

· 综 述 ·

脑肾素-血管紧张素系统通过脑微血管内皮细胞调控神经血管单元介导
阿尔茨海默病机制研究进展张评奥^{1,2}, 宋成寰^{1,2}, 施霖耘^{1,2}, 黄婉莹^{1,2}, 张 瑞^{1,2}, 张永芳^{1,2}, 王 昊^{1,2}

(上海交通大学医学院 1. 药理学与化学生物学系, 2. 上海高校转化医学协同创新中心, 上海 200025)

摘要: 脑血管功能异常是阿尔茨海默病(AD)重要的病理特征之一,而脑肾素-血管紧张素系统(BRAS)病理改变则是AD患者脑血管损伤的重要指标。BRAS相对独立于外周肾素-血管紧张素系统(RAS),并可通过调节神经元和胶质细胞影响神经血管单元(NVU)稳态。脑微血管内皮细胞是NVU的重要成员,由其构成的血脑屏障可能是实现外周RAS与BRAS调控的重要桥梁。本文围绕AD分别介绍BRAS对神经元功能、血管内皮细胞发育及星形胶质细胞和小胶质细胞稳态的影响,从细胞的能量代谢、氧化应激和炎症反应等角度综述BRAS在NVU调节互作网络及在AD病理中的作用。综述RAS药物的临床研究和RAS在AD中的研究进展,以期阐明BRAS对NVU的调控机制及其对AD病理的贡献,为AD的预防和治疗提供新思路。

关键词: 肾素-血管紧张素系统; 神经血管单元; 阿尔茨海默病; 脑微血管内皮细胞

中图分类号: R964, R963

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2023)10-0781-11

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.10.008

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是全球最常见的神经退行性疾病,其发病率逐年上升,至2050年,全世界发病率相较于2021年或将增长3倍^[1]。AD的主要病理特征为海马和皮质区的细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积、细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)以及神经炎症^[1]。AD患者常表现出明显的记忆、语言和情感障碍及空间识别和学习能力下降^[1]。值得注意的是,脑血管健康失衡是所有神经退行性疾病的共同病理特征之一,在AD患者中普遍存在。AD患者还常伴随血压升高、血管狭窄和脑血流量减少等症状,同时会出现微血管堵塞、出血、异常血管增生和血管基底层丢失等病理改变^[2]。AD的血管病理学说认为,早期AD是一种微血管疾病,脑血管功能异常是AD最早出现的生物学特征之一^[2]。

脑微血管内皮细胞(brain microvascular endo-

thelial cell, BMEC)是构建脑毛细血管和组成血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的基本细胞,同时也是神经血管单元(neurovascular unit, NVU)的重要成员^[3]。脑微血管渗透压及生理功能依赖肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的调节,而以血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)水平升高为主的RAS失衡则是诱导AD血管损伤的重要诱因^[4]。现已证实,脑组织中的各类细胞可分别独立地表达RAS中的各个组分,其独立于外周RAS在脑组织形成一套特殊的局部RAS——脑RAS(brain RAS, BRAS)。BRAS的主要成分包括星形胶质细胞分泌的血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、神经元细胞与小胶质细胞表达的肾素和血管紧张素受体(angiotensin receptor, ATR)及脑微血管内皮细胞表达的血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)(图1)。BRAS产生的Ang II并非来自循环而是直接在脑组织中产生,不作用于外周,而是直接作用于邻近的神经细胞,因此相比于外周RAS, BRAS对维持中枢神经细胞功能具有更重要的作用^[4-5]。而BMEC作为外周RAS和BRAS共同的效应细胞,可能是实现RAS与BRAS调控的重要桥梁。尽管RAS在外周循环系统疾病中的作用已被深入研究,但其对神经细胞的调控作用并未获得广泛关注,其调节机制

基金项目: 国家自然科学基金(81973297);国家自然科学基金(82073836);国家自然科学基金(81872841);国家自然科学基金(82003719);上海市科委重点项目(19JC1413100);上海交通大学“医学转化交叉基金”(ZH2018ZDA23)

作者简介: 张评奥,博士研究生,主要从事神经退行性疾病药理病理学研究, E-mail: ZPA1668643677@163.com

通讯作者: 王 昊, E-mail: angela_wanghao@sjtu.edu.cn

也尚未明确。研究表明, BRAS 作为局部调控系统在调控 NVU 和 AD 的发生发展中发挥了重要作用^[5]。本文拟围绕 BRAS 介导的 NVU 调控网络及其与 AD 关系的研究进展进行综述。

1 BRAS 参与 AD 发生发展

BRAS 的运转机制与外周 RAS 相似, 在脑星形胶质细胞中合成的 AGT 会被中枢游离的肾素代谢为 Ang I, 随后在 BMEC、神经元和胶质细胞的细胞膜上被 ACE 催化代谢为 Ang II。Ang II 可通过 1 型血管紧张素受体 (angiotensin type 1 receptor, AT1R) 调节细胞的生理功能。Ang II 随后被 ACE2 转化代谢为 Ang (1-7), 而激活 Mas 受体 (Masreceptor, MasR) 可对 Ang II 产生拮抗作用 (图 2)^[4-5]。

Ang II 具有强烈的缩血管活性, 病理状态下, Ang II 具有较强的促炎和促氧化作用^[4-5]。Ang II 的异常升高是高血压等心血管疾病的特征指标, 也是血管性痴呆的重要诱因^[6]。值得注意的是, Ang II 是相对分子质量为 1046 的非脂溶性多肽类化合物, 由于其亲水特性, 外周 Ang II 难以透过 BBB^[7], 因此, BRAS 对微环境稳态具有独立于循环系统 RAS 的重要调控作用。临床研究表明, AD 患者脑组织中 AGT 和 Ang II 显著升高, 而脑脊液和血清中的 ACE 蛋白水平和活性降低, 内侧额叶皮质中

