中枢肾素 - 血管紧张素系统与阿尔茨海默病

王　超　项国卿　洪　浩
中国药科大学药理教研室，南京，210009，中国

【摘要】 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是全球共同关注的重大公共卫生课题和日益严重的社会问题，发掘防治 AD 的新靶标和新药物是当今医药领域亟待破解的难题。越来越多的研究显示，中枢肾素 - 血管紧张素系统（central rennin-angiotensin system，CRAS）与 AD 密切相关。根据相关文献报道，综述 CRAS 中血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）及其受体（angiotensin Ⅱ type 1 receptor，AT_1R；angiotensin Ⅱ type 2 receptor，AT_2R），血管紧张素Ⅳ（angiotensin Ⅳ，Ang Ⅳ）及其受体（angiotensin Ⅱ type 4 receptor，AT_4R）以及血管紧张素转化酶（angiotensin converting enzyme，ACE）在 AD 发生发展中的作用，有可能成为防治 AD 的新靶标，提出新型抗 AD 药物开发的新思路。

【关键词】 阿尔茨海默病；血管紧张素 1 型受体；血管紧张素 2 型受体；血管紧张素 4 型受体；血管紧张素转化酶
【中图分类号】 R964　　【文献标识码】 A　　文章编号： 2095-1396（2012）02-0037-005

Central Rennin-angiotensin System and Alzheimer's Disease

WANG Chao，XIANG Guo-qing，HONG Hao
Department of Pharmacology，China Pharmaceutical University，Nanjing，210009，China

【ABSTRACT】 Alzheimer's disease（AD）is not only a global major public health issue of common concern，but also an increasingly serious social problem. Developing novel targets and drugs in preventing or treating AD is an arduous task that remains to be overcome. More and more studies show that central rennin-angiotensin system（CRAS）is closely associated with AD. Based on related literatures，we reviewed the roles of Ang Ⅱ and its receptors（AT_1R and AT_2R），Ang Ⅳ and its receptor（AT_4R）as well as ACE in AD，and revealed potential targets，and indicated new directions to developing drugs for AD.

【KEY WORDS】 Alzheimer's disease（AD）；angiotensin Ⅱ type 1 receptor（AT_1R）；angiotensin Ⅱ type 2 receptor（AT_2R）；angiotensin Ⅱ type 4 receptor（AT_4R）；angiotensin converting enzyme（ACE）

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种以认知和记忆功能进行性减退为主要临床表现的神经退行性疾病，主要病理特征是大脑萎缩、神经细胞外 β 淀粉样蛋白（β-amyloid protein，Aβ）沉积（老年斑）和神经细胞内微管相关蛋白质 tau 高度磷酸化聚集（神经纤维缠结）。AD 发病率随着人类现代化和老龄化进程的加速而逐年攀高，并且有不断年轻化的趋势，是继心脏病、肿瘤和脑卒中之后死亡率排在第四位的疾病，给家庭和社会带来沉重的负担[1]。目前临床治疗 AD 的药物主要有两类：一类是通过提高胆碱能神经功能的胆碱酯酶抑制剂，如多奈哌齐、利斯的明、他克林、加兰他敏等；另一类是调控谷氨酸神经元突触活性的 N- 甲

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.81273497），国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目（No.2012ZX09103-101-007）
作者简介：王超，男，硕士研究生
通讯作者：洪浩，男，副教授，博士，硕士生导师；研究方向：神经药理；Tel：+86-025-86185227，E-mail：haohongchina@hotmail.com

基 -D- 天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体拮抗剂美金刚。但这两类药物只能改善或部分改善 AD 患者认知损害，且不良反应较多，不能阻止或逆转 AD 病理进程[2]。因此，发掘防治 AD 的新靶标和新药物，已成为当今医药领域亟待破解的难题。

