

内源性大麻素系统与老年性痴呆

董满满, 杨红卫

三峡大学医学院生理学教研室, 宜昌 443002, 湖北

摘要 老年性痴呆即阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性进行性的神经退行性疾病,其特征性病理改变为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)沉积形成的细胞外老年斑和tau蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结,以及神经元丢失伴随胶质细胞增生等。最近的研究发现内源性大麻素系统对AD的病程有预防治疗作用,主要基于其对神经的保护作用和抗炎功效。本文综述了内源性大麻素对AD的保护作用的几个方面,旨在为AD的治疗开辟新的策略和思路。

关键词 内源性大麻素系统;2-花生四烯酸甘油;大麻素受体;老年性痴呆

中图分类号: R338, R322

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2014)08-0943-06

老年性痴呆即阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一类在老年人中发病率高,早期病情不明显,而认知和记忆进行性下降的疾病。目前很多药物如胆碱能阻滞剂等虽能缓解症状^[1],但不能有效地抑制病情的恶化。研究表明内源性大麻素系统与AD的病程有密切联系,前额皮层CB1受体活性越高,认知功能越好^[2-3]。最近的研究发现激活内源性大麻素系统具有减少 β -淀粉样

蛋白(β -amyloid peptide, A β)的生成^[4],促进A β 的清除^[5],抑制炎症^[6],恢复小胶质细胞的吞噬功能^[7],调节突触可塑性^[8],抑制tau的磷酸化^[9]等作用,并最终改善学习和记忆能力。

1 内源性大麻素系统

内源性大麻素(endogenous cannabinoids, eCBs)系统是由大麻素受体、大麻素配体及合成、运输和降解它们的酶和蛋白质组成的系统。研究较多的eCBs是2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoyl glycerol, 2-AG)和N-花生四烯酸乙醇胺(arachidonoyl ethanolamide, AEA或anandamide)^[10]。多种因子,如代谢型受体(如多巴胺),或者离子型受体(如Ca²⁺),或者二者同时作用都有利于eCBs的合成^[11]。CB1受体和CB2受体位于细胞表面,属Gi/o受体。CB1受体在全脑组织中均有表达,尤其在基底神经节、海马等区域表达丰富,且参与调节突触可塑性。正常脑组织不表达CB2受体,但在慢性促炎刺激后在激活的小胶质细胞CB2受体表达上调^[12-13]。eCBs在机体需要时产生,它们作用于突触前膜的CB1受体和CB2受体,抑制Ca²⁺内流到突触前末梢,然后通过阻断囊泡的融合来影响神经递质的释放。

2 老年性痴呆的病理性特征及病理过程

老年性痴呆的病理性特征主要是老年斑和高度磷酸化的tau蛋白。淀粉样前体蛋白(APP),APP在 β -和 γ -分泌酶的作用下通过序化的裂解形成A β 。可溶性A β 的累积形成老年斑,损害神经元,最终导致认知、学习和记忆的下降^[14]。而Tau蛋白被tau蛋白激酶I异常高度磷酸化后,失去活性,影响细胞信号转导,从而产生细胞毒

2013-10-07 收稿 2014-06-25 修回

董满满,女,硕士研究生。研究方向:内源性大麻素对神经元损害的保护作用及其机制的研究。

Tel: 15071798501 E-mail: ctguviolet@163.com

杨红卫,通信作者,男,博士,教授。研究方向:神经药理学。

Tel: 0717-6397620 E-mail: yhwctgu@sina.com

性。

3 eCBs 系统对老年性痴呆的保护作用

3.1 对 A β 引起的炎症及细胞凋亡的保护作用

3.1.1 eCBs 能抑制 A β 的产生及促进 A β 的清除 减少可溶性 A β 的产生,能够有效抑制病程。激活的 α 分泌酶能抑制 β 分泌酶裂解 APP。而抑制 γ 淀粉酶后 A β 减少的同时,Notch 信号也减少了。Notch 信号通路在突触可塑性,长期记忆等过程中起着重要作用。有研究发现 AEA 与 CB1 受体结合后能有效调节 Notch-1 信号通路。AEA 能促进 γ 分泌酶裂解 Notch-1,却不会促进 APP 的裂解^[4]。