ACE2 活性也显著降低^[5,8-9]。ACE 是水解 AGT 的关键酶, 已有研究证实, ACE 具有水解 A β_{1-42} 和抑制 A β 沉积的作用^[10]。注射外源性 Ang II 会造成血管功能损伤, 促进 Tg2576 小鼠 A β 沉积, 加剧认知损伤^[11]。Ang II 可通过激活 AT1R 增加淀粉样前体蛋白 mRNA 水平, 或通过增强 β -分泌酶活性和增加早老素表达等多种途径提高脑内 A β 水平^[12]。另有研究发现, Ang II 与微管蛋白过度磷酸化、氧化应激和神经炎症有关^[12-13]。衰老大脑表现出 AT1R 上调及 AT2R 下调的生理特征也间接提示 Ang II 在神经退行性疾病中的重要作用^[14]。总之, BRAS 失调, 特别是 Ang II 水平升高, 可通过氧化应激和神经炎症等机制参与 AD 的发生发展 (图 2)。

迄今为止, 诱导 AD 患者 BRAS 失衡的确切机制尚不明确, 有研究提示, BRAS 失衡与血管病变密切相关, 其中 AT1R 过度激活与脑血管缺血、脑氧化应激、BBB 破坏和炎症等密切相关^[4]。ACE2 表达和活性的降低则与高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化和糖尿病等血管相关疾病有关^[15]。研究表明, 高血压期间循环系统 Ang II 水平升高会破坏 BBB 完整性, 从而使外周循环系统中的 Ang II 能够进入交感神经中枢, 诱导神经炎症^[7]。简言之, 维护血管健康, 同时维持 BRAS 稳态对预防 AD 的发生及抑制其发展均具有重要意义。目前已开展多项 RAS 药物改善认知障碍的临床试验, 其中 AT1R 拮抗剂 (沙坦类药物) 和 ACE 抑制剂 (普利类药物) 具有良好的

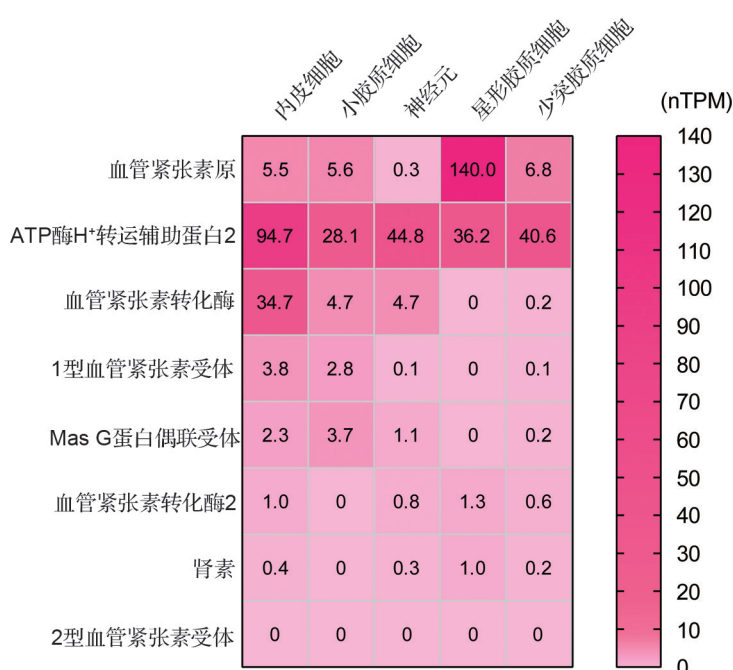


图1 人脑中枢神经系统(CNS)主要细胞中肾素-血管紧张素系统(RAS)关键成员RNA表达与分布. nTPM: 每百万碱基的转录本(transcripts per kilobase million). 数据获取自 THE HUMAN PROTEIN ALTAS (<https://www.proteinatlas.org/>) 中的 scRNA-seq 数据库.

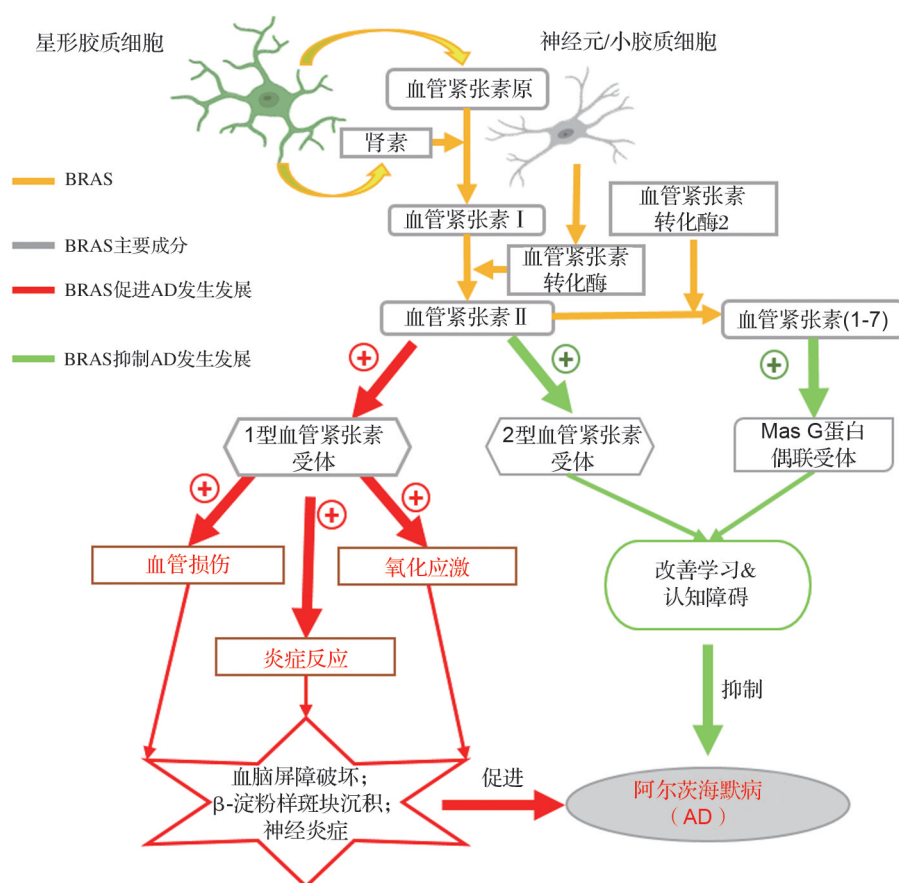


图2 脑肾素-血管紧张素系统(BRAS)在阿尔茨海默病(AD)发生发展中的调控作用。血管紧张素 II 通过 1 型血管紧张素受体诱导氧化应激、神经炎症和血管损伤,同时会促进 β -淀粉样蛋白病理进而导致 AD,然而 2 型血管紧张素受体或 Mas G 蛋白偶联受体信号通路对认知障碍产生有利影响。

