

- [21] Calkins MJ, Manczak M, Mao P, et al. Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria, abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(23): 4515-4529.
- [22] Quinn JF, Bussiere JR, Hammond RS, et al. Chronic dietary alpha-lipoic acid reduces deficits in hippocampal memory of aged Tg2576 mice. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(2): 213-225.
- [23] Moreira PI, Harris PL, Zhu X, et al. Lipoic acid and N-acetyl cysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts. *J Alzheimers Dis*, 2007, 12(2): 195-206.
- [24] Hager K, Kenkies M, McAfoose J, et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease—a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl*, 2007, (72): 189-193.
- [25] Yang X, Dai G, Li G, et al. Coenzyme Q10 reduces beta-amyloid plaque in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 2010, 41(1): 110-113.
- [26] Gutzmann H, Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl*, 1998, 54: 301-310.
- [27] Manczak M, Mao P, Calkins MJ, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease neurons. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2): S609-631.
- [28] Wareski P, Vaarmann A, Choubey V, et al. PGC-1 $\alpha$  and PGC-1 $\beta$  regulate mitochondrial density in neurons. *J Biol Chem*, 2009, 284(32): 21379-21385.

## 晚期糖基化终末产物受体及其配体在阿尔茨海默病发病机制中的作用及其临床意义

罗姝旖 综述 徐书雯 审校

广东省人民医院东病区神经科、广东省医学科学院、  
广东省老年医学研究所、广东省神经科学研究所,广东省广州市 510080

**摘要:**晚期糖基化终末产物(AGEs)受体(RAGE)是一种免疫球蛋白超家族的多配体受体,其配体包括AGEs、S100/Ca<sup>2+</sup>、 $\beta$ 淀粉样蛋白和两性蛋白B等。位于细胞膜表面的RAGE与配体结合后可启动若干信号通路,导致持续的细胞功能紊乱,参与了多种疾病的发生、发展。近年来,越来越多研究发现RAGE及其配体对阿尔茨海默病的主要病理改变——A $\beta$ 沉积存在一定影响。可通过拮抗RAGE与其配体结合来阻断其在AD发生发展中的作用。

**关键词:**阿尔茨海默病;晚期糖基化终末产物受体;配体; $\beta$ -淀粉样蛋白

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆最常见的类型,60岁以上人群年龄每增加5岁,AD的新发病例就增加1倍,85岁以后老年人AD患病率明显增加,达到30%以上。这严重增加社会及家庭经济及精神负担。AD主要病理特征是大脑皮质和海马神经元的炎性斑块及神经纤维缠结。 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )是神经炎性斑块的主要成分,A $\beta$ 40、A $\beta$ 42被认为是AD患者发生神经变性的主要原因,但具体的发病机制还未明确。

近几年来,越来越多的证据发现晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)及其配体在AD的早期病理改变过程中起到重要的作用,RAGE直接或间接与A $\beta$ 发生作用,对AD的病理改变产生影响,如血管内皮细胞表面RAGE是A $\beta$ 通过血脑屏障进入颅内的主要形式;神经元表面RAGE与A $\beta$ 结合可引起神经元毒性和突触损害;调节A $\beta$ 诱导的小胶质细胞的增殖和迁移,刺激并放大炎症反应。另外,在富含配

**基金项目:**广州市科技计划项目基金(2010Y1-C101)

**收稿日期:**2012-11-05;**修回日期:**2013-01-20

**作者简介:**罗姝旖(1987-),女,硕士研究生,主要从事阿尔茨海默病的研究。

**通讯作者:**徐书雯(1962-),女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,主要痴呆的基础和临床研究。

体的环境下, RAGE 表达可增多。并且 RAGE 与其配体相互作用导致快速持续的细胞活化和下游基因转录, 多重细胞信号途径在不同类型细胞中被启动, 并通过核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 持久活化维持和扩大炎症反应。现就文献报道中 RAGE 及其配体在 AD 发病过程中的作用及其临床意义作一综述。

