

阿尔茨海默病与 2 型糖尿病的相关性研究进展

张峰 张兆辉

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)01-0112-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.01.031

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是以渐进性记忆减退、认知功能障碍以及其他神经精神症状和行为障碍为表现的神经退行性疾病,是痴呆最常见的形式。2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)是临床常见的复杂的异质性的糖代谢性疾病,可产生一系列慢性并发症如心脑血管病变、肾脏病变、视网膜病变及周围神经病变,其与中枢神经系统的变性及损伤也有着密切的联系。糖尿病患者的认知功能障碍的发生率较高,因此也更容易发展成为 AD。近年来大量的流行病学及生物学研究证实 2 型糖尿病和 AD 在分子及细胞水平均有着密切的病理生理学联系。有学者认为 AD 在分子及生物学特征与糖尿病重叠,是一种选择性作用于大脑的糖尿病类型,应定义 AD 为“3 型糖尿病”^[1]。

目前 AD 和 T2DM 两种疾病之间联系机制尚未得到确切定论,国内外近些年研究认为 AD 和 T2DM 发病病理生理联系的可能与蛋白异常聚集、胰岛素细胞信号转导异常、炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、AGEs、肥胖、TGF- β 和遗传等因素有关。由于两种疾病单独发生时治疗方案不同,阐明两种疾病之间病理联系对于 AD 合并 T2DM 恰当的治疗策略的研究至关重要。本文总结了 AD 和 T2DM 两种疾病相关联系的最新研究进展,为今后临床病理机制研究及治疗策略提供理论基础。

1 流行病学研究

2 型糖尿病和 AD 都是年龄相关性疾病,两者发病率及患病率均随年龄增长而增加,目前这两种疾病已成为全世界广泛威胁老年人口身心健康的重要问题。据统计,到 2030 年约有 6.94 亿糖尿病患者及 0.88 亿 AD 患者^[2],且 T2DM 占糖尿病类型的绝大部分。许多研究认为 T2DM 与 AD 有密切关系。1991 年 Ott 等人首先提出糖尿病患者发生 AD 的概率约是非糖尿病患者的两倍^[3]。之后,1 个关于美国人口的纵向研究提示 2 型糖尿病是 AD 的最强危险因素^[4]。除此之外,大量研究证实,T2DM 发生认知功能障碍的风险相比正常人显著增加,T2DM 和各种类型痴呆的发生均具有很强相关性,其中 2 型糖尿病患者罹患 AD 的机率比非 2 型糖尿病患者增加了 50%~60%^[5]。一项包含 14 个人群纵向研究的系统性的综述发现,在大多数研究中,糖尿病患者各种类型的痴呆发生率均高于非糖尿病患者。而中年 T2DM

患者的更是增加了罹患 AD 的长期风险^[6]。据统计,在超过 65 岁人群中 2 型糖尿病患病率约 12%~25%,全世界 1/10~1/15 痴呆病例是由于 2 型糖尿病;如果把糖尿病前期考虑在内,这个比例增加至 1/7~1/10^[7]。在梅奥诊所阿尔茨海默病患者注册中心一项以社区为基础的对照研究中分别检测 AD 患者及对照组非 AD 人群的 DM 及糖耐量异常的患病率;该研究表明,在 AD 患者中有 80% 的人可能会出现糖尿病(35%)或葡萄糖不耐受(46%)^[8]。另有研究提出改善 T2DM 状况可以延缓、阻止 AD 病理机制的进展,因此预防和控制糖尿病可能会降低 AD 疾病发生的风险^[9]。此外,Sanz 等^[10]在研究中证实合并 T2DM 的 AD 患者机能状态明显弱于非 T2DM 患者,根据流行病学调查结果和两种疾病的部分病理生理相似性,提示两种疾病存在互相关联。

