

## • 专题笔谈 •

## 3型糖尿病——散发性老年性痴呆研究的新观点

王蓉 邵志敏 盛树力

糖尿病(diabetes mellitus)和散发性老年性痴呆(sporadic Alzheimer's disease, SAD)均属于复杂的异质性疾病,在许多方面具有共性<sup>[1]</sup>。糖尿病晚期出现不同程度的认知功能障碍,老年性痴呆(AD)的发病率较同年龄对照组明显增高,故糖尿病成为公认的导致AD发生的危险因素;而对于AD的研究也发现,病人在出现临床症状之前,PET检查就发现额颞皮层供血不足和葡萄糖利用减少,提示该脑区的神经活动减少。由于糖尿病病人存在认知功能损伤,故将糖尿病脑病作为SAD的病因学进行研究具有十分重要的意义<sup>[2]</sup>。

目前的研究普遍认为,胰岛素(insulin, Ins)不仅能通过血脑屏障,而且能在脑组织内合成;脑组织存在胰岛素及其受体和受体后信号转导分子,是胰岛素作用的靶器官之一。胰岛素不仅能调节糖代谢及能量代谢,而且具有多种生物学功能,每一种功能都需要通过其受体,激活不同的信号转导通路完成。脑内胰岛素功能复杂,其中支持成熟神经元存活,控制凋亡级联反应是胰岛素的重要作用之一<sup>[3]</sup>。而糖尿病脑病和SAD共同病理机制是胰岛素信号转导通路的障碍,即胰岛素抵抗引起代谢紊乱,造成认知功能障碍。

### 1 3型糖尿病的概念

糖尿病的传统分类分为1型和2型。1型糖尿病的特点为胰岛β细胞受损,血中胰岛素水平下降,血糖升高;而2型糖尿病以胰岛素抵抗为主要特点,即血中胰岛素水平升高,但胰岛素受体的敏感性下降,胰岛素信号转导障碍,血糖升高。1993年Blokland等<sup>[4]</sup>报道了脑室注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)可以使大鼠的空间学习记忆功能下降,并降低海马神经元胆碱乙酰基转移酶活性;后来有研究用相同的方法观察到大脑局部的葡萄糖利用

下降、大鼠学习记忆功能长时程减低、脑组织能量代谢障碍<sup>[5,6]</sup>。研究认为此种造模方法抑制了神经元的胰岛素受体,可以作为SAD的动物模型<sup>[7]</sup>;2002年研究者首次提出了脑内胰岛素信号转导障碍导致的SAD就是2型糖尿病的脑型<sup>[8,9]</sup>。近两年又有作者报道,脑室注射STZ后,大鼠海马和皮层β淀粉样肽Aβ1-40、Aβ1-42表达增加,Tau蛋白过度磷酸化,包括Tau 202、Tau396和Tau404,与SAD的病理改变极为相似<sup>[10]</sup>;2005年de la Monte课题组首次阐明了SAD作为3型糖尿病的新观点<sup>[11,12]</sup>。至此,3型糖尿病正式成为SAD研究中的新术语,其主要特点是脑内胰岛素受体的敏感性降低,即出现胰岛素抵抗,同时伴有脑内胰岛素水平下降,对维持神经元存活起重要作用的胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及其受体水平也降低。此类病人可同时存在糖尿病或外周糖代谢异常。

### 2 糖尿病脑病与SAD的比较

糖尿病脑病通常指1型和2型糖尿病合并的神经系统退行性改变,是神经元胰岛素缺乏和(或)其信号转导障碍所致。3型糖尿病主要限于脑内胰岛素功能障碍,但可伴有不同程度的外周胰岛素抵抗。研究表明,空腹血糖随年龄逐渐增加,65岁以后更加明显。在应用胰岛素滴注维持空腹血糖水平的“钳夹试验”中,老年人对胰岛素的需要量比青年人高1.8倍,而葡萄糖摄取量比青年人少40%,提示胰岛β细胞功能随增龄而不断下降,胰岛素抵抗随增龄而增加,65~74岁比20~44岁时糖尿病患病率高8倍。老年人长期高血糖和高胰岛素血症,可进一步加剧胰岛素信号转导障碍<sup>[13,14]</sup>。由于与认知功能相关的结构如海马、内嗅区、大脑皮层不仅存在高密度的胰岛素受体,而且能产生局部胰岛素,故出现胰岛素信号转导障碍就必然出现认知功能障碍。而对一组AD病人10年的观察发现,81%存在2型糖尿病或空腹血糖损伤。

