

- [40] Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke*, 2014, 5: 3436-3439.
- [41] Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*, 2014, 45: 2900-2905.
- [42] Viswanathan A, Chabriot H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*, 2006, 37: 550-555.
- [43] Wobith M, Mayer C, Belke M, et al. Predictors of New Cerebral Microbleeds in Patients with Antiplatelet Drug Therapy. *J Stroke Cerebrovasc*, 2016, 25: 1671-1677.
- [44] Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, et al. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2016, 47(3): 689-694.
- [45] 涂雪松. 脑微出血的临床意义. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(4): 359-362.

糖尿病脑病危险因素及发病机制研究进展

杜宇 综述 付剑亮 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:许多研究表明糖尿病会增加痴呆的患病风险,然而关于糖尿病与痴呆之间关联的确切机制目前尚不明确。糖尿病脑病发生的危险因素包括两部分,一是与糖尿病相关的因素,如高血糖、高胰岛素血症、低血糖等,二是糖尿病继发的心脑血管疾病。许多病理生理学机制可能在糖尿病相关痴呆的发生中起到一定作用,包括胰岛素抵抗与信号转导通路受损、炎症与线粒体功能障碍、氧化应激及自噬等。这里我们就糖尿病脑病相关的危险因素及一系列发病机制进行简要探讨。

关键词:糖尿病脑病;阿尔茨海默病;认知功能障碍;胰岛素抵抗;氧化应激

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.018

糖尿病是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。在过去的几十年里,随着生活方式的现代化以及饮食结构的转变,糖尿病的发病率和患病率呈现快速上升的趋势。最新统计显示,我国成人糖尿病患病率已达11.6%,而糖尿病前期的比例更高达50.1%^[1]。糖尿病作为一种系统性疾病可引起多种慢性并发症,如心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病及中枢神经系统并发症等。与糖尿病及代谢综合征相关的大血管病变,会导致脑梗死或脑出血,进而引起中枢神经系统损伤以及痴呆,而在无急性并发症或中风事件发生的糖尿病患者中,仍有部分患者出现不同程度的认知障碍甚至痴呆。“糖尿病脑病(diabetic encephalopathy, DE)”一词最早于1950年提出,描述了糖尿病的认知损害并发症^[2]。1965年,在16例死于血管性并发症的青少年糖尿病患者脑组织

中发现了一系列病理学改变,证实了“糖尿病脑病”这一定义^[3]。

1 糖尿病患者患痴呆风险增加的流行病学证据

许多病例对照研究或以人群为基础的队列研究都表明,糖尿病会增加痴呆的患病风险。Ninomiya等^[4]对18项相关研究进行了Meta分析,结果表明,糖尿病可以使痴呆患病风险增大至1.7倍,是血管性痴呆(vascular dementia, VaD)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的重要危险因素。另有Meta分析显示,糖尿病患者患痴呆的总风险增加了73%,患AD风险增加56%,而患VaD风险增加127%^[5]。此外,有研究表明,糖尿病的严重程度与进展情况也会影响痴呆的发生^[6]。

2 糖尿病脑病危险因素

糖尿病脑病发生的相关危险因素包括两部分,一是与糖尿病相关的一些因素:高血糖、高胰岛素

收稿日期:2016-04-07;修回日期:2016-08-11

作者简介:杜宇(1992-),女,硕士在读,主要从事脑血管病和痴呆的研究。

通讯作者:付剑亮(1970-),男,博士,主任医师,主要从事脑血管病和痴呆的研究。E-mail:fujianliang@163.com。

血症、低血糖的发生、糖化血红蛋白水平、血糖波动以及糖尿病的患病时间等,其中,低血糖的发生与认知障碍的关系尤为显著;二是糖尿病继发的心脑血管疾病。此外,其他因素如老龄化、低教育程度、其他伴发疾病(如抑郁)、遗传因素(如 APOE ε4 基因型)等也在糖尿病脑病的发病中起到重要作用。

