

Review of Research Progress on Endocannabinoids in Neurodegenerative Diseases

Shiyu Zhu*, Yongli Lu, Hongwei Yang#

Department of Physiology and Pathophysiology, College of Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang Hubei
Email: #yhwctgu@sina.com

Received: Feb. 24th, 2020; accepted: Apr. 29th, 2020; published: May 6th, 2020

Abstract

Neurodegenerative diseases are characterized by slowly progressive degeneration and/or death of nerve cells. Examples of neurodegenerative diseases contain Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Recent studies reveal that endocannabinoid system may be an endogenous system that protects neurons from harmful stimuli and may have a preventive and therapeutic effect on the neurodegenerative diseases. Here we summarized several aspects of the eCBs protective effect of the AD, PD and ALS, aiming at providing promising therapeutic targets and new strategy for neurodegenerative diseases.

Keywords

Endocannabinoids, Endocannabinoid Receptor, Neurodegenerative Diseases

内源性大麻素在神经退行性疾病中的作用研究进展

朱时钰*, 陆永利, 杨红卫#

三峡大学医学院生理与病理生理学系, 湖北 宜昌
Email: #yhwctgu@sina.com

收稿日期: 2020年2月24日; 录用日期: 2020年4月29日; 发布日期: 2020年5月6日

*第一作者。

#通讯作者。

摘要

神经退行性疾病(Neurodegenerative disease)是一类以神经元变性病变为基础的缓慢进展性疾病的总称,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)及肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。最近的研究发现内源性大麻素系统(endocannabinoid system, eCBs)可能是一种保护神经元免受伤害性刺激的内源性系统,对神经退行性疾病的病程有预防治疗作用。本文综述了eCBs对AD、PD及ALS的保护作用的几个方面,旨在为神经退行性疾病的的治疗开辟新的策略和思路。

关键词

内源性大麻素, 大麻素受体, 神经退行性疾病

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经退行性疾病(Neurodegenerative diseases)是一类以神经元变性病变为基础的缓慢进展性疾病的总称,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)及肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。虽然目前很多药物能缓解其症状,却不能有效地抑制病情的进一步恶化。研究表明内源性大麻素(endogenous cannabinoids, eCBs)与AD、PD及ALS等神经退行性疾病的病程联系密切,活化的eCBs具有抗神经元凋亡、抗氧化应激及抗炎等功效,并最终改善学习和记忆能力。

2. 内源性大麻素系统

eCBs系统是二十碳不饱和脂肪酸的内源性代谢产物,由eCBs配体、受体及其特异性代谢酶组成。2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoyl-glycerol, 2-AG)与四烯酸氨基乙醇(anandamide, AEA)是eCBs配体中研究最为广泛和深入的两种,它们通过激活G-蛋白偶联的大麻素受体CB1或CB2发挥效应。CB1受体主要存在于神经系统中,位于神经元的突触前膜,为突触后膜释放的eCBs所激活[1][2],而CB2受体则主要分布在免疫系统中,起免疫调节作用[2]。近来的证据表明CB2受体也存在于脑的星型胶质细胞和脑干神经元,提示CB2受体可能参与脑的生理和病理过程[2][3]。2-AG由二酯酰甘油脂肪酶催化二酯酰甘油产生,并在单酯酰甘油脂肪酶作用下水解为花生四烯酸;而AEA是N-花生四烯酸磷脂酰乙醇胺经由磷脂酶D催化合成,并在脂肪酰胺水解酶作用下水解为花生四烯酸。研究表明2-AG和AEA通过CB1和CB2受体参与哺乳动物组织的各种生理和病理过程。eCBs可根据细胞需求产生,代谢型受体、离子型受体或二者同时作用均能促进其合成,与CB受体结合后抑制突触前膜Ca²⁺内流,通过抑制囊泡与突触前膜的融合影响神经递质释放[2][4][5]。

