

我认同阿尔茨海默病(AD)是由于脑内胰岛素抵抗引起的3型糖尿病(T3DM)观点,脑内胰岛素抵抗可能继发于2型糖尿病(T2DM)等代谢性疾病引起的外周胰岛素抵抗,故T2DM在AD的发生发展中起一定的作用。早期检测T2DM患者的认知情况,可以早期发现AD于Pre-MCI和MCI阶段,并尽早对AD进行干预;积极控制T2DM患者病情和血糖水平、减轻胰岛素抵抗以及外周毒性脂类的产生,对预防AD的发生有重要作用。

——曲梅花

2 型糖尿病与轻度认知障碍*

曲梅花** 房春燕 张秀荣 赵春贞 毛淑梅 高志芹

(山东省高校强化建设应用药理学重点实验室, 潍坊医学院药理学教研室, 潍坊 261053)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一个连续的病理生理过程,包括轻度认知障碍前期(pre-MCI)、轻度认知障碍期(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆期。AD临床期病程不可逆转,因此,pre-MCI和MCI的早期发现和干预就成为延缓和逆转AD发生的重要环节。大量研究表明,2型糖尿病(T2DM)胰岛素抵抗是导致MCI和AD的独立危险因素,T2DM与AD及AD前期认知功能障碍有密切关系。本文重点综述2型糖尿病与MCI及AD之间的相关性,探讨2型糖尿病治疗对AD的发生进行有效干预的可能性,为AD早期发现和临床治疗提供新线索。

关键词 2型糖尿病, 轻度认知障碍, 阿尔茨海默病, 胰岛素抵抗, 胰岛素缺乏

学科分类号 R 749.1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00352

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)都是与衰老相关的疾病,过去把T2DM和AD作为两种独立的疾病研究,近年的研究显示,T2DM可以显著增加AD发生的危险性,有学者将AD称为“3型糖尿病”^[1]。本文对T2DM胰岛素抵抗与轻度认知障碍(MCI)、AD发生机制的相关性进行综述。

1 T2DM 胰岛素抵抗与 MCI、AD 的相关性

T2DM是由多种病因引起的、以慢性高血糖为主要特征的代谢紊乱疾病,其病理生理特征为胰岛β细胞功能失调和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[2]。T2DM可引起包括糖尿病神经性病变等多种并发症,过去该领域研究多集中在糖尿病周围神经

病变^[3]。近年来研究发现,糖尿病可以加速老年人认知功能障碍,与AD、AD前期的MCI密切相关。

AD是一组病因未明的原发性退行性脑变性疾病,临床上以智能损害为主。病理改变包括神经元大量减少、老年斑(SP)、神经原纤维缠结(NFT)等病变,胆碱乙酰化酶及乙酰胆碱含量显著减少^[4]。

2011年美国国立老年研究所和AD协会推荐了新的AD诊断标准^[5],将AD视为连续的疾病过程,包括轻度认知障碍前期(pre-MCI)、轻度认知障碍

* 国家教育部留学回国人员科研启动金(2011年第43批),山东省自然科学基金资助项目(ZR2009DM024, ZR2011HM043, ZR2011HL066),山东省教育厅基金资助项目(J111LF33)。

** 通讯联系人。

Tel: 0536-8462466, E-mail: qumeihua@hotmail.com

收稿日期: 2012-07-02, 接受日期: 2012-07-10

期(MCI)和痴呆期三个阶段.

既往关于 AD 的研究多集中在痴呆期, 该阶段神经元已经大量死亡, 针对此期所开发的药物效果往往不佳, 难以逆转病程. MCI 作为 AD 的危险因素及前期表现, 越来越受到同行的关注, AD 的研究重点逐渐从痴呆期转移到痴呆前阶段, AD 漫长的痴呆前阶段将为疾病的治疗干预提供关键机会.

T2DM 是 MCI 和 AD 重要的独立危险因素^[6], T2DM 与 AD 有共同的病理生理基础. 现有的 T2DM 与 MCI、AD 相关性证据包括: a. 流行病学调查研究发现, T2DM、肥胖患者等代谢性疾病患者发展成 MCI 和 AD 的危险性明显升高^[7], 实验型 T2DM 和肥胖实验动物可发生认知障碍^[8]. b. AD 与脑胰岛素抵抗和胰岛素缺乏密切相关^[9], 动物实验证明, 脑内注射链脲佐菌素(STZ)可诱导 AD 动物模型^[10]. c. 临床治疗 T2DM 的药物包括胰岛素、胰岛素增敏剂等可以改善实验模型和临床病例的 MCI 和 AD^[11-12]. d. T2DM 和 AD 有共同的病理生理机制, 如脑内胰岛素抵抗或胰岛素缺乏、胰岛素抵抗导致的胰岛细胞凋亡以及神经元细胞凋亡、外周及中枢糖代谢障碍、氧化应激及炎症反应等^[13].