1 中枢肾素 - 血管紧张素系统

1971 年 Detlev Ganten 证实脑内存在独立的肾素 - 血管紧张素系统（rennin-angiotensin system，RAS），并在脑内发现了几乎所有的外周 RAS 成份。脑内的血管紧张素合成始于血管紧张素原被肾素裂解生成血管紧张素Ⅰ（angiotensin Ⅰ，Ang Ⅰ），Ang Ⅰ经血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme，ACE）裂解产生 Ang Ⅱ，Ang Ⅱ经其它肽酶作用后代谢产生 Ang Ⅲ、Ang Ⅳ及 Ang（5~7）等其它活性物质。Ang Ⅰ被认为是尚不具有生理学活性的肽，而 Ang Ⅱ和 Ang Ⅲ是血管紧张素 1 型受体（angiotensin Ⅱ type 1 receptor，AT_1R）和血管紧张素 2 型受体（angiotensin Ⅱ type 2 receptor，AT_2R）的配体。Ang Ⅳ与 AT_1R 和 AT_2R 的亲和力较低，与血管紧张素 4 型受体（angiotensin Ⅱ type 4 receptor，AT_4R）亲和力较高，两者特异性结合后产生广泛的生理作用，尤其是在促进学习记忆功能方面引起了科学家们极大的关注[3]。现已发现，脑内血管紧张素受体有 4 种亚型，它们分别是 AT_1R、AT_2R、AT_3R 和 AT_4R。AT_1R 主要分布在垂体前叶、外侧膝状体、腹前侧第三脑室部位、室旁核、腹内侧核、视上核、孤束核等脑区；AT_2R 主要分布在杏仁核、内侧膝状体、舌下神经核、下橄榄核、尾状核、苍白球、丘脑、下丘等脑区[4]；AT_3R 分布和功能目前尚不清楚；AT_4R 主要分布于在垂体前叶、尾状核、梨状皮质、外侧膝状体、松果体、海马、下橄榄核、中脑中央灰质、丘脑等部位。肾素在脑垂体、松果体、脉络丛、下丘脑、小脑、杏仁核等部位浓度较高，而在视上核、室旁核、脑干、脊髓浓度较低[5-6]。在神经胶质细胞和神经元中均可检测到血管紧张素原的表达[7-9]，其裂解产物即不同大小的血管紧张素肽与其受体在脑内平行分布。血管紧张素转化酶在脑内分布也很广泛，其中脑室、脉络丛，室管膜细胞、血管、穹窿下器、终板脉络丛表达最多，其次为基底节、下丘脑神经内分泌核、正中隆起及垂体后叶[10]。目前所知，中枢肾素 - 血管紧张素系统（central rennin-angiotensin system，CRAS）主要功能有：①调节自主神经系统活性；②刺激饥渴和压力反射，调节体液与血压平衡；③维持血脑屏障稳定性；④调节机体体温；⑤调节下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，影响生殖和妊娠功能；⑥调节行为和情绪活动。近些年来，人们开始关注 CRAS 病理生理学意义。

2 Ang Ⅱ及其受体与 AD

Ang Ⅱ及其受体 AT_1R 是目前临床上使用的沙坦类抗高血压药物作用的分子靶标，沙坦类药物由于疗效确切，不良反应小，且有多器官保护作用，深受医生和病人的青睐。有趣的是，在 AD 患者大脑皮质中，Ang Ⅱ水平及 AT_1R 表达显著增加[11-12]，体外研究发现，Ang Ⅱ可抑制大鼠海马齿状回突触传递，且抑制作用能被 AT_1R 拮抗剂洛沙坦阻断。在体内研究显示，大鼠双侧海马区注射 Ang Ⅱ可剂量依赖性和时间依赖性地抑制海马齿状回长时程增强（long term potentiation，LTP），这种作用也能被双侧海马区注射 AT_1R 拮抗剂洛沙坦阻断[13]。最新研究报道，单侧脑室灌流 1 周 Ang Ⅱ能剂量依赖性地增加大鼠脑内 AT_1R 的表达，升高 Aβ 水平，导致大鼠认知功能障碍，同时脑室灌流 AT_1R 阻断剂洛沙坦可阻断这些效应[14]。这些研究提示，脑内 AT_1R 参与调节 Aβ 水平及认知功能，但调节机制目前尚不清楚，其调节 Aβ 水平可能与抑制 Aβ 降解酶的活性有关[15-17]。AT_2R 是能被 Ang Ⅱ激活的另一个受体，在啮齿类动物海马和皮层也有表达[18-19]。据报道，激活 AT_2R 可促进轴突生长[20]，AT_2R 缺失小鼠中枢神经系统发生紊乱[21-22]。这些结果初步显示，AT_2R 与 AT_1R 反向调节认知功能，其机制值得进一步探究。