3. eCBs系统对AD的保护作用

AD的病理性特征主要表现为老年斑和tau蛋白的高度磷酸化。淀粉样前体蛋白通过 β -和 γ -分泌酶裂

解生成 $A\beta$, $A\beta$ 累积形成老年斑损害神经元, 从而导致认知功能和学习记忆的衰退[6]。

增加 $A\beta$ 的转运或促进 $A\beta$ 的吞噬是降低颅内 $A\beta$ 水平的一个重要途径。部分 AD 患者是由于 $A\beta$ 通过血脑屏障的清除率减少所引起, 因此增加颅内 eCBs 的水平或激活 CB 受体可减少 $A\beta$ 沉淀, 从而改善认知功能及学习记忆[7] [8]。2-AG 通过激活过氧化物酶体增殖物激活型受体 γ 增强低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 的表达以促进 $A\beta$ 从脑入血的目的[9], CB 受体激活可增强 $A\beta$ 通过血脑屏障转运, 并阻止 $A\beta$ 再次入脑[6]。CB2 受体的激活可增强星型胶质细胞、小胶质细胞及巨噬细胞清除 AD 患者体内的 $A\beta$ 的能力[10]。在大脑中被 $A\beta$ 激活的小胶质细胞和星形胶质细胞进一步诱导促炎因子的产生和释放。2-AG 通过激活 CB1 受体抑制 ERK1/2-NF- κ B-环氧合酶-2 信号转导途径拮抗 $A\beta$ 引起的海马神经元变性和凋亡[11], 另一种 eCBs AEA 亦可保护神经元免于 $A\beta$ 的氧化损伤。小胶质细胞可增强 $A\beta$ 清除和吞噬, 但随着 AD 病情的恶化, 由于小胶质细胞持续产生促炎因子丧失其清除 $A\beta$ 的能力。研究发现 CB2 受体激动剂可抑制 $A\beta$ 诱导的小胶质细胞激活, 并恢复小胶质细胞清除 $A\beta$ 的能力[12]。炎症会造成老年人的学习记忆和认知功能的损害, 因此抑制炎症能抑制 AD 患者的认知功能的损害。研究表明 CB1 受体的激活能明显改善认知功能, 但在 AD 的晚期给予 CB1 受体激动剂却加重 $A\beta$ 诱导的神经元死亡, 可能与抑制剩余的神经元活性有关[3]。急性给予 CB 受体激动剂会引起保留记忆的缺失, 而 CB1 受体抑制剂能提高巩固空间记忆[13]。研究表明长期慢性给予 CB2 受体激动剂可显著减少认知功能的损害[14]。上述研究揭示 eCBs 对 $A\beta$ 的保护作用是通过抗炎、抗氧化应激损伤及抗细胞凋亡来实现的。

Tau 蛋白可由 tau 蛋白激酶 I 高度磷酸化后失去活性, 从而产生神经细胞毒性。糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)是 tau 蛋白的磷酸化关键酶, 目前认为 GSK3 β 是迟发型 AD 的高危险因素, 因此抑制其磷酸化可用于 AD 的治疗。在整体动物急性给予大麻素可通过激活 CB1 受体促进 GSK3 β 磷酸化表达, 导致 tau 蛋白磷酸化降低[15], CB2 受体激动剂亦可抑制 tau 蛋白的磷酸化。大麻的有效成分四氢大麻酚呈剂量依赖性激活蛋白激酶 B 导致 GSK3 β 失活, 该效应是由 CB1 受体和磷酸肌醇 3 激酶介导。研究发现磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号途径尚能通过增强抗凋亡蛋白的表达及抑制凋亡前体蛋白的表达来促进神经细胞功能的恢复[15]。综上所述, 大麻素对 tau 蛋白的抑制作用与 CB 受体介导的 GSK3 β 的磷酸化水平密切相关。