2 病理机制研究

2.1 AD

AD 是以 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积形成老年斑(senile plaques, SPs)、tau 蛋白过度磷酸化形成神经细胞内神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),以及神经元死亡为主要发病机制的渐进性痴呆。目前关于 AD 的动物实验研究致力于了解其病理生理机制及尝试新的治疗方法,然而动物实验尚未成功应用于治疗人类患者。在 AD 发病机制中老年斑的形成起着关键作用,而它的核心成分是 A β ,因此 A β 在大脑的聚集和异常沉积是 AD 发病机制中的首要和中心环节^[11]。A β 由淀粉样体前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)在 β -分泌酶和 γ -分泌酶两种酶作用下连续裂解出来的,当某些原因导致 APP 代谢异常时 A β 生成增多和(或)降解减少就会造成 A β 大量沉积。神经原纤维缠结是由 tau 蛋白的聚集引起的,它是神经细胞内部结构的组成部分,与微管结构和功能有关,可以促进神经转运。正常情况 tau 蛋白的磷酸化和去磷酸化处于动态平衡之中,当某些原因致使 tau 蛋白磷酸化的速度高于去磷酸化速度时体内的 tau 蛋白就会增加,随之自我聚集到缠结中,促进微管分解,并抑制神经转运。tau 蛋白过度磷酸化加速形成 NFTs,并阻止神经元细胞功能。在 AD 中 A β 蛋白斑块和 tau 纤维缠结破坏大脑神经突触。由于神经递质通过突触释放和传递将信息从一个细胞传递到另一个细胞,结果则导致大脑的通讯网络中断。此外,疾病早期阶段炎症反应与氧化应激也是 AD 特征性病理改变^[12]。

2.2 T2DM

T2DM 特征性表现为高血糖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗。2 型糖尿病患者不能正确处理胰岛素信号,致使机体产生胰岛素抵抗,即机体细胞无法对肝、肌肉和脂肪组织中正常水平的胰岛素作出充分反应。在正常肝脏组织中胰岛素抑制葡萄糖释放,但存在胰岛素抵抗时肝脏不适当地将葡萄糖释放到血液中。起初,由于肌肉和脂肪组织失去有效利用胰岛素的能力,胰腺 β 细胞产生越来越多的胰岛素来满足组织对胰岛素需求。当胰腺失去了产生足够的胰岛素来抵消胰岛素抵抗的能力,血糖水平不再被控制在正常范围,从而导致糖尿病发生。胰岛素抵抗与 β 细胞功能障碍(胰岛素分泌)在不同个体中比例不同,有些人以是胰岛素抵抗为主伴轻微胰岛素分泌缺陷,有些人以胰岛素缺乏为主伴轻微胰岛素抵抗。许多人认为 T2D 是影响成年人的最主要的糖尿病形式,但由于饮食结构不合理、运动减少、遗传以及其他外部因素导致的惊人增长的肥胖率,这也成为一个日益严重的儿童问题。虽然 T2D 的病因尚不清楚,但目前已经明确了几个与 T2D 和胰岛素抵抗相关的潜在的重要机制:脂肪细胞的脂质分解增多、肠促胰素的抵抗和缺乏、血液中的高胰高血糖素水平、肾脏保钠保水作用的增加、中枢神经系统对新陈代谢的不合理调节。

2.3 AD 和 T2DM 相关病理机制联系

2.3.1 胰岛素缺乏和抵抗

胰岛素抵抗和缺乏是 T2DM 的主要特征。近年来大量研究表明它们也参与了 AD 的发病机制。除了大脑产生的胰岛素,外周胰岛素可通过选择性分布地胰岛素受体蛋白进入中枢神经系统。在 AD 患者脑组织中胰岛素抵抗是由于大脑胰岛素受体的敏感性改变而产生的,该受体可影响代谢降解以及 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白的表达^[13]。除此之外,研究表明 $A\beta$ 寡聚体能与海马神经元相结合,使树突胰岛素受体(IRS)从胞膜上移除下来,导致 AD 发病机制。乙酰胆碱是一种由胆碱乙酰转移酶(ChAT)酶合成,并由神经系统的神经递质分泌的有机化学物质,而胆碱乙酰转移酶由胰岛素和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)刺激后表达。当胰岛素或 IGF-1 受体阳性神经元的联合定位减少时乙酰胆碱的生成也减少,从而导致了 AD 的进展^[14]。除了分解胰岛素和 IGF-1,胰岛素降解酶(IDE)可有效降解聚集的 $A\beta$ ^[15]。当处于胰岛素抵抗的环境时胰岛素可能竞争性抑制胰岛素降解酶,从而阻碍 $A\beta$ 蛋白的降解,增加其神经毒性,促进 AD 的发生^[16]。此外,胰岛素抵抗和缺乏也能通过活化糖原合成酶激酶-3 β 而增加 tau 蛋白的磷酸化,导致 AD 的发展^[17]。考虑到以上的所有证据,本研究认为胰岛素缺乏和胰岛素抵抗是 T2DM 和 AD 之间主要的病理生理学的联系之一。

