

# 血管紧张素 II 1 型受体拮抗药的认知保护作用研究进展<sup>Δ</sup>

刘艳艳\*, 敖丽, 张亮<sup>#</sup>(重庆市中医院麻醉科, 重庆 400021)

中图分类号 R972<sup>+</sup>.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0986-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.35

**摘要** 目的:为血管紧张素 II 1 型受体拮抗药(ARB)的认知保护作用研究提供参考。方法:以“血管紧张素”“突触”“淀粉样蛋白”“炎症”“凋亡”“缺血”“神经发生”“认知”“Angiotensin”“Synaptic”“Amyloid”“Inflammation”“Apoptosis”“Ischemia”“Neurogenesis”“Cognitive”等为关键词,组合查询 1990 年 1 月—2016 年 7 月在 PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对 ARB 作用的生理基础与机制、ARB 的认知保护作用及机制进行综述。结果与结论:共检索到相关文献 301 篇,其中有效文献 29 篇。ARB 系肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂,通过选择性作用于血管紧张素受体,阻滞其下游通路的生物效应。除了循环系统的 RAS 外,脑内也存在局部组织的 RAS。ARB 的认知保护作用包括改善脑缺血,保护血脑屏障,减少神经元的损伤;促进神经发生,保护海马功能;同时还具有抑制 $\beta$ -淀粉样蛋白产生、抗炎、抗凋亡等作用。ARB 有许多制剂,虽然同属一类,但不同制剂在认知保护的作用上存在差异。ARB 在拮抗血管紧张素 II 1 型受体的时候,血管紧张素 II 的前体、一些重要的代谢产物如多肽会出现变化,血管紧张素 II 2 型受体通路代偿性激活,而人们对这些多肽及 AT2R 通路对认知保护的作用机制尚不明确。高血压患者在经历特殊的病理过程时(如创伤、手术或合并糖尿病等),常常加重认知损害,关于 ARB 对其认知保护的研究较少。

**关键词** 降压药;血管紧张素 II 1 型受体拮抗药;认知功能;肾素-血管紧张素系统

认知功能是大脑从外界环境获取、处理信息,记忆、学习信息以及提取信息的过程。认知功能障碍将导致学习记忆能力、语言理解能力、思维判断能力等认知功能下降或障碍。持续加重的认知功能障碍可发展为痴呆,严重影响患者生活质量,甚至威胁生命。痴呆以阿尔茨海默病(AD)最具代表性,也包括血管性痴呆。而

血管性痴呆的主要危险因素之一是高血压,积极控制血压可减少血管性痴呆的发生。与其他降压药如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和钙离子拮抗药比较,血管紧张素 II (Ang II)1 型受体拮抗药(ARB)具有独立于降压作用以外的认知保护功能<sup>[1-2]</sup>,能减少痴呆的发生,提高生活质量<sup>[3-4]</sup>。笔者以“血管紧张素”“突触”“淀粉样蛋

