

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¹ 综述 章军建² 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^[1]。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^[1]。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^[2]。Outi等^[3]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。

所致的认知功能损害与皮质的高糖状态及丘脑的低糖状态相关。尽管其认知损害的机制并不清楚,但是猜测其可能与血糖升高所致的脑局部血管灌注改变和神经元的渗透压变化以及胰岛素在血脑屏障的转运抑制相关。

1.2 慢性高血糖

糖尿病干预和并发症的流行病学研究、糖尿病控制和并发症试验均表明随着 HbA1c 的升高,T1/T2DM 患者的认知功能将递减,且与 T2DM 中的空腹血糖浓度无关^[4,5]。慢性高血糖的认知损害机制可能是糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)对神经元的直接损伤,也可能是微血管、大血管的动脉粥样硬化间接损伤神经元^[6]。

因为慢性高血糖的不良影响,人们强调对血糖的长期控制以期更好的预后。控制糖尿病心血管风险研究将 10251 名 T2DM 患者分为强化治疗组(目标 HbA1c < 6%,结果平均值为 6.4%)和标准治疗组(目标 7% < HbA1c < 7.9%,结果平均值为 7.5%),随后因为强化治疗组中死亡率高而被中止,实验数据也无法证明强化疗法能有效降低心血管疾病的风险^[7]。尽管如此,Fan 等^[8]还是提出在血压正常的 DM 人群中,强化治疗组的血管事件的发生率降低且不会升高死亡率。Launer 等^[9]将 2977 名 T2DM 患者纳入研究,发现强化治疗组和标准治疗组在 40 个月的实验中未表现出认知功能的差异,但是比较部分病人的 MRI,发现强化治疗组的大脑萎缩速度有所降低。

强化血糖控制以减缓认知损害的治疗方案似乎已经难以达成,但根据 HbA1c 在 7.5% ~ 11% 范围内,随其浓度升高而认知功能递减的现象,一个能有效的减缓 DM 患者认知功能减退的血糖控制值似乎被找到了,但是单纯控制血糖不能完全阻止认知功能减退加速,只有联合其他相对独立于控制血糖的干预方案才能更好的减缓 DM 患者认知功能的减退。对血糖的干预主要是通过降糖药物完成的,而降糖药物对认知功能的影响,主要是通过改善血糖达到的,但是否存在其他机制仍需深入研究,同时降糖药物对认知功能的影响还需要系统评价。

1.3 低血糖

DM 患者伴有严重低血糖时会损害认知功能,有 40% ~ 56% 的 T1DM 患者出现过低血糖事件,而在 T2DM 患者中低血糖的发生率在 7% 以上^[10]。

研究发现儿童时期发生过严重低血糖与未发生的 T1DM 患者相比,儿童时期及成年后均表现出一定的认知损害^[11]。T1DM 伴随严重低血糖儿童患者的认知功能的 Meta 分析也支持以上观点^[12]。虽然低血糖事件常发生在 T1DM 患者中,但是在 T2DM 患者中发生低血糖事件也会增加认知损害的风险。研究发现 T2DM 患者的痴呆发病率为 10.93%,而痴呆患者中低血糖事件发生率为 13.72%,且随低血糖发作次数的增加痴呆风险也随之增加。

大脑对低血糖事件极为敏感,低血糖会导致部分海马和皮质神经元坏死从而影响认知功能。Bolo 等^[14]发现,在低血糖状态下,T1DM 患者与工作记忆相关的激活区域仅为正常人的 56%,同时默认模式网络的去活化也仅为正常组的 59%。Fremantl^[15]研究发现痴呆可以使低血糖的发生风险增加 3 倍,但是对于老年 DM 患者,低血糖事件并不影响认知。糖尿病控制和并发症试验中 T1DM 患者的低血糖发生率为 40%,但是低血糖的发生与认知损害无关^[4]。因此关于低血糖是否影响认知功能,尚未达成统一意见,还需要更多证据阐明不同情况下低血糖和认知功能的关系。

2 血管性因素

DM 是脑血管疾病的主要危险因素之一,它可以通过增加多元醇、己糖胺通路、细胞内 AGE 前体的产生以及激活 PKC 通路等多种途径引起脑部大血管和微血管疾病^[16]。

