

不同降压药的使用在帕金森病预防中的临床意义

李映霞¹,程芸¹,李海霞¹,谷有全²,雒扬²

摘要 帕金森病(PD)在我国乃至全世界有较高病死率及致残率,但是临床上治疗PD的药物大多以缓解症状为主,若能重新利用已经批准用于其他适应证的药物,即具有良好的安全性和耐受性,又能扩展原来药物的治疗功能,对患者和整个社会而言都将大有裨益。现越来越多的研究发现降压药可以预防PD的发病并能降低其致残风险,本文拟探索降压药在PD预防及治疗中的临床意义。

关键词 帕金森病;降压药;发病机制;预防;临床意义

中图分类号 R741;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210743

本文引用格式:李映霞,程芸,李海霞,谷有全,雒扬.不同降压药的使用在帕金森病预防中的临床意义[J].神经损伤与功能重建,2023,18(1):41-44.

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种致残率极高的运动神经功能减退性疾病,其主要病变以多巴胺神经元(dopaminergic, DA)的不可逆死亡为主,但DA神经元丢失的确切机制仍不清楚,现有的治疗虽能缓解疾病的症状但不能阻止疾病的进展^[1]。所以探索PD的高危因素或PD发病的根源性机制势必会成为降低PD发生率或预防PD的有效手段。一项Meta分析发现PD与高血压病有一定的关联^[2]。芬兰一项队列研究也表明与血压正常的受试者相比,患有高血压的妇女患PD的风险增加约60%^[2]。因此,降压药在PD患病风险的作用值得探讨。

钙离子阻滞剂(calcium channel blockers, CCBs)、β受体阻滞剂(beta receptor blockers)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensinⅡ receptor antagonists, ARBs)可能通过抑制钙超载、一氧化氮、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、肿瘤坏死因子而起到神经保护作用。多个观察性研究也表明抗高血压药物的使用与PD风险之间存在关联,但结果相互矛盾^[3-5]。本综述从循证依据及可能机制探索抗高血压药物的使用与PD风险之间的关系。

1 CCB对PD发生的影响、循证证据及可能机制

钙(Ca²⁺)通道介导许多重要的生理过程且在大部分细胞中富集。在神经元中,电压门控的Ca²⁺(CaV)通道通常在细胞质膜区表达,它们参与调节细胞的兴奋性、基因转录和突触传递。CaV通道通过膜去极化激活,可分为两大类:高压激活通道(high voltage-activated calcium channels, HVAs),根据电压依赖性、位置和动力学归类为L型(CaV1.1、1.2、1.3和1.4),P/Q型(CaV2.1),N型(CaV2.2)和R型(CaV2.3)通道以及低压激活通道(low voltage-activated calcium channels, LVAs),其中包括T型通道(CaV3.1, CaV3.2, CaV3.3)。所有的HVA

通道都包含多个子单元。相反,LVA通道仅有一个亚基组成^[6]。

在神经系统内,不同类型的CaV通道可以在大脑皮质、丘脑和海马体等多区域检测到。P/Q和N型突触前CaV诱导神经递质释放,T型CaV促进神经元节律性突发放电。L型CaV定位于神经元细胞体、树突和棘上。突触后L型CaV调节基因表达和神经元兴奋性^[7,8]。用于临床的CCB类型有二氢吡啶类及非二氢吡啶类,研究发现二氢吡啶类更易通过血脑屏障对中枢神经系统发挥保护作用。

