

糖尿病认知功能障碍发病机制的研究进展

薛翔宇¹ 房辉² 刘嘉琦¹

1 华北理工大学研究生院 2 唐山市工人医院

DOI:10.12238/bmtr.v2i5.3216

[摘要] 糖尿病认知功能障碍是糖尿病常见的神经系统并发症之一,以记忆力减退、认知功能障碍为主要表现。2型糖尿病是引起认知障碍的重要危险因素^[1]。随着生活方式的改变和人口的老龄化,糖尿病认知功能障碍的发病率急剧上升,关于该病的研究也越来越多。早期预防和治疗糖尿病认知功能障碍可以降低痴呆的发生率,提高糖尿病患者的生活质量。本文对糖尿病认知功能障碍机制进行阐述。

[关键词] 糖尿病; 认知功能; 机制; 分析

中图分类号: R781.6+4 **文献标识码:** A

Research Progress on the Pathogenesis of Diabetic Cognitive Dysfunction

Xiangyu Xue¹ Hui Fang² Jiaqi Liu¹

1 North China University of Science and Technology 2 Tangshan Gongren Hospital

[Abstract] Diabetes cognitive dysfunction is one of the common neurological complications of diabetes, with memory loss and cognitive dysfunction as the main manifestations. Type 2 diabetes is an important risk factor for cognitive impairment. With the change of lifestyle and the aging of the population, the incidence of diabetic cognitive dysfunction has risen sharply, and there are more and more studies on the disease. Early prevention and treatment of diabetic cognitive dysfunction can reduce the incidence of dementia and improve the quality of life of diabetic patients. This article describes the mechanism of cognitive dysfunction in diabetes.

[Key words] diabetes; cognitive function; mechanism; analysis

1 血糖代谢异常

高血糖是糖尿病的主要特征之一,对神经元有不良影响。神经元损伤是认知能力下降的基础。高血糖可使发育中的海马内底物转运、乳酸内稳态、树突生成、谷氨酸/谷氨酰胺循环等发生改变,从而导致认知功能障碍^[2]。研究表明,维持慢性高血糖会加速晚期糖基化终产物(AGE)的形成,与自由基结合产生氧化损伤,导致糖尿病患者神经元损伤^[3]。值得注意的是,有研究表明高血糖可增加屏障通透性,改变血脑屏障完整性和血脑屏障紧密性^[4],而血脑屏障在依赖多巴胺的中枢神经系统疾病中起重要作用,其改变会损伤患者神经元,影响认知能力。同时,高血糖在很大程度上影响了T2DM患者的处理速度、执行功能和注意力。因此,高血糖可归类为糖尿病相关认知功能障碍的发病机制之一。

2 胰岛素抵抗和高胰岛素血症

胰岛素在大脑中具有多种功能,如调节食物摄入和能量平衡,影响认知功能,包括学习和记忆。大脑中有许多胰岛素受体,它们在认知过程中起着至关重要的作用。在中枢神经系统,胰岛素与胰岛素受体结合激活酪氨酸激酶的 β 亚单位,导致自身磷酸化。这种自磷酸化可以激活信号级联,如磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路。活化的Akt可以介导GLUT4在海马的质膜转运,同时灭活糖原合成酶激酶3 β (GSK3 β)减少tau蛋白质的磷酸化。然而,受损的信号会抑制PI3K/Akt通路,激活GSK3 β ,激活的GSK3 β 将上调tau蛋白质磷酸化,形成神经纤维缠结,引起认知功能障碍和阿尔兹海默病^{[5]-[6]}。

3 氧化应激

氧化应激(ROS)及活性氮(RNS)的产生过多,可与脑组织中丰富的脂质生成过氧化氢自由基,导致神经元细胞膜脂质过氧化,使神经细胞骨架破坏。因此,中枢神经系统对氧化应激特别敏感,容易被氧化应激损伤。2型糖尿病本身又存在氧化应激反应和抗氧化防御能力低下,而且T2DM的胰岛素抵抗又增加氧化应激、阻碍胰岛素信号传导,更容易造成认知功能的下降。抗氧化剂能减少海马神经元的破坏,改善大鼠的学习记忆能力,进而缓解认知功能障碍。葡萄籽原花青是一种抗氧化剂和自由基清除剂^[7],用其对DM大鼠灌胃治疗4周后,可以增加海马组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,明显改善大鼠的学习记忆能力。上述研究说明氧化应激可能促进糖尿病认知障碍的发生,且证实抗氧化剂治疗可以通过减