BBB 透过性,多项 II 期临床试验结果显示,抑制 BRAS 具有改善认知功能的效应^[16-20]。相比于其他 RAS 抑制剂,沙坦类药物尤其是坎地沙坦具有更好的改善患者认知障碍的作用,且对患者血压和脑血流影响更小,更具开发潜力(表 1)^[16-31]。

2 NVU 调节网络与 AD 发病机制

AD 发病机制的血管病理假说认为,脑血管系统通过能量传输、氧气运输和传递信号分子等途径维持中枢神经系统(central nervous system, CNS)微环境稳态,神经细胞也可通过信号转导调节血管状态,以满足 CNS 的物质与能量代谢需求。神经与脑血管间的这种交互网络被称为神经血管耦合(neurovascular coupling, NVC),其功能单位称为 NVU^[3]。NVU 主要由 BMEC、胶质细胞和神经元组成, NVU 同样是构成 BBB 的物质基础, NVU 成分间借助 NVC 相互作用,并影响 BBB 的结构完整性和功能^[32]。NVU 功能失调可引起脑缺氧和 BBB 破坏,导致外周毒素入脑,促进炎症和氧化应激产生,

同时也会影响 A β 清除,加速中枢 A β 积累和 NFT 形成,进一步恶化血管功能障碍,进入恶性循环,加重 AD 病理^[33-34]。神经元、脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞中任一成员的病理变化均可通过 NVU 调控网络进入恶性循环,破坏中枢微环境稳态。如小胶质细胞激活后可释放炎症因子,诱导反应性星形胶质细胞激活和异常增生、星形胶质细胞终足脱落并释放趋化因子破坏 BBB 及外周毒素入脑并损伤神经元,最终导致神经退行性病变(图 3)。

3 BRAS 对 NVU 的调节作用

NVU 的调节网络十分复杂,其内部机制尚未完全阐明,而 BRAS 的主要组件分别位于脑神经元和神经胶质细胞, AT1R 则几乎分布在所有血管和神经细胞上,因此 Ang II 可能在 NVU 几种关键细胞间的信号传导和交流互作方面发挥调节作用,具有调节 NVU 的作用^[35]。CNS 中,星形胶质细胞通过表达 AGT 调节 Ang II 水平,后者通过 AT1R 作用于

表 1 抗 RAS 药物改善认知的临床试验

分类	治疗药物	疾病	试验阶段	国家	医药机构	结果	参考文献
2 型血管紧张素受体拮抗剂, 血管紧张素转化酶抑制剂	坎地沙坦, 赖诺普利	认知障碍	Ⅱ 期完成	美国	南加州大学	提高认知	[16-17]
		认知障碍	Ⅱ 期完成	美国	埃默里大学	提高认知	[18-20]
	雷米普利, 氯沙坦	无症状脑梗死和认知障碍	Ⅳ 期完成	日本	奈良医科大学	未公布	[21]
		AD	Ⅱ 期进行中	加拿大	桑尼布鲁克健康科学中心	未公布	[22]
2 型血管紧张素受体拮抗剂	坎地沙坦, 替米沙坦, 氯沙坦	认知障碍	Ⅱ 期完成	美国	埃默里大学	提高认知	[23]
		AD	Ⅰ 期完成	美国	埃默里大学	未公布	[24]
		AD	Ⅱ 期进行中	美国	德克萨斯大学西南医学中心	未公布	[25]
血管紧张素转化酶抑制剂	雷米普利	AD	Ⅳ 期完成	美国	威斯康星大学麦迪逊分校	无显著差异	[26]
		认知障碍	Ⅱ 期进行中	美国	维克森林大学健康科学	未公布	[27]
降压药	缬沙坦, 氨氯地平, 罗素伐他汀	认知障碍	Ⅲ 期进行中	巴西	莫伊尼奥斯德文托医院	未公布	[28]
		认知障碍	Ⅲ 期终止	澳大利亚	乔治全球健康研究院	研究暂停	[29]
血管紧张素(1-7)	血管紧张素(1-7)	认知下降	Ⅱ 期暂停	美国	亚利桑那大学	研究暂停	[30]
		认知下降	Ⅱ 期暂停	美国	亚利桑那大学	研究暂停	[31]

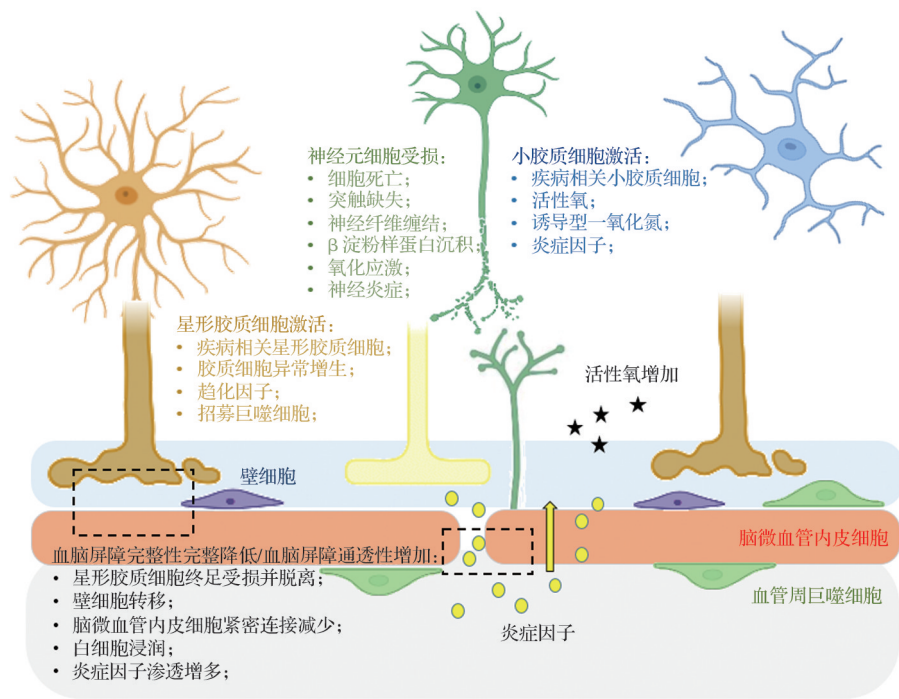


图 3 神经血管单元(NVU)损伤诱导 AD 发生。病理状态下 NVU 各成员细胞表现中出现如星形胶质细胞异常增生、神经元死亡、血管内皮细胞紧密连接降低、壁细胞迁移和小胶质细胞活化等病理学改变,破坏中枢神经系统微环境稳态,导致细胞氧化应激、神经炎症和代谢异常的发生,并最终诱导 AD 发生。

