

## 帕金森病与糖尿病相关性研究进展

陈泽响 综述 陆磊 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

**摘要:** 帕金森病是一种常见于中老年人的神经退行性疾病。糖尿病患者可因高血糖及胰岛素抵抗导致多巴胺能神经元受损、多巴胺合成障碍从而引起帕金森病。本文综述了帕金森病与糖尿病具有相关性的依据以及糖尿病通过代谢、氧化应激、蛋白质糖基化、细胞因子等方面增加帕金森病发病风险的病理生理学机制,最后对该相关性进行了总结,并进一步提出了其在帕金森病治疗上的应用前景。

**关键词:** 帕金森病; 糖尿病; 多巴胺; 胰岛素抵抗

帕金森病(Parkinson's disease, PD) 又称震颤麻痹,主要是因位于中脑黑质致密部多巴胺能神经元的缺失,多巴胺的合成减少,抑制乙酰胆碱的功能降低,则乙酰胆碱功能相对亢进。两者的失衡则导致了震颤麻痹的出现。临床上主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直以及姿势平衡障碍。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR) 指胰岛素作用的靶器官如肝脏、肌肉和脂肪组织等对胰岛素作用的敏感性降低。胰岛素在维持正常大脑功能上具有重要作用以及 IR 可能引起神经变性疾病已被广泛认可。目前认为除了遗传<sup>[1]</sup>、环境、老龄化<sup>[2]</sup>、接触杀虫剂<sup>[3]</sup>、饮食<sup>[3]</sup> 等因素外,在 PD 患者中还发现细胞代谢紊乱的现象,提示存在着胰岛素及其信号传导通路障碍。研究表明糖尿病与 PD 之间存在着如氧化应激、代谢及胰岛素信号传导通路异常等多种共同的病理生理学机制。因此,PD 与糖尿病的相关性日益受到了人们的重视。

### 1 PD 与糖尿病存在相关性的依据

在一份大规模的调查研究中发现,患有糖尿病的人群相对于健康人群其患 PD 的风险可增加 36%。另外,在已接受抗糖尿病药物治疗的人群中,其患 PD 的风险也较健康人群增加 35%。表明糖尿病能显著增加患者发展为 PD 的风险<sup>[4]</sup>。来自流行病学的调查发现在 PD 发病之前即患有糖尿病其后可出现更加严重的 PD 症状以及对左旋多巴治疗效果的下降<sup>[5]</sup>。Cereda 等<sup>[6]</sup> 在通过对 9 份关于糖尿病和 PD 关系的前瞻性队列研究和病例对

照研究的荟萃分析后也发现糖尿病是引起 PD 发病的危险因素之一。在一份对台湾人群的调查中也发现患有 2 型糖尿病的患者其发生 PD 的风险可提高一倍<sup>[7]</sup>。有研究表明伴有糖尿病的 PD 患者相比于无糖尿病的 PD 患者可表现出更为严重的帕金森样体征,特别是在姿势平衡及步态方面<sup>[8]</sup>。胰岛素可作为脑内生长因子并能减少氧化应激带来的损害。IR 被认为是导致脑内胰岛素转运降低的原因之一<sup>[9,10]</sup>。胰岛素受体密集的表达式主要的黑质体上并且胰岛素能增加黑质体上多巴胺转运体 mRNA 的表达并以此来调节脑内多巴胺浓度<sup>[9,10]</sup>。IR 和 PD 都可能与年龄的进展有关,Sun 等<sup>[11]</sup> 通过对年龄与性别分层的队列研究中发现糖尿病在不同的年龄、性别中均能提高 PD 的发病风险并且在女性以及年轻患者中表现得尤为明显。此外,在伴有痴呆的 PD 患者中出现 IR 的现象明显高于不伴痴呆的 PD 患者<sup>[12]</sup>。动物及体外研究表明胰岛素在调节脑内多巴胺能神经元活动中起到一定的作用,胰岛素分泌的失调以及活性的改变与 PD 的病理生理学改变和临床症状密切相关。由于中枢神经系统中存在着胰岛素及其受体,因此糖尿病患者外周胰岛素水平的升高可增加脑内及脑脊液的胰岛素浓度,而长期的高胰岛素血症可使胰岛素受体表达下调以减少进入脑内胰岛素的量。在 PD 的早期即可观察到体内糖代谢异常,其中磷酸戊糖途径调节异常可引起线粒体氧化损伤,而  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein) 在由此途

基金项目:上海市卫生局(2010095)