2 AD 与 T2DM 病理生理机制

2.1 脑内胰岛素、胰岛素样生长因子的代谢以及在中枢神经系统中的作用

胰岛素由胰腺胰岛 β 细胞分泌, 参与调节糖代谢, 胰岛素是体内唯一降血糖激素, 在调节糖代谢中发挥重要的调节作用. 胰岛素和胰岛素样生长因子信号通路具有调节血糖利用、新陈代谢及 ATP 合成、细胞所需内环境稳态和动态调整等作用^[14]. 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)是氨基酸序列与胰岛素类似的蛋白质或多肽生长因子, 包括 IGF-1 和 IGF-2 两类. 胰岛素、IGF 在脑内发挥神经营养因子作用, 二者与胰岛素受体(insulin receptor, InsR)、IGF 受体(IGFR1、IGFR2)结合后, 在维持神经元正常的生理功能和形态^[15]中发挥重要作用. 脑内胰岛素还具有神经调质作用, 影响神经递质的释放和再摄取, 改善学习和记忆能力. 脑内胰岛素转运异常、胰岛素受体障碍或受体后信号途径异常均可引起包括 MCI、AD 中枢神经系统异常. 脑内胰岛素主要由胰腺产生, 通过一定的机制穿过血脑屏障进入大脑, 由胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)催化失活^[16].

2.2 脑内胰岛素抵抗与 MCI 和 AD 的发生

在 AD 病人的 pre-MCI 期就有脑内葡萄糖利用和能量代谢障碍, 脑内胰岛素信号途径障碍与 MCI 密切相关^[17]. Yaffe 等^[18] 9 年回顾性调查显示, 糖尿病人在两项单独认知测试上的表现要远差于非糖尿病人($P=0.008$ 和 $P=0.001$). 糖尿病的严重程度会加速认知功能的减退、延迟, 预防糖尿病的发生有益于保持老年人的认知功能. 高胰岛素血症在糖尿病 MCI 的发生发展中起重要作用, 提高胰岛素的敏感性有利于改善糖尿病患者的认知功能.

最近的研究表明, 高血糖、胰岛素抵抗和脑内乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)合成不足有联系^[19]. 合成 Ach 的关键酶乙酰基转移酶(ChAT)与胰岛素受体和 IGF 受体共存. 胰岛素和 IGF 促进 ChAT 的表达, 而胰岛素抵抗或胰岛素水平不足导致 Ach 合成的减少, 可能是 AD 发生的重要机制之一.

2.3 胰岛素抵抗与 Tau 蛋白过度磷酸化以及 β -淀粉样蛋白沉积

Tau 蛋白过度磷酸化以及 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积是 AD 的特征性变化. Tau 蛋白是一种能与微管蛋白结合, 并对微管的形成起促进和稳定作用的微管相关蛋白. 在 AD 患者脑中 Tau 蛋白发生异常修饰, 有过度糖基化、磷酸化和泛素化, Tau 蛋白过磷酸化形成神经原纤维缠结(NFT)^[20], 是 AD 的主要病理特征之一. 胰岛素/IGF 信号激活可以调节 Tau 蛋白的表达及磷酸化程度. 脑内胰岛素抵抗可引起糖原合成酶(GSK-3 β)活性增强及 Tau 蛋白过度磷酸化. 过度磷酸化的 Tau 随后导致神经细胞骨架破坏、神经突回缩以及突触连接断裂、神经细胞功能障碍甚至细胞死亡.

胰岛素抵抗还可加重 $A\beta$ 在脑中的沉积, 加速 AD 的进程. $A\beta$ 聚集可形成神经毒性的原纤维, 并进而形成 P 物质, 促进 AD 的病情发展. $A\beta$ 可竞争性结合到胰岛素受体上, 从而影响胰岛素信号转导^[21], 使神经元处于能量“饥渴”状态而使神经元逐渐凋亡. $A\beta$ 主要降解酶是 IDE, 由于 IDE 的底物是胰岛素和 $A\beta$, 胰岛素信号转导途径异常, 高胰岛素血症时, 胰岛素作为 $A\beta$ 的竞争性结合底物, 抑制 $A\beta$ 的降解, 从而加重中枢神经细胞 $A\beta$ 沉积, 促进 MCI 的发生. 在伴有糖尿病的 AD 患者发病过程中, IDE 在调节 $A\beta$ 的降解及沉积方面起着举足轻重的作用. 而在胰岛素缺乏的 STZ-糖尿病鼠海马神经元中, 因其 IDE 表达减少, 同样可使 $A\beta$ 沉积而引发 AD 症状.