BMEC、神经元和神经胶质细胞,进而调节 BBB 通透性和 CNS 微环境稳态。由此可见,BRAS 是 NVU 调节网络中的重要环节,而 AGT/Ang II/AT1R 则是 NVU 成员间实现交互串扰的重要途径。

3.1 BRAS 对 BMEC 的调节作用

BMEC 是 Ang II 重要的靶细胞。除了调节血管的紧张状态,Ang II 也可通过凋亡信号调节激酶 1 和内皮素介导 BMEC 损伤,并通过激活 AT1R 破坏 BMEC 间的紧密连接,降低电阻,从而提高 BBB 经细胞和旁细胞通透性,破坏 BBB 的完整性和屏障功能^[36-37]。Ang II 损伤 BMEC 通透性的机制可能与 AT1R 介导的过氧化物酶体增殖物激活受体 α 去磷酸化有关^[38]。近期 Ding^[39] 等发现,Ang II 可通过 NADPH 氧化酶 2 促进 BMEC 中超氧化物的产生。此外,RAS 的激活也会抑制血管内皮细胞一氧化氮合酶磷酸化,从而影响一氧化氮(nitric oxide, NO)合成与释放,介导内皮细胞功能障碍,进而抑制细胞迁移^[39-40]。

3.2 BRAS 对神经元的调节作用

研究发现,Ang II 可直接作用于神经元,并影响其电信号传递、氧化应激和炎症反应^[41]。Case 等^[42]认为,Ang II 介导的神经元损伤由线粒体超氧化物的增加所致,并提出神经元线粒体中 NADPH 氧化酶 4 会通过产生超氧化物促进 Ang II 介导的神经元损伤。Ma 等^[43]研究表明,Ang II 可通过促进突触处的钙通道亚基 $\alpha 2\delta-1$ 与 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体结合,增强交感神经元兴奋性。Garrido-Gil 等^[44]则发现,Ang II 通过 AT1R 在多巴胺能神经元铁稳态调节中发挥重要作用。激活 AT2R 或 Ang (1-7)-MasR 轴可改善认知障碍,并改善 Ang II 对神经元的损伤作用^[45-46]。Kim 等^[47]发现,RAS 抑制剂具有显著的神经保护作用,可纠正帕金森病模型斑马鱼的代谢异常。因此有研究指出,抑制 AT1R 激活的同时选择性激活 AT2R 是改善 AD 中神经元功能障碍的潜在策略^[46]。

3.3 BRAS 对星形胶质细胞的调节作用

研究发现,Ang II 可诱导星形胶质细胞炎症和氧化应激,并抑制星形胶质细胞对谷氨酸的摄取^[48-49]。Diaz 等^[50]和 Boily 等^[51]发现,Ang II 增加星形胶质细胞上瞬时电位辣椒素受体 4 通道蛋白的表达,提高细胞内 Ca^{2+} 浓度和相关信号强度,并引起星形胶质细胞终足与血管内皮细胞间的紧密连接受损。Nataf 等^[52]认为,Ang II 是星形胶质细胞中水通道蛋白 4 与转化生长因子 β 间的信号传递介质。值得注意的是,星形胶质细胞是 CNS 中 AGT

的主要来源,当敲除 AGT 基因后会导致星形胶质细胞终足从血管内皮细胞上脱离,并引起 BBB 受损;补充外源性 Ang II 则有助于缓解这种损伤,而应激状态下产生的 AGT 则会加剧神经炎症^[53-54]。Ang II 不仅参与调控星形胶质细胞活化、炎症激活和氧化应激,也可通过星形胶质细胞调节 BBB 功能或介导神经元损伤。

3.4 BRAS 对小胶质细胞的调节作用

小胶质细胞极化可通过吞噬神经元突触介导突触损失,加剧微管蛋白磷酸化,并分泌炎症因子,或通过激活星形胶质细胞加剧对神经元的损伤^[55]。研究发现,BRAS 与雌激素、Rho 激酶、胰岛素样生长因子 1、肿瘤坏死因子 α 、铁离子、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 Toll 样受体等多种小胶质细胞的极化因子间存在关联^[14,44,56]。Ang II 可激活小胶质细胞 Toll 样受体 4/MYD88 先天免疫信号转导适配器/NF- κ B 信号通路诱导小胶质细胞活化,活化的小胶质细胞会进一步导致神经元凋亡和 BBB 损伤;应用 AT1R 拮抗剂坎地沙坦(candesartan)则可抑制 Ang II 介导的神经炎症^[57-58]。Park 等^[59]研究发现,长期输注 Ang II 会通过小胶质细胞活化诱导抑郁样行为。针对 Ang II 的促炎作用,有研究指出,降低小胶质细胞上 AT1R/AT2R 比例或激活 ACE2/Ang(1-7)/MasR 轴,有助于抑制小胶质细胞激活,缓解神经炎症^[60-61]。

4 血管炎症背景下 BMEC 诱导 BRAS 失衡

研究表明,血管病理损伤通常先于认知功能障碍和神经变性,是 AD 的早期病理特征^[62-63]。BRAS 作为重要的血管调控系统,其失衡是 AD 早期血管病变的重要标志^[5]。目前,诱导 BRAS 失衡的具体机制尚不清晰,但可以肯定的是,其与 AD 相关血管风险因素如高血压、糖尿病、心力衰竭和动脉粥样硬化等密切相关^[15]。值得注意的是,在上述病理背景下,脑血管损伤程度较轻,BBB 仍保留着完整的结构和屏障功能,因此有毒有害物质难以入脑,但 BMEC 长期暴露于循环系统中的炎症因子的刺激下则会通过 NVU 影响 NVU 中的神经细胞,进而导致认知障碍。Tan 等^[64]研究发现,BMEC 分泌的信号素 3G 可通过神经菌毛素 2/丛状蛋白 A4 调控海马突触结构和可塑性。Lee 等^[65]也发现,BMEC 可通过 Notch 信号调控星形胶质细胞谷氨酸转运体 1 的表达。这些发现进一步表明,BMEC 具有逆向调节上游神经细