收稿日期:2014-10-23;修回日期:2014-12-08

作者简介:陈泽响(1991-),男,在读硕士研究生,主要从事帕金森病、痴呆等神经系统变性疾病研究。

通讯作者:陆磊(1970-),男,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要从事帕金森病、痴呆等神经系统变性疾病,糖尿病等研究。E-mail: lulei@hotmail.com。

径所产生的糖代谢变化中也起着重要的作用<sup>[13]</sup>。有研究证实  $\alpha$ -synuclein 可通过 Gab1 / PI3 K / Akt 传导通路来增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取及利用, 并由此揭示了  $\alpha$ -synuclein 在改善组织糖代谢中的作用<sup>[14]</sup>。而病理性  $\alpha$ -synuclein 的聚集在 PD 的发病及病程进展中起着重要作用<sup>[15, 16]</sup>。虽然有部分报道提出 PD 与糖尿病、BMI 等无明显相关性<sup>[17]</sup>, 但目前越来越多的证据表明糖尿病可增加 PD 的发病风险。

## 2 糖尿病提高 PD 发病风险机制的研究

高血糖及 IR 为糖尿病的两个基本特点, 可引起与 PD 相关神经组织的病理损害, 进一步了解其损害机制有助于增加对 PD 与糖尿病相关性的认识。

### 2.1 高血糖与 PD 发病风险

糖尿病患者多数伴有持续的血糖升高, 长期的高血糖可使内皮细胞出现功能障碍<sup>[18]</sup>, 胰岛素浓度的异常及 IR 也可引起脑内多巴胺浓度的改变从而导致神经变性<sup>[10]</sup>。目前对于高血糖如何引起神经系统的损伤尚未完全明了, 一般认为由多种因素引起, 主要通过以下几种途径: ①氧化应激: 高血糖能使自由基的产生增加同时使自由基清除障碍导致细胞能量代谢及信号传导异常而引起细胞损伤。②蛋白质糖基化: 高血糖使蛋白质发生糖基化, 而其产生的糖基化产物在血管壁沉积可引起血管通透性和血管壁异常, 导致血管舒张功能障碍, 从而造成神经细胞缺血缺氧, 出现糖尿病性神经病变。此外, 神经髓鞘蛋白和微管蛋白糖基化的明显增强还可影响神经分泌及轴索传导相关的微管系统的结构和功能, 影响一些基质蛋白对周围神经纤维的营养作用, 最终导致神经细胞结构和功能的改变。③多元醇、肌醇的代谢异常: 高血糖可引起多元醇通路活性的增强, 从而使大量的葡萄糖生成较多的山梨醇和果糖, 山梨醇和果糖在神经组织内的堆积不仅可引起神经纤维水肿、变性、坏死,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性降低, 而且还可引起神经髓鞘及轴索变性<sup>[19]</sup>。④血管内皮源性舒张因子 (EDRF) 的改变: 长期的高血糖可导致代谢障碍, 引起内皮细胞功能紊乱, 从而使内皮源性的一氧化氮 (NO) 产生减少或使血管对 NO 的反应性发生改变。目前认为生理浓度的 NO 有神经保护作用, 而过高浓度的 NO 具有神经毒性作用<sup>[20]</sup>。有研究表明 PD 组血清 NO 水平高于健康对照组, 而血清 IGF-1 浓度低

于健康对照组<sup>[21]</sup>, 提示在患有糖尿病时, 机体内 NO 及 IGF-1 的调节异常可加剧神经细胞传导障碍, 并可与神经毒性递质共同作用从而损伤神经细胞。