增加 A β 的转运或者吞噬 A β 是降低颅内 A β 负担的另一个重要的途径。有 30% AD 患者是由于 A β 通过血脑屏障的清除率减少所致。激活大麻素受体或增加 eCBs 的水平,均可减少 A β 的沉淀,重塑突触可塑性,改善认知行为、空间学习和记忆能力^[6-7]。研究表明应用体外血脑屏障模型,给予 2-AG 或者抑制 2-AG 的降解(抑制单酰基甘油酯酶 MAGL 的活性)或给予 CB 受体激动剂能够促使 A β 从血脑屏障模型基底到顶部的转胞吞转运,该效应由 CB1 和 CB2 受体介导的^[5]。2-AG 也能作用于过氧化物酶体增殖物激活型受体(PPARs),特别是 2-AG 和 PPAR 配体结合区结合能激活 PPAR γ 的转录活性。而激活 PPAR γ 能促进低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)的表达,LRP1 是促进 A β 从脑入血的主要转运体^[15]。CB1 受体与 CB2 受体表达在内皮细胞,且在血脑屏障管腔内和腔外的膜也有表达,因此大麻素受体的激活能促进 A β 从血脑屏障转运出去,同时阻止 A β 再次进入大脑^[6]。更深层次的研究发现,在脉络丛细胞(血脑脊液屏障的组成),给予大麻素激动剂能促进 A β 穿过细胞单层,即大麻素能促进 A β 从血脑脊液屏障的转运^[16]。激活 CB2 受体可促进小胶质细胞、星形胶质细胞、巨噬细胞清除 AD 患者体内的 A β ^[17]。

3.1.2 大麻素对胶质细胞的双重作用及抑制炎症 A β 片段是产生神经炎症的标志物,它促进了不同细胞因子和促炎介质的合成。一方面,促炎介质以自分泌的方式不断地作用于胶质细胞,神经元的应激和胶质细胞的激活引起了炎症的反

应,炎症进而又促进了更多的 A β 的合成和大量胶质细胞的激活;另一方面炎症因子以旁分泌的方式扼杀附近的神经元,从而放大神经病理性损害,进而导致神经元的凋亡和功能异常。

在大脑中被 A β 激活的小胶质细胞和星形胶质细胞,诱导了炎症因子的产生和释放,如 COX-2、PGE2、NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 、iNOS 等水平升高,同时出现凋亡标志物,如激活型的 caspase-3、溶酶体膜的透化,以及神经元的标志物钙结合蛋白的减少^[3,18-20]。2-AG 能结合 CB1 受体保护体外培养的海马神经元,抑制了 ERK1/2 和 NF- κ B 的磷酸化,以及抑制 COX-2 的表达,对抗 A β 引起的神经元的退行性和凋亡^[19]。抑制 MAGL 的激活能增加 2-AG 的量,进而抑制炎症因子前列腺素和淀粉前体蛋白的生成^[21]。A β 能够诱导氧自由基的产生。氧化应激通过脂质的氧化导致了神经元的损害,DNA 的破坏,蛋白的氧化和炎症。eCBs 的部分直接细胞保护作用是通过激活抗凋亡通路引起的,包括氧化应激和抑制 A β 引起的溶酶体的不稳定。研究发现 AEA 能保护神经元细胞免于 A β 的氧化作用^[22],而给予 CB1 受体激动剂能抑制 caspase-3 的激活^[23]。

小胶质细胞被激活后,CB2 受体的表达上调,炎症被抑制,此效应与 CB2 受体表达上调使胶质细胞的吞噬功能恢复有关。小胶质细胞可促进 A β 的清除和被吞噬,这与小胶质细胞的激活加重 AD 是相反的关系。随着 AD 的恶化,小胶质细胞继续产生促炎因子,却失去了清除 A β 的能力。因此 CB2 受体激动剂不仅可以阻止 A β 诱导的小胶质细胞的激活,并且能恢复小胶质细胞清除 A β 的能力^[7]。而且最重要的是局部产生的 eCBs 抑制炎症的能力是内源性的天然的保护机制。