胞,影响 NVU 的作用。

在 NVU 中,星形胶质细胞与 BMEC 关系最为密切,星形胶质细胞通过其细胞终足与 BMEC 紧密相连,共同构成 BBB,并可向 BMEC 传递神经递质和信号分子,在神经元与 BMEC 间发挥重要的桥梁作用^[66]。因此,星形胶质细胞可能是 BMEC 影响 NVU 调控网络的主要靶细胞。BMEC 受炎症刺激时,会表达白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)和 IL-1 β 等炎症因子,而 IL-6 和 IL-1 β 具有促进星形胶质细胞中 AGT 表达和提高中枢 Ang II 水平的作用^[67-68]。上述研究结果提示,在血管炎症背景下,BMEC 可通过释放炎症因子,促进星形胶质细胞中 AGT 的表达,干扰 BRAS 稳态,最终导致 NVU 失调(图 4)。

5 外周 RAS 通过 BMEC 调控 BRAS

循环系统 RAS 失调是外周血管性疾病(如高血压)的主要特征之一,具体表现为 ACE 活性提高和血浆 Ang II 浓度升高,而循环系统中较高浓度的 Ang II 具有促炎活性,会进一步诱导血管炎症^[69-70]。而 BMEC 既是 BRAS 重要的效应细胞,也是外周 Ang II 重要的靶细胞。因此,在高血压背景下,BMEC 可在 Ang II 的持续刺激下,通过 IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子及内皮素的表达与释放,直接调控邻近星形胶质细胞 AGT 表达,影响 BRAS 稳态^[67-68],或通过抑制硫化氢及 NO 的产生和释放,间接影响 BRAS 的生理功能^[69-74]。内皮素同样具有缩血管活

性,可与 Ang II 协同发挥更强、更持久的缩血管作用,而硫化氢和 NO 水平的降低则会抑制 ACE2 的表达,进一步促进中枢 Ang II 水平的升高^[75]。Ang II 水平升高一方面会导致神经炎症,另一方面也会加剧 BBB 的损伤,介导毒性物质入脑,致使恶性循环,最终导致神经退行性病变的发生^[7]。由此可见,BMEC 可能是实现外周 RAS 与 BRAS 内外呼应的重要桥梁,关注 BMEC 在 BRAS 调控中的作用既有利于阐明 NVU 的调控机制,同时也有利于理解心血管风险因素对 AD 病理的影响。

6 结语

BRAS 是 CNS 中的重要调节系统,主要通过免疫应答和氧化应激调控 NVU 中的细胞状态和功能。临床证据表明,BRAS 失衡是 AD 患者重要的病理特征,病理状态下的 Ang II 可通过 AT1R 促进 CNS 中 A β 的产生以及细胞氧化应激和炎症反应,加剧 AD 病理进程。而 RAS 抑制剂类药物,特别是 AT1R 阻断剂对延缓 AD 病程、改善认知障碍具有积极作用,有望成为 AD 治疗的新策略。此外,本文依据 NVU 的调节网络,总结了外周炎症背景下 BMEC 通过影响中枢星形胶质细胞中 AGT 表达,进而干扰 BRAS 稳态和诱导 NVU 失衡的可能机制,并提出外周 RAS 借助 BMEC 与 BRAS 内外串扰的机制假说。该假说为解释外周疾病诱导神经损伤的病理现象、深入探究 NVU 调控网络及开发 AD 防治新策略提供了理论依据,值得进一步研究验证。

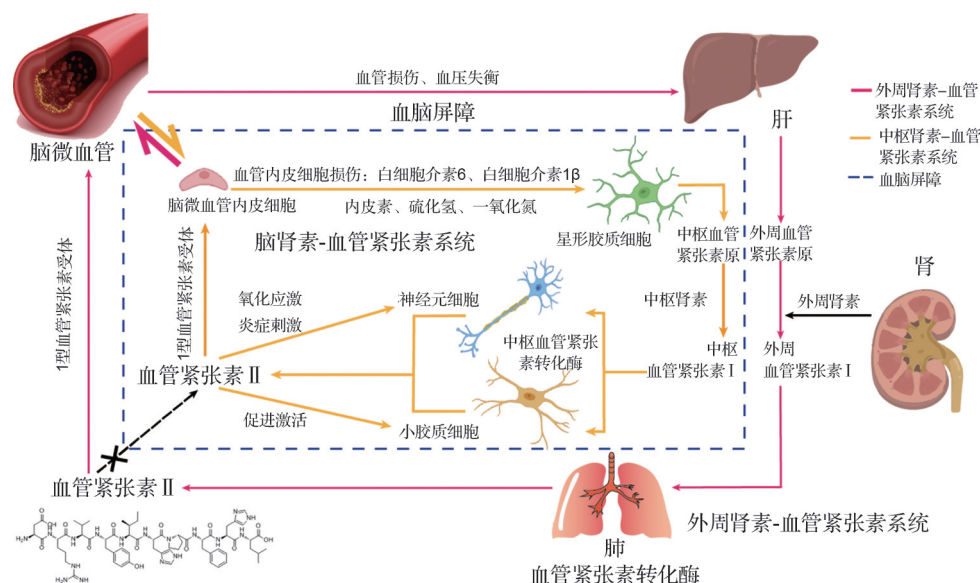


图4 脑微血管内皮细胞(BMEC)借助 RAS 调节 NVU。BMEC 是外周 RAS 和 BRAS 间的重要桥梁,当 BMEC 受到源自外周或 CNS 的刺激时,可能通过硫化氢、一氧化氮和炎症因子等信号分子调节 BRAS 稳态,进而实现对 NVU 的干扰调控。

参考文献:

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [2] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(12): 723-738.
- [3] Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(9): 1198-1209.
- [4] Gouveia F, Camins A, Etcheto M, *et al.* Targeting brain renin-angiotensin system for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: past, present and future[J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101612 (2022-05-26) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35346852/>. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101612.
- [5] Loera-valencia R, Erolí F, García-ptacek S, *et al.* Brain renin-angiotensin system as novel and potential therapeutic target for Alzheimer's disease[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10139 (2021-09-20) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34576302/>. DOI:10.3390/ijms221810139.
- [6] Csiszar A, Tarantini S, Fülöp GA, *et al.* Hypertension impairs neurovascular coupling and promotes microvascular injury: role in exacerbation of Alzheimer's disease[J]. *Geroscience*, 2017, 39(4): 359-372.
- [7] Biancardi VC, Stern JE. Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to sympathoexcitatory centres during hypertension[J]. *J Physiol*, 2016, 594(6): 1591-1600.
- [8] Jochemsen HM, Teunissen CE, Ashby EL, *et al.* The association of angiotensin-converting enzyme with biomarkers for Alzheimer's disease[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 27 (2014-05-15) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24987467/>. DOI:10.1186/alzrt257.
- [9] Kehoe PG, Wong S, Al Mulhim N, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid- β and tau pathology[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 50 (2016-11-25) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884212/>. DOI:10.1186/s13195-016-0217-7.
- [10] Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, *et al.* Angiotensin-converting enzyme converts amyloid β -protein 1-42 ($A\beta_{1-42}$) to $A\beta_{1-40}$, and its inhibition enhances brain $A\beta$ deposition[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(32): 8628-8635.
- [11] Faraco G, Park L, Zhou P, *et al.* Hypertension enhances $A\beta$ -induced neurovascular dysfunction, promotes β -secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 241-252.
- [12] Gebre AK, Altaye BM, Atey TM, *et al.* Targeting renin-angiotensin system against Alzheimer's disease[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 440 (2018-04-30) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760662/>. DOI:10.3389/fphar.2018.00440.
- [13] Rodríguez-Pérez 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(4): 1063-1081.
- [14] Labandeira-García JL, Rodríguez-Pérez AI, Garrido-Gil P, *et al.* Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: implications for aging and neurodegeneration[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 129 (2017-05-03) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515690/>. DOI:10.3389/fnagi.2017.00129.
- [15] Xia HJ, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions[J]. *J Neurochem*, 2008, 107(6): 1482-1494.
- [16] Hajjar I, Hart M, Chen YL, *et al.* Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(2): 194-201.
- [17] Emory University. Candesartan vs lisinopril effects on the brain[EB/OL]. (2021-02-21) [2023-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984164>.
- [18] Hajjar I, Hart M, Chen YL, *et al.* Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(5): 442-444.
- [19] Hajjar I, Okafor M, Mcdaniel D, *et al.* Effects of candesartan vs lisinopril on neurocognitive function in older adults with executive mild cognitive impairment: a randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(8): e2012252 (2020-08-03) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761160/>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12252.
- [20] University of Southern California. The antihypertensives and vascular, endothelial and cognitive function trial[EB/OL]. (2013-02-15) [2023-08-19]. <https://>

- classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00605072?cond=The+Antihypertensives+and+Vascular%2C+Endothelial+and+Cognitive+Function+Trial&draw=1&rank=1.
- [21] Nara Medical University. Angiotensin II receptor blockers (ARB) and ACE inhibitors (ACEI) on silent brain infarction and cognitive decline[EB/OL]. (2013-10-30) [2023-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00126516>.
- [22] Sunnybrook Health Sciences Centre. Telmisartan vs. perindopril in mild-moderate Alzheimer's disease patients[EB/OL]. (2022-05-04) [2023-08-19]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085265?cond=Telmisartan+vs.+Perindopril+in+Mild-Moderate+Alzheimer%27s+Disease+Patients&draw=2&rank=1>.
- [23] Emory University. Candesartan's effects on Alzheimer's disease and related biomarkers[EB/OL]. (2022-12-01) [2023-08-19]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02646982?cond=Candesartan%27s+Effects+on+Alzheimer%27s+Disease+And+Related+Biomarkers&draw=2&rank=1>.
- [24] Emory University. Health evaluation in African Americans using RAS therapy[EB/OL]. (2023-04-27) [2023-08-19]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471833?cond=Health+Evaluation+in+African+Americans+Using+RAS+Therapy&draw=2&rank=1>.
- [25] University of Texas Southwestern Medical Center. Hypertension, intracranial pulsatility and brain amyloid-beta accumulation in older adults[EB/OL]. (2017-11-27) [2023-08-19]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03354143?cond=Hypertension%2C+Intracranial+Pulsatility+and+Brain+Amyloid-beta+Accumulation+in+Older+Adults&draw=2&rank=1>.
- [26] University of Wisconsin, Madison. Studying the effects of antihypertensives on individuals at risk for Alzheimer's[EB/OL]. (2020-08-25) [2023-08-19]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0098-0785?cond=Studying+the+Effects+of+Antihypertensives+on+Individuals+at+Risk+for+Alzheimer%27s&draw=2&rank=1>.
- [27] Wake Forest University Health Sciences. Testing ramipril to prevent memory loss in people with glioblastoma[EB/OL]. (2023-08-15) [2023-08-19]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03475186?cond=Testing+Ramipril+to+Prevent+Memory+Loss+in+People+With+Glioblastoma&draw=2&rank=1>.
- [28] Hospital Moinhos de Vento. Polipill and riscometer to prevent stroke and cognitive impairment (PROMOTE)[EB/OL]. (2023-01-18) [2023-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05155137>.
- [29] The George Institute. Triple therapy prevention of recurrent intracerebral disease events trial (TRI-DENT) cognitive sub-study[EB/OL]. (2021-04-01) [2023-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785067>.
- [30] University of Arizona. Evaluation of the safety and efficacy of Ang-(1-7) to enhance cognitive function in participants undergoing CABG[EB/OL]. (2022-05-26) [2023-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03252093>.
- [31] University of Arizona. Angiotensin (1-7) treatment to improve cognitive functioning in heart failure patients[EB/OL]. (2021-07-28) [2023-08-19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03159988>.
- [32] Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 107: 41-56.
- [33] Kugler EC, Greenwood J, Macdonald RB. The "neuroglial-vascular" unit: the role of glia in neurovascular unit formation and dysfunction[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 732820 (2021-09-27) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34646826/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.732820.
- [34] Soto-Rojas LO, Pacheco-Herrero M, Martínez-Gómez PA, *et al*. The neurovascular unit dysfunction in Alzheimer's disease[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4): 2022 (2021-02-18) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670754/>. DOI:10.3390/ijms22042022.
- [35] Phipps JA, Dixon MA, Jobling AI, *et al*. The renin-angiotensin system and the retinal neurovascular unit: a role in vascular regulation and disease[J/OL]. *Exp Eye Res*, 2019, 187: 107753 (2019-08-10) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408629/>. DOI:10.1016/j.exer.2019.107753.
- [36] Lu YW, Hao RJ, Wei YY, *et al*. The protective effect of harpagoside on angiotensin II (Ang II)-induced blood-brain barrier leakage *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(11): 6241-6254.
- [37] Suwannasual U, Lucero J, Davis G, *et al*. Mixed vehicle emissions induces angiotensin II and cerebral microvascular angiotensin receptor expression in C57BL/6 mice and promotes alterations in integrity in a blood-brain barrier coculture model[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 170(2): 525-535.
- [38] Guo SZ, Som AT, Arai K, *et al*. Effects of angiotensin-II