2.1 微血管疾病

DM 合并微血管病变的患者表现出更严重的认知功能损害。DM 与内皮细胞和毛细血管基底膜等微血管重要组件的病理改变有关。高血糖能影响血管的内稳态,包括升高血管渗透性,促进血管的病理性生成,降低 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,激活 PKC 引起内皮细胞的过度凋亡。此外,高血糖还能导致 ROS 的过度产生,从而损伤 DNA、蛋白质和脂类,引起 BBB 内皮细胞的病理学改变及激活小胶质细胞^[17]。这种由 PKC 和 ROS 介导的急性炎症反应所导致的 BBB 病理学改变已被证实能导致神经元的退行性病变。

高血糖可以促进内皮细胞 AGEs 的合成,AGEs 激活其受体 RAGE 并促进其表达,激活下游信号通路,如 p21 ras 通路、p44/p42 MAPK 通路、p38/MAPK 通路、SAPK/JNK 通路和 NF-κB 通路,同时 RAGE 也是 Aβ 的受体,这些通路的激活导致内皮

细胞和神经细胞的退行性病理改变。

2.2 大血管疾病

DM 和高胰岛素血症对脑部的大血管病变存在影响,其中包括动脉粥样斑块的形成,内膜溃疡的形成,动脉中膜的增厚和钙化^[17]。除 VD 之外,脑动脉粥样硬化还与神经斑块的形成有关。尽管大血管病变和低灌注对 AD 的直接影响仍然存在争议,慢性脑低灌注却被认为可能是 AD 的一个病因。DM 和各种血管危险因素之间存在相互促进的关系影响认知功能。

2.3 高血压

DM 和高血压存在相互促进的关系,高血压患者的 DM 风险是一般人群的 2.5 倍,同时 DM 患者的高血压风险是一般人群的 1.5 ~ 3 倍^[18]。高血压被公认是 VD 的重要危险因素,高血压也可以通过增加轻度认知障碍发病率而成为 AD 重要的危险因素。研究指出血压与 AD 的发生存在一个 U 形效应,高血压可能通过导致动脉硬化,增加老年人 AD 和痴呆风险(相对危险度是 1.4, 1.3);而低血压被认为主要通过导致低灌注量,增加 AD 和痴呆风险(相对危险度是 1.7, 1.4)^[20]。Linda 等^[20]研究表明 T2DM 合并高血压会加剧认知功能的减退,其作用远远超过单一因素的影响。实验发现高收缩压与大脑质量减少,皮质和海马脑年斑增加相关,而高舒张压与老年时海马神经纤维缠结数量增多相关,且都与海马萎缩相关。McGuinness 等^[19]发现抗高血压治疗能减少 11% 的痴呆风险。而 Peter 等^[19]认为能显著性减少 13% 的痴呆风险。因此控制 DM 患者的血压是减缓认知功能减退的必要手段,但是考虑到血压的 U 形效应,尚需寻找到适合于 DM 患者的血压控制值以达到减缓认知障碍进程的目的。

2.4 血脂异常

DM 患者中有 40% ~ 50% 合并脂代谢异常。尽管大部分证据表明高水平甘油三酯、LDL-C、总胆固醇和低水平 HDL-C 都会增加痴呆的风险;也有证据表明 APOE ϵ 4 表型与甘油三酯水平相互作用影响认知功能,但仍然存在争议。现在认为脂质代谢紊乱影响细胞膜中 A β 分泌酶的清除过程,从而促进 AD 病理发展;也可能因脑大、微血管病变增加痴呆风险;而且脂质还能促进神经递质的分泌增加,促进炎症作用并增加兴奋毒素,使神经元过度凋亡影响认知功能^[21]。目前他汀类药物对认知

功能影响尚无定论,有一些研究认为长期服用他汀类药物可以降低 AD 的发病率 38% ~ 43%^[22],而 2009 年 Cochrane^[23]综述中认为对于有心血管病风险人群而言,晚期服用他汀类药物对于痴呆的进展并无影响。研究表明降低心血管危险因素的标准治疗对卒中无效时,对认知功能的保护作用也消失了,但不能否认早期干预和长期治疗对于认知功能保护的作用。

