



·综述·

神经血管单元及其在脑内胰岛素抵抗中的作用

朱媛, 蒋国会, 余巨明

川北医学院附属医院神经内科, 四川 南充 637000

摘要:神经血管单元作为神经活动与脑血流之间的耦合,是构成血脑屏障(BBB)的核心结构,对维持中枢神经系统内环境的稳定具有重要意义。外周胰岛素可经BBB进入脑内发挥多种中枢性作用。脑内胰岛素抵抗表现为脑细胞对胰岛素的敏感性下降,是阿尔茨海默病(AD)的主要发病机制之一。神经血管单元中任一细胞结构的胰岛素受体缺失均可能参与脑内胰岛素抵抗的形成。考虑到神经血管单元的重要性及其与脑内胰岛素的关系,该文综述了神经血管单元的主要细胞构成和功能,包括内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞和神经元,以及这些特定细胞的胰岛素信号失调在脑内胰岛素抵抗中的作用。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 387-391.]

关键词:阿尔茨海默病;神经血管单元;脑内胰岛素抵抗;胰岛素受体

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.014

Neurovascular unit and its role in central insulin resistance

ZHU Yuan, JIANG Guo-Hui, YU Ju-Ming

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Corresponding author: YU Ju-Ming, Email: yujuming1963@126.com

Abstract: As a coupling between neural activity and cerebral blood flow, neurovascular unit is the key structure of the blood-brain barrier and plays a significant role in maintaining the homeostasis of the central nervous system. Peripheral insulin can enter the brain via the blood-brain barrier and thus play various roles on the central nervous system. Central insulin resistance, characterized by reduced sensitivity of brain cells to insulin, is one of the major pathogeneses of Alzheimer's disease. The deficiency of insulin receptors in any cellular structure of neurovascular unit may be involved in the formation of central insulin resistance. In view of the importance of neurovascular unit and its association with central insulin, this article summarizes the main cells and their functions of the neurovascular unit, including endothelial cells, pericytes, astrocytes, and neurons, as well as the role of insulin signaling dysregulation of these specific cells in central insulin resistance.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 387-391.]

Keywords: Alzheimer's disease; neurovascular unit; central insulin resistance; insulin receptor

长期以来胰岛素一直被认为不能通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)而无中枢性作用,但随着脑内胰岛素及其受体的发现,其在中枢神经系统的作用逐渐被认知。研究表明,外周胰岛素可以通过特异性转运系统穿过BBB进入脑内,并与其受体结合发挥多种生物学

效应,如改善认知功能、调节脑血管功能、BBB通透性和调控饮食摄入和体重等。同时,近年研究证明脑内胰岛素抵抗参与了神经退行性疾病、脑卒中等神经系统疾病的发生发展。BBB作为调节胰岛素进入大脑的主要结构,对胰岛素反应的改变可能影响脑内胰岛素抵抗的形

收稿日期:2020-11-08;修回日期:2021-05-25

作者简介:朱媛(1992—),女,硕士学位,主要从事脑血管疾病的基础研究。

蒋国会(1979—),女,博士学位,副教授,硕士生导师,主要从事癫痫、脑卒中和认知障碍机制的临床及基础研究。

通信作者:余巨明(1963—),男,博士学位,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事癫痫、脑血管疾病的临床及基础研究。Email: yujuming1963@126.com。

成,而神经血管单元(neurovascular unit, NVU)是BBB发挥功能的结构基础,为此,本文综述了NVU的主要细胞结构、功能及其在脑内胰岛素抵抗中的作用。

1 神经血管单元与血脑屏障

中枢神经系统具有特定的血管结构,称为血脑屏障,可严格地调节各种离子、分子和细胞在血液和大脑之间的运动^[1],维持脑内环境的稳态,保证大脑发挥正常生理功能。NVU是构成BBB的核心结构,其主要细胞类型包括内皮细胞(endothelial cell, EC)、周细胞(pericyte, PC)、星形胶质细胞(Astrocyte, AC)和神经元(Neuron)^[2](图1)。NVU这一概念的提出,凸显了不同类型细胞之间相互作用在维持脑稳态中的重要性。