向大鼠脑室内注入小剂量STZ,使胰岛素受体

收稿日期:2006-10-30

作者单位:100053 北京市,首都医科大学宣武医院 老年病医疗研究中心

教育部神经变性病重点实验室

作者简介:王蓉,女,1963年6月生,北京人,医学博士,研究员

通讯作者:盛树力, E-mail: xwyy2004@yahoo.com.cn

脱敏,可出现学习、记忆和认知行为的明显缺陷,能量代谢、膜磷脂成分、胆碱能和儿茶酚胺功能异常,这些变化与早期 SAD 十分相似。由此可以得出结论,胰岛素及其信号转导通路与认知功能密切相关。

### 3 胰岛素增敏剂对 SAD 的治疗作用

胰岛素增敏剂的化学结构为噻唑烷酮类化合物(thiazolidinediones, TDs),包括曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、恩格列酮(englitazone)等,其药理作用主要是激活过氧化物酶体增殖活性受体 $\gamma$ (peroxisome proliferation activating receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )增加组织细胞对胰岛素的敏感性,进而改善胰岛素抵抗,并且还可能使 A $\beta$  和炎症反应产物水平下降,从而减轻 AD 病人认知功能下降的程度。

2002年 Watson 等<sup>[15]</sup>报道给 AD 病人每天应用罗格列酮 4mg,治疗 6 个月后,与对照组相比,记忆功能有明显的改善。Watson 等<sup>[16]</sup>给予 AD 和轻度认知损伤(mild cognitive impairment)的受试者罗格列酮治疗 6 个月,测试其延迟记忆和选择注意时比给予安慰剂的受试者分数高,显示出罗格列酮对认知功能具有较好的改善作用。

罗格列酮不能通过血脑屏障,所以其改善与海马区相关的认知功能可能是通过外周机制间接刺激神经传导通路实现的。罗格列酮等胰岛素增敏剂因能调节胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,通过诱导胰岛素的活性增加,可以改善 AD 病人现有的认知功能,促进 A $\beta$  释放和清除,并可抑制炎症反应,这些方面有望使得胰岛素增敏剂成为 AD 治疗的新途径。

### 4 神经营养肽对 3 型糖尿病动物模型的作用

本课题组近十年来致力于 SAD 发病机制和防治策略的研究,主要指导思想是应用小分子的神经营养肽,激活神经元存活信号转导通路,治疗神经元退行性病变。通过对糖尿病脑病动物模型的系统研究,发现它与 SAD 的早期改变有许多相似之处:模型动物学习记忆功能下降,表现在水迷宫全程游泳时间延长,错误反应次数增多;电子显微镜观察海马神经元形态学结果发现:神经元线粒体肿胀明显,嵴断裂、消失、溶解,粗面内质网有部分脱颗粒,毛细血管周围星形细胞足突肿胀明显,神经毡中突触的轴突侧有肿胀;糖尿病鼠海马神经元 APP、A $\beta$ 1-40、

A $\beta$ 1-42 和内质网 A $\beta$  结合蛋白(endoplasmic reticulum amyloid  $\beta$ -peptide binding protein)表达增加;Tau 蛋白 199/201 位点磷酸化、微管蛋白表达明显下降并伴有微管断裂和溶解;神经营养因子 NGF、BDNF 和 NT-3 以及胆碱乙酰基转移酶表达下降;胰岛素信号转导通路障碍,并伴有凋亡级联反应的启动<sup>[17~22]</sup>。

近两年,在前期工作的基础之上,对具有神经营养作用的 APP17 肽的活性部位 APP5 肽进行了结构改造,人工合成了具有抗酶解作用、可以口服给药的 APP5 肽类似物,并在脑室注射 STZ 大鼠导致的 3 型糖尿病模型上取得了良好的实验结果。首先用 Morris 水迷宫测试脑室注射 STZ 大鼠空间学习记忆能力,结果显示,模型组大鼠的游泳时间较正常对照组明显延长,APP5 肽类似物治疗后可使模型动物寻找安全岛的时间缩短。应用免疫组织化学染色方法对大鼠海马 CA1 区及齿状回 A $\beta$ 1-42 表达情况进行观察,结果显示,模型组大鼠 A $\beta$ 1-42 表达明显增加,APP5 肽类似物可使 A $\beta$ 1-42 表达水平接近正常。应用免疫组织化学染色和 Western blot 方法观察突触后致密区 PSD-95 和 Shank-1 蛋白的表达水平,结果显示,模型组大鼠海马 CA1 区及齿状回 PSD-95 和 Shank-1 蛋白的表达水平明显降低,而 APP5 肽类似物可使上述指标恢复正常。电子显微镜观察海马神经元发现:模型组部分神经元固缩,电子密度增高,胞浆减少,核不规则,线粒体肿胀、嵴断裂,内质网扩张;血管周围星形细胞足突高度肿胀;突触数量较正常组减少,部分突触及血脑屏障结构破坏,可见突触前后囊发生肿胀,部分髓鞘板层松散,微管溶解,轴索空化。APP5 肽类似物 165 治疗组大部分神经元基本正常,胞膜完整,极少数电子密度轻度增高,未见神经元细胞固缩;部分神经元胞浆内线粒体轻度肿胀,粗面内质网、多聚核糖体正常,高尔基复合体结构清晰;血脑屏障无破坏,少数星形细胞轻度肿胀,结构无破坏;突触结构正常。