迄今为止,已有不少关于CCB处方使用和PD发病与发病风险之间的联系的循证学研究。其在PD发生的作用又如何?正如Berck等^[9]首次对3 637例英国PD患者进行回顾性分析时,发现CCB的使用与首次PD诊断呈负相关性,进一步在未患有高血压的患者进行亚组分析发现使用CCB较未使用CCB的患者相比患PD的风险降低。Ritz等^[10]和Lee等^[11]进一步报告了二氢吡啶类CCB与患PD风险的负相关性, Lee等发现二氢吡啶类CCB可使患PD的风险降低了29%。Pasternak等^[12]进行的另一项大型回顾性病例对照研究通过匹配一些基线资料后也发现使用CCB与PD风险的降低相关,同时报道使用CCB可显著降低PD患者的死亡风险。后来Gudala、Lang等^[13,14]进行的多项荟萃分析更加证明了CCB在预防PD中的作用。综上所述,CCB类降压药的使用有可能降低患PD的发病风险,尤其是二氢吡啶类CCB对神经潜在保护作用值得未来进一步探明^[13,15-17]。

现研究认为CCB对PD发病风险的降低可能涉及以下几个方面:一方面是规范积极的服用降压药,降低了血压对脑血管的冲击损伤作用;二是缓解钙超载对细胞生理功能的影响。在这方面,目前涉及机制有以下几点:①自主起搏:有研究发现L型钙通道阻滞剂伊拉地平,可以阻断Cav1.3亚基引起钙内流产生自主起搏,降低对黑质DA修饰或删除编码Cav1.3亚基的Cacna1d基因,使细胞重新通过Na⁺

作者单位

1. 兰州大学第一临床医学院
兰州 730099

2. 兰州大学第一医院
兰州 730000

基金项目

国家自然科学基金(No. 81960293);

甘肃省自然科学基金(No. 20JR10RA671);

甘肃省高等学校创新能力提升项目(2019B-003);

兰州大学中央高校基本科研业务费专项资助基金

项目(lzujbky-2019-kb21, lzujbky-2020-kb22)

收稿日期

2021-08-09

通讯作者

谷有全

guyq@lzu.edu.cn

HCN通道恢复自主起搏,减少钙内流引起的线粒体破坏及钙震荡,进而降低钙超载造成的DA神经元的损伤。②细胞自噬:神经退行性疾病中异常聚集的蛋白(亨廷顿蛋白、突变型 α -突触蛋白和tau蛋白)主要通过自噬溶酶体途径降解。Siddiqi等^[18]证明CCB类降压药非洛地平可通过增强细胞的自噬功能清除异常聚集的蛋白发挥神经保护作用。③氧化应激:Singh等^[19]发现尼莫地平可有效地阻断MPP⁺和MPTP诱导的钙蛋白酶mRNA和蛋白质水平的增加引起的钙超载及氧化应激级联反应的发生,同时限制了线粒体钙介导的凋亡途径,减弱对PD模型神经毒性。Wang等^[20]在动物模型中发现MPTP诱导的PD小鼠黑质中Cav1.2和Cav1.3 α 1亚基上调,伊拉地平可阻滞该通道上调引起的铁蓄积,进而通过抑制fenton反应减轻对PD小鼠DA神经元的损伤。Li等^[21,22]通过动物及细胞实验发现尼莫地平可通过抑制炎症小胶质细胞大量激活来减轻LPS诱导的中脑DA的变性。④脑性心律失常:该理论主要与T型钙离子通道有关,认为丘脑底核神经元可能以单峰或爆发模式放电。在PD中,发现大量的T型Ca²⁺电流能使相对负的膜电位达到激发Na⁺尖峰的阈值,进而引起丘脑底核的爆发式发电,造成DA神经元的缺失。在这方面丘脑底核的深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)已成为一种有效的PD治疗手段。T型Ca²⁺通道阻滞剂唑尼沙胺可显著减少丘脑底核这种猝发式放电缓解PD的运动症状,并已于临床^[23,24]。

