

胰高血糖素样肽-1 与阿尔兹海默病的研究进展

魏亚芬 卢冲 刘丽

【中图分类号】 R749.1⁺6 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)06-0462-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.06.021

阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能障碍为主的中枢神经系统退行性疾病,又称老年性痴呆。在过去的几十年中 AD 的发病率增加了 4 倍,已成为威胁老年人健康的主要疾病。不仅带给了患者痛苦,同时也带给了社会及家庭很大的负担,目前已被视为威胁人类健康和生命的“第四大杀手”。AD 的主要临床表现为认知功能障碍、学习障碍、记忆力衰退、人格异常、生活自理能力下降和精神行为异常等,其病理学典型特征为神经细胞外老年斑(SPs)、神经原纤维缠结(NFTs)和神经细胞的大量减少^[1-2]。AD 并非是正常的衰老过程,而是由多种发病因素共同导致的病理过程,目前主要有包括 β -淀粉样蛋白(A β)毒性在内的诸多假说^[3]。研究表明,脑内可溶性的 A β 低聚体、A β 多聚体以及纤维性 A β 都具有广泛的神经毒性作用^[4-5]。以往的实验室研究也证实,A β 能引起培养的大脑皮层神经元凋亡^[6],在海马神经元上可以形成新的跨膜离子通道^[7],并且还可以降低大鼠海马突触传递的可塑性以及损害空间学习及记忆行为^[8-10]。这些研究均提示,减少 A β 的产生及聚集、拮抗 A β 神经毒性作用可能是 AD 的有效治疗手段之一。然而,目前为止针对 A β 的 AD 治疗药物,尤其是拮抗 A β 神经毒性作用的药物的研究仍然没有明显的进展。

近年来研究发现 2 型糖尿病(T2MD)与 AD 有着一定的关系。T2MD 的发病机制是胰岛素抵抗,而在 AD 患者的脑内也发现类似胰岛素抵抗的情况,同时还伴有葡萄糖摄入和代谢减弱及中枢胰岛素信号传导通路障碍的情况^[11],这也提示胰岛素信号损害可能是引起甚至加速神经变性的原因。随着对胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及其类似物的深入研究,其降糖作用以及对胰腺及心血管系统的保护作用已被人们逐渐认识。近年来,研究表明 GLP-1 及其类似物也具有脑保护作用。本研究将对 AD 与 T2MD 的关系、AD 与胰岛素的关系、GLP-1 的结构、受体分布及生理功能和 GLP-1 及其类似物与 AD 的研究进展作一综述。

1 AD 与 T2MD 的关系

有研究显示,脑和胰腺内存在一些相同的参与神经递质合成的酶,如多巴脱羧酶、酪氨酸羟化酶和谷氨酸脱羧酶等,还有许多相同的激素和生长因子受体,如 GLP-1、神经生长

因子受体和促甲状腺激素释放激素等^[12],这些化学信号的相似性可能构成了 T2DM 与 AD 发病的共同风险基础。T2DM 和 AD 发病还具有许多类似的生理功能改变及病理特征。两者在发病过程中均伴有胰岛素信号的异常、海马长时程增强(LTP)效应的降低、tau 蛋白的过度磷酸化、淀粉样物质的出现等。T2DM 代谢紊乱的关键是胰岛素抵抗,而在 AD 脑内也存在类似的胰岛素抵抗情况。由于与认知功能有关的内嗅区大脑皮质、海马等都存在有高密度的胰岛素受体,所以糖尿病患者更容易出现认知功能障碍。AD 的发生总是伴有进行性胰岛素的功能缺失及脑内胰岛素抵抗,而应用糖尿病治疗性药物也总是能显著提高 AD 患者的认知功能^[13]。