2.4 糖基化终末产物与 MCI 的关系

长期的外周胰岛素抵抗和 T2DM 控制不良引起糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)增多。AGEs 是在非酶促条件下, 生物大分子与葡萄糖等还原糖反应产生的, 高度交联、不可逆性的终末产物^[24]。AGEs 能促进氧化应激、促进诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和炎症细胞因子分泌, 导致神经元损伤, 促进 AD 病理的发展。2 型糖尿病患者长期高血糖导致 AGEs 增多, 引起糖尿病脑病、认知功能损害^[23]。

目前认为 AGEs 导致糖尿病患者认知功能损害的主要机制: a. AGEs 修饰 Tau 蛋白和 A β , 参与 AD 特征性病理形成。b. AGEs 具有直接细胞毒性, 促进神经元细胞凋亡。

2.5 胰岛素/IGF 抵抗、氧化应激以及炎症因子在 MCI 及 AD 中的作用

T2DM 等代谢性疾病引起胰岛素 /IGF 抵抗, 导致氧化应激和炎症因子增加, 引起 MCI 及 AD 的发病。在能量代谢缺陷、胰岛素、胰岛素样生长因子信号抑制时, 氧化应激、线粒体功能障碍和促

炎细胞因子激活增加^[24]。氧化应激导致活性氧(ROS)和活性氮物种(RNS)增加, 攻击细胞成分和细胞器, 造成神经元结构和功能障碍, 进而造成神经细胞丧失细胞膜功能、神经细胞骨架破坏、突触结构、神经元的形态改变以及神经细胞凋亡。外周胰岛素抵抗形成的线粒体功能障碍 ATP 产生减少、ROS 产物增多、神经细胞炎症因子释放增加、造成细胞器功能不良启动细胞凋亡信号。同时, 氧化应激还可以引起 A β 产生增多, 磷酸化 Tau 蛋白增加^[25-26], 进一步加快 MCI、AD 的进程。

2 型糖尿病胰岛素抵抗以及环境因素在 MCI、AD 发生中的作用及机制如图 1 所示。肥胖、2 型糖尿病等的代谢性疾病, 导致肝脏等器官产生包括神经酰胺等细胞毒性脂类, 组织炎症因子分泌增加, 引起外周胰岛素抵抗。毒性脂类、炎症因子透过血脑屏障, 引起脑内胰岛素抵抗、脑内代谢障碍、炎症反应及氧化应激, 导致神经元功能受损、引发 MCI。长期的脑内胰岛素抵抗导致脑内糖代谢障碍、Tau 蛋白过度磷酸化、毒性 A β 产生增多, 以及穿过血脑屏障的外源性亚硝酸铵等毒性物质, 引起神经元进一步受损、神经元细胞凋亡, 最