4. eCBs 系统对 PD 的保护作用

PD 的病理特征主要表现为黑质多巴胺能神经元及其它含色素的神经元大量丢失和残留的神经细胞胞质内出现嗜酸性包涵体(亦称为路易小体)。

研究发现 eCBs 可调节基底神经节的生理功能。CB1 受体在纹状体 - 黑质和纹状体 - 苍白球 GABA 能轴突末端、丘脑底核投射至内侧苍白球/黑质网状部和致密部的谷氨酸能轴突末端广泛分布, CB1 受体激活后影响 GABA 和谷氨酸的释放, 多巴胺 D2 受体激活后释放 AEA [16]。瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)通道在黑质多巴胺能神经元中表达, AEA 通过激活 TRPV1 通道调节神经递质的释放[17]。eCBs 与谷氨酸、GABA 及多巴胺的相互作用为 eCBs 用非多巴胺类药物治疗 PD 提供了理论依据。

eCBs 可调节皮质与纹状体的突触可塑性发挥药理作用。在 PD 动物模型和患者中, 纹状体和皮质运动区均有长时程增强和长时程抑制的损害, 揭示突触可塑性的损害可能是 PD 的关键致病因素[18]。纹状体中间多极神经元去极化、胞内 Ca^{2+} 浓度增加或 D2 受体激活等均可导致 AEA 的释放, CB1 受体的激活诱导谷氨酸依赖的长时程抑制的产生[19]。由此可见, eCBs 通过调制皮质 - 纹状体的长时程抑制在调节纹状体神经通路中起到重要作用。

在 PD 模型中 CB1 受体下调会抑制皮质 - 纹状体的 eCBs-长时程抑制及突触去增强现象, 认为皮质

- 纹状体 eCBs-长时程抑制和突触去增强在神经退行性疾病的致病因素中具有重要作用。而且 CB1 受体激动剂对 L-DOPA 诱导的运动迟缓具有保护作用。在一项 PD 患者中应用大麻素治疗的研究显示, 大麻素能改善运动迟缓、肌肉僵直和震颤等症状[20], 该研究揭示 eCBs 在 PD 治疗中具有重要意义。

5. eCBs 系统对 ALS 的保护作用

ALS 是一种逐渐累及上、下运动神经元及其支配的头面部、躯干和四肢肌肉的慢性进行性神经退行性疾病。在临床经常表现为上、下运动神经元均受损的混合性瘫痪。但病因不明, 可能与免疫、中毒、病毒感染等因素有关, 部分病例还具有遗传特征。

迄今为止, eCBs 对人类 ALS 患者的研究较少, eCBs 系统之变化可部分反映此病的神经源性炎症的致病机理。目前未有 ALS 的动物模型能精确反映其病理特征。有研究揭示表达人 SOD1 突变的转基因小鼠的运动神经元变性与家族遗传性或散发的 ALS 病例在病理和细胞层面相似[21] [22]。现在 hSOD1G93A 的转基因小鼠是用于临床前测试治疗 ALS 的小鼠种系。该 ALS 模型小鼠的发病、进展过程和结果均接近罹患 ALS 的人类。

在 ALS 模型大鼠的研究发现, 大麻素受体激动剂有助于缓解 ALS 的病情[23] [24], 脊髓腰膨大部位的 AEA 和 2-AG 积聚, 应该是与 eCBs 的防御机制密切相关[23]。文献报道在 hSOD1G93A 小鼠 CB2 的免疫活性未见增强, 但在症状前阶段 CB1 受体表达减少, 相反在有症状阶段其表达增强, 该效应可能与纹状体的 CB1 受体上调有关[25] [26]。

在 ALS 模型小鼠, 大麻素的有效成分四氢大麻酚能延长小鼠的生存率和延迟运动损伤[27], 大麻素的激动剂则延缓病情进展, 在脂肪酰胺水解酶基因敲除的 ALS 模型小鼠, 增加的胞内 AEA 水平延长运动神经元的生存率, 揭示 eCBs 对 ALS 小鼠有保护作用[23]。敲除 CB1 受体的 ALS 小鼠可延长其寿命, 但并未增加运动神经元的生存率[23]。在罹患 ALS 之初后给予 CB2 激动剂可延缓病情[24], 表明 CB2 受体参与介导 ALS 的进展。鉴于 eCBs 对 ALS 模型小鼠有神经保护效应, 并无精神方面的副作用, 有理由相信 eCBs 有望成为防治 ALS 的新靶点。

6. 小结与展望

eCBs 系统治疗神经退行性疾病 AD、PD 及 ALS 的机制尚不明确, 但 eCBs 系统在神经系统具有广泛分布和调节作用, 为延缓此类神经退行性疾病提供重要依据。因此 eCBs 系统同 AD、PD 及 ALS 等神经退行性疾病之间的关系的关系的进一步揭示, 为探究 AD、PD 及 ALS 等神经退行性疾病的发病机制及其分子靶向干预治疗提供新的策略和希望。