1.1 内皮细胞

NVU的最内层由单个内皮细胞特化而成,是BBB的主要结构,为BBB提供了最大表面积(85%)^[3],使其更有效地调节物质的转运。BBB的内皮细胞具有独特的性质,它们以紧密连接的形式连接在一起,形成更强大的屏障,极大地限制了细胞旁扩散途径^[4]。另外,BBB血管内皮的囊泡含量明显低于外周组织,限制了囊泡介导的跨细胞运输^[5]。这些特性对BBB的通透性和脑内环境的稳定至关重要。

1.2 周细胞

周细胞包绕于内皮细胞表面,并嵌入血管基底膜中。周细胞在中枢神经系统中的覆盖率最高,其标志性作用是促进BBB发育和稳定^[6]。周细胞通过募集、整理来自邻近细胞的信号,参与维持血管的稳定,调节脑血管发育和血液流动,维系和调控BBB的完整性和渗透性等^[7]。

1.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞是脑内最丰富的细胞,其在扩展和延伸的过程中形成终足逐渐包绕血管,同时为神经元提供细胞连接^[8],与神经元共同作用,调节突触的形成、可塑性、神经递质清除、血管舒张收缩等^[9]。星形胶质细胞通过与内皮细胞、周细胞建立双向诱导并分泌血管内皮生长因子、血管生成素等调节内皮细胞的结构和功能,并参与生理及病理状态下BBB的表型^[10]。

1.4 神经元

神经血管耦合是大脑行使其正常功能的关键。神经元活动的信号或直接作用于血管内皮细胞,或通过星形胶质细胞、周细胞等来启动血管反应,调节脑血流量^[2,11]。因与内皮细胞非常接近,神经元能够对局部环境的变化及时做出反应,在调节脑血流量和血管通透性中起重要作用,并可以释放刺激血管生成的因子参与调节血管塑形^[12]。

NVU的各组成部分相互联系、相互作用,共同维持和调控BBB的结构和功能,任何一种细胞类型的缺失或功能障碍都会损害BBB的完整性,致使脑内环境紊乱,进而

导致神经功能损伤。

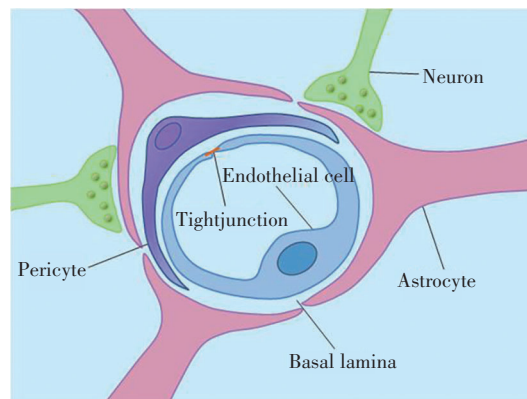


图1 神经血管单元的主要结构

2 脑内胰岛素与胰岛素抵抗

2.1 脑内胰岛素

研究表明,外周胰岛素可以通过受体介导的饱和转运系统穿过BBB进入大脑^[13]。NVU中的细胞广泛表达胰岛素受体,与胰岛素结合后激活相关信号通路,在中枢神经系统中起着独特的作用。研究发现,脑内胰岛素可以改善健康人群及阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者记忆力下降和认知功能障碍^[14-15],减少神经元凋亡^[16],降低氧化应激反应^[17],防止 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)引起的细胞死亡,改善脑缺血所致的神经损伤^[18]。

2.2 脑内胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是各效应器官对胰岛素的反应能力下降,并伴有代偿性胰岛素分泌过多。IR可以发生在3个部位:①受体前,即发生在胰岛素与受体结合前,主要表现为胰岛素基因突变、胰岛素抗体生成、胰岛素分解过快;②受体,表现为受体的结构和功能异常;③受体后,即在与胰岛素结合后的信号传递过程受损。