## 1 RAGE 及其配体概述

### 1.1 晚期糖基化终末产物受体 (RAGE)

RAGE 属于细胞表面分子免疫球蛋白超家族的多配体受体成员, 广泛分布于单核-巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、肾小球系膜细胞、肿瘤细胞、星形胶质细胞、T 淋巴细胞等细胞表面; RAGE 可持续表达于胚胎期, 而在成年期的水平较低<sup>[1]</sup>。RAGE 为单跨膜片段受体, 分为胞外段、疏水的跨膜区和胞内段, 其胞外段包含 3 个免疫球蛋白样结构 (1 个 V 区和 2 个 C 区), V 区拥有 2 个糖基化位点, 是 RAGE 胞外段与配体相结合的主要位点<sup>[2, 3]</sup>。目前发现 RAGE 拥有数个亚型, 包括胞外分泌形式和 N 端结构, 均缺乏配体结合位点<sup>[4]</sup>, 包括可溶解性 RAGE1/2/3 (sRAGE1/2/3), 内分泌型 RAGE (esRAGE)。

### 1.2 RAGE 配体

RAGE 为多配体受体, 其配体包括糖基化终末产物 (AGEs)、 $\beta$  淀粉样肽 ( $A\beta$ )、S100 蛋白、两性蛋白 B 等<sup>[5]</sup>。

**1.2.1 AGEs** AGEs 是最早被描述的 RAGE 配体, 由非酶改性蛋白或者脂类去糖获得, 具有较高的异质性<sup>[6]</sup>。体内 AGEs 的产生与异常沉积是导致肾脏、血管等多种组织器官损害的重要病理基础。

**1.2.2 S100 蛋白** S100 蛋白是一种氨基酸序列高度保守的低分子量的钙结合蛋白。当与钙离子结合后, S100 蛋白构象发生改变, 暴露出与靶蛋白的结合位点, 通过与相应的靶蛋白作用发挥出生物学效应, 调节多种酶影响细胞功能, 如细胞生长、分化增殖和新陈代谢等<sup>[7]</sup>。

**1.2.3 两性 B** 两性 B 属于 DNA 结合蛋白, 是一种非组蛋白样染色体结构蛋白, 又称高迁移率族蛋白 B (high mobility group box-1, HMGB1), 可调节基因的转录。两性 B 与 RAGE 结合后可使 RAGE 活化, 启动多条细胞信号转导途径, 产生一系列效应, 如调节胚胎神经元的生长、轴突的延伸、单核细胞的跨内皮迁移及肿瘤细胞的生长、侵袭、转移

等<sup>[8]</sup>。众多的研究表明, HMGB1 可作为一种重要的晚期炎症因子与多种疾病包括肿瘤<sup>[9, 10]</sup>、急性脑损伤<sup>[11]</sup>、胰腺炎<sup>[12]</sup> 有关。

## 2 RAGE 及其配体在 AD 发病机制中的作用

RAGE 与其配体相互作用常导致快速持续的细胞活化和下游基因转录, 多重细胞信号 ERK1/2 (P44/P42)、p38 和 SAPK/JNK MAP 激酶、rho-GTP 酶类、磷酸肌醇-3 激酶和 JAK/STAT 信号途径在不同类型细胞中被启动, 并通过 NF- $\kappa$ B 持久活化维持和扩大炎症反应。

### 2.1 RAGE 与 AD

在 AD 患者的脑中, 血管内皮细胞, 神经元和小胶质细胞, 星形胶质细胞表面的 RAGE 表达增加<sup>[13]</sup>。颅内血管内皮细胞表面的 RAGE 可协助外周循环的  $A\beta$  通过血脑屏障<sup>[14]</sup>, 并上调内皮细胞表面趋化因子 CCR5 的表达, 同时刺激外周循环的 T 细胞进入颅内, 引起炎症反应<sup>[15]</sup>。 $A\beta$  与神经元及少突胶质细胞细胞膜上的 RAGE 结合后, 可启动 NF- $\kappa$ B 系统, 从而引起持久的炎症反应、神经元毒性并致细胞死亡<sup>[16]</sup>。RAGE 在  $A\beta$  丰富的环境下, 表达持续上升, 放大了  $A\beta$  诱导的致病反应<sup>[17]</sup>。Zlokovic 等<sup>[18]</sup> 发现在 APP 转基因鼠的神经元内, RAGE 的表达加快了认知功能的下降和  $A\beta$  诱导的神经元功能紊乱。