轻氧化应激,改善糖尿病大鼠的学习记忆功能损伤程度。

4 凋亡

由于糖尿病患者处于长期的高血糖状态,糖代谢途径发生变化,会形成大量糖基化终末产物(AGE)。AGE是指蛋白质、脂质或核酸等大分子在没有酶参与的情况下,自发的与葡萄糖或其他还原单糖反应所生成的稳定的不可逆降解产物,在正常生理情况下,AGE是人体内必需的物质,但一旦大量蓄积,则会对神经细胞产生毒性作用,促进神经元凋亡,诱发包括认知功能障碍在内的多种病理改变^[8]。另外,高血糖可产生氧化应激,其通过线粒体电子传递链、多元醇通路、葡萄糖自氧化等途径,进一步激活细胞色素c,细胞色素C与Caspase-9结合形成的复合物可激活Caspase-3,引起神经细胞凋亡,也可导致认知功能障碍^[9]。对于糖尿病大鼠模型的研究发现,其大脑海马区细胞出现了不同程度的核固缩,细胞体积缩小,排列紊乱,且海马区细胞的密度较正常大鼠有显著的下降,这表明在糖尿病认知功能障碍的发病过程中,存在着海马神经元细胞的凋亡^[10]。

5 炎症反应

慢性炎症与认知功能障碍的发展密切相关,甚至是糖尿病脑病疾病进展的一个因素。促炎性细胞因子是大分子,不能轻易穿透脑血屏障,但是糖尿病的长期炎症反应会引起血脑屏障通透性的改变。在阿尔兹海默病患者的脑活组织检查中发现血脑屏障通透性升高^[11]。血脑屏障完整性的丧失是许多神经系统疾病进展中的一个关键环节,脑屏障的分解会使神经毒素进入大脑,最后,细胞因子可通过激活胶质细胞直接引起神经元损伤。Marioni等人探讨炎症指标(CRP、i1-6和TNF- α)的循环水平时,发现i1-6和TNF- α 与认知功能减低有关^[12]。Gorska-Ciebiada等人发现,与正常对照组相比,老年轻度认知障碍患者IL-1 β 增加^[13]。

糖尿病认知功能障碍的发病机制主要有以下几点:血糖代谢异常、胰岛素抵抗和高胰岛素血症、氧化应激、凋亡、炎症反应等。随着糖尿病相关性认知功能障碍发病率的上升,人们不断提出新的理论,但是该并发症发病机制复杂,目前尚无定论。

[参考文献]

- [1]Riederer P, Korczyn A D, Ali S, et al. The diabetic brain and cognition [J]. Journal of Neural Transmission, 2017, 124(11):1431-1454.
- [2]Rao R, Nashawaty M, Fatima S, et al. Neonatal hyperglycemia alters the neurochemical profile, dendritic arborization and gene expression in the developing rat hippocampus [J]. NMR in Biomedicine, 2018, 31(5):e3910.
- [3]Valente T, Geilla A, Fernández-Busquets X, et al. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus [J]. Neurobiology of disease, 2010, 37(1):67-76.
- [4]Prasad S, Sajja R K, Naik P, et al. Diabetes mellitus and blood-brain barrier dysfunction: an overview [J]. Journal of pharmacovigilance, 2014, 2(2):125.
- [5]Phiel C J, Wilson C A, Lee V M Y, et al. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides [J]. Nature, 2003, 423(6938):435.
- [6]Callisaya M, Nosaka K. Effects of exercise on type 2 diabetes mellitus-related cognitive impairment and dementia [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 59(2):503-513.
- [7]Gong Y S, Guo J, Hu K, et al. Ameliorative effect of lotus seedpod proanthocyanidins on cognitive impairment and brain aging induced by D-galactose [J]. Experimental Gerontology, 2016, 74:21-28.

[8]Takeuchi M, Yamagishi S. Possible involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Current pharmaceutical design, 2008, 14(10):973-978.

[9]Wang S, Jia J. Oxymatrine attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2014, 35(3):331.

[10]Du G T, Hu M, Mei Z L, et al. Telmisartan treatment ameliorates memory deficits in streptozotocin-induced diabetic mice via attenuating cerebral amyloidosis [J]. Journal of pharmacological sciences, 2014:13157FP.

[11]Janelidze S, Hertze J, Nägga K, et al. Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype [J]. Neurobiology of aging, 2017, 51:104-112.

[12]Marioni R E, Strachan M W J, Reynolds R M, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study [J]. Diabetes, 2010, 59(3):710-713.

[13]Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, et al. Adiponectin, leptin and IL-1 β in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment [J]. Metabolic brain disease, 2016, 31(2):257-266.

作者简介:

薛翔宇(1995--),女,汉族,河北省唐山市人,硕士研究生,医师,研究方向:内分泌与代谢病学。

通讯作者:

房辉(1964--),女,汉族,河北省衡水市人,博士研究生,主任医师,研究方向:内分泌与代谢病学。