近年来，关于 AT_1R 拮抗剂防治 AD 的研究屡见文献报道。在转基因 AD 模型小鼠中，给予 AT_1R 拮抗剂缬沙坦（10 $mg\cdot kg^{-1}$）5 个月可抑制 APP/PS1 小鼠脑内 Aβ 寡聚化，改善记忆损害，且对血压没有明显影响[23]；给予 AT_1R 拮抗剂奥美沙坦（1.0 $mg\cdot kg^{-1}$）4 周也能改善 APP23 小鼠的神经血管功能损害。预防性给予替米沙坦（0.35 $mg\cdot kg^{-1}$）2 周或治疗性给予奥美沙坦（1.0 $mg\cdot kg^{-1}$）4 周均能改善脑室注射 $A\beta_{40}$ 所致的小鼠学习和记忆功能损害。临床研究显示，坎地沙坦能有效地降低高血压病人患 AD 的风险[24]。此外，Tedesco 等报道，持续服用洛沙坦 26 个月能显著改善老年（60~73 岁）和中年（30~59 岁）轻中度高血压患者的学习和记忆功能[25]。Fogari 等的研究也发现洛沙坦对老年（75~89 岁）轻中度高血压患者的认知功能有改善作用[26]。这些研究报道显示，AT_1R 拮抗剂可能成为一类临床上防治 AD 的药物，尤其对于治疗伴随轻中度高血压的 AD 患者有巨大的潜力。AT_1R 拮抗剂临床上被用于治疗高血压，安全性评价和药动学参数齐全，若使用 AT_1R 拮抗剂防治 AD，不仅可以降低研发成本，而且可以缩减研发周期，但此类药物需满足两个条件：①能透过血脑屏障；②给予的剂量要低于抗高血压所用的剂量，以保证长期应用不引发低血压反应。有人将 AD 动物鼻腔给予洛沙坦，不仅减少低血压的发生，而且使药物更易

进入中枢发挥作用[27]。但这种给药方式是否适合 AD 病人长期给药还有待进一步观察。

3 Ang Ⅳ及其受体与 AD

Ang Ⅳ及其受体 AT_4R 也是 CRAS 组成成分。1988 年 Braszko 等人发现脑室注射 Ang Ⅳ能改善大鼠在旷场实验和避暗实验中的记忆行为。随后 Ang Ⅳ改善记忆作用在多个认知损伤大鼠模型中都得到了证实[28-29]。进一步研究还发现,Ang Ⅳ能增强海马 CA1 区的基础突触传递和长时程增强效应;在大鼠海马 CA3 区,注射 Ang Ⅳ可增强海马神经元的放电频率。AT_4R 拮抗剂可阻断 Ang Ⅳ所产生的电生理效应[30-31]。激活 AT_4R 至少可通过三种钙通道增加神经细胞摄取钙离子,神经细胞内钙离子浓度增加能导致基质金属蛋白酶释放至细胞外,而基质金属蛋白酶被认为是 Aβ 降解酶[32]。因此,Ang Ⅳ与 AT_4R 结合后可能是通过增加基质金属蛋白酶水平促进 Aβ 降解,减少 Aβ 沉积,继而改善学习记忆。虽然 Ang Ⅳ及其类似物在 AD 动物模型中能改善认知损害,但它们易被降解,半衰期短,且分子量大,亲水性强,难以穿透血脑屏障,从而限制了它们的实际应用。如果在这些化合物的 N 末端进行一些修饰,如引入 D- 氨基酸或使其 N 末端酰基化,可提高其稳定性,且保留其增强认知的活性。Wright 等通过一系列结构修饰得到了能够穿过血脑屏障且性质稳定的 Ang Ⅳ类似物 PNB-0408,已被证实能改善东莨菪碱诱导的记忆缺失,但能否开发成防治 AD 药物还有待进一步研究[33]。此外,开发易通过血脑屏障的小分子 AT_4R 激动剂也是今后防治 AD 药物开发的一个新方向。