3.2 大麻素能改善学习与记忆能力 炎症有很多副作用,包括对学习和认知的损害,尤其在老年人中。因此抑制炎症能抑制 AD 病征,同时减慢认知和行为上的损害。调节 CB1 受体能促进 A β 的神经毒性,也能保护海马细胞对抗 A β 引起的健忘^[24-25]。即在神经元退行性发生的进程中,CB1 受体的激活能明显改善认知结果,这是通过抑制神经元的凋亡和胶质细胞增生而实现的,但是在神经元退行性病变的晚期给予 CB1 受体激动剂却加重 A β 诱导的神经元的死亡,这是抑制

了剩余的神经元的活性^[3]。因此强调要早期治疗。在老年痴呆动物模型相应症状出现之前,给予 CB2 受体激动剂能保护认知功能不被破坏,在有症状阶段,激活 CB2 受体能反转长期识别记忆的衰退,但不能改善厌恶回避学习能力^[26]。实际上急性给予大麻素受体激动剂会导致保留记忆的缺失,但是给予 CB1 受体拮抗剂能提高巩固空间记忆^[27]。因此强调慢性给药。有研究发现长期慢性给予 CB2 受体选择性激动剂,能够改善认知损害^[16]。

3.3 eCBs 系统和突触可塑性 低聚物 A β 靶向兴奋性神经突触,机制是 A β 能扰乱突触前神经递质的释放和突触后反应,诱导谷氨酸受体的移除和脱磷酸化,并影响树突棘突触前膜受损的胞内钙信号,其通过加速去极化引起的抑制作用的衰退,增加兴奋性神经元的兴奋,从而导致整个神经网络的兴奋,进而损害短期和长期突触可塑性。去极化引起的抑制作用通过抑制过度兴奋活动期的抑制性神经元的输入,从而延长了突触前神经元的放电持续时间。兴奋性和抑制性的突触神经递质的动态释放是被逆行性信号网络控制的,在突触后峰电位时逆行性信使从树突突触释放^[28]。eCBs 系统是逆行性信号系统,并且发现 2-AG 是协调海马突触信号转导有效的 eCBs。2-AG 的合成酶二酯酰甘油酯酶和单酯酰甘油酯酶分别聚集在突触前和/或者突触后位点。一旦受刺激,2-AG 被释放,其能结合 CB1 受体作用于谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能神经突触。单酯酰甘油酯酶可终止 2-AG 的信号^[29]。有研究发现 2-AG 能延长去极化引起的抑制作用,这说明 2-AG 介导的反馈机制是一个特殊的机制,减少突触前以及突触后 2-AG 的降解同时增加 2-AG 的合成能扰乱瞬时的和空间上的逆行性信号,反而加剧了老年痴呆动物模型脑中突触的损伤^[8]。因此,eCBs 信号网是维持与认知有关的神经逆行性情况下突触传递精细的新的靶向。即不适当的 eCBs 会引起突触的损伤。

3.4 大麻素对 tau 的抑制机制 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 是一种多功能的磷酸化的丝氨酸/苏氨酸激酶,GSK3 β 是 tau 磷酸化的关键酶,GSK3 β 的激活能够诱导细胞凋亡,且 GSK3 β 在 AD 患者的海马的

表达上调^[30]。而且 GSK3 β 是迟发型 AD 的一个危险因素,因此抑制其磷酸化可用于疾病的治疗^[31]。细胞水平上 CB1 的激活增加 GSK3 β 的磷酸化,在整体动物大脑急性给予大麻素后也增加 GSK3 β 的磷酸化,并且发现 tau 的磷酸化也减少了^[9]。给予 CB2 受体激动剂之后,tau 的磷酸化也减少了^[26]。而蛋白激酶 B 信号基本的功能是磷酸化 GSK3,包括激活 GSK-3 α 的 Ser21 和 GSK-3 β 的 Ser9。在脑部急性给予大麻的有效成分四氢大麻酚后,能激活蛋白激酶 B,进而使 GSK3 β 失活或者磷酸化,此作用呈剂量依赖,且是由 CB1 受体和磷酸肌醇 3 激酶介导,但与丝裂原活化蛋白激酶的激活无关,也不依赖于多巴胺神经元。并且磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路还能通过增强抗凋亡蛋白的表达以及抑制凋亡前体蛋白的活性来促进细胞恢复^[9]。