随着脑内胰岛素的逐渐被认知,脑内IR在神经系统疾病中的作用也得到广泛关注,但目前尚不清楚外周IR与脑内IR之间是否能够独立存在。与外周IR相似,脑内IR表现为脑细胞对胰岛素的反应能力下降,从机制上看,这种反应的缺乏可能是由于胰岛素受体下调,与胰岛素结合障碍,或胰岛素信号级联失调。同时,高胰岛素血症会下调BBB的胰岛素转运体,减少胰岛素进入脑内^[19]。从功能上看,大脑对胰岛素的敏感性降低可表现为神经元的生长和可塑性受损以及神经递质的摄取和释放紊乱等^[20]。AD的发展与脑内胰岛素缺乏、胰岛素信号通路受损和进行性脑内IR密切相关,常被称为“3型糖尿病”。研究表明,AD患者大脑中存在胰岛素受体减少或错位以及对胰岛素的亲和力降低^[21]。同时,长期脑内IR使PI3K/AKT级联信号通路严重受损,破坏脑内能量代谢稳

态,并诱发A β 的沉积和tau蛋白过度磷酸化,损害突触的完整性、神经细胞生长和存活^[22]。类似地,在帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者黑质中也存在胰岛素受体的下调,AKT信号通路的异常^[23]。基于此,增加脑内胰岛素含量,调节胰岛素信号通路,提高胰岛素敏感性,改善脑内IR,可能作为治疗神经系统疾病的一种方式。

3 神经血管单元与脑内胰岛素抵抗

BBB调控胰岛素进入大脑,其对胰岛素反应的改变可能影响中枢神经系统IR。如前所述,NVU中多种细胞广泛表达胰岛素受体,任何一种细胞出现胰岛素受体的结构或功能异常,均可能参与脑内IR的形成。

3.1 内皮细胞与脑内胰岛素抵抗

脑胰岛素扩张脑血管的功能主要依赖于内皮细胞,当内皮细胞上胰岛素受体缺乏时血管紧张性调节因子——内皮源性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)水平降低,脑血管舒张功能障碍,影响脑血流量^[24]。Konishi等^[25]研究发现,特异性敲除小鼠内皮细胞的胰岛素受体后下丘脑中紧密连接蛋白ZO-1水平降低40%,导致BBB结构完整性丧失,通透性增加,促进脑内IR以及疾病的发生。内皮细胞功能障碍及BBB结构破坏,使A β 的清除受损,被认为是AD的发病机制之一,而经胰岛素治疗后可以增加BBB对A β 的清除^[26]。可见,内皮细胞功能紊乱与IR相互促进,内皮细胞胰岛素受体缺失致使内皮细胞功能受损,反之,内皮细胞功能下降使BBB结构和功能紊乱,胰岛素转运失调,又进一步促进脑内IR的形成。

3.2 周细胞与脑内胰岛素抵抗

周细胞在血管生成中具有重要作用,Warmke等^[27]发现周细胞胰岛素信号通路受损会导致异常血管生成。将周细胞胰岛素受体敲除后会降低视网膜血管中的周细胞水平^[28]。这些研究提示胰岛素信号参与周细胞形成及其生理功能行使。周细胞的缺失被视为糖尿病相关微血管疾病的早期特征之一,因此,减少周细胞损伤可以改善脑IR进而减轻糖尿病脑损伤^[29]。另有研究发现,周细胞可通过释放可溶性因子增加下丘脑神经元对胰岛素敏感性,增强胰岛素受体和AKT的磷酸化^[30]。这表明周细胞功能障碍可能降低神经元对胰岛素的反应,诱发下丘脑IR,而神经元IR与神经元的存活和功能有关,是认知障碍的主要发生机制之一。这些研究表明,周细胞及其胰岛素受体的缺失和功能障碍在中枢IR中发挥重要作用。

3.3 星形胶质细胞与脑内胰岛素抵抗

星形胶质细胞上广泛存在胰岛素受体和多种信号传导介质,通过调节糖原合成和细胞增殖对胰岛素的刺激产生反应^[31]。研究表明,星形胶质细胞胰岛素受体缺乏后会影

响体功能,从而影响BBB对葡萄糖的摄取^[32],还会减少葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)的表达,导致AD小鼠脑血管变性,BBB分解,A β 清除受损,神经元活性降低,进行性神经元丧失和神经退行性变以及行为缺陷^[33]。此外,Cai等^[34]发现将星形胶质细胞胰岛素受体敲除后其释放ATP减少,多巴胺能神经元活性降低,小鼠的焦虑抑郁样行为增加,表明星形胶质细胞胰岛素受体缺失所致的IR可能参与神经系统疾病中异常情绪和行为的产生。