### 2.2 糖基化终末产物与 AD

Dickson 等<sup>[19]</sup> 发现在 AD 患者脑中炎症处、局部神经纤维缠结及老年斑的地方可发现浓度较高的 AGEs。郭宏伟等<sup>[20]</sup> 亦发现 AD 患者外周血 AGEs 浓度升高, 且与患者 MMSE 评分呈负相关。AGEs-RAGE 相互作用可以通过氧化应激启动 p21/ras、MAP 激酶及 NF- $\kappa$ B 等信号途径, 尤其是 NF- $\kappa$ B 信号途径, 可上调神经元细胞中的  $\beta$ -分泌酶, 从而刺激产生一些细胞因子和生长因子 (如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PDGF, IGF-1, IFN- $\gamma$ ) 以及一些黏附分子 (如 ICAM-1 和 VCAM-1), 促进细胞增殖, 增加血管通透性, 引起巨噬细胞的迁移, 刺激内皮素的形成, 增加蛋白聚糖及纤维的合成, 从而影响  $A\beta$  的分泌<sup>[21]</sup>。王美霞等<sup>[22]</sup> 通过研究发现 AGEs 可诱导小胶质细胞活化并分泌大量 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$ , 且抗 RAGE 中和抗体能部分阻断 AGEs 所激发的炎症反应。

### 2.3 S100B 与 AD

Bianchi 等<sup>[23]</sup> 发现 S100B 可能通过与 RAGE 的结合, 参加了颅内炎症反应的病理生理过程。有文

献报道 S100 蛋白中 S100B、S100A6、S100A9 和 S100A12 与 AD 有关,其中 S100B 主要表达在中枢神经系统,由星形胶质细胞分泌,低浓度的 S100B 具有神经保护作用,但一旦浓度过大,即具有神经毒性<sup>[24]</sup>。临床实验表明在 AD 患者的脑内和脑脊液中 S100B 的水平上升<sup>[25]</sup>。Craft 等<sup>[26]</sup>研究发现在过度表达 S100B 的转基因鼠灌注 A $\beta$  后,神经炎症和神经损害的敏感性上升。S100B 可通过自分泌的方式启动星形胶质细胞,通过与 RAGE 结合引起 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的释放导致细胞炎症<sup>[27]</sup>。

## 2.4 两性蛋白 B 与 AD

在炎症反应时, HMGB1 除由活化细胞如巨噬细胞、单核细胞主动分泌外,亦可由坏死细胞被动释放。细胞外 HMGB1 与其受体,如 RAGE 及 TLR2、TLR4 结合后,可触发多种信号通路,发挥致炎效应。Mazarati 等<sup>[28]</sup>发现在 AD 患者中, HMGB1 颅内水平升高所介导的炎症反应是这类神经变性疾病的一个危险因素。Takata 等<sup>[29]</sup>同样发现在 AD 脑中 HMGB1 的浓度明显增加,并且胞外的 HMGB1 可积聚在 A $\beta$  斑块周围,其抑制小胶质细胞清除 A $\beta$ 42 的能力,并提高 A $\beta$ 42 的毒性。随后 Takata 等<sup>[30]</sup>发现在小胶质细胞胞质中 A $\beta$ 1-40 相较于 A $\beta$ 42 更容易降解,而在 HMGB1 存在的情况下,小胶质细胞内 A $\beta$ 1-40 降解下降,导致胞外的 A $\beta$  沉积增多。

## 3 RAGE 在 AD 治疗药物开发中的价值

### 3.1 RAGE 抗体

在体外试验中, RAGE 抗体可阻断 RAGE 与配体的结合,显著降低小胶质细胞产生细胞因子及一氧化氮的作用<sup>[31]</sup>。Blatnik 等<sup>[32]</sup>通过在体实验证明了 RAGE 可作为一个治疗方向,因为在 RAGE 暴露于配体前输注一种抗 RAGE 抗体,细胞因子的产生显著下降。但有效的抗 RAGE 抗体仅仅只能阻断外周循环的 RAGE,并不能通过血脑屏障。所以这些抗体不能影响颅内 A $\beta$  的作用进程<sup>[33]</sup>。