3 易感基因

T1DM 是一种典型的遗传疾病,其二级亲属危险度是一般人群的 15 倍。T2DM 患者的二级亲属患病风险是一般人群的 3 倍,大部分易感基因参与了 β 细胞功能活动,少数基因如 FTO 和 APOE 与肥胖相关。对早发型家族 AD 研究发现了 3 个易感基因:APP、PSEN1 和 PSEN2;对迟发型 AD 的研究,则发现了易感基因 APOE、APOC1 和 APOC3。最近的研究把易感基因扩展到 A β 、脂类相关、分子伴侣和慢性炎症等方面,很多仅能微弱增加 AD 风险的基因也被发现^[24]。而 VD 的基因研究因为缺乏在大样本人群中可量化的可靠、有效的标准,至今没有进展。

在比较了 T1/T2DM 与 AD 的易感基因后,有 3 个共同属于 T2DM 及 AD 的易感基因,分别是 PPARG、APOE 和 SORCSI。PPARG 是一个关键的转录因子,参与 A β 的体内平衡、炎症和能量代谢。PPARG 的 Pro12Ala 突变一直认为可以降低 T2DM 的发病率,研究表明携带有 Pro12Ala 突变的 DM 患者的认知功能障碍风险是非携带者的 2.5 倍^[25]。DM 患者同时携带 APOE ϵ 4 将加快神经斑块的聚集,增加大血管和微血管病变的发生影响认知功能。SORCSI 是一种具有 VPS10 结构域的蛋白,而 VSP10 蛋白结构域参与胞内的整理和运输活动,SORCSI 的失活能导致血糖失衡,增加 A β 在脑中的积聚。共同易感基因的发现,不仅为 DM 导致认知障碍增加了理论依据,也提供了一种治疗认知障碍的新思路,即通过治疗 DM 的方法来改善认知功能。

4 炎症

T2DM 患者的外周循环中各种炎症相关蛋白表达上升,包括急性期蛋白、唾液酸、细胞因子及趋化因子。T1DM 由三个炎症阶段组成,胰岛 β 细胞、巨噬细胞、T 细胞和树突状细胞分泌的细胞因子能影响 β 细胞的抗原表达从而诱导细胞凋亡。

对 AD 患者研究发现组织相容性蛋白、炎症因子及补体蛋白与 $A\beta$ 的形成相关, $A\beta$ 可以激活小胶质细胞损伤轴突和突触诱导神经元死亡。目前已经发现了大量轻度认知障碍和 AD 标志性血清因子 IL-6、IL-12、IL-16、IL-18、TGF- β 1、CRP、ICAM-1 及纤维蛋白原^[26], 而纵向研究表明 DM 合并认知障碍/痴呆患者的血清中 IL-6、CRP 和 IL-1 β 含量显著性提高, 尸检结果^[27]发现 DM 合并痴呆的患者与无 DM 痴呆患者相比, 前者皮质的 IL-6 显著高于后者, 说明 DM 合发痴呆的患者具有更强的神经炎症反应, DM 通过增加神经炎症损害认知功能。流行病学研究表明长时间服用非甾体抗炎药可以有效降低 60% ~ 80% 的 AD 发病风险, 其机制可能是通过抑制 β 和 γ 分泌酶的作用或增加对 $A\beta$ 的清除, 从而减少 $A\beta$ 斑块完成的。考虑到外周细胞因子透过血脑屏障的转运能力和 AD 患者的神经炎症改变有关, 炎症因子 (IL-6、TGF- β 、TNF) 可能通过外周循环和神经细胞共同影响神经炎症参与对认知功能损害。