2.1 血糖因素

2.1.1 高血糖 一项随访 5 年的随机对照试验显示,良好的血糖控制可以预防或减缓糖尿病脑病的发生^[7]。而一些纵向研究则证实,糖尿病控制不佳会引起更严重的认知障碍^[8]。高血糖会导致记忆力和注意力的下降。Cukierman-Yaffe 等^[9]分析了糖化血红蛋白含量与认知评分的关系,发现经过校正过年龄后,糖化血红蛋白水平的升高会导致数字-符号替换测验(digit-symbol substitution test, DSST)、简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)等认知评分明显降低。此外,升高的血糖可能连同脂肪酸一起,促进了活性氧及活性氮的产生,增加机体氧化应激。长时间的血糖升高与神经元凋亡有着直接的关联,有丝分裂阻滞缺陷蛋白 2B(mitotic arrest deficient 2B, MAD2B)可能在其中起到关键性作用^[10]。

2.1.2 低血糖 经常发生低血糖的糖尿病患者痴呆风险显著增加。严重的低血糖会导致局限性神经功能缺损和短暂脑缺血发作,引起神经元的死亡并加速痴呆的进展。功能神经影像学证实了 1 型糖尿病患者低血糖期间会发生脑功能损害^[11]。此外,近来有研究显示,急性低血糖发生时,血管内皮功能也会受到损害^[12]。

2.2 心脑血管疾病

糖尿病影响心血管系统,是缺血性卒中和脑小血管病的确定性危险因素。2 型糖尿病与许多心血管危险因素有关,包括肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢异常、高血压及促炎症状态等。这些危险因素共同作用,使卒中、脑小血管病及 VaD 发生风险大大增加。在糖尿病与认知障碍和痴呆的关联中,除神经退行性变的效应外,缺血性卒中可能也起到协同或附加的作用。

卒中和小血管疾病不断影响脑的供血,累积效应使脑组织的结构和功能发生改变,进而导致认知障碍的发生^[4]。糖尿病也会引起代谢和血液动力学障碍,引起大、小血管的损害,导致脑血流减少

和血管反应性下降。通过 DTI 可以无创性检测到高血糖相关的血管损害和脑组织微结构的损害^[13]。血管反应性和内皮功能损伤以及胰岛素抵抗,影响分子(如胆碱能物质)通过血脑屏障的转运,引起认知障碍。

3 糖尿病脑病相关发病机制

关于糖尿病与痴呆之间关联的确切机制目前尚不明确,糖尿病导致神经退行性变或通过血管因素作用于神经系统,亦或是两者共同作用引起痴呆,现在还存在争议。许多病理生理学机制可能在糖尿病相关痴呆的发生中起到一定作用,包括胰岛素抵抗与信号转导通路受损、炎症与线粒体功能障碍、氧化应激等。

3.1 胰岛素抵抗

越来越多的研究显示,糖尿病与 AD 有着共同的病理基础,因此 AD 也常被称为“3 型糖尿病”。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要特征,也是 AD 的危险因素。胰岛素是一种重要的神经营养因子。在胰岛素受体的介导下,胰岛素快速通过血脑屏障被运往中枢神经系统。研究发现,胰岛素可以调节神经递质的释放和突触可塑性,在学习和记忆过程中起到了重要的作用,而胰岛素信号转导障碍可能会严重影响突触功能。其中,胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRs)可能在胰岛素对突触可塑性的影响过程中扮演了重要的角色。

已知循环血液中胰岛素突然升高时,如餐后,中枢神经系统中的胰岛素水平也会相应升高。然而在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的患者中,长期慢性高胰岛素血症会导致血脑屏障胰岛素受体发生下调,进而使胰岛素转运入中枢神经系统的量减少,从而影响中枢神经系统的代谢。现已知,高胰岛素血症与 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)清除减低有关。在中枢神经系统中,胰岛素和 A β 的主要降解酶都是胰岛素降解酶(insulin degrading Enzyme, IDE);胰岛素浓度升高,会与 A β 竞争 IDE 的作用,导致 A β 的降解减少,发生沉积,进而出现 AD 病理改变^[14]。相反,研究者发现应用胰岛素增敏剂罗格列酮治疗,可以降低 A β 1-42 的水平同时减轻学习和记忆的损害,表明胰岛素增敏剂或许可以促进胰岛素信号转导,增加与 A β 竞争 IDE 作用的胰岛素浓度^[15]。此外,有研究表明脑胰岛素抵抗会降低 IDE 的活性,发现在 AD 患者的中枢神经系统中,IDE 的表达和活性都明显下降,可能引起