- [36] 孙艳, 安熙强, 马媛, 等. 恰玛古蜜膏对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2010, 7(6): 20-22.
- [37] 斯皮热古丽·阿布都卡地, 阿里木·帕塔尔, 古孜力克孜·阿布都克热木. 查木古尔对免疫抑制小鼠免疫功能的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 622-625.
- [38] 阿地拉·艾皮热, 罗娇娇, 马雷, 等. 恰麻古胶囊提取液对树突状细胞成熟及功能的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(9): 1288-1294.
- [39] 古孜力克孜·阿布都克热木, 阿里木·帕塔尔, 斯皮热古丽·阿布都卡地. 查木古尔营养干预对抗病毒治疗艾滋病患者的影响研究[J]. 中国医药导报, 2015, 12(34): 52-55.
- [40] 艾克拜尔江·阿巴斯, 李冠, 王静. 新疆芫菁多糖降血糖作用的研究[J]. 新疆农业科学, 2011, 48(3): 471-479.
- [41] 姚星辰, 陈湘宏, 段雅彬, 等. 芫菁正丁醇提取物对四氧嘧啶型糖尿病小鼠血糖的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(4): 706-709, 731.
- [42] Jung UJ, Baek NI, Chung HG, et al. Effects of the ethanol extract of the roots of Brassica rapa on glucose and lipid metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice[J]. Clin Nutr, 2008, 27(1): 158-167.
- [43] Fard MH, Naseh G, Lotfi N, et al. Effects of aqueous extract of turnip leaf (Brassica rapa) in alloxan-induced diabetic rats[J]. Avicenna J Phytomed, 2015, 5(2): 148-156.
- [44] 钱晓薇, 朱睦元, 刘春蕾, 等. 芫菁叶汁对小鼠辐射损伤的防护效应[J]. 浙江大学学报(农业与生命科学版), 2001, 27(4): 411-414.
- [45] 钱晓薇. 芫菁块根汁对<sup>60</sup>Co- $\gamma$ 致小鼠损伤的防护效应[J]. 中国细胞生物学学报, 2001, 23(2): 114-119.
- [46] 安熙强, 马媛, 张涛, 等. 维药恰玛古粉和蜜膏对辐射损伤防护的对比[J]. 科技导报, 2010, 28(10): 28-31.
- [47] 海力茜·陶尔大洪, 周芳, 杨珊, 等. 维药恰麻古儿止咳、祛痰及平喘的药效学研究[J]. 中成药, 2011, 33(4): 682-685.
- [48] 王菁. 新疆芫菁总黄酮止咳、平喘、祛痰药理作用的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013: 16-26.
- [49] Daryoush M, Bahram AT, Yousef D, et al. Protective effect of turnip root (Brassica rapa L.) ethanolic extract on early hepatic injury in alloxanized diabetic rats[J]. Aus J Basic Appl Sci, 2011, 5(7): 748-756.
- [50] Rafatullah S, Al-Yahya M, Mossa J, et al. Preliminary phytochemical and hepatoprotective studies on turnip Brassica rapa L.[J]. Int J Pharmacol, 2006, 2(6): 670-673.
- [51] 梁未雯, 万波, 王张, 等. 民族药芫菁膏对小鼠性功能的影响研究[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(2): 30-33.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-09-07)  
(编辑:余庆华)

<sup>Δ</sup> 基金项目:重庆市医学科研计划项目(No.20142073)  
\* 主治医师, 硕士。研究方向:术后认知功能障碍。电话:023-67983696。E-mail:liuyanyan260@163.com  
<sup>#</sup> 通信作者:副主任医师, 硕士。研究方向:脑保护。电话:023-67983696。E-mail:454801672@qq.com

白”“炎症”“凋亡”“缺血”“神经发生”“认知”“Angiotensin”“Synaptic”“Amyloid”“Inflammation”“Apoptosis”“Ischemia”“Neurogenesis”“Cognitive”等为关键词,组合查询1990年1月—2016年7月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献301篇,其中有效文献29篇。现对ARB作用的生理基础与机制、ARB的认知保护作用及ARB的认知功能保护机制进行综述,以期对ARB保护认知功能的研究提供参考。

## 1 ARB作用的生理基础与机制

循环系统的肾素-血管紧张素系统(RAS)是机体调控血压稳定的最重要机制之一。当血压降低时,肾近球细胞合成和分泌肾素,肾素能使血浆中的血管紧张素原水解生成血管紧张素 I (Ang I),基本没有生物学活性的Ang I在血管紧张素转换酶的作用下转变为Ang II,Ang II是一种很强的血管活性物质,与血管紧张素受体(ATR)结合发挥缩血管效应,使血压上升。ATR有4种亚型,即AT1R、AT2R、AT3R、AT4R,其中,AT1R发挥主导作用。对于高血压患者,给予ARB,通过ARB与AT1R结合,阻断Ang II直接收缩血管作用,降低外周血管阻力,抑制醛固酮的分泌,抑制肾小管的水钠重吸收,从而降低血压。Ang II与AT2R结合甚少,对AT1R通路的平衡起轻度调节作用,即当AT1R阻断后,Ang II与AT2R的结合代偿性增加,促进AT2R通路的激活。

除了循环系统的RAS外,脑内也存在局部组织的RAS<sup>[5]</sup>。研究证实,脑内Ang II主要由脑内星形胶质细胞、室管膜细胞和神经元等产生;AT1R主要分布于下丘脑、室旁核、孤束核、垂体前叶、外侧膝状体、额部皮质、扣带回等部位,还存在于血细胞和内皮细胞上<sup>[2,6-8]</sup>,参与体内细胞生长、凋亡、氧化应激和神经炎症反应等<sup>[9-10]</sup>;AT2R主要分布于海马、杏仁核、尾状核、内侧膝状体、苍白球和纹状体等部位,参与胚胎发育、细胞分化、组织保护及再生等<sup>[11]</sup>。