2.3.2 蛋白聚集

T2DM 和 AD 均为蛋白质聚集性疾病。2 型糖尿病时胰岛 β 细胞内淀粉样斑块逐渐沉积导致 β 细胞功能障碍,进而导致机体葡萄糖稳态破坏;另一方面淀粉样蛋白纤维聚集在 AD 患者脑组织中,导致神经元丢失,进而导致认知能力下降。有趣的是,这两种沉积物具有相似的外观(线性)和结构(β -折叠),且都是通过自组装球形寡聚物聚集^[18]。T2DM 中蛋白沉积物是由一种称胰岛淀粉样多肽(IAPP)或

胰淀素的 37-氨基酸多肽聚集形成,然而 AD 蛋白斑块与 42-氨基酸多肽($A\beta$)的聚集有关^[19]。机体正常条件下短 $A\beta$ (39-42 氨基酸)是由淀粉样前体蛋白(APP)经 β 和 γ 酶蛋白酶水解生成的。当在 AD 条件下更易聚集和沉积大分子 $A\beta$ 持续生成。正常生理条件下胰岛淀粉样多肽和胰岛素以固定的比例分泌。然而由于在 T2DM 中胰岛素分泌紊乱, β 细胞不能正常分泌胰淀素,其在 β 细胞内积累,导致 β 细胞的破坏。此外,Janson 等^[20]研究证实 APP 和 IAPP 存在 90% 结构相似性,这进一步证实了 T2DM 和 AD 存在直接的病理生理联系。2015 年转基因小鼠在体实验提示 pro-IAPP 和 IAPP 在大脑和血管 $A\beta$ 沉积物中形成^[21]。尽管 IAPP 的来源尚不清楚(它可能是在大脑中产生的,也可能来自于胰腺),但这种情况表明 T2DM 与 AD 之间存在较多的分子联系。显然,大的不溶性淀粉样蛋白(胰淀素和 $A\beta$)的积累是 2 型糖尿病和 AD 共同的一种病理特征。

Tau 蛋白是一种在神经元中广泛发现的微管相关蛋白,tau 的过度磷酸化可引起导致 AD 的神经原纤维缠结。在 AD 中微管相关蛋白 tau 过度磷酸化形成的神经纤维缠结(NFT)是一种重要的病理特征。这些蛋白质也可在罹患 T2DM 的大鼠和人胰岛细胞中观察到。除此之外,tau 蛋白磷酸化的关键酶 GSK-3 β 的激活是 AD 和 T2DM 另一共同机制,其可使糖原合酶的磷酸化,从而导致二型糖尿病的和 AD 发病。

2.3.3 高胰岛素血症

高胰岛素血症是 T2DM 早期标志,有研究显示高胰岛素血症也与认知功能障碍有关,它可通过各种间接机制提高 $A\beta$ 水平导致记忆力衰退,乃至进展为 AD。虽然大脑胰岛素受体的结构和功能与外周胰岛素受体不同,但发现胰岛素水平过高与中枢神经系统相关功能下降。Frolich 等首先观察到在散发性 AD 中大脑中胰岛素结合活性增加^[22]。尽管胰岛素结合活性增加,AD 大脑中胰岛素受体活性降低^[23]。与胰岛素抵抗一致,这表明在 T2DM 背景下 AD 患者高胰岛素血症的作用。在 AD 大脑促进胰岛素和胰岛素生长因子信号通路的分子基因表达水平被改变^[24]。Craft 等^[25]通过临床实验比较了 AD 患者与对照组非 AD 患者脑脊液和血浆胰岛素水平,在 AD 患者中检测到血浆高胰岛素血症,但在对照组中没有,这表明在胰岛素抵抗的情况下高胰岛素血症和 AD 之间存在一定联系;同时 2 个美国人群中进行的纵向研究结果提示,高胰岛素血症患 AD 风险更高^[26]。此外,胰岛素抵抗也可作用于血管,从而导致认知障碍。因此,高胰岛素血症是 T2DM 和 AD 之间主要的独特的病理桥梁之一。

