴呆最常见的类型,占有痴呆类型的50%~75%,据统计目前中国AD患者数位于世界第一,伴随世界人口老龄化趋势AD的患病率也急剧走高。我国现有AD患者有300~400万例,流行病学调查显示我国55岁人群及65岁以上人群中患病率分别为2.57%,4.60%。AD可能是多因素性疾病,其发病机制与多种因素有关。AD的发生可能与遗传、性别、头部外伤、低教育水平、甲状腺病、母亲育龄过高或过低、病毒感染等因素有关^[1]。

AD主要的病理学改变为老年斑(SP)和神经原纤维缠结(NFT)在脑组织中大量形成,同时伴随弥漫性脑萎缩性改变。其中SP主要成分为 β -淀粉样多肽(A β),而NFT的主要成分是异常过度磷酸化的微管结合蛋白tau^[1]。

2 他汀类药物治疗AD的动理学进展

有研究报道,在培养的小胶质细胞中,阿托伐他汀可以有效抑制A β 通过小胶质细胞产生白细胞介素-6(IL-6)^[2]。在小鼠脑创伤实验研究中,经过辛伐他汀治疗1d后,明显降低了神经系统IL-6水平,抑制了小胶质细胞和星型胶质细胞的活化。辛伐他汀

治疗组神经功能恢复性明显高于生理盐水组^[3]。他汀类药物能作用淀粉样前体蛋白(APP),降低AD风险。KURATA等^[4]采用AD模型小鼠研究阿伐他汀和匹伐他汀对转APP基因小鼠大脑中SP大小和炎症反应的影响。按照阿托伐他汀(30 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和匹伐他汀(3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)对APP转基因小鼠治疗15个月,研究人员发现两种强效他汀类药物能有效改善小鼠行为记忆和减少SP面积。研究者对Tau转基因小鼠进行药物实验,辛伐他汀能减少血脂正常和高脂血症小鼠大脑中脑内NFT及小胶质细胞数量,改善小鼠T迷宫表现。小鼠饲喂非他汀类降脂药物发现脑内的NFT数量没有明显变化^[5]。ZHOU等^[6]通过莫里斯水迷宫测试研究阿托伐他汀对小鼠行为的影响,结果显示给予阿托伐他汀治疗的小鼠能有效逆转记忆缺失,阿托伐他汀可能通过下调tau蛋白磷酸化改善小鼠记忆功能。

3 他汀药物治疗AD的临床进展

目前临床上治疗AD的主要药物为胆碱能药物和谷氨酸受体抑制剂,这些药物能改善患者的精神症状和功能性沟通能力,抑制认知功能的恶化。然而现有的药物仅能缓解症状,减缓疾病的发展,难以逆转疾病的进程。AD的治疗是一个医学难题,目前能准确治疗AD的药物还未被发现。在BIFULCO等^[7]提出他汀类药物对不同的神经系统疾病如AD、帕金森症、多发性硬化症、原发性脑肿瘤具有潜在的作用。

3.1 他汀类药物降低AD风险 临床上较早开始研究他汀类药物对AD的影响,其结果不尽相同。很多实验因素可能会导致结果的差异,例如:(1)使用他汀药物的类型(2)实验对象年龄层次不同,AD的发病率随着年龄的增长而上升,但他汀类药物对80岁以上AD患者无效;(3)血液胆固醇水平不同;(4)他汀类药物对疾病所处的不同阶段,持续治疗的时间不同;(5)没有区分AD和其他类型痴呆;(6)载脂蛋白E(ApoE)的基因型不同。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360206);云南省中青年学术技术带头人后备人才基金(24HB025)。 作者简介:徐弘扬(1992-),在读硕士,主要从事脑卒中的发病机制研究。 △ 通信作者,E-mail:gmwang1991@hotmail.com。