3.4 神经元与脑内胰岛素抵抗

神经元间的通讯依靠大量的突触连接,而胰岛素受体主要集中在富含突触结构的区域,提示神经元活动与胰岛素受体的密度相关^[35]。Kleinridders等^[36]发现神经元胰岛素受体特异性敲除的小鼠,多巴胺信号传导降低,线粒体功能受损。受损的线粒体通过脂肪酸堆积、增加氧化应激等进一步促进IR的发展^[37]。Claudia等^[38]用病毒干预下调大鼠海马神经元胰岛素受体后发现其神经元可塑性受损、突触传递缺陷,进而表现出认知功能下降。在AD中,神经元胰岛素信号传导受损会导致A β 的沉积以及Tau蛋白过度磷酸化,反之,A β 和过度磷酸化的tau蛋白协同作用增强IR,进而导致神经元功能损伤^[39]。两者相互串扰,共同促进疾病的发生发展^[40]。

4 小结

综上,中枢IR在神经系统损伤中具有重要作用,BBB是外周胰岛素进入大脑的第一道屏障,而NVU是BBB发挥功能的主要结构基础,胰岛素通过与表达于NVU各细胞结构的胰岛素受体相结合,进入不同脑区发挥神经功能保护、调节记忆和认知、调节神经元活动和突触功能等多种作用。目前的研究表明NVU在脑内IR中的作用主要表现在胰岛素受体水平,NVU的任何细胞上胰岛素受体及胰岛素信号通路异常均可能导致中枢IR,进而参与疾病的发生发展,理解NVU的结构和功能及其在与中枢IR的关系可能为AD、脑卒中等神经系统疾病的治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] DANEMAN R, PRAT A. The blood-brain barrier[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7(1): a020412.
- [2] IADECOLA C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. Neuron, 2017, 96(1): 17-42.
- [3] MONTAGNE A, ZHAO Z, ZLOKOVIC BV. Alzheimer's disease: a matter of blood-brain barrier dysfunction?[J]. J Exp Med, 2017, 214(11): 3151-3169.
- [4] BAUER H, TRAWEGER A. Tight junctions of the blood-brain barrier-a molecular gatekeeper[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(9): 1016-1029.
- [5] COOMBER BL, STEWART PA. Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium[J]. Microvasc Res, 1985, 30(1):