- on brain endothelial cell permeability via PPAR alpha regulation of para- and trans-cellular pathways[J/OL]. *Brain Res*, 2019, 1722: 146353 (2019-11-01) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356784/>. DOI:10.1016/j.brainres.2019.146353.
- [39] Ding J, Yu M, Jiang J, *et al.* Angiotensin II decreases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation via AT₁R Nox/ROS/PP2A pathway[J/OL]. *Front Physiol*, 2020, 11: 566410 (2020-09-30) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162896/>. DOI:10.3389/fphys.2020.566410.
- [40] De Silva TM, Modrick ML, Grobe JL, *et al.* Activation of the central renin-angiotensin system causes local cerebrovascular dysfunction[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 2404-2413.
- [41] Shepherd AJ, Copits BA, Mickle AD, *et al.* Angiotensin II triggers peripheral macrophage-to-sensory neuron redox crosstalk to elicit pain[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(32): 7032-7057.
- [42] Case AJ, Li S, Basu U, *et al.* Mitochondrial-localized NADPH oxidase 4 is a source of superoxide in angiotensin II-stimulated neurons[J/OL]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(1): H19-H28 (2013-04-26) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624625/>. DOI:10.1152/ajpheart.00974.2012.
- [43] Ma H, Chen SR, Chen H, *et al.* $\alpha 2\delta$ -1 is essential for sympathetic output and NMDA receptor activity potentiated by angiotensin II in the hypothalamus[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(28): 6388-6398.
- [44] Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, Dominguez-Meijide A, *et al.* Brain angiotensin regulates iron homeostasis in dopaminergic neurons and microglial cells[J]. *Exp Neurol*, 2013, 250: 384-396.
- [45] Cao C, Hasegawa Y, Hayashi K, *et al.* Chronic angiotensin 1-7 infusion prevents angiotensin-II-induced cognitive dysfunction and skeletal muscle injury in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(1): 297-309.
- [46] Royea J, Hamel E. Brain angiotensin II and angiotensin IV receptors as potential Alzheimer's disease therapeutic targets[J]. *Geroscience*, 2020, 42(5): 1237-1256.
- [47] Kim GJ, Mo H, Liu H, *et al.* A zebrafish screen reveals renin-angiotensin system inhibitors as neuroprotective via mitochondrial restoration in dopamine neurons[J/OL]. *Elife*, 2021, 10: e69795 (2021-09-22) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34550070/>. DOI: 10.7554/eLife.69795.
- [48] Bhat SA, Fatima Z, Sood A, *et al.* The protective effects of AT₂R agonist, CGP42112A, against angiotensin II-induced oxidative stress and inflammatory response in astrocytes: role of AT₂R/PP2A/NF- κ B/ROS signaling[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(6): 1991-2006.
- [49] Flôr AFL, De Brito Alves JL, França-Silva MS, *et al.* Glial cells are involved in ANG-II-Induced vasopressin release and sodium intake in awake rats[J/OL]. *Front Physiol*, 2018, 9: 430 (2018-05-01) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29765330/>. DOI:10.3389/fphys.2018.00430.
- [50] Diaz JR, Kim KJ, Brands MW, *et al.* Augmented astrocyte microdomain Ca²⁺ dynamics and parenchymal arteriole tone in angiotensin II-infused hypertensive mice[J]. *Glia*, 2019, 67(3): 551-565.
- [51] Boily M, Li L, Vallerand D, *et al.* Angiotensin II disrupts neurovascular coupling by potentiating calcium increases in astrocytic endfeet[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(17): e020608 (2021-09-07) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459216/>. DOI:10.1161/jaha.120.020608.
- [52] Nataf S. The demonstration of an AQP4/TGF- β 1 pathway in murine astrocytes holds implications for both neuromyelitis optica and progressive multiple sclerosis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1035 (2020-02-04) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033173/>. DOI:10.3390/ijms21031035.
- [53] Kakinuma Y, Hama H, Sugiyama F, *et al.* Impaired blood-brain barrier function in angiotensinogen-deficient mice[J]. *Nat Med*, 1998, 4(9): 1078-1080.
- [54] Dominguez-Meijide A, Rodriguez-Perez AI, Diaz-Ruiz C, *et al.* Dopamine modulates astroglial and microglial activity via glial renin-angiotensin system in cultures[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62: 277-290.
- [55] Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3240-3249.
- [56] Lopez-Lopez A, Villar-Cheda B, Quijano A, *et al.* NADPH-oxidase, Rho-kinase and autophagy mediate the (pro) renin-induced pro-inflammatory microglial response and enhancement of dopaminergic neuron death[J/OL]. *Antioxidants*, 2021, 10(9): 1340 (2021-08-25) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572972/>. DOI:10.3390/antiox10091340.
- [57] Torika N, Asraf K, Apte RN, *et al.* Candesartan ameliorates brain inflammation associated with Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(3): 231-242.
- [58] Lu Y, Hao R, Hu Y, *et al.* Harpagide alleviate neuronal apoptosis and blood-brain barrier leakage by inhibiting TLR4 / MyD88 / NF- κ B signaling pathway in