### 2.2 IR 与 PD 发病风险

目前认为 IR 的发展与多巴胺神经元变性均通过氧化应激机制, 氧化应激可能是这些病理变化之间的联系。胰岛素传导通路中的蛋白如胰岛素受体底物 2 (IRS-2) 和葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 均表达于基底节中。动物模型的研究发现<sup>[22]</sup>, 高脂喂养而产生 IR 的小鼠对于因注射 6-羟基多巴胺所引起的黑质纹状体中多巴胺耗竭的症状表现得更为明显。研究结果证实高脂饮食以及随后引起的 IR 更容易加重由毒性物质所引起的多巴胺耗竭。因此, 即使脑内产生少量的内生性 6-羟基多巴胺, 具有 IR 的个体将有更大的风险出现多巴胺能神经元受损, 从而增加 PD 的发病风险。在对 2 型糖尿病小鼠模型的观察<sup>[23]</sup>中发现由胰岛素信号传导通路受损所致的 IR 不仅出现于外周组织中, 也可存在于中脑内, 同时也可发现内质网氧化应激以及炎症介质 NLRP3 激活等与 IR 相关的现象同样存在于中脑里。研究结果证实, 相比于对照组, 2 型糖尿病小鼠的中脑更易出现  $\alpha$ -synuclein 的聚集、更严重的内质网氧化应激反应以及小胶质细胞介导的神经炎症反应, 而这种种损伤将使多巴胺能神经元更易受到 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 的神经毒性作用, 这表明 IR 所致的代谢性炎症在 PD 进程中可加重多巴胺神经元变性。在 2 型糖尿病患者中可观察到血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平下降并与 IR 的严重程度密切相关<sup>[24]</sup>。蛋白酶体介导的蛋白清除在退行性疾病 (如 PD) 的发病机制中可起到一定的作用, 而 IGF-1 可通过 PI3 / AKT 途径提高细胞的生存率, 在由蛋白酶体抑制剂所引起细胞毒性的 SH-SY5Y 细胞中起到神经保护作用<sup>[25]</sup>。在 PD 患者脑脊液中可检测到 IGF-1 以及胰岛素样生长因子受体结合蛋白 (IGFBP) 含量的升高提示 IGF-1 可能与神经变性有关且 IGF-1 在 PD 中可能起到保护作用<sup>[26]</sup>。在糖尿病患者中可因 IR 出现 IGF-1 表达异常从而使其对多巴胺能神经元的保护作用减弱。Morris 等<sup>[27]</sup>发现在给予小鼠 12 周的高脂饮食后, 观察组相对于对照组出现 IR, 通过体内电化学分析发现高脂饮食组中多巴胺释放的减少以及多巴胺的清

除率下降,同时 MRI 检查发现黑质致密部铁沉积,这些提示纹状体多巴胺能神经元的损伤以及黑质致密部铁离子稳态的破坏。该研究表明高脂饮食所导致的 IR 与黑质纹状体多巴胺神经元的损害密切相关并在黑质致密部铁的沉积过程中起到了一定的作用。此外,生化研究还表明 PD 与 2 型糖尿病在丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶通路以及神经生长因子受体、表皮生长因子受体、胰岛素受体等信号传导通路之间存在着共同的分子网络<sup>[28]</sup>。

### 3 PD 治疗的新方向

当前,临床上治疗 PD 大多采用多巴胺替代疗法,但该疗法仅能缓解症状,尚不能延缓疾病的发展,长期应用还可引起严重的运动并发症。张田等<sup>[29]</sup>发现糖尿病治疗药物罗格列酮可通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和白介素-6受体(IL-6R)的表达,减轻多巴胺能神经元的变性丢失现象,从而发挥一定的神经保护作用。在 2 型糖尿病治疗过程中磺脲类作为初始治疗药物时联合二甲双胍也可降低 PD 的发病风险<sup>[7]</sup>。由于目前越来越多的研究证实糖尿病与 PD 的发病密切相关,因此,通过调节糖代谢和胰岛素传导通路可能成为将来治疗 PD 的重要手段之一。此外,近年来关于 PD 的免疫相关治疗开始引起了人们的重视,Maslich 等<sup>[30]</sup>用重组人类  $\alpha$ -synuclein(h $\alpha$ -syn)免疫 h $\alpha$ -syn 转基因小鼠,在该小鼠中产生的高亲和力抗体可通过溶酶体途径减少突触及神经细胞胞体中 h $\alpha$ -syn 的聚集从而减轻神经变性。Benner 等<sup>[31]</sup>的研究表明共聚物-1(copolymer-1; Copaxone)可通过 T 淋巴细胞依赖性的免疫保护作用来减轻 MPTP 对多巴胺能神经元的毒性作用。另外,因核酸疫苗具有成本低、制作方便等优点,近些年来对该方面的研究也逐渐兴起。目前尽管在 PD 的免疫治疗方面取得了较大的进展,但在疫苗的安全性及疗效等方面仍有待进一步研究。

综上,糖尿病所具有的 IR 及高血糖可通过影响 IGF-1 等相关因子表达、增加细胞内氧化应激、促进蛋白质糖基化等多种作用机制加重多巴胺能神经元的损伤从而增加 PD 的发病风险并加快其病程进展,两者间有着极为密切的联系。但目前临床上尚缺乏针对糖尿病与 PD 相关性研究,抗糖尿病药物及糖尿病控制情况与 PD 发病风险或疾病进展相关性的大规模、高质量临床研究。进一步开展相关的临床实验及机制研究可为临床上预防和