4 ACE 与 AD

ACE 是参与 Ang Ⅱ生成的关键酶,其抑制剂(ACEIs)也是目前临床上一类常用的抗高血压药物。Arregui 等人发现,AD 病人脑内海马和皮层的 ACE 活性升高,且 ACE 活性升高与 Aβ 沉积相关[34]。在 AD 动物模型中,脑内 ACE 活性显著升高,给予能透过血脑屏障的 ACEI 培哚普利 2 d($1\ mg\cdot kg^{-1}$)即可降低 ACE 活性,改善 AD 模型小鼠认知损害[35]。Dong 等人研究发现,可跨越血脑屏障的 ACEI 培哚普利($1\ mg\cdot kg^{-1}$)能改善 Aβ 诱导的小鼠认知损害,而不能穿透血脑屏障的 ACEI 依那普利($10\ mg\cdot kg^{-1}$)、咪达普利($3\ mg\cdot kg^{-1}$)均不能改善 Aβ 诱导的小鼠认知损害。临床研究发现,编码 ACE 的基因突变会增加患 AD 的风险[36-38]。ACE 活性增强,一方面增加 Ang Ⅱ生成,通过激活 AT_1R 使 Aβ 水平增加;另一方面作用于 P 物质,减少 Aβ 降解酶如脑啡肽酶的释放,导致 Aβ 水平增加[39]。这可能是 ACE 促进 AD 老年斑形成的原因。然而,一些研究结果与此相矛盾。例如,体外实验显示,ACE 是一种降解 $Aβ_{40}$ 和 $Aβ_{42}$ 的蛋白酶[40-41]。在体实验研究发现,ACE 能使 $Aβ_{42}$ 转化为 $Aβ_{40}$,Tg2576 小鼠使用 ACEI 卡托普利($30\ mg\cdot kg^{-1}$)7 个月后脑内 $Aβ_{42}$ 沉积增加[42]。此外,在 ACE 基因敲除 AD 模型小鼠或给予 ACEI 卡托普利($40\ mg\cdot kg^{-1}$)的 AD 模型小鼠中,脑内 Aβ 水平没有明显减少[43-44],小规模临床研究没有发现西洛普利能改善 AD 患者的认知下降[45],这些矛盾结果需要更多实验研究确证。

综上所述,CRAS 组分如 Ang Ⅱ、Ang Ⅳ、AT_1R、AT_2R、AT_4R、ACE 等与 AD 发生密切相关,但其分子机制还远未阐明。从目前研究报道来看,在 CRAS 中,至少存在有 4 个蛋白质分子如 AT_1R、AT_2R、AT_4R 和 ACE 有可能成为防治 AD 的新靶标。由于外周组织中 AT_1R 和 ACE 是两类抗高血压药物(ARBs 和 ACEIs)作用的分子靶标,因此,从这两类药物中筛选抗 AD 药物是优先考虑的策略,这不仅可以降低新药研发成本,而且还可以规避由于新药安全隐患所带来的风险。以 AT_2R 和 AT_4R 为作用靶标的药物研究是开拓性工作,具有更高的创新性和挑战性。随着 CRAS 的研究不断深入,将会有更多防治 AD 的新靶标被发掘,从而促进创新药物的研究。

参 考 文 献

[1] Henry W Querfurth, Frank M LaFerla. Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2010, 362(4): 329-344.

[2] Nathan Herrmann, Sarah A Chau, Ida Kircanski, *et al*. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review [J]. Drugs, 2011, 71(15): 2031-2065.

[3] Martin Paul, Ali Poyan Mehr, Reinhold Kreutz. Physiology of local Renin-Angiotensin Systems [J]. Physiol Rev, 2006, 86(3): 747-803.

[4] John W Wright, Joseph W Harding. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory [J]. Prog Neurobiol, 2004, 72(4): 263-293.

[5] Unger T, Badoer E, Ganten D, *et al*. Brain angiotensin: Pathway and pharmacology [J]. Circulation, 1988, 77(6 Pt 2): 140-154.

[6] Paul M, Printz M, Harns E. Loculation of renin and converting enzyme in nerve endings of rat [J]. Brain Res, 1985, 334(2): 315-322.