WOLOZIN 等^[8]利用美国退伍军人事务数据库中 700 000 例服用辛伐他汀的患者和超过 50 000 名阿托伐他汀服用者,对年龄 64 岁以上的老年性痴呆分析后发现,辛伐他汀和阿托伐他汀对老年性痴呆的危险比(HR)分别为 0.46(95%CI:0.44~0.48)、0.91(95%CI:0.80~1.02),然而洛伐他汀对老年性痴呆无影响。GREEN 等^[9]对 895 例明确或可能患有 AD 的患者进行问卷调查,并采用 Logistic 模型对年龄、性别、种族、教育、心脏病史、中风、糖尿病、吸烟和 ApoE 基因型进行调整,结果发现服用他汀类药物发生 AD 的风险比值(OR 值)为 0.61(95%CI:0.38~0.98),而服用非他汀类降脂类药物 OR 值为 1.7(95%CI:0.67~5.00),由此可见他汀类药物与降低 AD 的风险有关。LI 等^[10]调查 3 099 例他汀类药物使用者,发现其中 263 例患有 AD,平均随访 6.1 年,他汀类药物调整后 HR 为 0.62(95%CI:0.40~0.97),80 岁以下与 80 岁以上 HR 分别为 0.44(95%CI:0.25~0.78)、1.22(95%CI:0.61~2.42)。由此可见他汀类药物对 AD 的作用随着年龄的增长而减弱。2015 年, HENDRIE 等^[11]对 2 629 例他汀类药物使用人群研究发现,他汀类药物能明显降低痴呆和 AD 发生风险(OR=0.44、0.40)。WU 等^[12]等在中国台湾进行的一项大样本调查显示,强效他汀类药物(如阿托伐他汀和瑞舒伐他汀)能有效预防老年性痴呆。另一项关于中国台湾人群的回顾性队列研究显示,他汀类药物能有效降低老年性痴呆风险(HR=0.78,95%CI:0.72~0.85),其疗效与他汀效力积累时间有关,此外女性(HR=0.76,95%CI:0.68~0.85)使用他汀类药物的效果比男性(HR=0.86,95%CI:0.75~0.98)明显^[13]。2016 年,GNJIDIC 等^[14]在斯德哥尔摩对 2 056 例药物受试者进行研究,经过 6 年随访,其中 179 例(8.7%)被诊断为老年性痴呆,381 例(11.4%)确定为他汀类药物使用者。调整年龄、性别、教育程度、婚姻状况、生活状况、用药数量及 ApoE 基因型后发现,使用他汀类药物者能降低老年性痴呆死亡率。

3.2 他汀类药物对 AD 患者认知能力的影响 研究者进行多项研究以检验他汀类药物对认知能力的作用,目前临床实验和流行病学研究存在许多差异。NUNLEY 等^[15]对 57 例使用过他汀类药物的青中年 1 型糖尿病患者进行分组研究发现,使用他汀类药物 1~6 年患者(25 例)认知障碍的概率增加了 3 倍(OR=3.16,95%CI:0.93~10.72),使用他汀类药物 7~15 年患者的认知障碍概率增加了 5 倍(OR=4.84,95%CI:1.63~14.44)。因为受试者在该年龄应该无明显记忆障碍,所以他汀类药物可能影响认知能力,尤其影响记忆。JOOSTEN 等^[16]采用拉夫图图形流畅性测验对 4 095 例社区居住的老年人群(35~82 岁)进行检测,研究他汀类药物的使用与认知功能之间的关系,结果显示他汀类药物对认知能力无影响。MCGUINNESS 等^[17]对 26 340 例参与者进行 3.2 年的随访研究发现,辛伐他汀组与对照组相比,认知能力均以相同速度下降,普伐他汀组和对照组在字母数字编码、图片词学习测试、斯特鲁普和简易精神状态

检查中无明显差异。但也没有证据表明他汀类药物对认知有害。在英国一项双盲、随机、安慰剂对照试验中显示,试验组服用普伐他汀 40 mg/d,随访 3.2 年,普伐他汀 3 年内不会降低认知障碍风险也不会增加认知能力测试得分^[18]。