参考文献

- [1] Ohno-Shosaku, T., Tanimura, A., Hashimoto, Y., *et al.* (2012) Endocannabinoids and Retrograde Modulation of Synaptic Transmission. *Neuroscientist*, **18**, 119-132. <https://doi.org/10.1177/1073858410397377>
- [2] Xu, J. and Chen, C. (2015) Endocannabinoids in Synaptic Plasticity and Neuroprotection. *Neuroscientist*, **21**, 152-168. <https://doi.org/10.1177/1073858414524632>
- [3] 朱时钰, 杨红卫. 大麻素 2 型受体在帕金森病中的神经保护作用研究进展[J]. 生命的化学, 2018, 38(4): 529-533.
- [4] Scotter, E.L., Abood, M.E. and Glass, M. (2010) The Endocannabinoid System as a Target for the Treatment of Neurodegenerative Disease. *British Journal of Pharmacology*, **160**, 480-498. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00735.x>
- [5] Zhang, L., Wang, M., Bisogno, T., Di Marzo, V. and Alger, B.E. (2011) Endocannabinoids Generated by Ca²⁺ or by Metabotropic Glutamate Receptors Appear to Arise from Different Pools of Diacylglycerol Lipase. *PLoS ONE*, **6**, e16305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016305>
- [6] Raskin, J., Cummings, J., Hardy, J., Schuh, K. and Dean, R.A. (2015) Neurobiology of Alzheimer's Disease: Inte-