A β 的降解效率降低导致毒性 A β 的沉积^[16]。内质网和高尔基体是 A β 生成的主要场所,胰岛素也会通过增加 A β 从内质网和高尔基体到细胞膜的转运来增加细胞外 A β 的浓度^[17]。

3.2 信号转导通路受损

AMP 活化的蛋白激酶通路、葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT3) 通路以及胰岛素/IGF-1 信号转导通路等在糖尿病认知障碍的发病过程中起到了一定的作用。其中,IGF-1/PI-3K/AKT 的作用尤为重要。IGF-1 广泛表达于中枢神经系统,通过作用于它的受体 IGF-1R 发挥作用。IGF-1 与 IGF-1R 的结合主要激动两条信号通路——PI3K/AKT 和 MAPK 通路。研究发现在糖尿病脑病小鼠模型中,IGF-1R 的减少在某种程度上可以降低糖尿病脑病的发生^[18]。同时,Akt 的激动显著地促进了胰岛素抵抗 (IR),并能减少轴突形成、降低突触可塑性,而环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 作为其下游效应分子,调节着与学习和记忆相关的功能性蛋白的表达。有研究显示,在糖尿病动物模型中,AKT 下游效应分子 CREB、SYP 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 含量显著下降,同时出现树突棘密度下降以及海马神经元活性降低,表明这些神经病理学改变可能与 AKT 信号转导有关^[19]。

3.3 晚期糖基化终产物的累积

晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGE) 是指在非酶促条件下,蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基经过缩合、重排、裂解、氧化修饰后产生的一组稳定的终末产物。AGEs 受时间和血糖浓度的影响在组织中积聚,引起细胞外基质成分功能的永久性损伤,通过作用于 AGEs 特异性受体,激发细胞因子和活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生。在长期患有糖尿病的动物中,药物抑制 AGE 的产生可以预防各种糖尿病并发症的发生。目前认为,AGEs 的累积可能是将糖尿病与痴呆相关联的机制之一,增加糖尿病患者患痴呆的风险,有研究显示,糖尿病相关痴呆患者循环主要 AGE 成分羧甲基赖氨酸水平明显高于对照组^[20]。另有研究发现,APP/PS1 转基因小鼠经过链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导后产生胰岛素缺乏引起的高血糖,是通过作用于 AGE/RAGE/NF- κ B 通路引

发 AD 的病理改变^[21]。

3.4 线粒体功能障碍与氧化应激

线粒体在细胞中具有重要功能,参与能量代谢、氧化还原以及凋亡的过程。由于神经元的存活几乎全部依赖于线粒体产生的 ATP 提供能量,维持线粒体的稳态及能量生成的稳定至关重要。然而线粒体在生成能量的同时,也会产生氧化磷酸化副产物——活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)。正常机体中,ROS 的产生和机体抗氧化系统之间处于平衡关系,任何打破这种平衡的因素都会引起代谢性紊乱及相关的认知功能损害。在糖尿病相关痴呆患者中发现,机体抗氧化水平出现明显降低,氧化损伤程度有所增高^[22]。大量研究结果证实,氧化应激与 AD 的病理过程有显著的相关性——包括 A β 、Tau 蛋白和线粒体功能障碍^[23]。中枢神经系统的氧化应激也与认知障碍的发生有着密切的关联。在链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病脑病大鼠模型中发现,诱导 8 周后,认知障碍发生的同时,出现了明显的氧化应激证据,包括胆碱酯酶活性下降、脂质过氧化、谷胱甘肽和硫醇含量下降以及超氧化物歧化酶和还原酶等的活性降低^[24]。

3.5 炎症与自噬

炎症是糖尿病和 AD 的共同病理特征,慢性炎症参与胰岛素抵抗以及糖尿病的发生,2 型糖尿病患者循环炎症指标也有所升高。在痴呆患者中发现,脑部小胶质细胞的炎症反应被激活,AD 患者脑组织中的 IL-1, IL-6, TNF- α , 粒单核细胞集落刺激因子,嗜酸性粒细胞趋化因子等炎症指标均有所升高^[4]。