### 3.2 可溶性 RAGE

可溶性 RAGE (sRAGE) 能够与 RAGE 结合,可作为一个拮抗剂,与配体竞争细胞表面的 RAGE,已达到清除或中和外周配体的作用。最近临床研究发现<sup>[34]</sup>,血浆中 sRAGE 浓度越低,慢性炎症及氧化应激相关疾病的风险上升越明显。Anzai 等<sup>[35]</sup>用 sRAGE 治疗 Apo-E 缺乏的糖尿病小鼠,能够抑制早期动脉硬化的进程。Emanuele 等<sup>[36]</sup>对 152 个 AD

患者、91 个血管性痴呆患者和 161 名对照者进行血浆 sRAGE 水平检测,发现在 AD 患者中 sRAGE 浓度明显少于血管性痴呆及对照组。因此, sRAGE 可作为一个治疗 AD 的突破口。Deane 等<sup>[17]</sup>发现于年轻 AD 小鼠体内给予高剂量 sRAGE,可隔绝血浆中的 A $\beta$  使颅内 A $\beta$  水平下降,并能通过血脑屏障,但是它的有效性在年长的 AD 小鼠中未得到证实。

### 3.3 RAGE 拮抗剂

有一项阿尔茨海默病合作研究项目 (Alzheimer's Disease Cooperative Study)<sup>[2]</sup> 纳入中度 AD 患者给予一种 RAGE 拮抗剂 (PF-04494700) 治疗,但是 12 月后因高剂量的 PF-04494700 导致患者 ADAS-cog 评分下降和不良反应而使试验终止,所以该药用于改善 AD 还有待商榷<sup>[37]</sup>。Deane 等<sup>[17]</sup>合成一种高亲和性、能够通过血脑屏障的 RAGE-特定抑制剂——FPS-ZM1。FPS-ZM1 能够特异性的阻断 A $\beta$  与 RAGE 的 V 区结合,从而抑制 A $\beta$  的细胞应激,并且可基本抑制 RAGE 协助外周循环 A $\beta$  通过血脑屏障。FPS-ZM1 在通过血脑屏障后,仍能结合 RAGE,阻断颅内 RAGE 的作用。研究亦发现腹膜内注射 FPS-ZM1,可减轻神经细胞 NF- $\kappa$ B 和  $\beta$  分泌酶的活性,从而阻断 A $\beta$  产生。此外, FPS-ZM1 能完整恢复脑血流量和行为反应,以及显著抑制小胶质细胞活性和神经炎症反应。重要的是,即使剂量为治疗剂量的 500 倍也没有任何毒性作用。这些发现提供了 RAGE 抑制剂作为 AD 治疗的依据。

综上所述, RAGE 及其配体在 AD 的发生发展过程中起到的重要的作用,而寻求有效药物以拮抗 RAGE 与其配体结合有望成为治疗 AD 的一个重要途径。

## 参 考 文 献

- [1] Brett J, Schmidt AM, Yan SD, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol*, 1993, 143: 1699-1712.
- [2] Srikanth V, Maczurek A, Phan T, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, 32: 763-777.
- [3] Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med*, 2005, 83: 876-886.
- [4] Hudson BI, Carter AM, Harja E, et al. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants.

FASEB J, 2008, 22: 1572-1580.