2.3.4 炎症反应

越来越多的证据表明,慢性炎症通路是参与 T2DM 和 AD 发病机制的一个新兴因素,并提示 T2DM 与 AD 之间存在潜在联系。研究表明,2 型糖尿病中胰岛素抵抗与高水平的炎症介质如 IL-6 及 CRP 等的存在有关。炎症标志物水平的升高可导致免疫反应的功能失调,进而导致胰岛素抵抗。Suzuki 等^[27]的研究表明糖尿病认知功能损伤患者的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)白细胞介素 6(IL-6)水平较高,且

与认知损伤程度存在相关性。与此一致的是,在 AD 临床症状出现前可以检测到炎症标志物的激活,且参与病变发展。AD 患者中也可观察到炎症介质的累积。研究发现炎症指标 C 反应蛋白在 T2DM 患者体内含量显著增加,而且在 AD 患者的老年斑和神经纤维缠结中检测到高水平表达^[28],此外,有研究表明 C 反应蛋白与 AD 发生风险有关^[29]。在小鼠 AD 模型中慢性神经炎症是 AD 的一项重要指标,慢性神经炎症时小胶质细胞(脑内免疫效应细胞//大脑中的巨噬细胞作为第一道屏障)吞噬 A β 后被激活,同时释放 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 。此后,这些炎症因子加速了 AD 大脑以神经元缺失为主的病理过程^[30]。一项关于墨西哥 T2DM 患者最近的一项研究显示,慢性炎症是认知衰退的一个重要风险因素^[31]。同时另一个最近研究发现,与健康对照组相比,T2DM 患者 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、c 反应蛋白和促炎症介质的水平有显著增高。因此,本研究可以认为 T2DM 通过激活大脑中的促炎性细胞因子,引发神经炎症,从而促进了 AD 的发展。

2.3.5 氧化应激和线粒体功能障碍

氧化应激和线粒体功能障碍也可能是 T2DM 与 AD 之间存在的共同的病理生理联系。在氧化应激中发挥主要作用的是过量的活性氧自由基(reactive oxygenspecies, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS),细胞内氧化应激增强是由于 ROS/RNS 与细胞的抗氧化机制失衡引起。肝脏的异常葡萄糖代谢也会影响大脑,增加活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的产生。ROS 和 RNS 的过度生成进一步影响细胞的抗氧化能力,导致蛋白质和/或脂质过氧化进而导致 T2DM^[32]和 AD^[33]。AD 机制中 ROS(过氧化氢、羟基、超氧化物)靶向损害核酸、脂质和线粒体蛋白,其反过来增加 ROS 产生,并启动 A β 聚集,tau 磷酸化和神经原纤维缠结的形成^[34]。神经元功能正常时线粒体利用 90% 的生成的腺苷三磷酸(ATP)。然而,由于线粒体功能障碍,代谢能力丧失导致神经元变性^[35]。氧化应激是导致 T2DM 中胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍的最常见致病因素之一^[36]。氧化应激可引发炎症进而增加炎症介质释放如细胞因子和 ILs,在 AD 的发病机制中发挥着更大的作用;另一方面炎症被认为是 T2DM 中重要的病理生理过程,可能在 T2DM 患者发展 AD 和 AD 患者 T2DM 进展中发挥重要作用^[37]。