4 小结

eCBs 系统治疗 AD 的机制尚不清楚,但 eCBs 系统在神经系统广泛的分布及其精细的调节作用,仍为延缓 AD 病程带来了希望。eCBs 系统和 AD 间关系的进一步研究将有助于理解 AD 等神经变性病的发病机制,为进一步探究 AD 等神经变性病的分子靶向干预治疗开辟新的策略和思路。

参考文献

- [1] 张玉琦,徐文炜,程灶火,等. 多奈哌齐合并奥氮平治疗老年痴呆精神行为症状的疗效和安全性对照研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(9): 1038-1041.
- [2] Lee JH, Agacinski G, Williams JH, et al. Intact cannabinoid CB1 receptors in the Alzheimer's disease cortex[J]. Neurochem Int, 2010, 57(8): 985-989.
- [3] Van der Stelt M, Mazzola C, Esposito G, et al. Endocannabinoids and β -amyloid-induced neurotoxicity *in vivo*: effect of pharmacological elevation of endocannabinoid levels[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(12): 1410-1424.
- [4] Tanveer R, Gowran A, Noonan J, et al. The Endocannabinoid, Anandamide, Augments Notch-1 Signaling in Cultured Cortical Neurons Exposed to Amyloid- β and in the Cortex of Aged Rats[J]. J Biol Chem, 2012, 287(41): 34709-34721.

- [5] Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, et al. Role of the cannabinoid system in the transit of beta-amyloid across the blood-brain barrier[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 56: 255-262.
- [6] Chen R, Zhang J, Wu Y, et al. Monoacylglycerol lipase is a therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2012, 2(5): 1329-1339.
- [7] Wu J, Bie B, Yang H, et al. Activation of the CB2 receptor system reverses amyloid-induced memory deficiency[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(9): 791-804.
- [8] Mulder J, Zilberter M, Pasquaré SJ, et al. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(4): 1041-1060.
- [9] Ozaita A, Puighermanal E, Maldonado R. Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain[J]. *J Neurochem*, 2007, 102(4): 1105-1114.
- [10] Scotter EL, Abood ME, Glass M. The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(3): 480-498.
- [11] Zhang L, Wang M, Bisogno T, et al. Endocannabinoids Generated by Ca^{2+} or by Metabotropic Glutamate Receptors Appear to Arise from Different Pools of Diacylglycerol Lipase [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16305.
- [12] Ohno-Shosaku T, Tanimura A, Hashimoto-dani Y, et al. Endocannabinoids and retrograde modulation of synaptic transmission[J]. *Neuroscientist*, 2012, 18(2): 119-132.
- [13] Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors[J]. *Science*, 2005, 310(5746): 329-332.
- [14] 马晓飞. β -淀粉样蛋白与老年痴呆症[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(15): 13-15.
- [15] Gauthier A, Vassiliou G, Benoist F, et al. Adipocyte low density lipoprotein receptor-related protein gene expression and function is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(14): 11945-11953.
- [16] Martín-Moreno AM, Brera B, Spuch C, et al. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers beta-amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 8.
- [17] Tolón RM, Núñez E, Pazos MR, et al. The activation of cannabinoid CB2 receptors stimulates in situ and *in vitro* beta-amyloid removal by human macrophages[J]. *Brain Res*, 2009, 1283: 148-154.
- [18] Blanco A, Alvarez S, Fresno M, et al. Amyloid- β induces cyclooxygenase-2 and PGE2 release in human astrocytes in NF- κ B dependent manner[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(2): 493-505.
- [19] Chen X, Zhang J, Chen C. Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol protects neurons against β -amyloid insults [J]. *Neuroscience*, 2011, 178: 159-168.
- [20] Jung KM, Astarita G, Yasar S, et al. An amyloid β 42-dependent deficit in anandamide mobilization is associated with cognitive dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8): 1522-1532.
- [21] Piro JR, Benjamin DI, Duerr JM, et al. A dysregulated endocannabinoid-eicosanoid network supports pathogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Cell reports*, 2012, 1(6): 617-623.
- [22] Harvey BS, Ohlsson KS, Määg JL, et al. Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid- β evoked neurotoxicity *in vitro* [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33(1): 138-146.
- [23] Haghani M, Shabani M, Javan M, et al. CB1 cannabinoid receptor activation rescues amyloid β -induced alterations in behaviour and intrinsic electrophysiological properties of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29(3/4): 391-406.
- [24] Mazzola C, Micale V, Drago F. Amnesia induced by beta-amyloid fragments is counteracted by cannabinoid CB1 receptor blockade[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 477(3): 219-225.
- [25] Micale V, Cristino L, Tamburella A, et al. Enhanced cognitive performance of dopamine D3 receptor "knock-out" mice in the step-through passive-avoidance test: assessing the role of the endocannabinoid/endovanilloid systems [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61(6): 531-536.
- [26] Aso E, Juvés S, Maldonado R, et al. CB2 Cannabinoid Receptor Agonist Ameliorates Alzheimer-Like Phenotype in A β PP/PS1 Mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(4): 847-858.
- [27] Wolff MC, Leander JD. SR141716A, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, improves memory in a delayed radial maze task [J]. *Eur Pharmacol*, 2003, 477(3): 213-217.
- [28] Shemer I, Holmgren C, Min R, et al. Non fi-