- grated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. *Current Alzheimer Research*, **12**, 712-722. <https://doi.org/10.2174/1567205012666150701103107>
- [7] Chen, R., Zhang, J., Wu, Y., *et al.* (2012) Monoacylglycerol Lipase Is a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Cell Reports*, **2**, 1329-1339. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.09.030>
- [8] Schmöle, A.C., Lundt, R., Toporowski, G., Hansen, J.N., *et al.* (2018) Cannabinoid Receptor 2-Deficiency Ameliorates Disease Symptoms in a Mouse Model with Alzheimer's Disease-Like Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, **64**, 379-392. <https://doi.org/10.3233/JAD-180230>
- [9] Gauthier, A., Vassiliou, G., Benoist, F., *et al.* (2003) Adipocyte Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein Gene Expression and Function Is Regulated by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ . *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 11945-11953. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212989200>
- [10] Tolón, R.M., Núñez, E., Pazos, M.R., *et al.* (2009) The Activation of Cannabinoid CB2 Receptors Stimulates *in Situ* and *in Vitro* Beta-Amyloid Removal by Human Macrophages. *Brain Research*, **1283**, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.098>
- [11] Chen, X., Zhang, J. and Chen, C. (2011) Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol Protects Neurons against β -Amyloid Insults. *Neuroscience*, **178**, 159-168. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.024>
- [12] Wu, J., Bie, B., Yang, H., *et al.* (2013) Activation of the CB2 Receptor System Reverses Amyloid-Induced Memory Deficiency. *Neurobiology of Aging*, **34**, 791-804. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.011>
- [13] Wolff, M.C. and Leander, J.D. (2003) SR141716A, a Cannabinoid CB1 Receptor Antagonist, Improves Memory in a Delayed Radial Maze Task. *European Journal of Pharmacology*, **477**, 213-217. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.025>
- [14] Martin-Moreno, A.M., Brera, B., Spuch, C., *et al.* (2012) Prolonged Oral Cannabinoid Administration Prevents Neuroinflammation, Lowers Beta-Amyloid Levels and Improves Cognitive Performance in Tg APP 2576 Mice. *Neuroinflammation*, **9**, 8. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-8>
- [15] Ozaita, A., Puighermanal, E. and Maldonado, R. (2007) Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 Pathway by Cannabinoids in the Brain. *Journal of Neurochemistry*, **102**, 1105-1114. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04642.x>
- [16] Giuffrida, A., Parsons, L.H., Kerr, T.M., *et al.* (1999) Dopamine Activation of Endogenous Cannabinoid Signaling in Dorsal Striatum. *Nature Neuroscience*, **2**, 358-363. <https://doi.org/10.1038/7268>
- [17] Marinelli, S., Di Marzo, V., Florenzano, F., Fezza, F., *et al.* (2007) N-Arachidonoyl-Dopamine Tunes Synaptic Transmission onto Dopaminergic Neurons by Activating Both Cannabinoid and Vanilloid Receptors. *Neuropsychopharmacology*, **32**, 298-308. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301118>
- [18] 邹梓良, 查运红, 杨红卫. 内源性大麻素系统与帕金森病关系的研究进展[J]. 广东医学, 2015, 36(9): 1449-1451.
- [19] Kreitzer, A.C. and Malenka, R.C. (2005) Dopamine Modulation of State Dependent Endocannabinoid Release and Long-Term Depression in the Striatum. *Neuroscience*, **25**, 10537-10545. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2959-05.2005>
- [20] Venderova, K., Ruzicka, E., Vorisek, V. and Visnovsky, P. (2004) Survey on Cannabis Use in Parkinson's Disease: Subjective Improvement of Motor Symptoms. *Movement Disorders*, **19**, 1102-1106. <https://doi.org/10.1002/mds.20111>
- [21] Wong, P., Pardo, C., Borchelt, D., *et al.* (1995) An Adverse Property of a Familial ALS-Linked SOD1 Mutation Causes Motor Neuron Disease Characterized by Vacuolar Degeneration of Mitochondria. *Neuron*, **14**, 1105-1116. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90259-7](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90259-7)
- [22] Bruijn, L., Becher, M., Lee, M., *et al.* (1997) ALS-Linked SOD1 Mutant G85R Mediates Damage to Astro-Cytes and Promotes Rapidly Progressive Disease with SOD1-Containing Inclusions. *Neuron*, **18**, 327-338. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80272-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80272-X)
- [23] Bilsland, L.G., Dick, J.R., Pryce, G., *et al.* (2006) Increasing Cannabinoid Levels by Pharmacological and Genetic Manipulation Delay Disease Progression in SOD1 Mice. *FASEB Journal*, **29**, 29. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4743fe>
- [24] Kim, K., Moore, D.H., Makriyannis, A., *et al.* (2006) AM1241, a Cannabinoid CB2 Receptor Selective Compound, Delays Disease Progression in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Journal of Pharmacology*, **542**, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.05.025>
- [25] Zhao, P., Ignacio, S., Beattie, E.C., *et al.* (2008) Altered Presymptomatic AMPA and Cannabinoid Receptor Trafficking in Motor Neurons of ALS Model Mice: Implications for Excitotoxicity. *European Journal of Neuroscience*, **27**, 572-579. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06041.x>
- [26] Rossi, S., De Chiara, V., Musella, A., *et al.* (2010) Abnormal Sensitivity of Cannabinoid CB1 Receptors in the Striatum of Mice with Experimental Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, **19**, 1-8. <https://doi.org/10.3109/17482960902977954>
- [27] Rothstein, J.D., Patel, S., Regan, M.R., *et al.* (2005) Beta-Lactam Antibiotics Offer Neuroprotection by Increasing Glutamate Transporter Expression. *Nature*, **433**, 73-77. <https://doi.org/10.1038/nature03180>

附 录

缩写注释列表

AD (Alzheimer's disease)	阿尔茨海默病
PD (Parkinson's disease)	帕金森病
ALS (amyotrophic lateral sclerosis)	肌萎缩侧索硬化症
eCBs (endogenous cannabinoids)	内源性大麻素
2-AG (2-arachidonoyl-glycerol)	2-花生四烯酸甘油
AEA (anandamide)	四烯酸氨基乙醇
ERK1/2 (extracellular-regulated kinase 1/2)	细胞外调节蛋白激酶 1/2
NF- κ B (nuclear factor- κ B)	核转录因子 κ B
GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β)	糖原合成酶激酶 3 β
TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1)	瞬时受体电位香草酸亚型 1
GABA (γ -aminobutyric acid)	γ -氨基丁酸