2.3.6 肥胖

许多研究已证实肥胖是 T2DM 合并 AD 的重要危险因素,其潜在的机制可能与高血糖、胰岛素抵抗、氧化应激、晚期糖基化终末产物蓄积有关。80%~90% 的 T2DM 患者可诊断为肥胖,这清楚地表明了 T2DM 与肥胖症之间有一定联系。肥胖患者由于机体细胞长期营养过剩,导致线粒体功能受损、脂质代谢、炎症和 ROS 过度生成^[38],进而引起新陈代谢障碍,诱发胰岛素抵抗以及 β 细胞功能障碍,最终导致胰岛素缺乏。胰岛素缺乏时体内多余的营养物质会增加血液中葡萄糖的积累。虽然并不是所有的肥胖患者都出现高血糖,但是有学者报道当 β 细胞功能障碍与营养过剩共存时有易患 2 型糖尿病的倾向^[39]。一项 Meta 分析表明,中年体重增加会增加患痴呆的可能性^[40]。根据瑞典一项为期 18

年的研究结果显示,在 70 岁时体重指数(BMI)的每增加 1%,就会增加 36% 的罹患 AD 的风险^[41]。此外,也有研究提示腰围和海马萎缩之间存在一定的联系,意味着 AD 患者可能腰围更大,血浆中高密度脂蛋白的浓度较低,葡萄糖和甘油三酯的水平更高^[42]。

2.3.7 糖基终末化产物

T2DM 与 AD 联系的另一种可能机制是糖基终末化产物(Advanced Glycation End Products, AGEs)。AGEs 是由氨基酸、蛋白质、核酸和脂质等物质所具有的游离氨基和存在于还原糖分子中的醛基发生反应的终产物,其易与相邻蛋白上游离的氨基以共价键结合,形成 AGEs 交联结构,而且不容易被蛋白酶降解。在正常的衰老过程中 AGEs 累积在不同的细胞类型中,但是在糖尿病和 AD 患者中他们的累积速率显著增加^[43]。在 2 型糖尿病中长期的高血糖可加速 AGEs 聚集^[44],其末梢和中枢神经系统、视网膜血管和肾脏中广泛存在着 AGEs。AGEs 与其受体 RAGE 结合后会激活体内多种致炎因子并产生大量氧自由基,进而导致脑内细胞发生氧化应激损伤。目前体外研究已发现 AGEs 可造成 tau 蛋白的过度磷酸化和 A β 的聚集,从而加速 AD 进展。因此,一些研究人员提出将血清或脑脊液 AGEs 水平作为判断早期 AD 的指标。

2.3.8 载脂蛋白 E

载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)是一种脂蛋白,主要在肝脏和大脑中表达并参与胆固醇的运输。ApoE 的缺乏导致血浆胆固醇水平升高。高胆固醇血症直接参与 T2DM 的病理生理学发生机制,也被认为是 AD 的 1 个独立的危险因素。在 ApoE 各种亚型中高加索 AD 患者频率最高的是 ApoE ϵ 3(59.4%)^[45]。而发展为 AD 的 2 型糖尿病患者中发现的主要亚型是 ApoE ϵ 4^[46]。流行病学调查显示,apoE ϵ 4 纯合子与家族型和散发性 AD 都有关,与青年发病的 AD 也有关^[47]。AD 患者 ApoE ϵ 4 具有使 A β 沉积和阻碍其清除的能力^[48]。apoE ϵ 4 同样也抑制了胰岛素信号转导,导致磷脂酰肌醇 3 激酶磷酸化,细胞内 Ca $^{2+}$ 释放,磷脂酰肌醇 3 激酶和二酰基甘油结构微调,引起神经元死亡。apoE ϵ 4 还可以通过异构重建低密度脂蛋白,影响神经元细胞内外的胆固醇分布和代谢,损伤神经元功能。在 2 型糖尿病患者中发现增加的 ApoE 与胰岛淀粉样多肽结合,导致胰岛淀粉样多肽在胰岛 β 细胞更高的累积,从而导致 2 型糖尿病病情的恶化^[49]。因此,可观察到携带 ApoE ϵ 4 的糖尿病患者的认知功能水平下降;另一方面在携带 ApoE ϵ 4 等位基因的 AD 患者中也观察到 IDE 水平降低,其通常参与大脑 A β 的降解^[50]。