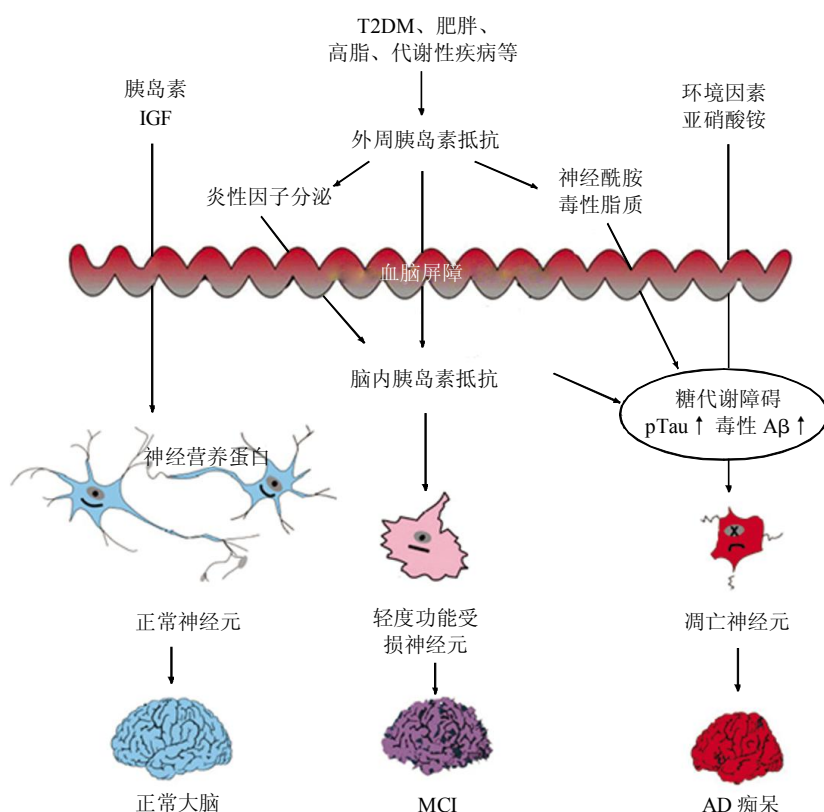


Fig. 1 Pathways of insulin/IGF resistance and environment factors mediated neurodegeneration

图 1 胰岛素、IGF 抵抗以及环境因素在 MCI、AD 发生中的作用及机制图

终导致 AD 症状。

3 针对T2DM 胰岛素抵抗治疗 MCI 和 AD 的实验性治疗

基于对胰岛素及胰岛素抵抗在糖尿病和痴呆发病中作用的认识,临床采取减轻补充胰岛素、改善胰岛素抵抗、降血糖等 2 型糖尿病治疗方案实验性治疗 AD,并取得一定的结果^[14]。目前,针对胰岛素抵抗在 MCI、AD 中作用的临床研究包括:

a. 胰岛素脑内注射改善 AD 进程; b. 节食、改变生活习惯以及抗氧化剂在 AD 治疗中的应用; c. 胰岛素增敏剂、降糖药(如二甲双胍)与胰岛素联合应用以及促胰岛素分泌激素(如 GLP-1 激动剂和 DPP-IV 拮抗剂的应用)干预 AD。最新临床试验显示, GLP-1 可以使脑内内源性的 A β 水平明显下降、改善 AD 转基因动物的突触传递可塑性和减少淀粉样斑块的形成,对 MCI 和 AD 有一定的改善作用。现有的临床研究显示治疗 T2DM 药物对 AD 的病程有明显的延缓作用。

4 结 语

尽管 AD 的发病因素和机制十分复杂^[27],如基因变异^[10]、表观遗传学、内外环境因素^[28]、蛋白质异常修饰及在脑内的沉积^[29-30]、神经营养及可塑性改变、氧化应激、离子通道、金属离子代谢及能量代谢紊乱^[31-33]等,越来越多的研究表明,2 型糖尿病胰岛素抵抗与 AD 的发生密切相关。研究 T2DM、外周胰岛素抵抗、高胰岛素血症与 MCI、AD 的关系已经有 10 余年的历史,结果显示脑内胰岛素抵抗和胰岛素不足是导致认知障碍和神经退行性病变的重要机制。

研究 T2DM 等代谢性疾病对 MCI、AD 的关系,明确 T2DM 高血糖控制以及改善胰岛素抵抗对 AD 认知功能的影响,将 AD 阻断于 MCI 阶段,并逆转 MCI,对开创治疗 AD 的新理念和新方法有重要的理论价值和临床治疗意义。