此外,炎症可引起内皮功能障碍,在糖尿病大鼠模型中发现了内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和 BDNF 的表达降低。在糖尿病和痴呆患者中,也发现了血浆 BDNF 含量的降低。^[25]在糖尿病小鼠以及 3xTg-AD 小鼠大脑皮质及海马区均发现自噬相关蛋白 7 (ATG7) 水平显著降低,提示自噬也在糖尿病相关认知障碍的发生发展中起到了一定的作用^[26]。

4 问题与展望

有明确的证据显示糖尿病会增加痴呆的患病风险,引发糖尿病脑病。但其中的病理生理机制尚不明确,可能的机制包括胰岛素抵抗与信号转导通路受损、炎症与线粒体功能障碍、氧化应激及自噬

等。痴呆的病理改变往往明显早于临床症状的发生,及早对相关危险因素进行有效控制,或许可以预防或减缓糖尿病相关痴呆的发生,提高糖尿病患者的生活质量。然而目前的糖尿病防治策略仍不能有效防止糖尿病相关痴呆的发生,因此仍需进一步探索,优化糖尿病脑病防治措施。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310 (9): 948-959.
- [2] De Jong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J Nerv Ment Dis*, 1950, 3 (3): 181-206.
- [3] Reske-Nielsen E, Lundbæk K, Rafaelsen OJ. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia*, 1966, 1 (3): 233-241.
- [4] Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep*, 2014, 14 (5): 487.
- [5] Gudala K, Bansal D, Schifano F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig*, 2013, 4 (6): 640-650.
- [6] Chiu WC, Ho WC, Liao DL, et al. Progress of Diabetic Severity and Risk of Dementia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (8): 2899-2908.
- [7] Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging*, 2011, 15 (6): 445-449.
- [8] Tuligenga RH, Dugravot A, Tabak AG, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (3): 228-235.
- [9] Abbatecola AM, Paolisso G. 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 (8): 102-103.
- [10] Meng X, Wang X, Tian X, et al. Protection of neurons from high glucose-induced injury by deletion of MAD2B. *J Cell Mol Med*, 2014, 18 (5): 844-851.
- [11] 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.
- [12] Wright RJ, Newby DE, Stirling D, et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33 (7): 1591-1597.
- [13] Segura B, Jurado MA, Freixenet N, et al. Microstructural white matter changes in metabolic syndrome: a diffusion tensor imaging study. *Neurology*, 2009, 73 (6): 438-444.
- [14] Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*, 2014, 5 (6): 889-893.
- [15] Ma L, Shao Z, Wang R, et al. Rosiglitazone improves learning and memory ability in rats with type 2 diabetes through the insulin signaling pathway. *Am J Med Sci*, 2015, 350 (2): 121-128.
- [16] Leal MC, Fernandez Gamba A, Morelli L, et al. Cerebral proteolysis of amyloid- β peptide: relevance of insulin-degrading enzyme in Alzheimer's disease. *Medicina (B Aires)*, 2009, 69 (4): 466-472.
- [17] Correia SC, Santos RX, Carvalho C, et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Res*, 2012, 1441: 64-78.
- [18] Zhang D, Jiang S, Meng H. Role of the Insulin-Like Growth Factor Type 1 Receptor in the Pathogenesis of Diabetic Encephalopathy. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 626019.
- [19] Xiang Q, Zhang J, Li CY, et al. Insulin resistance-induced hyperglycemia decreased the activation of Akt/CREB in hippocampus neurons: Molecular evidence for mechanism of diabetes-induced cognitive dysfunction. *Neuropeptides*, 2015, 54: 9-15.
- [20] Hirose D, Hanyu H, Fukusawa R, et al. Circulating Levels of Advanced Glycation End Products in Diabetes Mellitus-Related Dementia. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63 (10): 2196-2198.
- [21] Wang X, Yu S, Hu JP, et al. Streptozotocin-induced diabetes increases amyloid plaque deposition in AD transgenic mice through modulating AGEs/RAGE/NF- κ B pathway. *Int J Neurosci*, 2014, 124 (8): 601-608.
- [22] Hatanaka H, Hanyu H, Fukusawa R, et al. Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia. *Geriatr Gerontol Int*, 2015. doi: 10.1111/ggi.12645.
- [23] Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 2007, 85 (14): 3036-3040.
- [24] Kamboj SS, Chopra K, Sandhir R. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine in the development of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetes. *Metab Brain Dis*, 2008, 23 (4): 427-443.
- [25] Passaro A, Dalla Nora E, Morieri ML, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia

and diabetes in the elderly population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015, 70(3): 294-302.