2.3.9 转化生长因子- β

转化生长因子- β (TGF- β)是存在多种细胞类型中的一种蛋白质,包括 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 共 3 个亚型,其作用是维持细胞增殖、分化、凋亡及其他细胞功能。在糖尿病患者中 TGF- β 1 的表达是由高血糖引起的,因此与健康人相比,糖尿病患者 TGF- β 1 增加。TGF- β 1 作为炎症反应介质,在糖尿病患者中可以对慢性炎症性疾病起到突出的抑制作用。在脑组织中 TGF- β 是由神经细胞分泌,对中枢神经系统炎

症和损伤有一定的保护作用,还调节神经元的生长和存活。据报道在 AD 的转基因动物模型中 TGF- β 1 有助于清除小胶质 A β 和斑块^[51]。因此, TGF- β 的有益作用可以作为通过预防 A β 沉积靶向治疗 AD 的新型方法。据报道,神经细胞主要表达 TGF- β 2 受体,其减少可导致 AD 致病机制的发生^[52]。在 AD 小鼠细胞及人工培养细胞中均可观察到随着年龄增长神经的 TGF- β 信号减少及 A β 过度沉积,从而导致神经变性进而产生 AD^[53]。

2.3.10 胰岛素降解酶

AD 和 T2DM 存在的共同代谢紊乱还包括胰岛素降解酶缺乏。胰岛素降解酶(Insulin degradation enzyme, IDE)是一种高度进化保守的金属锌蛋白酶,它可以降解胰岛素及 β -淀粉样蛋白等不同序列和结构的生物活性肽,使其失去活性。Mittal 等^[54]表示 AD 是一种神经内分泌紊乱疾病,而 IDE 可能通过调节 A β 降解改变 T2DM 代谢途径,在调节血糖水平方面起着很重要的作用。淀粉样蛋白沉积是 T2DM 和 AD 共享的病理特征,其主要来自于 T2DM β 细胞中的胰岛淀粉样多肽(APP)以及 AD 神经元中的 A β ,而 IDE 的相对缺乏则会使得 β -AP 积聚形成老年斑,加速 AD 进程。对于 IDE 在糖尿病治疗中的作用解释,学界一直存在分歧。基于降低血浆胰岛素水平的能力,许多研究人员认为 IDE 失活或 IDE 合成抑制可能有助于控制血糖的新陈代谢^[55]。然而,最近研究人员报道在人体内 IDE 活性对维持正常的胰岛素敏感性至关重要^[56],因此 IDE 刺激是否对 AD 及 T2DM 治疗有益还需更多动物实验及临床研究验证。

2.3.11 其他

T2DM 及 AD 之间尚存在密切的遗传学联系,近年来研究提示携带 ApoE4 基因、IDE 基因、BDNF 基因、IB1 基因的 T2DM 患者罹患 AD 危险性均有一定程度增加。有研究报道 AMPK 的激活可导致糖尿病模型大鼠的认知障碍^[57],提示腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)可能是 T2DM 和 AD 共同的病理生理学机制之一。此外,丁酰胆碱酯酶、乙酰胆碱转移酶等均被证实可能与 AD 和 T2DM 的病理机制密切相关。

3 治疗

目前临床上尚缺乏糖尿病伴 AD 的有效治疗手段,鉴于流行病学及动物实验研究等均提示 AD 和 T2DM 之间有着一定的病理机制联系,现阶段研究认为临床使用的部分抗糖尿病药物对阿尔茨海默病引起的认知功能下降有调节作用^[58]如二甲双胍、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物、鼻内胰岛素、胰高血糖素样肽受体激动剂和二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂。此外,尚有葡萄糖激酶激动剂、淀粉样蛋白、多巴胺受体激动剂、胆汁酸螯合剂等。大多数的抗糖尿病药物都是通过维持血浆葡萄糖水平的机制,调节炎症级联反应,并在 ROS 和抗氧化剂之间建立平衡,从而延缓 AD 过程。近年来一些尝试利用抗糖尿病药物靶向治疗 AD 的临床实验已开展,关于 T2DM 及 AD 相关性的研究成果为未来新的治疗及干预方案提供了实验动力。目前使用这些药物来治疗