治疗 PD 提供新的方向。

### 参 考 文 献

- [1] Fan HC, Chen SJ, Harn HJ, et al. Parkinson's disease: from genetic to treatments. *Cell Transplant*, 2013, 22(4): 639-652.
- [2] Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*, 2010, 39(2): 156-161.
- [3] Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, et al. Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(1): 82-87.
- [4] Schemmhammer E, Hansen J, Ruqbjerg K, et al. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1102-1108.
- [5] Cereda E, Barichella M, Cassani E, et al. Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first: A case-control study. *Neurology*, 2012, 78(19): 1507-1511.
- [6] Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and Risk of Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2011, 34(12): 2614-2623.
- [7] Wahlqvist ML, Lee MS, Hsu CC, et al. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with Type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(6): 753-758.
- [8] Kotagal V, Albin RL, Koeppe RA, et al. Diabetes is associated with postural instability and gait difficulty in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(5): 522-526.
- [9] Santiaqo JA, Potashkin JA. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends Mol Med*, 2013, 19(3): 176-186.
- [10] Cardoso S, Correia S, Santos RX, et al. Insulin is a two-edged knife on the brain. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18(3): 483-507.
- [11] Sun Y, Chang YH, Chen HF, et al. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications. *Diabetes Care*, 2012, 35(5): 1047-1049.
- [12] Bosco D, Plastino M, Cristiano D, et al. Dementia is associated with Insulin resistance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2012, 315(1-2): 39-43.
- [13] Dunn L, Allen GF, Mamais A, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(5): 1111-1115.
- [14] Rodriguez-Araujo G, Nakaqami H, Hayashi H, et al. Alpha-synuclein elicits glucose uptake and utilization in adipocytes through the Gab1/PI3K/Akt transduction pathway. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(6): 1123-1133.
- [15] 曾克军,任惠.  $\alpha$ -synuclein 和帕金森病的关系研究进

- 展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(5): 468-471.
- [16] 赵鹏, 李洁, 张本恕.  $\alpha$ -synuclein 与多巴胺在帕金森病发病中的相互作用. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(1): 87-90.
- [17] Palacios N, Gao X, McCullough ML, et al. Obesity, diabetes and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, 26(12): 2253-2259.
- [18] Haratz S, Tanne D. Diabetes, hyperglycemia and the management of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(1): 81-88.
- [19] Singh VP, Bali A, Singh N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(1): 1-14.
- [20] Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, et al. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(10): 766-775.
- [21] 黄嵘, 王翀. 帕金森病患者血清一氧化氮、胰岛素样生长因子1及S-100B蛋白水平关系的研究. 疑难病杂志, 2014, 13(1): 40-41; 58.
- [22] Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA, et al. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(4): R1082-R1090.
- [23] Wang L, Zhai YQ, Xu LL, et al. Metabolic inflammation exacerbates dopaminergic neuronal degeneration in response to acute MPTP challenge in type 2 diabetes mice. *Exp Neurol*, 2014, 251: 22-29.
- [24] 李晗, 高宏凯, 张新国. 胰岛素样生长因子1与2型糖尿病胰岛素抵抗的关系研究进展. 医学综述, 2010, 16(6): 906-908.
- [25] Cheng B, Maffi SK, Martinez AA, et al. Insulin-like growth factor-I mediates neuroprotection in proteasome inhibition-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 47(3): 181-190.
- [26] Mashayekhi F, Mirzajani E, Naji M, et al. Expression of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins in the serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(5): 623-627.
- [27] Morris JK, Bomhoff GL, Gorres BK, et al. Insulin resistance impairs nigrostriatal dopamine function. *Exp Neurol*, 2011, 231(1): 171-180.
- [28] Santiago JA, Potashkin JA. Integrative network analysis unveils convergent molecular pathways in Parkinson's disease and diabetes. *PLOS ONE*, 2013, 8(12): 1-8.
- [29] 张田, 魏子峰, 秦丽娟, 等. 罗格列酮对帕金森病模型小鼠中脑黑质 iNOS 和 IL-6 表达的抑制作用及其意义. 吉林大学学报, 2012, 38(6): 1124-1128.
- [30] Masliah E, Rockenstein E, Adame A, et al. Effects of  $\alpha$ -synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron*, 2005, 46(6): 857-868.
- [31] Benner EJ, Mosley RL, Destache CJ, et al. Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(25): 9435-9440.