brillar β amyloid abates spike timing dependent synaptic potentiation at excitatory synapses in layer 2/3 of the neocortex by targeting postsynaptic AMPA receptors[J]. Eur Journal Neurosci, 2006, 23(8): 2035-2047.

[29] Tanimura A, Yamazaki M, Hashimoto Y, et al. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase α mediates retrograde suppression of synaptic transmission [J]. Neuron, 2010, 65(3): 320-327.

[30] Blalock EM, Geddes JW, Chen KC, et al. Incipient Alzheimer's disease: microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(7): 2173-2178.

[31] Mateo I, Infante J, Llorca J, et al. Association between glycogen synthase kinase-3beta genetic polymorphism and late-onset Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 21(4): 228-232.

Endogenous cannabinoid system and Alzheimer Disease

DONG Man-man, YANG Hong-wei

Department of Physiology, College of Medical Sciences of China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China

ABSTRACT Alzheimer's disease (AD) is a chronic progressing neurodegenerative disorder, and the principal neuropathological hallmark of the disease, is the extracellular β -amyloid peptide ($A\beta$) accumulation formed senile plaques, intracellular hyperphosphorylated tau formed neurofibrillary tangles, and loss of neuron with gliocyte proliferation. Recent evidence shows that endogenous cannabinoid system serve as preventive treatment for AD, based on their

neuroprotective and anti-inflammatory effects. Here we summarizes several aspects of the endogenous cannabinoid protective effect of the AD, aiming at providing a new method for the treatment of AD.

KEY WORDS endogenous cannabinoid system; 2-Arachidonoylglycerol; cannabinoid receptor; Alzheimer's disease

本文编辑:钟正灵

《中国临床药理学与治疗学》2015 年征订启事

本刊为中国科学技术协会主管,中国药理学会主办的全国性、学术性刊物,国家科技部中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。月刊,幅面尺寸 280 mm×205 mm,120 页,CN34-1206/R,ISSN1009-2501。以从事新药研究、临床药理学与治疗学工作的高中级医疗、科研、教学人员为主要读者对象。设有专论、综述与讲座、基础研究、定量药理学(包括药代动力学、药效动力学及药物临床评价等)、临床药理学(包括药物基因组学及药物蛋白组学等)、药物治疗学、短篇论著、读者·作者·编者等栏目。目前已被下列数据库收录:中国科学引文数据库核心版(CSCD)、美国《化学文摘》。本刊国内邮发代号:26-165,国外邮发代号:2501Q。每期订价 12 元,全年 144 元。全国各地邮政局(所)均可办理订阅手续。也可随时汇款至本刊编辑部订阅。

地址:安徽省芜湖市弋矶山医院内
邮编:241001
E-mail: cjcpt96@163.com

中国临床药理学与治疗学杂志社
电话:(0553)5738350,5739333
http://www.cjcpt.com