5 结语

本文阐述的 DM 与认知损害或痴呆的关系是基于 T2DM 的机制展开的, 而与 T2DM 相关的高胰岛素血症、抑郁、血流动力学, 丘脑 - 垂体 - 肾上腺和糖皮质激素也参与认知功能损害, 但需要更多研究证据支持故而并未在文中展开进行论述, 此外各机制的综合作用也需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Bessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5: 64-74.
- [2] Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2335-2340.
- [3] Heikkilä O, Lundbom N, Timonen M, et al. Evidence for abnormal glucose uptake or metabolism in thalamus during acute hyperglycaemia in type 1 diabetes—a 1H MRS study. *Metab Brain Dis*, 2010, 25(2): 227-234.
- [4] Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1842-1852.
- [5] Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009, 32: 221-226.
- [6] Yan SD, Chen X, Fu J, et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature*, 1996, 382: 685-691.
- [7] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 818-828.
- [8] Fan Y, Zhang AM, Xiao YB. Intensive glucose lowering and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011, 364: 2263-2264.
- [9] Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 969-977.
- [10] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986.
- [11] Asvold BO, Sand T, Hestad K, et al. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care*, 2010, 33(9): 1945-1947.
- [12] Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, et al. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis *J Child Neurol*, 2011, 26(11): 1383-1391.
- [13] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009, 301(15): 1565-1572.
- [14] Bolo NR, Musen G, Jacobson AM, et al. Brain activation during working memory is altered in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Diabetes*, 2011, 60(12): 3256-3264.
- [15] Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1808-1815.
- [16] Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol*, 45: 1-16.
- [17] Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 2008, 29(4): 494-511.
- [18] Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*, 2000, 342(13): 905-912.

- [19] Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 2006, 28(6): 605-611.
- [20] Hassing LB, Hofer SM Nilsson SE, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing*, 2004, 33(4): 355-361.
- [21] Reitz C. Dyslipidemia and Dementia: Current Epidemiology, Genetic Evidence, and Mechanisms Behind the Associations. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(Suppl 2): S127-S145.
- [22] McGuinness B, O'Hare J, Craig D, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (8): CD007514.
- [23] McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Sys Rev*, Issue 2.
- [24] Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2008, 65(3): 329-334.
- [25] West NA, Haan MN, Morgenstern H. The PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism and risk of cognitive impairment in a longitudinal study. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(5): 741-746.
- [26] 葛夏. 2型糖尿病与老年痴呆患者认知损害的相关生物学标记物研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(3): 274-278.
- [27] Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol*, 2009, 66(3): 315-322.

帕金森病大脑微结构的弥散张量成像研究进展

李二凤 综述 刘卫国 审校

南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏省南京市 210029

摘要: 帕金森病(PD)大脑微结构的病变较为广泛,除基底神经节区等与运动症状相关的脑结构受累外,其它与非运动症状相关的脑结构如嗅觉系统、脑桥延髓连接处、皮质运动区等也存在损害。弥散张量成像(DTI)技术可探测大脑微结构的变化,可用于PD病人的早期诊断、鉴别诊断及严重程度分析,有助于监测疾病进展、预测预后以及评估疗效。现就近6年DTI应用于PD运动和非运动症状的研究现状进行综述。

关键词: 帕金森病;弥散张量成像;非运动症状;运动症状

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种逐渐进展的神经退行性疾病,以运动症状(运动迟缓、肌强直、静止性震颤、姿势步态不稳)和非运动症状(神经精神症状、自主神经功能紊乱)为临床表现。PD的神经病理学特征包括黑质和腹侧被盖区域多巴胺能神经元的受损及缺失^[1],神经细胞内胞质包涵体——路易小体沉积^[2],除多巴胺能系统外,5-羟色胺能、去甲肾上腺能和胆碱能通路也受累^[3]。PD的神经影像研究已有报道,如利用MRI、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振功能成像(fMRI)、磁共振波谱成像(MRS)、PET及SPECT等技术进行的脑结构、功能及代谢

的研究。DTI作为无创的成像检查方法,越来越多的被应用于测量组织微结构的完整性和神经纤维束的变化。平均弥散系数(mean diffusivity, MD或average diffusion coefficient, ADC)和部分各向异性(fractional anisotropy, FA)是DTI的两个定量指标。

1 PD基于全脑分析的DTI研究发现

Zhan等^[4]对12名PD患者和20名正常对照者行DTI全脑分析研究发现,与PD相关的中央前回、中央后回、黑质、壳核、纹状体后部、运动皮质、额叶和辅助运动区的FA值降低(见表1);PD亚型(震颤为主型和运动不能肌僵直为主型),其壳核

收稿日期:2012-10-30;修回日期:2012-11-28

作者简介:李二凤(1985-),女,在读硕士研究生,主要从事帕金森病的影像学研究。

通讯作者:刘卫国(1969-),男,主任医师,教授,硕士生导师。E-mail:liuweiguol111@sina.com。