- 99-115.
- [6] UMEHARA K, SUN YC, HIURA S, et al. A new conditionally immortalized human fetal brain pericyte cell line: establishment and functional characterization as a promising tool for human brain pericyte studies[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 5993-6006.
 - [7] SWEENEY MD, AYYADURAI S, ZLOKOVIC BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(6): 771-783.
 - [8] ABBOTT NJ, RÖNNBÄCK L, HANSSON E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(1): 41-53.
 - [9] CHUNG WS, ALLEN NJ, EROGLU C. Astrocytes control synapse formation, function, and elimination[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(9): a020370.
 - [10] MICHINAGA S, KOYAMA Y. Dual roles of astrocyte-derived factors in regulation of blood-brain barrier function after brain damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 571.
 - [11] CHEN BR, KOZBERG MG, BOUCHARD MB, et al. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e000787.
 - [12] MCCONNELL HL, KERSCH CN, WOLTJER RL, et al. The translational significance of the neurovascular unit[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(3): 762-770.
 - [13] BEGG DP. Insulin transport into the brain and cerebrospinal fluid[J]. *Vitam Horm*, 2015, 98: 229-248.
 - [14] BENEDICT C, HALLSCHMID M, SCHMITZ K, et al. Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(1): 239-243.
 - [15] LV H, TANG LJ, GUO CS, et al. Intranasal insulin administration may be highly effective in improving cognitive function in mice with cognitive dysfunction by reversing brain insulin resistance[J]. *Cogn Neurodyn*, 2020, 14(3): 323-338.
 - [16] LIU PW, CUI LY, LIU B, et al. Silibinin ameliorates STZ-induced impairment of memory and learning by up-regulating insulin signaling pathway and attenuating apoptosis[J]. *Physiol Behav*, 2020, 213: 112689.
 - [17] RAMALINGAYYA GV, SONAWANE V, CHERUKU SP, et al. Insulin protects against brain oxidative stress with an apparent effect on episodic memory in doxorubicin-induced cognitive dysfunction in wistar rats[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2017, 36(2): 121-130.
 - [18] GHASEMI R, HAERI A, DARGAHI L, et al. Insulin in the brain: sources, localization and functions[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(1): 145-171.
 - [19] AHMAD RMAL HAJ, AL-DOMI HA. Thinking about brain insulin resistance[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(6): 1091-1094.
 - [20] MACIEJCZYK M, ŻEBROWSKA E, CHABOWSKI A. Insulin resistance and oxidative stress in the brain: what's new?[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 874.
 - [21] STEEN E, TERRY BM, RIVERA EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes?[J]. *J Alzheimers Dis*, 2005, 7(1): 63-80.
 - [22] ARNOLD SE, ARVANITAKIS Z, MACAULEY-RAMBACH SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 168-181.
 - [23] SEKAR S, TAGHIBIGLOU C. Elevated nuclear phosphatase and tensin homolog (PTEN) and altered insulin signaling in substantia nigral region of patients with Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 666: 139-143.
 - [24] KATAKAM PV, DOMOKI F, LENTI L, et al. Cerebrovascular responses to insulin in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(12): 1955-1967.
 - [25] KONISHI M, SAKAGUCHI M, LOCKHART SM, et al. Endothelial insulin receptors differentially control insulin signaling kinetics in peripheral tissues and brain of mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(40): E8478-E8487.
 - [26] SWAMINATHAN SK, AHLSCHEDE KM, SARMA V, et al. Insulin differentially affects the distribution kinetics of amyloid beta 40 and 42 in plasma and brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5): 904-918.
 - [27] WARMKE N, GRIFFIN KJ, SLATER CI, et al. 186 Reduced pericyte insulin signalling causes abnormal developmental angiogenesis[J]. *Heart*, 2017, 103(5): A127-A128.
 - [28] WARMKE N, GRIFFIN KJ, CUBBON RM. Pericytes in diabetes-associated vascular disease[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(8): 1643-1650.
 - [29] PRICE TO, SHEIBANI N, SHAH GN. Regulation of high glucose-induced apoptosis of brain pericytes by mitochondrial CA VA: a specific target for prevention of diabetic cerebrovascular pathology[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(4): 929-935.
 - [30] TAKAHASHI H, TAKATA F, MATSUMOTO J, et al. Brain pericyte-derived soluble factors enhance insulin sensitivity in GT1-7 hypothalamic neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4): 532-537.
 - [31] HENI M, HENNIGE AM, PETER A, et al. Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes [J]. *PLOS One*, 2011, 6(6): e21594.
 - [32] GARCÍA-CÁCERES C, QUARTA C, VARELA L, et al. Astrocytic insulin signaling couples brain glucose uptake with nutrient availability[J]. *Cell*, 2016, 166(4): 867-880.
 - [33] WINKLER EA, NISHIDA Y, SAGARE AP, et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 521-530.
 - [34] CAI WK, XUE C, SAKAGUCHI M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2914-2926.
 - [35] MIELKE JG, WANG YT. Insulin, synaptic function, and opportunities for neuroprotection[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011,

- 98: 133-186.
- [36] KLEINRIDDERS A, CAI WK, CAPPELLUCCI L, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(11): 3463-3468.
- [37] RUEGSEGGER GN, CREO AL, CORTES TM, et al. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3671-3681.
- [38] GRILLO CA, PIROLI GG, LAWRENCE RC, et al. Hippocampal insulin resistance impairs spatial learning and synaptic plasticity[J]. *Diabetes*, 2015, 64(11): 3927-3936.
- [39] FOLCH J, ETTCHETO M, BUSQUETS O, et al. The implication of the brain insulin receptor in late onset Alzheimer's disease dementia[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(1): 11.
- [40] SPINELLI M, FUSCO S, GRASSI C. Brain insulin resistance impairs hippocampal plasticity[J]. *Vitam Horm*, 2020, 114: 281-306.

责任编辑:龚学民