[26] Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, et al. Alzheimer's

disease and type 2 diabetes-related alterations in brain mitochondria, autophagy and synaptic markers. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(8): 1665-1675.

线粒体未折叠蛋白反应及其与神经系统疾病关系研究进展

蔡优生¹ 综述 叶钦勇² 审校

1. 福建医科大学协和临床医学院/福建医科大学附属协和医院/
福建医科大学脑血管病研究所,福建省福州市 350001
2. 福建医科大学附属协和医院神经内科/
福建医科大学脑血管病研究所,福建省福州市 350001

摘要:线粒体功能障碍,尤其是线粒体蛋白质稳态失衡,在许多人类疾病的发生发展中有重要作用。应激时发生的线粒体未折叠蛋白反应(mtUPR),通过分子伴侣和蛋白酶折叠降解有缺陷的蛋白质,维持线粒体蛋白稳态,保证细胞与机体健康。本文将从mtUPR的定义、激活、在线虫和哺乳动物身上的信号转导途径,以及mtUPR与神经系统疾病的关系予以综述,从而为尽早调节线粒体稳态平衡的干预目标提供新思路。

关键词:线粒体未折叠蛋白反应;蛋白质稳态;蛋白质质量控制;神经系统疾病

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.019

线粒体是十分重要的细胞器,它的功能包括产生能量、合成生物分子和参与凋亡等。线粒体蛋白质量控制(PQC)是细胞维持正常状态的关键机制,决定着线粒体命运。PQC体系包括线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, mtUPR)、线粒体氧化应激反应、线粒体生物合成、线粒体动力学异常、线粒体DNA异常以及线粒体自噬等方面。早期发生的mtUPR是一种新兴的适应性应激反应,确保了线粒体蛋白质组最佳的质量和功能。mtUPR在维护线粒体健康中起重要作用,与其他PQC途径相互作用,共同维护线粒体正常结构和功能^[1,2]。越来越多证据表明,mtUPR可能直接或间接地参与了神经系统疾病的发生发展。

1 mtUPR的定义、激活及信号转导

1.1 mtUPR的定义

mtUPR是指在各种应激条件下,线粒体基质积累大量未折叠、错误折叠以及无效蛋白质,导致核

编码靶向线粒体伴侣蛋白,如热休克蛋白家族A成员9(heat shock protein family A Member 9, HSPA9)、热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)、热休克蛋白10(heat shock protein 10, HSP10)以及蛋白酶如酪蛋白线粒体基质缩氨酸酶蛋白水解亚基(caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit, CLPP)、YME1样ATP酶(YME1-like 1 ATPase, YME1L1)、线粒体Lon蛋白酶样蛋白(mitochondrial Lon protease-Like protein, LONP)等表达上调;其中伴侣蛋白帮助错误折叠蛋白恢复正常构象、新合成蛋白正确折叠,蛋白酶降解无用蛋白。这种由线粒体至核的逆行信号传导过程即为mtUPR^[3,4]。

1.2 mtUPR的激活

许多因素可刺激mtUPR的激活,其模型已经分别在线虫、果蝇、哺乳动物细胞培养及小鼠建立。这些因素主要包括以下五个方面:①损害线粒体蛋

基金项目:国家自然科学基金(81271414)

收稿日期:2016-04-05;修回日期:2016-07-18

作者简介:蔡优生(1989-),男,硕士,主要从事帕金森病的基础和临床研究。Email:yscai297@163.com。

通讯作者:叶钦勇(1970-),男,主任医师,教授,博士,主要从事帕金森病的基础和临床研究。Email:unionqyye@163.com。