- [5] Bierhaus A, Nawroth PP. Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE ( RAGE ) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. *Diabetologia*, 2009, 52 ( 11 ): 2251-2263.
- [6] Ahmed N, Ahmed U, Thornalley PJ, et al. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. *J Neurochem*, 2005, 92 ( 2 ): 255-263.
- [7] Heizmann CW, Ackermann GE, Galichet A. Pathologies involving the S100 proteins and RAGE in Calcium Signalling and Disease. *Subcell Biochem*, 2007, 45: 93-138.
- [8] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Ann Rev Immunol*, 2010, 28: 367-388.
- [9] Jing Z, Jin SZ, Zhou Z, et al. Inhibitory effects of ethyl pyruvate administration on human gastric cancer growth via regulation of the HMGB1-RAGE and Akt pathways in vitro and in vivo. *Oncol Reports*, 2012, 27: 1511-1519.
- [10] Elangovan I, Thirugnanam S, Chen A, et al. Targeting receptor for advanced glycation end products ( RAGE ) expression induces apoptosis and inhibits prostate tumor growth. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417: 1133-1138.
- [11] Gao TL, Yuan XT, Yang D, et al. Expression of HMGB1 and RAGE in rat and human brains after traumatic brain injury. *J Trauma*, 2012, 72 ( 3 ): 643-649.
- [12] 杨智勇,王春友,熊炯,等.重症急性胰腺炎大鼠血清高迁移率族蛋白 1 水平的时相变化及意义. *华中科技大学学报*, 2004, 33 ( 4 ): 466.
- [13] Deane R, Bell RD, Sagare A, et al. Clearance of amyloid- $\beta$  peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS Neurological Dis-Drug Targets*, 2009, 8 ( 1 ): 16-30.
- [14] Baiguera S, Fioravanzo L, Grandi C, et al. Involvement of the receptor for advanced glycation-end products ( RAGE ) in  $\beta$ -amyloid-induced toxic effects in rat cerebrovascular endothelial cells cultured in vitro. *Int J Mol Med*, 2009, 24: 9-15.
- [15] Li M, Shang DS, Zhao WD, et al. Amyloid Interaction with Receptor for Advanced Glycation End Up-Regulates Brain Endothelial CCR5 Expression and Promotes T Cells Crossing the Blood-Brain Barrier. *J Immunol*, 2009, 182: 5778-5788.
- [16] Onyango, Tuttle, Bennett. Altered intracellular signaling and reduced viability of Alzheimer's disease neuronal hybrids is reproduced by beta amyloid peptide acting through receptor for advanced glycation end products ( RAGE ). *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29: 333-343.
- [17] Deane R, Singh I, Sagare AP, et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid  $\beta$ -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1377-1392.
- [18] Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci*, 2005, 28 ( 4 ): 202-208.
- [19] Dickson DW, Sinicropi S, Yen SH, et al. Glycation and microglial reaction in lesions of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1996, 17 ( 5 ): 733-743.
- [20] 郭宏伟,张武昌,杨金凤,等.晚期糖基化终末产物在阿尔茨海默病患者中的变化及影响因素的分析. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29 ( 9 ): 808-811.
- [21] Guglielmotto M, Aragno M, Tonogno E, et al. AGEs/RAGE complex upregulates BACE1 via NF-kappa B pathway activation. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 ( 1 ): 196.
- [22] 王美霞,刘雪萍,徐松,等.糖基化终产物对小胶质细胞分泌 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的影响. *山东大学学报(医学版)*, 2011, 49 ( 2 ): 34-38.
- [23] Bianchi R, Kastrisianak E, Gianmbanco I, et al. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent up-regulation of chemokine expression and release. *J Biol Chem*, 2011, 286 ( 9 ): 7214-26.
- [24] Shepherd CE, Goyette J, Utter V, et al. Inflammatory S100A9 and S100A12 proteins in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2006, 27 ( 11 ): 1554-1563.
- [25] Chaves L, Camozzato AL, Ferreira ED, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflamm*, 2010, 7: 6.
- [26] Craft JM, Watterson DM, Marks A, et al. Enhanced susceptibility of S-100B transgenic mice to neuroinflammation and neuronal dysfunction induced by intracerebroventricular infusion of human-amyloid. *Glia*, 2005, 51 ( 3 ): 209-216.
- [27] Ponath G, Schettler C, Kaestner F, et al. Autocrine S100B effects on astrocytes are mediated via RAGE. *J Neuroimmunol*, 2007, 184 ( 1 ): 214-222.
- [28] Mazarati A, Maroso M, Iori V, et al. High-mobility group box-1 impairs memory in mice through both toll-like receptor 4 and Receptor for Advanced Glycation End Products. *Exp Neurol*, 2011, 232: 143-148.
- [29] Takata K, Kitamura Y, Kakimura JI, et al. "Role of high mobility group protein-1 ( HMGI ) in amyloid- $\beta$  homeostasis". *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301 ( 3 ): 699-703.
- [30] Takata K, Takada T, Ito A, et al. "Microglial Amyloid- $\beta$ 1-40 Phagocytosis Dysfunction Is Caused by High-Mobility Group Box Protein-1: Implications for the Pathological Progression of Alzheimer's Disease". *Int J Alzheimer's Dis*,

2012, Article ID 685739, 11.