2 ACEI 及 ARBS 拮抗剂对 PD 发生的影响、循证证据及可能机制

ACE存在于黑质网状组织和纹状体中。除了能将血管紧张素 I (angiotensin I ,Ang I)转化为血管紧张素 II (angiotensin II ,Ang II)并降解缓激肽的作用外,ACE还能水解基底神经节中的许多其他神经肽,包括P物质、神经降压素、强啡、脑啡肽及其前体。早在1992年Allen等^[25]揭示在黑质纹状体系统中存在ACE和Ang受体。而Ang I 和Ang II 在DA中存在相反的关系,当Ang I 与其I型受体(AT1R)结合时发挥神经退行性作用,Ang II 与其II型受体(AT2R)结合时发挥多种神经保护性作用^[26-28]。后来在神经元和星形胶质细胞的不同区域中发现了扩展的RAS级联,即MAS受体(MAS receptor, MASR)^[29]。据报道,主要由Ang II 产生的Ang 1~7通过与MASR的结合来抵消Ang II / AT1R。Ang1~7 / MASR通路在PD发病中也有一定的作用^[30]。

关于ACEI 预防PD 或对PD发病的报道虽然不多,但Reardon等^[31]及其同事进行的一项前瞻性研究,对7例患者进行双盲对照研究,探讨ACEI培哚普利对中等严重PD的临床特征的影响,最终发现培哚普利可缓解PD的运动障碍。Udovin等^[32]和Contaldi等^[33]研究进一步报道了ARBs降低MDS-UPDRS总分并缓解了PD患者运动障碍的进展。另外Zhao等^[34]使用CANT.A细胞(一种能稳定地表达AT1R和AT2R的DA神经元细胞),发现使用Ang II 孵育可降低其活性,进一步发现AT1R使NADPH氧化酶活性提高,进而触发氧化应激介导该细胞凋

亡,最终支持AT1R阻滞剂在PD治疗中的作用。

当ACE将AT1转化为AT2后,AT2受体的激活刺激烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)产生更多的活性氧;这些活性氧可使细胞膜的蛋白质和脂质氧化而导致DA神经元的退化,所以研究认为ACE阻滞剂及AT2R拮抗剂对PD神经元的保护作用可能与降低其功能相关的NADPH的产生^[35]有关。在此方面有以下几条机制:①AT2R拮抗剂通过作用于AT1R,抑制NADPH产生,进而使ROS的产生减少,ROS引起的氧化应激是PD发生的关键,通过此通路明显降低了多巴胺神经元的紊乱。②AT2R拮抗剂通过作用于小胶质细胞,小胶质细胞是神经炎症的触发点,是近几年探索PD的关键机制,AT2R拮抗剂可使炎性小胶质细胞较少而减少神经元的损伤。NF- κ B的激活是星形胶质细胞和小胶质细胞激活的中心,Bhat等^[36]研究发现不同剂量的坎地沙坦均可阻止NF- κ B信号及小胶质细胞激活,从而延缓PD的发生。③参与雌激素对神经元的保护,研究发现女性患PD的风险较男性低,而在绝经期后风险会增加,认为雌激素可发挥神经元保护作用并证明与Ang II 有关^[37,38]。④年龄相关的脑血流低灌注,Koprach等^[39]证明ACEI及AT2R拮抗剂可阻止年龄相关的慢性脑血流低灌注产生的炎症标志物(IL-6及NADPH)而发挥神经保护作用。⑤通过Ang1-7上调MASR在纹状体表达:2018年Mostafa等^[40]发现Ang1-7能缓解PD症状,其抗PD作用是由其与MASR的结合以及PI3K / Akt / CREB / BDNF / TrKB的启动介导的,除了下调/抑制AT-1R / MAPK p38 /NF- κ B p65 / NADPH氧化酶途径外,它还可以增加DA的合成。

3 β -肾上腺素能受体阻滞剂对 PD 发生的影响、循证证据及可能机制

β 肾上腺素能受体(β -adrenergic receptor, β -AR)属于G蛋白膜偶联受体家族。它们的激活导致腺苷酸环化酶介导的cAMP在细胞内的积累。1985年Pazons首次提出 β -AR以特定的模式在脑中广泛表达: β 1-AR在额叶前额、扣带状皮质、海马、杏仁核、尾状、壳状核以及在脑桥和延髓的多个核(例如前庭内侧核)中表达较多。相反, β 2-AR在小脑中表达较多。然而,它们的大脑受体功能仍然知之甚少;中枢 β 2-AR阻断被认为对心率有积极的影响。随着年龄的增长, β -AR功能的改变和 β -AR的丢失可能涉及与年龄相关的觉醒、情绪和记忆的变化。此外, β -AR在调节偏头痛和压力方面具有作用^[41]。