2 AD 与胰岛素的关系

胰岛素是一种多功能激素,它除了是降糖激素外,还是一种细胞因子,不仅可以调节新陈代谢、参与神经递质的释放和调节、促进神经组织细胞生长发育,还在学习和记忆等高级神经活动中起着重要作用。同时胰岛素在脑内含量的高低与神经退行性疾病的发展呈正相关^[14]。AD 患者脑内的胰岛素及胰岛素样生长因子(IGF)等利用障碍将会导致靶组织的胰岛素受体(IR)对胰岛素的敏感性降低,并且会出现胰岛素信号的传导异常。研究发现 AD 患者脑内的胰岛素/IGF 调控基因异常与 A β 增加及神经细胞骨架损伤有着密切的关系^[15]。随着 AD 患者脑的基础代谢减弱,胰岛素抵抗介导的能量代谢也会出现障碍,同时也会引起氧化应激的异常,产生过量活性氧基团(ROS),造成炎症、线粒体功能障碍、DNA 损伤,从而加重细胞损伤,并最终诱导细胞凋亡^[16]。

胰岛素能促进多种分泌酶的活性,使其产生可溶性分泌形式 sAPP,减少 A β 产生^[17],当胰岛素信号效能降低时,具有神经营养作用的 sAPP 生成减少,从而会使 sAPP 的神经保护作用减低。同时,APP 会更多地被 β 和 γ 分泌酶裂解,这样就会产生更多的具有潜在神经毒性的 A β ,促进 A β 过度异常沉积,形成老年斑^[18]。

3 GLP-1 的结构、受体分布及生理功能

GLP-1 是一种由 36~37 个氨基酸组成,由食物刺激肠道 L 细胞分泌的肠源性激素,是胰高血糖素原转录后修饰产物。GLP-1R 不仅分布在胰腺,还广泛分布于心脏、大脑、肺、肾以及胃等组织,在骨骼肌、肝、脂肪组织等葡萄糖代谢

量大的主要外周组织中也存在高亲和力的 GLP-1 结合位点, GLP-1 受体分布的广泛性也就决定了其生物学作用的多样性和重要性。GLP-1 的主要生理功能是调节血糖, 包括刺激胰岛素基因的表达和胰岛素的分泌, 抑制胰高血糖素的分泌, 促进胰岛团块的形成, 促进 β 细胞的增殖与分化, 减少 β 细胞的凋亡等^[19]。用¹²⁵I 标记的 GLP-1 后对人组织切片进行放射自显影, 结果发现 GLP-1R 在中枢神经中的含量非常高, 提示 GLP-1 在神经系统中可能发挥着重要的作用^[20]。

4 GLP-1 及其类似物与 AD 的关系

GLP-1 及其类似物可以提高记忆, 增强大脑中突触的可塑性^[21], 提高认知能力和增加脑血流量^[22]。同时, 也有多项相关研究发现 GLP-1 及其类似物可以提高 AD 模型学习记忆能力, 逆转 AD 大鼠脑内 Tau 蛋白过度磷酸化^[23]。近期的研究发现 Exendin-4 可以通过 PKB/Akt 途径来调节 GSK-3 β 蛋白 9 位的 Ser 磷酸化水平, 从而进一步调节 Tau 蛋白磷酸化, 改善神经细胞模型和糖尿病并发 AD 大鼠模型的病变程度^[24-25]。GLP-1 不仅在肠道中产生, 也可以在脑内产生, 其受体在脑内分布广泛, 如皮质、下丘脑、海马、黑质、纹状体、脑干等, 属于 G 蛋白偶联的胰高血糖素受体家族。GLP-1 通过 GLP-1R 介导, 主要通过 PI3K 和 MAPK 途径, 参与胰岛素信号下游通路的调节, GLP-1 与其受体结合激活 G-蛋白偶联的环磷酸腺苷, 进而激活 PKA 和下游的 PI3K, 进而调节突触的可塑性, 促进神经递质的释放^[26]。同时 GLP-1 通过介导 PKA-PI3K 等分子来激活下游 MAPK, 这一通路激活下游转录因子和编码基因, 从而促进细胞生长及修复所必需的蛋白质的生成, 并且与调节海马突触的可塑性、促进神经细胞和突触的生长、增强学习和记忆能力等有密切的关系^[27]。此外, GLP-1 还可通过 PI3K-Akt-GSK3 β 信号传导通路参与调节脑内细胞骨架神经丝蛋白和微管结合蛋白 Tau 的磷酸化。胰岛素受体底物-1(IRS-1) 的丝氨酸残基在 S312、S616 和 S636 的磷酸化水平直接关系到 IR 反应的敏感性, IRS-1 与下游的胰岛素信号通路关系密切。在 AD 动物模型中及 AD 患者脑内发现 IRS-1 的磷酸化水平表现异常^[28]。GLP-1 及其类似物可以通过调节 IRS-1 的磷酸化水平来改善脑内胰岛素的抵抗状态^[29]。同时也有研究报道 GLP-1 可通过激活 GLUT 的转运, 进而促进脑内葡萄糖的代谢, 增加脑内 ATP 的生成, 同时维持脑内血糖的水平^[30]。此外, GLP-1 还可通过抵御氧化应激、对抗 A β 损伤、参与调节胞内钙稳态、抑制神经元凋亡的方式来发挥神经保护作用, 进而改善 AD 的症状。