## 2 ARB的认知保护作用

Ongali B等<sup>[12]</sup>采用转基因的老年AD模型小鼠,将氯沙坦(10 mg/kg)加入每日饮用水中,连续喂养3个月,而对照组给予等量饮用水。在改良水迷宫训练测试中,对照组小鼠在目标象限停留时间和游泳距离较基线水平明显减少,而氯沙坦组小鼠则保持了基线水平,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示氯沙坦可改善AD小鼠的认知,提高其记忆巩固和回忆的能力。Du GT等<sup>[13]</sup>采用静脉注射链脲霉素诱导的糖尿病小鼠作为对照组,用替米沙坦进行灌胃治疗的小鼠作为实验组,分别采用非降压剂量的0.7 mg/kg和0.35 mg/kg进行灌胃,每天1次,连续5周。结果显示,与对照组比较,实验组的两个剂量均明显缩短了小鼠在水迷宫测试中的游泳潜伏期,增加了在目标象限的停留时间和目标平台的穿过次数,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示替米沙坦改善了糖尿病小鼠的空间记忆能力和目标识别能力。在一项纳入

819 491名年龄大于65岁且合并了心血管疾病患者的回顾性研究中,将患者分成ARB组、ACEI组和除ARB、ACEI以外的其他药物组,采用多变量Cox比例风险回归进行评估。结果表明,与ACEI组比较,ARB组患者痴呆发生的风险率为76%;与其他药物组比较,ARB组患者痴呆发生的风险率为81%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。该研究还发现,与其他药物组比较,ARB组已合并AD患者的病死率为83%,病情进展明显延缓<sup>[3]</sup>。Kuan YC等<sup>[4]</sup>对合并糖尿病的高血压患者进行了队列研究,通过倾向评分匹配对照组,同样采用多变量Cox比例风险回归评估,发现ARB的应用使得该类患者发生痴呆的风险降低了40%。

## 3 ARB的认知保护作用机制

### 3.1 ARB对神经系统的结构保护作用

3.1.1 改善脑缺血、保护血脑屏障、减少神经元损伤 常见影响认知功能的疾病如脑缺血性休克、动脉粥样硬化性疾病、糖尿病等,多通过诱发脑缺血而导致脑损伤、认知功能障碍。而这些疾病往往使得循环系统和脑内RAS过度激活,Ang II显著增多,从而产生强烈的缩血管反应,进一步加重脑缺血。Inaba S等<sup>[13]</sup>分别采用高表达人类肾素、血管紧张素原基因的转基因(hRN/hANG-Tg)小鼠和野生型小鼠建立大脑中动脉闭塞性脑缺血模型。转基因小鼠的大脑缺血坏死面积是对照组野生鼠的2倍,缺血后24 h缺血区周围脑血流量明显下降,并伴有AT1R上调。在建立脑缺血模型前,对转基因小鼠给予缬沙坦3 mg/kg灌胃、每日1次、连续2周的干预治疗,与未给予缬沙坦的转基因小鼠比较,可显著改善小鼠缺血病变周围血流,并减小脑缺血梗死面积,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Chen S等<sup>[14]</sup>同样采用高表达人类肾素、血管紧张素基因的转基因小鼠,制造同样的脑缺血模型,与野生小鼠比较,也证实了Ang II与AT1R的结合会加重脑缺血,扩大脑梗死面积;同时对小鼠大脑切片采用缺氧无糖损伤处理,发现转基因小鼠较野生小鼠大脑皮层更加肿胀,细胞坏死增加,但用20  $\mu\text{mol/L}$ 氯沙坦处理细胞,可以显著抑制缺氧无糖损伤导致的细胞坏死,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这进一步证实了Ang II与AT1R结合加重脑缺血。