[7] Victor J Dzau, Burt D W, Richard E Pratt. Molecular biology of the rennin angiotensin system [J]. Am J Physiol, 1988, 255(4): F563-573.

[8] Victor J Dzau, Julie Ingelfinger, Richard E Pratt, *et al*. Identification of rennin and angiotensinogen messenger RNA sequences in mouse and rat brains [J]. Hypertension, 2009, 78(6):544-551.

[9] Manwen Jim, Markus J Wilhelm, Rudolf E Lang. Endogenous tissure rennin-angiotensin systems from molecular biology to therapy [J]. Am J Med, 1988, 84(3A): 28-36.

[10] Michael B Gutman, Douglas L Jones, John Ciriello. Effect of paraventricular nucleus lesions of drinking and pressor responses to ANG Ⅱ [J]. Am J Physiol (Regul Intergr Conp Physiol), 1988, 255(6 Pt 2): 145-163.

[11] Egemen Savaskan, Christoph Hock, Gianfranco Olivieri, *et al*. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin Ⅱ and AT1 receptor in Alzheimer's dementia [J]. Neurobiol Aging, 2011, 22(4): 541-546.

[12] Savaskan E, Hochli M, Ganten D, *et al*. Angiotensin II immunoreactivity in the human striatum and hippocampus of elderly controls and patients with senile dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 1991, 2 : 314-323.

[13] Dimitri De Bundel, IIse Smolders, Patrick Vanderheyden, *et al*. Ang Ⅱ and Ang Ⅳ: unraveling the mechanism of action on synaptic plasticity, memory, and epilepsy [J].CNS Neurosci Ther, 2009, 15(2): 315-339.

[14] Zhu Dong-lin, Shi Jing-ping, Zhang Ying-dong, *et al*. Central angiotensin Ⅱ stimulation promotes β amyloid production in sprague dawley rats [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16037.

[15] Li Nien-chen, Lee Austin, Whitmer Rachel, *et al*. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis [J]. BMJ, 2010, 8(340): b5465.

[16] Tobias V Lanz, Ding Zhao-qing, Peggy P Ho, *et al*. Angiotensin Ⅱ sustains brain inflammation in mice via TGF-β [J]. J Clin Invest, 2010, 120(8): 2782-2794.

[17] H Michael Tucker, Muthoni Kihiko-Ehmann, Sarah Wright, *et al*. Tissue plasminogen activator requires plasminogen to modulate amyloid-beta neurotoxicity and deposition [J]. J Neurochem, 2010, 75(5): 2172-2177.

[18] John W Wright, Jospeh W Harding. Brain angiotensin receptor subtypes AT1, AT2, and AT4 and their functions [J]. Regul Pept, 1995, 59(3): 269-295.

[19] Zhu Y Z, Chimon G N, Zhu Y C, *et al*. Expression of angiotensin Ⅱ AT2 receptor in the acute phase of stroke in rats [J]. Neuroreport, 2000, 11(6): 1191-1194.

[20] Li Jun, Juraj Culman, Heide Hortnagl, *et al*. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury [J]. FASEB J, 2005, 19(6): 617-619.

[21] Lutz Hein, Gregory S Barsh, Richard E Pratt, *et al*. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin Ⅱ type-2 receptor in mice [J]. Nature, 1995, 377 (6551): 744-747.

[22] Toshihiro Ichiki, Patricia A Labosky, Chiyo Shiota, *et al*. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin Ⅱ type-2 receptor [J]. Nature, 1995, 377 (6551): 748-750.

[23] Wang Jun, Lap Ho, Chen Ling-hong, *et al*. Valsartan lowers brain β-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease [J]. J Clin Invest, 2007, 117(11): 3393-3402.

[24] Hajjar Ihab, Meaghan Hart, Chen Yu-ling, *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): 442-448.

[25] Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, *et al*. Comparison of losartan and hydroclorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients [J]. Am J Hypertens, 1999, 12(11 Pt 1): 1130-1134.

[26] Robert Fogari, Paola Preti, Amedeo Mugellini, *et al*. Influence of losartan and atenolol on cognitive function in very elderly hypertensive patients [J]. Am J Hypertens, 2002, 15 (4): 36A.