参 考 文 献

- [1] de la Monte S M. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep*, 2009, **42**(8): 475-481
- [2] Biessels G J, Deary I J, Ryan C M. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol*, 2008, **7**(2): 184-190
- [3] Holtzman D M, Morris J C, Goate A M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med*, 2011, **3**(77): 77sr1
- [4] Castellani R J, Rolston R K, Smith M A. Alzheimer's disease. *Dis Mon*, 2010, **56**(9): 484-546
- [5] Luchsinger J A. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*, 2012, **30**(0): S185-198
- [6] Zemva J, Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia. *Curr Diabetes Rev*, 2011, **7**(5): 356-366
- [7] Pasquier F, Boulogne A, Leys D, *et al.* Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab*, 2006, **32**(5Pt1): 403-414
- [8] Winocur G, Greenwood C E, Piroli G G, *et al.* Memory impairment in obese Zucker rats: an investigation of cognitive function in an animal model of insulin resistance and obesity. *Behav Neurosci*, 2005, **119**(5): 1389-1395
- [9] Rivera E J, Goldin A, Fulmer N, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*, 2005, **8**(3): 247-268
- [10] Lester-Coll N, Rivera E J, Soscia S J, *et al.* Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2006, **9**(1): 13-33
- [11] Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast*, 2005, **12**(4): 311-328
- [12] Holscher C. Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes hold promise as a novel treatment strategy for Alzheimer's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2010, **5**(2): 109-117
- [13] Holscher C, Li L. New roles for insulin-like hormones in neuronal signaling and protection: new hopes for novel treatments of Alzheimer's disease?. *Neurobiol Aging*, 2010, **31**(9): 1495-1502
- [14] de la Monte S M. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2012, **9**(1): 35-66
- [15] de la Monte S M, Longato L, Tong M, *et al.* Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, **10**(10): 1049-1060
- [16] Farris W, Mansourian S, Leissring M A, *et al.* Partial loss-of-function mutations in insulin-degrading enzyme that induce diabetes also impair degradation of amyloid beta-protein. *Am J Pathol*, 2004, **164**(4): 1425-1434
- [17] Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, *et al.* Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2010, **9**(4): 399-417
- [18] Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, *et al.* Diabetes, glucose control, and 9-Year cognitive decline among older adults without dementia diabetes and risk of cognitive decline. *Arch Neurol*, 2012, **18**(6): 1-6
- [19] Auld D S, Kornecook T J, Bastianetto S, *et al.* Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiol*, 2002, **68**(3): 209-245
- [20] 卢静, 苗君叶, 潘荣, 等. 甲醛诱导的磷酸化减弱 Tau 蛋白与

- DNA 相互作用. 生物化学与生物物理进展, 2011, **38**(12): 1113-1120
- Lu J, Miao J Y, Pan R, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2011, **38**(12): 1113-1120
- [21] 许玉霞, 王洪权, 赵红, 等. 海马注射 β -淀粉样蛋白前体蛋白抗体诱导神经元的退行性变及学习记忆障碍. 生物化学与生物物理进展, 2011, **38**(10): 908-918
- Xu Y X, Wang H Q, Zhao H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2011, **38**(10): 908-918
- [22] Lue L F, Walker D G, Brachova L, *et al.* Involvement of microglial receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in β -Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism. Exp Neurol, 2001, **171**(1): 29-45
- [23] Wei Y, Han C S, Zhou J, *et al.* d-ribose in glycation and protein aggregation. Biochim Biophys Acta, 2012, **1820**(4): 488-494
- [24] de la Monte S M, Wands J R. Molecular indices of oxidative stress and mitochondrial dysfunction occur early and often progress with severity of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 2006, **9**(2):167-181
- [25] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. Sci China Life Sci, 2010, **53**(1): 112-124
- [26] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. Sci China Life Sci, 2010, **53**(1): 112-124
- [27] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. Sci China Life Sci, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [28] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. Neurobiology of Aging, 2011, **32**: 31-41
- [29] 徐淑君, 刘桂兰. β 淀粉样蛋白导致的线粒体损伤研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(6): 589-593
- Xu S J, Liu G L. Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(6): 589-593
- [30] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚锴, 等. 淀粉样肽 A β 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(2): 154-160
- Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(2): 154-160
- [31] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. Sci China Life Sci, 2010, **53**: 348-355
- [32] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. Sci China Life Sci, 2010, **53**: 322-329
- [33] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. Sci China Life Sci, 2011, **54**(6): 527-534

Type 2 Diabetes and Mild Cognitive Impairment*

QU Mei-Hua**, FANG Chun-Yan, ZHANG Xiu-Rong, ZHAO Chun-Zhen, MAO Shu-Mei, Gao Zhi-Qin

(Key Laboratory of Applied Pharmacology in Universities of Shandong, Department of Pharmacology, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a continuous pathological physiology process, including pre-MCI (mild cognitive impairment, MCI), MCI and dementia. For the irreversible of the clinical course of AD, finding early and treat right in the stage of preMCI or MCI are very important for slowing down or even reverse the procession of AD. Research shows that type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an independent risk factor for MCI and AD. This manuscript is a brief review of current concepts in the mechanisms potentially linking T2DM with cognitive impairment.

Key words Type2 diabetes mellitus(T2DM), mild cognitive impairment(MCI), Alzheimer's disease(AD), insulin resistant, insulin deficiency

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00352

* This work was supported by grants from Scientific Research Foundation for Returned Scholars, Ministry of Education of China (2011, 43th); Shandong Province Natural Science Foundation(ZR2009DM024, ZR2011HM043, ZR2011HL066), Project of Shandong Province Higher Educational Science and Technology Program(J11LF33).

**Corresponding author.

Tel: 86-536-8462466, E-mail: qumeihua@hotmail.com

Received: July 2, 2012 Accepted: July 10, 2012