- [31] Berbaum K, Shanmugam K, Stuchbury G, et al. Induction of novel cytokines and chemokines by advanced glycation end-products determined with a cytometric bead array. *Cytokine*, 2008, 41: 198-203.
- [32] Blatnik M, Frizzell N, Thorpe SR, et al. Inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by fumarate in diabetes: formation of S-(2-succinyl) cysteine, a novel chemical modification of protein and possible biomarker of mitochondrial stress. *Diabetes*, 2008, 57: 41-49.
- [33] Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circ Res*, 2010, 106(5): 842-853.
- [34] Steele M, Stuchbury G, Munch G. The molecular basis of

the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp Gerontol*, 2006, 42: 28-36.

- [35] Anzai Y, Hayashi M, Fueki N, et al. Protracted juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis an autopsy report and immunohistochemical analysis. *Brain Dev*, 2006, 28: 462-465.
- [36] Emanuele E, D'Angelo A, Tomaino C, et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*, 2005, 62: 1734-1736.
- [37] Perrone L, Sbati L, Nawroth PP, et al. The Complexity of Sporadic Alzheimer's Disease Pathogenesis: The Role of RAGE as Therapeutic Target to Promote Neuroprotection by Inhibiting Neurovascular Dysfunction. *Hindawi Pub Corp Int J Alzheimer's Dis*, 2012, Article ID 734956, 13.

## 糖尿病与认知功能损害

范元腾<sup>1</sup> 综述 章军建<sup>2</sup> 审校

1. 武汉大学第二临床学院,湖北省武汉市 430051

2. 武汉大学中南医院,湖北省武汉市 430030

**摘要:**糖尿病是痴呆及认知障碍的重要危险因素,其作用机制仍在探索阶段。无论急性还是慢性高血糖均能对认知功能产生影响,而低血糖事件也将损害认知功能;糖尿病可以通过多种途径引起脑部大血管和微血管病变损害认知功能;外周及神经细胞共同影响神经炎症影响认知功能;此外3个共同属于2型及阿尔兹海默病的易感基因PPARG, APOE和SORCSI被发现,并有望成为治疗认知功能障碍及糖尿病的共同靶点。

**关键词:**糖尿病;痴呆;认知障碍

越来越多研究表明,糖尿病(diabetes mellitus, DM),特别是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)将显著增加痴呆的发病风险<sup>[1]</sup>。一般认为DM患者因大血管和微血管病变而增加血管性痴呆(vascular dementia, VD)的发病风险,但前瞻性研究表明T2DM患者会在更大程度上增加阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病风险。研究显示DM患者的痴呆风险是非DM患者的1.5~2.5倍,其中VD的风险比是2.0:3.4,AD的风险比是1.3:2.1<sup>[1]</sup>。DM的发病年龄、持续时间及疾病严重程度都与认知功能相关。

DM对痴呆影响的机制还不清楚,但是认为该

机制与多因素有关,本篇综述将多角度地解读DM和痴呆及认知损害之间的关系。

### 1 血糖

高血糖是DM的基础症状,也是诊断DM最重要的标准。研究认为无论急性还是慢性高血糖均能损害认知功能,在DM的治疗过程中,低血糖的发生也将影响认知功能。

#### 1.1 急性高血糖

T2DM患者的急性高血糖将会显著的降低大脑的信息处理速率,损害工作记忆和注意力,让人产生不适感甚至易怒<sup>[2]</sup>。Outi等<sup>[3]</sup>认为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者由高血糖状态

收稿日期:2012-11-05;修回日期:2013-01-20

作者简介:范元腾(1989-),男,在读博士研究生,主要从事痴呆与认知损害方面研究。

通讯作者:章军建(1963-),男,神经精神病学教研室主任,教授,主任医师,博士生导师,医学博士,主要从事痴呆与血管性认知功能损害。