大多数PD的患者表现出 α -突触核蛋白在细胞内积累,最近有研究发现 β 2-AR激动剂可下调该基因,将PD的发病风险降至40%^[42]。所以关于 β -AR在预防PD中的作用,大多研究倾向于 β -AR拮抗剂使PD发病风险增加, β -AR激动剂降低并预防这种发病风险。Koren等^[43]进行的一项大型研究纳入1998~2005年首次使用 β -AR阻滞剂的患者,追踪其在2005~2016年首次诊断为PD为止。将接受 β -AR阻滞剂治疗的患者与未接受 β -AR阻滞剂治疗的患者进行配对,调整基线资料后,发现使用 β -AR阻滞剂将来患PD的风险显著增高。后来Gronich等^[44]在1 762 164例

没有诊断为PD的患者中进行了一项嵌套病例对照研究,发现普萘洛尔的使用可使患PD的风险增加,而使用 β_2 -AR激动剂似乎能降低患PD的风险。另外在挪威进行的一项研究还表明 β_2 -AR激动剂可使患PD的风险降低高达40%^[45]。相比之下,暴露于 β -AR阻滞剂普萘洛尔会使患PD风险增加。然而,该研究没有调整已知会影响PD诊断的因素,例如吸烟状态、胆固醇水平和他汀类药物的使用。

所以 β -AR与PD发病风险应进一步探明,现有的关于 β -AR阻滞剂增加PD风险观点有以下两方面:一方面研究发现 α -突触核蛋白的异常聚集是PD致病的关键因素^[46], β_2 -AR拮抗剂能通过H3K27乙酰化增加SNCA表达,导致 α -突触核蛋白积累、线粒体氧化应激、DA神经变性和PD风险增加^[45]。另一方面免疫学数据提示 β_2 -AR激动剂可能具有免疫调节功能。免疫系统在PD的神经退化过程中起重要作用,外周和中枢免疫成分之间的串扰促使有害免疫反应的产生及维持。外周免疫细胞表达 β_2 -AR,其活化可能通过减少促炎细胞因子的产生来调节T细胞,产生调节性T细胞(Treg),Treg保持免疫耐受性,减轻炎症,去甲肾上腺素可刺激Treg细胞,进而生理上沉默具有神经破坏性的Th1和Th17细胞。而Gendelman等^[47]通过研究提出这种机制很有可能是治疗PD的新靶点。所以 β -AR阻滞剂增加PD的风险有可能与此机制相关。

4 降压药在PD中的应用前景

以上所述的三种降压药,都已广泛应用于心血管疾病的预防性降压及原发性及继发性高血压治疗中,循证学证据也发现CCB(2015年Lang发现在使用二氢吡啶的CCB使用者中,PD的风险降低27%,而在非二氢吡啶的CCB使用者中,PD的风险降低30%)及ACEI可以降低PD的风险,并且安全性比较高^[14]。同时研究发现CCB及ACEI在认知功能障碍、精神障碍类患者中也有较高的应用价值^[48-50]。因此,如果PD患者需要降压药预防疾病的发展,那么CCB类及ACEI类可以考虑。相比CCB及ACEI类, β -AR拮抗剂因为预防卒中或其他心血管事件的效果较小,并且还易导致疲劳、性功能障碍、运动耐受性减少和糖尿病发病风险增加等多种不利影响受到一些限制,但是 β -AR阻滞剂普萘洛尔可改善左旋多巴胺治疗PD引起的运动功能障碍^[51,52],在PD患者的综合治疗中已经用于一线治疗。但是另一方面,更多的研究倾向于 β -AR阻滞剂可能会加重PD的发病风险,虽然仍无明确的定论。而左旋多巴中加入 β_2 -AR激动剂沙丁胺醇可使运动功能得到改善。但 β_2 -AR激动剂会加重心血管疾病,目前还未被FDA批准用于PD的治疗。综上所述,对于已患有高血压的患者,应规律服用降压药预防PD;对于已患有或未患有PD但没有诊断为高血压的患者是否可以常规服用降压药来预防PD是我们需要突破的瓶颈。