与此不同的是,一项随机对照实验发现普伐他汀对 AD 患者认知能力发展具有显著益处^[19]。同样,另一项队列研究显示,服用他汀类药物发展为痴呆或出现认知功能障碍患者数为未服用者的一半^[20]。CARLSSON 等^[21]对 57 例服用辛伐他汀(40 mg/d)的中年人研究显示,辛伐他汀能改善中年人工作时的记忆水平和语音流畅性。GEIFMAN 等^[22]的荟萃分析显示,长期使用各种他汀类药物的 AD 患者表现出更好的认知能力,此外辛伐他汀对携带 ApoE4 纯合子的 AD 患者效果更明显。类似结果还在一项大型队列研究中发现,他汀类药物能微弱改变早期患者的认知能力^[23]。

4 他汀类药物治疗 AD 的作用机制

他汀类药物具有降低胆固醇的作用,越来越多的研究证明胆固醇水平及胆固醇在大脑中的周转与 AD 等神经退行性疾病有关。高胆固醇血症与动脉粥样硬化形成有关,斑块的形成逐步影响脑内血流的通畅,从而导致低灌注和脑缺血性损伤。脑缺血会促进淀粉样前体蛋白表达和损害血脑屏障。此外,ApoE 也可能影响大脑中胆固醇平衡导致 AD 发生。

他汀类药物可以抑制炎症反应,可能有利于控制 AD。炎症是 AD 进展的一个重要因素,可显著增加中老年人神经系统退行性疾病的发生概率。 $\text{A}\beta$ 最初激活小胶质细胞释放炎症因子和神经毒性因子,这些反过来激活星型胶质细胞产生细胞毒性因子。他汀类药物通过降低脂质和基质金属蛋白酶水平降低动脉粥样硬化斑块内炎症细胞,提高斑块稳定性。他汀类药物可减少多种炎症标志物的产生,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1、趋化因子等。他汀类药物还可以通过减少脂质过氧化和释放的氧化应激/炎症周期来破坏炎症介质^[24]。

他汀类药物具有神经系统的保护作用,包括:(1)内皮细胞抑制 O₂ 的形成,防止 P21 RAC 的异戊二烯化;(2)细胞外超氧化物歧化酶 3(EC-SOD)浓度升高;(3)内皮型一氧化氮合酶代谢增高;(4)激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达,以及磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)表达通路的激活。

5 小 结

他汀类药物抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶以调节多种细胞途径的功能,同时参与了异戊二烯和髓鞘形成等生化途径,以调节免疫反应、氧化及亚硝化应激水平,他汀类药物才具有了区别于降脂作用之外的生物学效应,如抗炎作用、抗氧化性、免疫抑制性、神经系统保护性等。由于他汀类药物的多效性,他汀类药物可能通过抗炎抗氧化性等机制限制早期 AD 患者 SP 和 NFT 形成,从而降低 AD 的患病风险,改善 AD 患者认知能力和记忆水平。随着研究的深入,他汀类药物对 AD 的明确作用机制将被逐渐揭