- angiotensin II -induced microglial activation *in vitro* [J / OL]. *Chem Biol Interact*, 2021, 348: 109653 (2021-10-01) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516974/>. DOI:10.1016/j.cbi.2021.109653.
- [59] Park HS, You MJ, Yang B, *et al*. Chronically infused angiotensin II induces depressive-like behavior via microglia activation[J / OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22082 (2020-10-16) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328497/>. DOI:10.1038/s41598-020-79096-2.
- [60] Elsaafien K, De Kloet AD, Krause EG, *et al*. Brain angiotensin type-1 and type-2 receptors in physiological and hypertensive conditions: focus on neuroinflammation[J/OL]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(7): 48 (2020-07-13) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661792/>. DOI:10.1007/s11906-020-01062-0.
- [61] Dang RL, Yang MQ, Cui CM, *et al*. Activation of angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas receptor axis triggers autophagy and suppresses microglia proinflammatory polarization via forkhead box class O1 signaling[J/OL]. *Aging Cell*, 2021, 20(10): e13480 (2021-10-20) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529881/>. DOI:10.1111/ace.13480.
- [62] Bracko O, Cruz Hernández JC, Park L, *et al*. Causes and consequences of baseline cerebral blood flow reductions in Alzheimer's disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(7): 1501-1516.
- [63] Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1): 56-74.
- [64] Tan C, Lu NN, Wang CK, *et al*. Endothelium-derived semaphorin 3G regulates hippocampal synaptic structure and plasticity via neuropilin-2/PlexinA4[J/OL]. *Neuron*, 2019, 101(5): 920-937. e13 (2019-05-06) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685224/>. DOI:10.1016/j.neuron.2018.12.036.
- [65] Lee ML, Martinez-Lozada Z, Krizman EN, *et al*. Brain endothelial cells induce astrocytic expression of the glutamate transporter GLT-1 by a Notch-dependent mechanism[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(5): 489-506.
- [66] Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(1): 41-53.
- [67] Hong-Brown LQ, Brown CR. Cytokine and insulin regulation of alpha 2 macroglobulin, angiotensinogen, and HSP70 in primary cultured astrocytes[J]. *Glia*, 1994, 12(3): 211-218.
- [68] Wu Y, Li Y, Zheng L, *et al*. The neurotoxicity of Nε-(carboxymethyl)lysine in food processing by a study based on animal and organotypic cell culture [J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190: 110077 (2020-05-01) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864122/>. DOI: 10.1016 / j. ecoenv. 2019. 110077.
- [69] Guyenet PG, Stornetta RL, Souza GMP, *et al*. Neuronal networks in hypertension: recent advances [J]. *Hypertension*, 2020, 76(2): 300-311.
- [70] Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, *et al*. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1627-1738.
- [71] Bai L, Qi YF, Chen S, *et al*. Angiotensin II downregulates vascular endothelial cell hydrogen sulfide production by enhancing cystathionine γ-lyase degradation through ROS-activated ubiquitination pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3): 907-912.
- [72] Desideri G, Bravi MC, Tucci M, *et al*. Angiotensin II inhibits endothelial cell motility through an AT1-dependent oxidant-sensitive decrement of nitric oxide availability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(7): 1218-1223.
- [73] Iv BY, Chen S, Tang CS, *et al*. Hydrogen sulfide and vascular regulation-an update[J]. *J Adv Res*, 2021, 27: 85-97.
- [74] Yang YY, Wang HD, Zhao HW, *et al*. A GSK₃-SRF axis mediates angiotensin II induced endothelin transcription in vascular endothelial cells[J / OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 698254 (2021-07-26) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34381779/>. DOI:10.3389/fcell.2021.698254.
- [75] Lin YJ, Zeng HS, Gao L, *et al*. Hydrogen sulfide attenuates atherosclerosis in a partially ligated carotid artery mouse model via regulating angiotensin converting enzyme 2 expression[J / OL]. *Front Physiol*, 2017, 8: 782 (2017-10-10) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066981/>. Doi: 10.3389/fphys. 2017.00782.

Brain renin-angiotensin system mediates Alzheimer disease by regulating neurovascular units via brain microvascular endothelial cells: a review

ZHANG Pingao^{1,2}, SONG Chenghuan^{1,2}, SHI Jiyun^{1,2}, HUANG Wanying^{1,2}, ZHANG Rui^{1,2},
ZHANG Yongfang^{1,2}, WANG Hao^{1,2}

(1. Department of Pharmacology and Chemical Biology, 2. Shanghai Universities Collaborative
Innovation Center for Translational Medicine, School of Medicine, Shanghai Jiaotong
University, Shanghai 200025, China)

Abstract: Cerebrovascular dysfunction is one of the main features of Alzheimer disease (AD). And the pathological change of the renin-angiotensin system (RAS) is an important indicator of vascular injury in AD patients. Brain RAS (BRAS) is independent of peripheral RAS and is capable of regulating neurons and glial cells, which is of great significance for the regulation of the neurovascular unit (NVU). The brain microvascular endothelial cells (BMECs) are important members of NVU. The blood-brain barriers composed of BMECs make it a pivotal link connecting the peripheral RAS with BRAS. This paper reviews the impact of BRAS on functions of neurons, BMECs and glial cells in AD as well as its contributions to the NVU. BRAS harmonizes AD pathology through energy metabolism, oxidative stress, and inflammatory response. Furthermore, this review summarizes the RAS antagonist agents used in clinic trials to emphasize the important role of BRAS in NVU regulation in AD.

Key words: renin-angiotensin system; neurovascular unit; Alzheimer disease; brain microvascular endothelial cells

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81973297); National Natural Science Foundation of China (82073836); National Natural Science Foundation of China (81872841); National Natural Science Foundation of China (82003719); Key Project of Shanghai Science and Technology Commission (19JC1413100); and Research Foundation of Translational Medicine, Shanghai Jiaotong University (ZH2018ZDA23)

Corresponding author: WANG Hao, E-mail: angela_wanghao@sjtu.edu.cn

(收稿日期: 2022-08-07 接受日期: 2023-08-30)

(本文编辑: 赵楠)