3.1.2 促进海马神经发生 神经发生对于神经功能的恢复具有重要作用。Ping G等<sup>[15]</sup>在抑郁模型小鼠实验中发现,每日灌胃缬沙坦40 mg/kg,治疗4周后,除可抗抑郁和焦虑外,还明显促进了海马神经发生,增加了脑源性神经营养因子的表达。但Wakai T等<sup>[16]</sup>研究发现,缬沙坦虽可改善脑缺血,保护脑功能,却并不促进神经发生。ARB制剂促进海马神经发生的可能机制在于拮抗了Ang II的作用,此外还可能与AT2R通路代偿性激活有关。

### 3.2 ARB对神经系统的功能保护作用

突触可塑性是学习和记忆的神经生物学基础,包括突触传递的功能可塑性和树突棘形态、数量的结构可塑

性。长时程增强(LTP)是突触功能可塑性的重要表现,研究主要集中在海马,也作为一个学习和记忆的细胞模型被广泛研究。Wayner MJ等<sup>[17]</sup>发现了Ang II可抑制海马的LTP,而氯沙坦可拮抗Ang II引起的LTP抑制,有效改善大鼠的认知功能。之后关于Ang II及RAS成分和LTP的研究增多,相继发现Ang II的前体、代谢物如Ang IV、Ang(1-7)等能提高LTP<sup>[18]</sup>。RAS成分众多,成分之间相互联系又相互制约,ARB拮抗Ang II的同时,并未影响Ang II的生成和降解。

### 3.3 ARB对认知功能的分子保护作用

3.3.1 减少 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )的产生 A $\beta$ 沉积是AD的显著性病理特征,其含量的增加可促进中枢炎症反应和增强氧化应激,对神经产生毒性作用或损伤神经元,影响认知功能<sup>[19]</sup>。在应激反应中,脑内Ang II会随应激强度增加,并与AT1R结合,促进AT1R的表达和增加A $\beta$ 的含量。Danielyan L等<sup>[20]</sup>研究发现,对于转基因的AD模型老年小鼠,采用氯沙坦10 mg/kg经鼻滴入,隔日1次,连续2个月,发现氯沙坦可减少A $\beta$ 的沉积。Zhu D等<sup>[21]</sup>采用SD大鼠,分别经侧脑室输注6、60、600 ng/h等3个剂量的Ang II,连续1周,发现AT1R、A $\beta$ 、 $\alpha$ -分泌酶、 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶都出现了剂量依赖性的增高,而这种效应可被氯沙坦所抵消。Glodzik L等<sup>[22]</sup>采用正电子发射断层扫描成像技术和匹兹堡复合物B作为AD诊断特异性示踪剂来判断脑A $\beta$ 的沉积,直接证实了ARB减少脑A $\beta$ 的生成。

3.3.2 中枢抗炎作用 创伤等病理状态下,高迁移率族蛋白(HMGB1)从损伤或坏死的细胞释放出来,趋化免疫细胞向损伤部位聚集;同时通过激活外周单核细胞,释放其他炎症因子如白细胞介素1(IL-1)、IL-6等,加剧全身炎症反应<sup>[23]</sup>;增加血脑屏障的通透性,在中枢进一步激活小胶质细胞和星形胶质细胞,释放促炎因子IL-1 $\beta$ ,使中枢炎症水平提高,损伤神经细胞或抑制神经功能<sup>[24]</sup>。Kikuchi K等<sup>[25]</sup>研究证实,替米沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦等ARB制剂都可抑制病理情况下的HMGB1释放和炎症扩大。对于神经胶质细胞的影响,Washida K等<sup>[26]</sup>在慢性脑缺血模型小鼠中发现,在双侧颈总动脉狭窄术后的30 d内,替米沙坦1 mg/(kg·d)加入食物中喂养,可减少小胶质细胞和星形胶质细胞标记物的表达,抑制胶质细胞的激活。Tsukuda K等<sup>[27]</sup>在小鼠侧脑室注射A $\beta$ 建立AD模型后,以替米沙坦0.35 mg/(kg·d)灌胃,连续4周,发现其可减少肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子的释放,具有抗炎作用。Kuan YC等<sup>[4]</sup>在脂多糖诱导大鼠中枢炎症模型中,在脂多糖应用前以替米沙坦10 mg/(kg·d)混入食物中喂养2周,发现能显著降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6等促炎因子,保护认知功能。ARB不仅能抑制促炎因子的生成,还能抑制促炎因子的促炎反应。Pang T等<sup>[28]</sup>研究发现,替米沙坦可减少IL-1 $\beta$ 诱导的环氧合酶2的表达和前列腺素E<sub>2</sub>的释放,减少IL-1 $\beta$ 诱导的IL-1的1型受体和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4

mRNA的表达,抑制氧化应激反应。Washida K等<sup>[26]</sup>研究发现,替米沙坦的抗炎作用机制与过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )密切相关。Prathab Balaji S等<sup>[9]</sup>研究证实,替米沙坦的抗炎作用不仅依赖于AT1R的拮抗,也依赖于激活PPAR- $\gamma$ 及其下游通路。