示,AD 的治疗方案也将进一步规范。

参考文献

- [1] SHRESTHA P, KLANN E. Alzheimer's disease: Lost memories found[J]. *Nature*, 2016, 531(7595): 450-451.
- [2] LI B, MAHMOOD A, LU D, et al. Simvastatin attenuates microglial cells and astrocyte activation and decreases interleukin-1 β level after traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(1): 179-186.
- [3] MENDOZA-OLIVA A, FERRERA P, FRAGOSO-MEDINA J, et al. Lovastatin differentially affects neuronal cholesterol and amyloid- β production in vivo and in vitro[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(8): 631-641.
- [4] KURATA T, MIYAZAKI K, KOZUKI M, et al. Atorvastatin and pitavastatin reduce senile plaques and inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(6): 601-610.
- [5] BOIMEL M, GRIGORIADIS N, LOURBOPOULOS A, et al. Statins reduce the neurofibrillary tangle burden in a mouse model of tauopathy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(3): 314-325.
- [6] ZHOU D, LIU H, LI C, et al. Atorvastatin ameliorates cognitive impairment, A β 1-42 production and Tau hyperphosphorylation in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(3): 693-703.
- [7] BIFULCO M, MALFITANO A M, MARASCO G. Potential therapeutic role of statins in neurological disorders[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(5): 827-837.
- [8] WOLOZIN B, WANG S W, LI N C, et al. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease[J]. *BMC Med*, 2007, 5(1): 20.
- [9] GREEN R C, MCNAGNY S E, JAYAKUMAR P, et al. Statin use and the risk of Alzheimer's disease; the MIRAGE study[J]. *Alzheimers Dement*, 2006, 2(2): 96-103.
- [10] LI G, SHOFRER J B, RHEW I C, et al. Age-varying association between statin use and incident Alzheimer's disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(7): 1311-1317.
- [11] HENDRIE H C, HAKE A, LANE K, et al. Statin use, incident dementia and alzheimer disease in elderly African americans[J]. *Ethn Dis*, 2015, 25(3): 345-354.
- [12] WU C K, YANG Y H, LIN T T, et al. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients; a nationwide data survey and propensity analysis[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(3): 343-352.
- [13] CHOU C Y, CHOU Y C, CHOU Y J, et al. Statin use and

incident dementia; a nationwide cohort study of Taiwan [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 305-310.

- [14] GNJIDIC D, FASTBOM J, FRATIGLIONI L, et al. Statin therapy and dementia in older adults; role of disease severity and multimorbidity[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(1): 223-224.
- [15] NUNLEY K A, ORCHARD T J, RYAN C M, et al. Statin use and cognitive function in middle-aged adults with type 1 diabetes[J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(6): 286-296.
- [16] JOOSTEN H, VISSER S T, VAN EERSEL M E, et al. Statin use and cognitive function; population-based observational study with long-term follow-up[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115755.
- [17] MCGUINNESS B, CRAIG D, BULLOCK R, et al. Statins for the prevention of dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): CD003160.
- [18] LARSON E B. ACP journal club. Review: in older persons at vascular risk, statins do not prevent dementia or cognitive decline at 3.5 to 5 years[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(8): JC42.
- [19] SPARKS D L, KRYSCIO R J, CONNOR D J, et al. Cholesterol and cognitive performance in normal controls and the influence of elective statin use after conversion to mild cognitive impairment; results in a clinical trial cohort[J]. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(1/2/3): 183-186.
- [20] CRAMER C, HAAN M N, GALEA S, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study[J]. *Neurology*, 2008, 71(5): 344-350.
- [21] CARLSSON C M, GLEASON C E, HESS T M, et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 13(2): 187-197.
- [22] GEIFMAN N, BRINTON R D, KENNEDY R E, et al. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 10.
- [23] SILVA T, TEIXEIRA J, REMIÃO F, et al. Alzheimer's disease, cholesterol, and statins; the junctions of important metabolic pathways[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(4): 1110-1121.

(收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-03-14)

(上接第 2476 页)

- [24] SHANMUGALINGAM T, BOSCO C, RIDLEY A J, et al. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(11): 3353-3367.
- [25] RUSNER C, WOLF K, BANDEMER-GREULICH U, et al. Risk of contralateral second primary breast cancer according to hormone receptor status in Germany [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(5): 452.
- [26] EL TAYEBI H M, ABDELAZIZ A I. Epigenetic regulation of insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(9): 2668-

2677.

- [27] WANG Y A, SUN Y, PALMER J, et al. IGFBP3 modulates lung tumorigenesis and cell growth through IGF1 signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(7): 896-904.
- [28] 高云鹤, 崔建新, 郝洪庆, 等. 胰岛素样生长因子受体-1 在胃癌中的表达及与患者预后关系的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(10): 1051-1055.
- [29] 鞠昕丽, 初蕾蕾, 杨阅楼, 等. IGF-II 和 IGF-I R 及 IGFBP-3 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2013, 16(7): 562-565.

(收稿日期: 2018-01-08 修回日期: 2018-03-16)