5 结论与展望

流行病学报道PD患病率在2005年至2030年期间将翻一番,这强调了需要有效、安全、廉价和广泛可用的药物。而降压

药代表了一种治疗PD的潜在机制,所以在未来随机试验中值得进一步研究。本文以药物再利用为契机,因为药物利用的一个优点就是其毒性和耐受性已知,可以快速地基础研究过度到临床使用,所以本文探讨降压药在预防PD及治疗PD中可能涉及的机制,探讨高血压药物是否可成为新的PD治疗方式或新的治疗靶点;另一方面可以指导临床高血压患者抗高血压药物的选择,或对患有PD而临界高血压的患者联合用药的指导;最后可以现有理论为基础,对一些可疑诊断为PD的患者,未来可探讨出一种综合副作用、产出比的新型药物来预防该疾病。

参考文献

- [1] Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic[J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8: S3-S8.
- [2] Hou L, Li Q, Jiang L, et al. Hypertension and Diagnosis of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies[J]. Front Neurol, 2018, 9: 162.
- [3] Mullapudi A, Gudala K, Boya CS, et al. Risk of Parkinson's Disease in the Users of Antihypertensive Agents: An Evidence from the Meta-Analysis of Observational Studies[J]. J Neurodegener Dis, 2016, 2016: 5780809.
- [4] Louis ED, Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study G. Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease, essential tremor and dementia: a population-based prospective study (NEDICES)[J]. Neuroepidemiology, 2009, 33: 286-292.
- [5] Warda A, Reese JP, Tanislav C, et al. The association between antihypertensive therapy and the incidence of Parkinson's disease in patients followed in general practices in Germany[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2019, 57: 483-488.
- [6] Ferron L, Koshti S, Zamponi GW. The life cycle of voltage-gated Ca(2+) channels in neurons: an update on the trafficking of neuronal calcium channels[J]. Neuronal Signal, 2021, 5: NS20200095.
- [7] Zampese E, Surmeier DJ. Calcium, Bioenergetics, and Parkinson's Disease[J]. Cells, 2020, 9: 2045.
- [8] Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, et al. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential[J]. Pharmacol Rev, 2015, 67: 821-870.
- [9] Becker C, Jick SS, Meier CR. Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2008, 70: 1438-1444.
- [10] Ritz B, Rhodes SL, Qian L, et al. L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark[J]. Ann Neurol, 2010, 67: 600-606.
- [11] Lee YC, Lin CH, Wu RM, et al. Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9: e98961.
- [12] Pasternak B, Svanstrom H, Nielsen NM, et al. Use of calcium channel blockers and Parkinson's disease[J]. Am J Epidemiol, 2012, 175: 627-635.
- [13] Gudala K, Kanukula R, Bansal D. Reduced Risk of Parkinson's Disease in Users of Calcium Channel Blockers: A Meta-Analysis[J]. Int J Chronic Dis, 2015, 2015: 697404.
- [14] Lang Y, Gong D, Fan Y. Calcium channel blocker use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Pharmacoevidemiol Drug Saf, 2015, 24: 559-566.
- [15] Swart T, Hurley MJ. Calcium Channel Antagonists as Disease-Modifying Therapy for Parkinson's Disease: Therapeutic Rationale and Current Status[J]. CNS Drugs, 2016, 30: 1127-1135.
- [16] Parkinson Study G. Phase II safety, tolerability, and dose selection study of isradipine as a potential disease-modifying intervention in early Parkinson's disease (STEADY-PD)[J]. Mov Disord. 2013, 28: 1823-1831.
- [17] Ilijic E, Guzman JN, Surmeier DJ. The L-type channel antagonist isradipine is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2011, 43: 364-371.
- [18] Siddiqi FH, Menzies FM, Lopez A, et al. Felodipine induces autophagy in mouse brains with pharmacokinetics amenable to repurposing[J]. Nat Commun, 2019, 10: 1817.