总之,3 型糖尿病的提出为研究 SAD 的发病机制提供了一个新的切入点,同时,也为 SAD 的模型制备提供了一个新的平台。此方面的研究展现出十分广阔的空间。

### 参考文献

- [1] Moreira PI, Santos MS, Moreno AM, et al. Increased vulnerability of brain mitochondria in diabetic (Goto-Kakizaki) rats with aging and amyloid-beta exposure.

- Diabetes, 2003, 52:1449-1456.
- [2] Luchsinger A, Tang M, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*, 2001, 154: 635-641.
- [3] O'Brien RM, Streeper RS, Ayala JE, et al. Insulin-regulated gene expression. *Biochem Soc Trans*, 2001, 29(Pt 4): 552-558.
- [4] Blokland A, Jolles J. Spatial learning deficit and reduced hippocampal ChAT activity in rats after an ICV injection of streptozotocin. *Pharmacol Biochem Behav*, 1993, 44: 491-494
- [5] Duelli R, Schrock H, Kuschinsky W, et al. Intracerebroventricular injection of streptozotocin induces discrete local changes in cerebral glucose utilization in rats. *Int J Dev Neurosci*, 1994, 12: 737-743.
- [6] Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci*, 1998, 112: 1199-1208.
- [7] Hoyer S, Lee S K, Loffler T, et al. Inhibition of the neuronal insulin receptor an *in vivo* model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 920: 256-258.
- [8] Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transm*, 2002, 109: 341-360.
- [9] Biessels GJ, De Leeuw FE, Lindeboom J, et al. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2006, 77: 304-307.
- [10] Chu WZ, Qian CY. Expressions of A beta1-40, A beta1-42, tau202, tau396 and tau404 after intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *J First Mil Med Univ*, 2005, 25: 168-170.
- [11] 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 Alzheimer's Dis*, 2005, 7: 63-80.
- [12] Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes; relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2006, 1: 13-33
- [13] Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance; contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*, 2003, 52: 1738-1745.
- [14] Basu R, Man CD, Campioni M, et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism; differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes*, 2006, 55: 2001-2014.
- [15] Watson GS, Craft S. The role of insulin-resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease; implications for treatment. *CNS Drugs*, 2003, 17: 27-45.
- [16] Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone. *Am J Geriatr Psychiatr*, 2005, 13: 950-958.
- [17] Sheng SL, Zhao YM, Zhao ZW, et al.  $\beta$ -Amyloid and its binding protein in the hippocampus of diabetic mice; effect of APP 17 peptide. *Neuroreport*, 2001, 12: 3317-3319.
- [18] Zhao YM, Pei JJ, Ji ZJ, et al. Effect of amyloid precursor protein 17mer peptide on microtubule structure and tau protein hyperphosphorylation in hippocampal neurons of experimental diabetic mice. *Neuroreport*, 2003, 14: 61-66.
- [19] Li HX, Wang R, Du YF, et al. APP17-mer peptide in regulation of neuronal mitochondrial transmembrane potentials and apoptosis in the hippocampus of diabetic rats. *Chin J Clin Rehabil*, 2005, 9: 179-181.
- [20] 赵咏梅, 张人玲, 王蓉, 等.  $\beta$ 淀粉样肽前体蛋白 N 端肽段对糖尿病鼠脑凋亡相关改变的作用. *中国药理学通报*, 2005, 21: 42-44.
- [21] 李红星, 赵志炜, 王蓉, 等. 糖尿病大鼠海马神经元存活和凋亡相关蛋白的表达及 APP17 肽的作用. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12: 369-372.
- [22] 李红星, 王蓉, 杜怡峰, 等. APP17 肽对糖尿病大鼠海马线粒体膜电位的影响. *首都医科大学学报*, 2003, 24: 40-43.