3.3.3 抗凋亡作用 病理情况下,细胞凋亡可能加速,而抑制这种病理性凋亡,可最大限度地保护机体功能。Haraguchi T等<sup>[29]</sup>在脑缺血模型大鼠上,以替米沙坦3 mg/(kg·d)灌胃,连续7 d,可减少海马区凋亡蛋白3的表达,抑制神经元凋亡,改善大鼠脑缺血后认知功能。Pang T等<sup>[10]</sup>对原代培养大鼠小脑颗粒细胞的细胞毒性作用及其损伤机制进行研究时发现,用10  $\mu$ mol/L的替米沙坦、坎地沙坦、氯沙坦等ARB制剂进行预培养24 h,尤其是替米沙坦,能抑制凋亡蛋白3的增加,同时促进Bcl-2的增长,从而抑制细胞病理情况下的细胞凋亡;同时,该研究还证实了激活PPAR- $\gamma$ 及其下游通路在抗凋亡的过程中也有积极作用。

## 4 结语

ARB作为降压药,在许多方面体现出了降压以外的作用,并且独立于血压的下降,表现出对脑和认知功能的保护。ARB有许多制剂,虽然同属一类,但不同制剂在认知保护的作用上存在差异,其对于认知功能的保护是多方面的。另外,ARB在拮抗AT1R的时候,Ang II的前体、一些重要的代谢产物如多肽会出现变化,AT2R通路代偿性激活,而人们对这些多肽及AT2R通路对认知保护的作用机制尚不明确。高血压患者在经历特殊的病理过程时(如创伤、手术或合并糖尿病等),常常加重认知损害,关于ARB对其认知保护的研究较少。

## 参考文献

- [1] Du GT, Hu M, Mei ZL, *et al.* Telmisartan treatment ameliorates memory deficits in streptozotocin-induced diabetic mice via attenuating cerebral amyloidosis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(4):418-426.
- [2] Min LJ, Mogi M, Shudou M, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation with angiotensin II type 1 receptor blockade is pivotal for the prevention of blood-brain barrier impairment and cognitive decline in type 2 diabetic mice[J]. *Hypertension*, 2012, 59(5):1079-1088.
- [3] Li NC, Lee A, Whitmer RA, *et al.* Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis[J]. *BMJ*, 2010, 340(5):569-584.
- [4] Kuan YC, Huang KW, Yen DJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers reduced dementia risk in patients with diabetes mellitus and hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.215.
- [5] 李青芸,杨春晓.血管紧张素II受体亚型与脑缺血损伤和认知功能障碍的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(3):287-288.