- [19] Singh A, Verma P, Raju A, et al. Nimodipine attenuates the parkinsonian neurotoxin, MPTP-induced changes in the calcium binding proteins, calpain and calbindin[J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 95: 89-94.
- [20] Wang QM, Xu YY, Liu S, et al. Isradipine attenuates MPTP-induced dopamine neuron degeneration by inhibiting up-regulation of L-type calcium channels and iron accumulation in the substantia nigra of mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 47284-47295.
- [21] Hopp SC, Royer SE, D'Angelo HM, et al. Differential neuroprotective and anti-inflammatory effects of L-type voltage dependent calcium channel and ryanodine receptor antagonists in the substantia nigra and locus coeruleus[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10: 35-44.
- [22] Li Y, Hu X, Liu Y, et al. Nimodipine protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated degeneration through inhibition of microglial activation[J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56: 580-589.
- [23] Poetschke C, Dragicevic E, Duda J, et al. Compensatory T-type Ca^{2+} channel activity alters D2-autoreceptor responses of Substantia nigra dopamine neurons from Cav1.3 L-type Ca^{2+} channel KO mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13688.
- [24] Yang YC, Tai CH, Pan MK, et al. The T-type calcium channel as a new therapeutic target for Parkinson's disease[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466: 747-755.
- [25] Allen AM, MacGregor DP, Chai SY, et al. Angiotensin II receptor binding associated with nigrostriatal dopaminergic neurons in human basal ganglia[J]. *Ann Neurol*, 1992, 32: 339-344.
- [26] Rivas-Santisteban R, Rodriguez-Perez AI, Munoz A, et al. Angiotensin AT1 and AT2 receptor heteromer expression in the hemilesioned rat model of Parkinson's disease that increases with levodopa-induced dyskinesia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 243.
- [27] Rodriguez-Perez AI, Sucunza D, Pedrosa MA, et al. Angiotensin Type 1 Receptor Antagonists Protect Against Alpha-Synuclein-Induced Neuroinflammation and Dopaminergic Neuron Death[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15: 1063-1081.
- [28] Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Perez AI, Garrido-Gil P, et al. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 129.
- [29] Young D, O'Neill K, Jessell T, et al. Characterization of the rat mas oncogene and its high-level expression in the hippocampus and cerebral cortex of rat brain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85: 5339-5342.
- [30] Goldstein B, Speth RC, Trivedi M. Renin-angiotensin system gene expression and neurodegenerative diseases[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016, 17: 1470320316666750.
- [31] Reardon KA, Mendelsohn FA, Chai SY, et al. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease[J]. *Aust N Z J Med*, 2000, 30: 48-53.
- [32] Udovin L, Otero-Losada M, Bordet S, et al. Effects of angiotensin type 1 receptor antagonists on Parkinson's disease progression: An exploratory study in the PPMI database[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 86: 34-37.
- [33] Contaldi E, Magistrelli L, Milner AV, et al. Potential protective role of ACE-inhibitors and AT1 receptor blockers against levodopa-induced dyskinesias: a retrospective case-control study[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16: 2475-2478.
- [34] Lu J, Wu L, Jiang T, et al. Angiotensin AT2 receptor stimulation inhibits activation of NADPH oxidase and ameliorates oxidative stress in rotenone model of Parkinson's disease in CATH.a cells[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2015, 47: 16-24.