最近的研究表明在 AD 的 APP/PS1 的小鼠模型上 GLP-1 类似物(利拉鲁肽)可以通过血脑屏障来防止损害突触的可塑性及记忆的形成, 减少淀粉样蛋白斑块负荷, 增加轴突数量, 提高齿状回的神经祖细胞的增殖以及神经细胞的发生^[31], 减少氧化应激以及脑的炎症反应^[32], 利拉鲁肽不仅能在早期发挥对 AD 的预防作用, 而且在晚期也有恢复 AD 效应^[33]。同时 Exendin-4 也被证实 AD 的转基因小鼠模型上有一系列神经保护效应^[34], 它不仅能够剂量依赖性的

保护 A β 诱导的细胞凋亡, 还能够减少小鼠脑中的内源性 A β 的水平^[35]。Exendin-4 与 GLP-1 受体结合后能够激活腺苷酸环化酶(AC), AC 催化 ATP 生成 cAMP, 提高胞内 cAMP 水平, 从而触发 Ca²⁺ 内流, 使神经递质的释放增加, 进而使神经兴奋性传导加快, 增强学习、认知和记忆能力。总而言之, GLP-1 类似物促进神经发生、突触形成、细胞修复、炎症反应的减轻以及减少脑中淀粉样斑块的作用可能会使之能成为治疗 AD 的新型药物。

5 展望

目前对 AD 尚缺乏有效的预防措施和治疗方法, 寻找其预防和治疗方法是当前亟待解决的难题。而鉴于 AD 和 T2DM 具有相当类似的发病分子机制和病理特征, 将治疗 T2DM 的药物用于 AD 的预防和治疗已成为近年来研究的热点。GLP-1 作为目前 T2DM 最有希望和最重要的治疗性药物, 其不仅在外周与 GLP-1R 结合发挥作用, 也可在脑内通过与 GLP-1R 结合来发挥对神经系统氧化损伤的保护性作用。GLP-1 能够通过减少 Tau 蛋白过度磷酸化、抵御 A β 毒性等 AD 发生的病理表现和减少神经元凋亡, 明显改善 AD 模型的认知、学习及记忆能力。因此, GLP-1 极有可能成为将来的 AD 临床治疗的重要药物, 具有非常广阔的发展前景。