AD 仍处于临床试验阶段,因此需要更多的实验来证实各种药物疗法的优点及局限性。此外,阐明抗糖尿病药物在治疗 AD 中的作用也有利于破译疾病信息,并为未来提供合理有效的治疗手段。

4 结束语

T2DM 和 AD 均是常见的年龄相关疾病,以前常被认为是两种独立的代谢性疾病;近年来随着对两种疾病广泛深入的研究,越来越多证据提示两者存在共同的病理生理机制和信号通路。因此,共同的预防和药物治疗手段应该对两种疾病均有效,这对于老年痴呆的防治乃至糖尿病的治疗意义重大。截至目前,尚缺乏 T2DM 合并 AD 有效的预防和药物治疗手段,未来需要更多的临床实验及研究来进一步地详细地解释两者之间的关系,从而实现更加有效的预防及治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis[J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(1): 63-75. e2.
- [3] Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study[J]. Neurology, 1999, 53(9): 1937-1942.
- [4] Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease[J]. Neurology, 2005, 65(4): 545-551.
- [5] Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline [J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1316-1338.
- [6] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 64-74.
- [7] Centres for Disease Control and Prevention[J]. National Diabetes Fact Sheet, 2011, http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf. 2013 (accessed June 23, 2013).
- [8] Janson J, Laedtke T, Parisi JE, et al. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease[J]. Diabetes, 2004, 53(2): 474-481.
- [9] Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1): 18-26.
- [10] Sanz CM, Hanaire H, Vellas BJ, et al. Diabetes mellitus as a modulator of functional impairment and decline in Alzheimer's disease. The Real. FR cohort[J]. Diabet Med, 2012, 29(4): 541-548.
- [11] Liu CC, Zhao N, Yamaguchi Y, et al. Neuronal heparan sulfates promote amyloid pathology by modulating brain amyloid- β clearance and aggregation in Alzheimer's disease[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(332): 332ra44.
- [12] Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF [Z],

- 2015;610813.
- [13] De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? [J]. *Alzheimer's Dement*, 2014, 10(1 Suppl):S26-S32.
 - [14] Cai ZY, Xiao M, Chang LY, et al. Role of insulin resistance in Alzheimer's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30 (4): 839-851.
 - [15] Moloney AM, Griffin RJ, Timmons SA, et al. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(2): 224-243.
 - [16] Plum L, Schubert M, Brüning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16 (2): 59-65.
 - [17] Kremer A, Louis JV, Jaworski T, et al. GSK3 and Alzheimer's disease: facts and fiction [J]. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 17.
 - [18] Drives "misfolding" XA. In protein amyloid fiber formation [J]. *Amyloid*, 2007, 14(2): 119-131.
 - [19] Vetrivel KS, Thinakaran G. Amyloidogenic processing of beta-amyloid precursor protein in intracellular compartments [J]. *Neurology*, 2006, 66(2 Suppl 1): S69-S73.
 - [20] Janson J, Laedtke T, Parisi JE, et al. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (2): 474-481.
 - [21] Oskarsson ME, Paulsson JF, Schultz SW, et al. In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular Link between type 2 diabetes and Alzheimer disease [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3): 834-846.
 - [22] Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*, 1998, 105(4/5): 423-438.
 - [23] Frölich L, Blum-Degen D, Riederer P, et al. A disturbance in the neuronal insulin receptor signal transduction in sporadic Alzheimer's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 893: 290-293.
 - [24] 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 Alzheimer's Dis*, 2005, 7(1): 63-80.
 - [25] Craft S, Asthana S, Schellenberg G, et al. Insulin metabolism in Alzheimer's disease differs according to apolipoprotein E genotype and gender [J]. *Neuroendocrinology*, 1999, 70 (2): 146-152.
 - [26] Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2004, 63 (7): 1187-1192.
 - [27] Suzuki M, Umegaki H, Ieda S, et al. Factors associated with cognitive impairment in elderly patients with diabetes mellitus [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(3): 558-559.
 - [28] Festa A, Dagostino R, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4): 1131-1137.
 - [29] Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(5): 668-672.
 - [30] Rosenberg PB. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2005, 17(6): 503-514.
 - [31] Lavielle P, Talavera JO, Reynoso N, et al. Prevalence of cognitive impairment in recently diagnosed type 2 diabetes patients: are chronic inflammatory diseases responsible for cognitive decline? [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141325.
 - [32] Yang H, Jin X, Lam K, et al. Oxidative stress and diabetes mellitus [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(11): 1773-1782.
 - [33] Pratico D, Sung S. Lipid peroxidation and oxidative imbalance: early functional events in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*, 2004, 6(2): 171-175.
 - [34] Clark TA, Lee HP, Rolston RK, et al. Oxidative stress and its implications for future treatments and management of Alzheimer disease [J]. *Int J Biomed Sci*, 2010, 6(3): 225-227.
 - [35] Orth M, Schapira A. Mitochondria and degenerative disorders [J]. *Am J Med Genet*, 2001, 106(1): 27-36.
 - [36] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 816-823.
 - [37] Mahboobi H, Golmirzai J, Gan SH, et al. Humanin: a possible linkage between Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(3): 543-552.
 - [38] Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 923-934.
 - [39] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 840-846.
 - [40] Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, et al. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Obes Rev*, 2011, 12 (5): e426-e437.
 - [41] Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, et al. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(13): 1524-1528.
 - [42] Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(1): 93-96.
 - [43] Takeuchi M, Yamagishi S. Alternative routes for the formation of glyceraldehyde-derived AGEs (TAGE) in vivo [J]. *Med Hypotheses*, 2004, 63(3): 453-455.
 - [44] Singh VP, Bali A, Singh N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications [J]. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 2014, 18(1): 1-14.
 - [45] Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 1997, 278(16): 1349-1356.
 - [46] Malek-Ahmadi M, Beach T, Obradov A, et al. Increased Alzheimer's disease neuropathology is associated with type 2 diabetes and ApoE ε₄ carrier status [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10 (6): 654-659.
 - [47] Petanceska SS, Gandy S. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor wortmannin alters the metabolism of the Alzheimer's amyloid precursor protein [J]. *J Neurochem*, 1999, 73(6): 2316-2320.
 - [48] Akter K, Lanza E, Martin SA, et al. Diabetes mellitus and