- [6] 黄春艳,李荣亨.几种血管紧张素 II 受体拮抗药抗动脉粥样硬化的效应特点[J].中国药房,2015,26(10):1400-1402.
- [7] Nagai M, Terao S, Vital SA, *et al.* Role of blood cell-associated angiotensin II type 1 receptors in the cerebral microvascular response to ischemic stroke during angiotensin-induced hypertension[J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2011,3(1):32-35.
- [8] Panahpour H, Nekooeian AA, Dehghani GA. Candesartan attenuates ischemic brain edema and protects the blood-brain barrier integrity from ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Iran Biomed J*, 2014,18(4):232-238.
- [9] Prathab Balaji S, Vijay Chand C, Justin A, *et al.* Telmisartan mediates anti-inflammatory and not cognitive function through PPAR- $\gamma$  agonism via SARM and MyD88 signaling[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, doi: 10.1016/j.pbb.2015.08.007.
- [10] Pang T, Sun LX, Wang T, *et al.* Telmisartan protects central neurons against nutrient deprivation-induced apoptosis in vitro through activation of PPAR  $\gamma$  and the Akt/GSK-3 $\beta$  pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(6):727-737.
- [11] Umschweif G, Liraz-Zaltsman S, Shabashov D, *et al.* Angiotensin receptor type 2 activation induces neuroprotection and neurogenesis after traumatic brain injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2014,11(3):665-678.
- [12] Ongali B, Nicolakakis N, Tong XK, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor blocker losartan prevents and rescues cerebrovascular, neuropathological and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, doi: 10.1016/j.nbd.2014.04.018.
- [13] Inaba S, Iwai M, Tomono Y, *et al.* Exaggeration of focal cerebral ischemia in transgenic mice carrying human renin and human angiotensinogen genes[J]. *Stroke*, 2009, 40(2):597-603.
- [14] Chen S, Li G, Zhang W, *et al.* Ischemia-induced brain damage is enhanced in human renin and angiotensinogen double-transgenic mice[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(5):1526-1531.
- [15] Ping G, Qian W, Song G, *et al.* Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, doi: 10.1016/j.pbb.2014.05.006.
- [16] Wakai T, Yoshioka H, Yagi T, *et al.* Effects of valsartan on neuroprotection and neurogenesis after ischemia[J]. *Neuroreport*, 2011,22(8):385-390.
- [17] Wayner MJ, Armstrong DL, Polan-Curtain JL, *et al.* Role of angiotensin II and AT<sub>1</sub> receptors in hippocampal LTP[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1993, 45(2):455-464.
- [18] Hellner K, Walther T, Schubert M, *et al.* Angiotensin-(1-7) enhances LTP in the hippocampus through the G-protein-coupled receptor Mas[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2005,29(3):427-435.
- [19] Butterfield DA, Swomley AM, Sultana R. Amyloid  $\beta$ -peptide (1-42)-induced oxidative stress in Alzheimer disease: importance in disease pathogenesis and progression[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013,19(8):823-835.
- [20] Danielyan L, Klein R, Hanson LR, *et al.* Protective effects of intranasal losartan in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *Rejuvenation Res*, 2010,13(2/3):195-201.
- [21] Zhu D, Shi J, Zhang Y, *et al.* Central angiotensin II stimulation promotes  $\beta$  amyloid production in Sprague Dawley rats[J]. *PLoS One*, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0016037.
- [22] Glodzik L, Rusinek H, Kamer A, *et al.* Effects of vascular risk factors, statins, and antihypertensive drugs on PiB deposition in cognitively normal subjects[J]. *Alzheimers Dement: Amst*, 2016, doi: 10.1016/j.dadm.2016.02.007.
- [23] Hreggvidsdottir HS, Ostberg T, Wähämaa H. *et al.* The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(3):655-662.
- [24] Amor S, Peferoen LA, Vogel DY, *et al.* Inflammation in neurodegenerative diseases: an update[J]. *Immunology*, 2014,142(2):151-166.
- [25] Kikuchi K, Tancharoen S, Ito T, *et al.* Potential of the angiotensin receptor blockers (ARBs) telmisartan, irbesartan, and candesartan for inhibiting the HMGB1/RAGE axis in prevention and acute treatment of stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2013,14(9):18899-18924.
- [26] Washida K, Ihara M, Nishio K, *et al.* Nonhypotensive dose of telmisartan attenuates cognitive impairment partially due to peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation in mice with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Stroke*, 2010,41(8):1798-1806.
- [27] Tsukuda K, Mogi M, Iwanami J, *et al.* Cognitive deficit in amyloid- $\beta$ -injected mice was improved by pretreatment with a low dose of telmisartan partly because of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation[J]. *Hypertension*, 2009,54(4):782-787.
- [28] Pang T, Wang J, Benicky J, *et al.* Telmisartan directly ameliorates the neuronal inflammatory response to IL-1 $\beta$  partly through the JNK/c-Jun and NADPH oxidase pathways[J]. *J Neuroinflammation*, 2012,9(1):1-19.
- [29] Haraguchi T, Iwasaki K, Takasaki K, *et al.* Telmisartan, a partial agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , improves impairment of spatial memory and hippocampal apoptosis in rats treated with repeated cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2010, doi: 10.1016/j.brainres.2010.07.017.

(收稿日期:2016-06-09 修回日期:2016-08-08)  
(编辑:余庆华)