[27] Lusine Danielyan, Roman Klein, Leah R Hanson, *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.

[28] Emmanuelle Duron, Olivier Hanon. Antihypertensive treatments, cognitive decline and dementia [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(3): 903-914.

[29] Jan Jozef Braszko, Anna Walesiuk, Przemyslaw Wielgat. Cognitive effects attributed to angiotensin Ⅱ may result from its conversion to angiotensin Ⅳ [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2006, 7(3): 168-174.

[30] Davis CJ, Kramar EA, De A, *et al*. AT_4 receptor activation increases intracellular calcium influx and induces a non-N-methyl-D-aspartate dependent form of long-term potentiation [J]. Neuroscience, 2006, 137(4): 1369-1379.

[31] John W Wright, Eniko A Kramar, Elizabeth D Myers, *et al*. Ethanol-induced suppression of LTP can be attenuated with an angiotensin Ⅳ analog [J]. Regul Pept, 2003, 113(1-3): 49-56.

[32] Matthew L Hemming, Dannis J Selkoe. Amyloid β-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor [J]. J Biol Chem, 2005, 280(450): 37644-37650.

[33] John W Wright, Joseph W Harding. The brain angiotensin IV/AT4 receptor system as a new target for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Drug Dev Res, 2010, 70(7): 472-480.

[34] Alberto Arregui, Elaine K Perry, Martin Rossor, *et al*. Angiotensin converting enzyme in Alzheimer's disease increased activity in caudate nucleus and cortical areas [J]. J Neurochem, 1982, 38(5): 1490-1492.

[35] Dong Yi-Fei, Keiichiro Kataoka, Yoshiko Tokutomi, *et al*. Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease [J]. FASEB J, 2011, 25(9): 2911-2920.

[36] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, *et al*. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels [J]. J Clin Invest, 1990, 86(4): 1343-1346.

[37] Sergei Danilov, Francoise Savoie, Bertrand Lenoir, *et al*. Development of enzyme-linked immunoassays for human angiotensin I converting enzyme suitable for large scale studies [J]. J Hypertens, 1996, 14(6): 719-727.

[38] Roger Cox, Nourdine Bouzekri, Sabrina Martin, *et al*. Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) plasma concentration is influenced by multiple ACE-linked quantitative trait nucleotides [J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(23): 2969-2977.

[39] Skidgel R A, Erdös E G. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme [J]. Clin Exp Hypertens A, 1987, 9(2-3): 243-259.

[40] Hu Jian-guo, Akira Igarashi, Makiko Kamata, *et al*. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid β-peptide (Aβ): retards Aβ aggregation, deposition, fibril formation: and inhibits cytotoxicity [J]. J Biol Chem, 2007, 276(51): 47863-47868.

[41] J Scott Miners, Zoe Van Helmond, Patrick G Kehoe, *et al*. Changes with age in the activities of beta-secretase and the Abeta-degrading enzymes neprilysin, insulin-degrading enzyme and angiotensin-converting enzyme [J]. Brain Pathol, 2010, 20(4): 794-802.

[42] Zou K, Yamaguchi H, Akaatsu H, *et al*. Angiotensin-enzyme converts amyloid-protein 1-42 ($A\beta_{1-42}$) to $A\beta_{1-40}$, and its inhibition enhances brain Aβ deposition [J]. J Neurosci, 2007, 27(32): 8628-8635.

[43] Elizabeth A Eckman, Stephanie K Adams, Frederick J Troendle, *et al*. Regulation of steady-state β-amyloid levels in the brain by neprilysin and endothelin-converting enzyme but not angiotensin-converting enzyme [J]. J Biol Chem, 2006, 281(41): 30471-30478.

[44] Hemming Matthew L, Selkoe Dennis J, Farris Wesley. Effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment on amyloid β-protein metabolism in mouse models of Alzheimer disease [J]. Neurobiol Dis, 2007, 26(1): 273-281.

[45] John W Wright, Joseph W Harding. The brain RAS and Alzheimer's disease [J]. Exp Neurol, 2010, 223(2): 326-333.