- Alzheimer's disease; shared pathology and treatment? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(3): 365-376.
- [49] Lei P, Wu WH, Li RW, et al. Prevention and promotion effects of apolipoprotein E4 on amylin aggregation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 368(2): 414-418.
- [50] Fernandez-Gamba A, Leal MC, Morelli L, et al. Insulin-degrading enzyme: structure-function relationship and its possible roles in health and disease[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(31): 3644-3655.
- [51] Wyss-Coray T, Lin C, Yan F, et al. TGF-beta1 promotes microglial amyloid-beta clearance and reduces plaque burden in transgenic mice[J]. Nat Med, 2001, 7(5): 612-618.
- [52] Flanders KC, Ren RF, Lippa CF. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease[J]. Prog Neurobiol, 1998, 54(1): 71-85.
- [53] Tesseur I, Zou K, Esposito L, et al. Deficiency in neuronal TGF-beta signaling promotes neurodegeneration and Alzheimer's pathology[J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 3060-3069.
- [54] Mittal K, Mani RJ, Katare DP. Type 3 diabetes: cross talk between differentially regulated proteins of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2016, 6(25589): 25589.
- [55] Costes S, Butler PC. Insulin-degrading enzyme inhibition, a novel therapy for type 2 diabetes? [J]. Cell Metab, 2014, 20(2): 201-203.
- [56] Tang WJ. Targeting insulin-degrading enzyme to treat type 2 diabetes mellitus, Trends Endocrinol[J]. Metab, 27(1): 24-34.
- [57] Zhu B, Jiang RY, Yang C, et al. Adenosine monophosphate activated protein kinase activation mediates the leptin-induced attenuation of cognitive impairment in a streptozotocin-induced rat model[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(5): 1998-2002.
- [58] Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2003, 11(2): 131-145.

(2017-07-14 收稿)

· 消 息 ·

2018 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题专座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:12 元/册,年订价:72 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》杂志编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88328261,帐号:556057523377 中国银行武昌支行。