- [35] Zhao HR, Jiang T, Tian YY, et al. Angiotensin II triggers apoptosis via enhancement of NADPH oxidase-dependent oxidative stress in a dopaminergic neuronal cell line[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 854-863.
- [36] Bhat SA, Goel R, Shukla S, et al. Angiotensin Receptor Blockade by Inhibiting Glial Activation Promotes Hippocampal Neurogenesis Via Activation of Wnt/beta-Catenin Signaling in Hypertension[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 5282-5298.
- [37] Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Joglar B, et al. Renin angiotensin system and gender differences in dopaminergic degeneration[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 58.
- [38] Hoshi-Fukushima R, Nakamoto H, Imai H, et al. Estrogen and angiotensin II interactions determine cardio-renal damage in Dahl salt-sensitive rats with heart failure[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28: 413-423.
- [39] Koprich JB, Reske-Nielsen C, Mithal P, et al. Neuroinflammation mediated by IL-1beta increases susceptibility of dopamine neurons to degeneration in an animal model of Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 8.
- [40] Rabie MA, Abd El Fattah MA, Nassar NN, et al. Angiotensin 1-7 ameliorates 6-hydroxydopamine lesions in hemiparkinsonian rats through activation of MAS receptor/PI3K/Akt/BDNF pathway and inhibition of angiotensin II type-1 receptor/NF- κ B axis[J]. *Biochemical pharmacology*, 2018, 151: 126-34.
- [41] Hopfner F, Höglinger GU, Kühlenbäumer G, et al. β -adrenoreceptors and the risk of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 247-254.
- [42] Butkovich LM, Houser MC, Chalermpananupap T, et al. Transgenic Mice Expressing Human α -Synuclein in Noradrenergic Neurons Develop Locus Coeruleus Pathology and Nonmotor Features of Parkinson's Disease[J]. *J Neurosci*, 2020, 40: 7559-7576.
- [43] Koren G, Norton G, Radinsky K, et al. Chronic Use of beta-Blockers and the Risk of Parkinson's Disease[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39: 463-468.
- [44] Gronich N, Abernethy DR, Auriel E, et al. β -adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33: 1465-1471.
- [45] Mittal S, Bjørnevik K, Im DS, et al. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease[J]. *Science*, 2017, 357: 891-898.
- [46] 洪梅, 黄梦阳, 江红, 等. α -突触核蛋白寡聚体经氧化应激途径致帕金森病小鼠模型多巴胺能神经元损伤[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 61-64.
- [47] Gendelman HE, Zhang Y, Santamaria P, et al. Evaluation of the safety and immunomodulatory effects of sargramostim in a randomized, double-blind phase 1 clinical Parkinson's disease trial[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2017, 3: 10.
- [48] van Dalen JW, Marcum ZA, Gray SL, et al. Association of Angiotensin II-Stimulating Antihypertensive Use and Dementia Risk: Post Hoc Analysis of the PreDIVA Trial[J]. *Neurology*, 2021, 96: e67-e80.
- [49] Lintunen J, Lahteenvuo M, Tiitonen J, et al. Adenosine modulators and calcium channel blockers as add-on treatment for schizophrenia[J]. *NPJ Schizophr*, 2021, 7: 1.
- [50] Song GG, Lee YH. The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme and susceptibility to schizophrenia or Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16: 434-442.
- [51] Shi Z, Bamford IJ, McKinley JW, et al. Propranolol Relieves L-Dopa-Induced Dyskinesia in Parkinsonian Mice[J]. *Brain Sci*, 2020, 10: 903.
- [52] Bhidé N, Lindenbach D, Barnum CJ, et al. Effects of the beta-adrenergic receptor antagonist Propranolol on dyskinesia and L-DOPA-induced striatal DA efflux in the hemi-parkinsonian rat[J]. *J Neurochem*, 2015, 134: 222-232.

(本文编辑:王晶)