参考文献

- [1] Juhász G, F LF, Penke B. Systems biology of Alzheimer's disease: how diverse molecular changes result in memory impairment in AD[J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(7): 739-750.
- [2] Fabri A, Pamplona, Pablo P, et al. Altered emotionality leads to increased pain tolerance in amyloid β (A β 1-40) peptide-treated Mice[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 212(1): 96-102.
- [3] 王玲, 朱鸣峰. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. *吉林医学*, 2013, 34(3): 531-532.
- [4] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo[J]. *Nature*, 2002, 416(6880): 535-539.
- [5] Yoshiike Y, Chui DH, Akagi T, et al. Specific compositions of amyloid-beta peptides as the determinant of toxic beta-aggregation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(26): 23648-23655.
- [6] Yan XZ, Qiao JT, Dou Y, et al. Beta-amyloid peptide fragment 31-35 induces apoptosis in cultured cortical neurons[J]. *Neuroscience*, 1999, 92(1): 177-184.
- [7] Qi JS, Qiao JT. Amyloid beta-protein fragment 31-35 forms ion channels in membrane patches excised from rat hippocampal neurons[J]. *Neuroscience*, 2001, 105(4): 845-852.
- [8] Zhang JM, Wu MN, Qi JS, et al. Amyloid beta-protein fragment 31-35 suppresses long-term potentiation in hippocampal CA1 region of rats in vivo[J]. *Synapse*, 2006, 60(4): 307-313.
- [9] Zhang JF, Qi JS, Qiao JT. Protein kinase C mediates amyloid beta-protein fragment 31-35-induced suppression of hippocampal late-phase long-term potentiation in vivo[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 91(3): 226-234.
- [10] Pan YF, Chen XR, Wu MN, et al. Arginine vasopressin pre-

- vents against Abeta (25-35)-induced impairment of spatial learning and memory in rats[J]. *Horm Behav*, 2010, 57(4/5): 448-454.
- [11] Candeias E, Duarte AI, Carvalho C, et al. The impairment of insulin signaling in Alzheimer's disease[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(12): 951-957.
- [12] Li L, Hoelscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: A review[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 56(2): 384-402.
- [13] De La Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2(6): 1101-1113.
- [14] Morris JK, Burns JM. Insulin: an emerging treatment for Alzheimer's disease dementia? [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(5): 520-527.
- [15] Dela MS. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(1): 35-66.
- [16] Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, et al. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 469(1): 6-10.
- [17] 杨红旗, 陈生弟. α 分泌酶在阿尔茨海默病治疗中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2006, 33(2): 109-115.
- [18] Cao D, Lu H, Lewis TL, et al. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(50): 36275-36282.
- [19] Hul H, Zhao X, Perfetti R, et al. Structure and function studies of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): the designing of a novel pharmacological agent for the treatment of diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2005, 1: 21.
- [20] Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(4): 1280-1290.
- [21] Holscher C. Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes hold promise as a novel treatment strategy for Alzheimer's disease[J]. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2010, 5(2): 109-117.
- [22] Egefjord L, Gejl M, Moller A, et al. Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease - protocol for a controlled, randomized double-blinded trial[J]. *Dan Med J*, 2012, 59(10): A4519-A4519.
- [23] Li L, Zhang ZF, H LH, et al. (Val8) glucagon-like peptide-1 prevents tau hyperphosphorylation, impairment of spatial learning and ultrastructural cellular damage induced by streptozotocin in rat brains[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2): 280-286.
- [24] Chen S, Liu AR, An FM, et al. Amelioration of neurodegenerative changes in cellular and rat models of diabetes-related Alzheimer's disease by exendin-4[J]. *Age*, 2012, 34(5): 1211-1224.
- [25] Chen S, An FM, Yin L, et al. Glucagon-like peptide-1 protects hippocampal neurons against advanced glycation end product induced tau hyperphosphorylation [J]. *Neuroscience*, 2014, 256: 137-146.
- [26] Chiang HC, Wang L, Xie Z, et al. PI3 kinase signaling is involved in AP induced memory loss in drosophila[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(15): 7060-7065.
- [27] Li Y, Duffy KB, Ottinger M, et al. GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(4): 1205-1219.
- [28] Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(4): 1316-1338.
- [29] Gault VA, Holscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP induced by beta-amyloid[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 587(1/3): 112-117.
- [30] Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1339-1353.
- [31] Hoelscher C. The incretin hormones glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2014, 10(1): S47-S54.
- [32] McClean PL, Parthasarathy V, Faivre EA. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(17): 6587-6594.
- [33] McClean PL, Hoelscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76(A, SD): 57-67.
- [34] Li YZ, Duffy KB, Ottinger MA, et al. GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2010, 19(4): 1205-1219.
- [35] Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (A β) levels and protects hippocampal neurons from death induced by A β and Iron[J]. *J Neurosci Res*, 2003, 72(5): 603-612.

(2016-03-13 收稿)