

神经炎症在 2 型糖尿病脑病发病机制中作用的研究进展

王 婧, 庄朋伟*, 张艳军*

天津中医药大学 天津市中药药理重点实验室, 天津 300193

摘 要: 2 型糖尿病患病人数呈现快速增加的趋势, 由其引发的认知功能障碍成为被关注的热点, 但其发病机制尚不完全清楚。近年来一种 2 型糖尿病的“炎症学说”逐渐被越来越多的学者所提及, 并且越来越多的研究发现某些因素能够介导神经炎症从而引发 2 型糖尿病脑病, 将从小胶质细胞活化、外周细胞因子、晚期糖基化终产物 (AGEs) 与 β 淀粉样肽 ($A\beta$) 等方面对 2 型糖尿病脑病的引发进行综述, 为其治疗药物的开发提供参考。

关键词: 2 型糖尿病脑病; 神经炎症; 小胶质细胞; 外周细胞因子; 晚期糖基化终产物 (AGEs); β 淀粉样肽 ($A\beta$)

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2015)04 - 0470 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.027

Research progress on role of neuroinflammation in pathogenesis of type 2 diabetic encephalopathy

WANG Jing, ZHUANG Peng-wei, ZHANG Yan-jun

Tianjin Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The number of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) shows a rapid increasing trend, and the cognitive dysfunction which is caused by T2DM has been a hot spot of attention, but its pathogenesis are still not entirely clear. In recent years, “the inflammation hypothesis of T2DM” has been mentioned by many researchers, and more and more researches had found that neuroinflammation could act as a trigger for type 2 diabetic encephalopathy (T2DE) which could be mediated by some factors. This review summarizes the factors which could mediate neuroinflammation causing T2DE, including the activation of microglial cells, periphery cytokines, advanced glycation end products (AGEs), β amyloid peptide, and so on, in order to provide reference for the development of treatment drugs.

Key words: type 2 diabetic encephalopathy; neuroinflammation; microglia; periphery cytokine; advanced glycation end products (AGEs); β amyloid peptide ($A\beta$)

随着人们生活水平的提高、生活方式的改变以及人口老龄化, 糖尿病患者人数呈现快速增加的趋势。糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 其特征是血糖水平呈现异常高的状态, 也称高血糖症。糖尿病及其引发的多种并发症严重威胁到人类的健康, 其中对中枢神经的损害逐渐受到人们越来越多的关注。研究表明, 糖尿病所引发的认知功能障碍的患病率

为 25%~36%^[1]。炎症和糖尿病一直以来就有着密不可分的联系。近年来, 2 型糖尿病的“炎症学说”逐渐被越来越多的学者所提及, 2 型糖尿病甚至被一些学者们认为是一种慢性免疫性疾病, “炎症与 2 型糖尿病的关系”已成为被关注的热点, 另外也有研究显示可以通过抗炎来改善阿尔茨海默病患者的认知功能^[2-3], 由于 2 型糖尿病脑病与阿尔茨海默病

收稿日期: 2015-03-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403213)

作者简介: 王 婧 (1989—), 女, 硕士在读, 主要研究方向为中药药理。E-mail: sally_wang731@163.com

*通信作者 张艳军 (1967—), 男, 教授, 博士生导师。Tel: (022)59596138 E-mail: zyjsunye@163.com

庄朋伟 (1982—), 男, 副教授。E-mail: zhuangpengwei@163.com

的病理改变相似,因此有学者推测抗炎治疗或能改善2型糖尿病脑病。本文将主要就神经炎症在2型糖尿病脑病发病机制中的作用作一简要综述,为其治疗药物的开发提供参考。

1 小胶质细胞活化

小胶质细胞起源于单核吞噬细胞系,是中枢神经系统中固有的吞噬细胞,它被作为大脑中免疫防御的第一道防线,具有吞噬毒性细胞碎片、产生促炎性细胞因子、通过释放营养因子提高神经元的存活率等作用^[4]。在成人脑中,大部分小胶质细胞呈现静息状态,但当小胶质细胞受到刺激后,它会发生反应并产生炎性介质来协调免疫适应性反应^[5]。在小胶质细胞的活化过程中,小胶质细胞被认为是通过释放过量的促炎性细胞因子、细胞毒性因子或过氧化物等物质导致细胞死亡,进而加重炎症反应。因此可以推断,防止小胶质细胞过度反应和炎症反应也许可以证明是一种针对神经系统疾病的有效的治疗策略。

小胶质细胞激活是一种由损伤和释放各种神经毒性物质引起的早期持续性的变化,特别会出现在严重的神经损伤中。这些神经毒性物质包括一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素1 β (IL-1 β)等。Hwang等^[6]将2型糖尿病大鼠分为12(糖尿病早期阶段)、20和30周龄(慢性糖尿病阶段),处死后发现在30周龄的2型糖尿病大鼠海马中干扰素 γ (IFN- γ)和IL-1 β 的蛋白水平显著高于12、20周龄糖尿病大鼠海马中二者的量。将脑组织切片后进行免疫组化染色后发现,在30周龄的糖尿病大鼠海马中作为小胶质细胞标记物离子钙接头蛋白的Iba-1出现了细胞核固缩的现象,表明了小胶质细胞被激活的状态。IL-1 β 在之前的研究中已证明是星形胶质细胞和神经元中诱导多重炎症介质的一种重要的免疫调节细胞因子^[7],然而Hwang等^[6]却在被激活的小胶质细胞标记物Iba-1和神经胶原纤维酸性蛋白周围观察到了IL-1 β 的免疫反应,这也许能够说明IL-1 β 是由神经胶质细胞和小胶质细胞分泌的,因此得出Iba-1阳性小胶质细胞被激活后会升高衰老、糖尿病大鼠海马CA₁区和齿状回中IFN- γ 和IL-1 β 的水平,这表明慢性糖尿病会加速海马的老化过程。Song等^[8]发现甘草酸能够显著下调由脂多糖诱导的小胶质细胞的标记物Iba-1蛋白的表达,表明甘草酸通过抑制脑组织中促炎性介质以及小胶质细胞活化来改善由脂多糖诱导的记忆缺失,从而证明甘草酸可能是一种公认的治疗与认

知缺陷和神经炎症相关的,如2型糖尿病脑病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病的药物。

2 外周细胞因子

近年来,很多研究表明2型糖尿病是一种自身免疫性和炎症性疾病^[9],认为其发病机制与炎症密切相关,因此细胞因子与炎症的关系逐渐受到关注。有研究已证实,激活的免疫细胞所产生的细胞因子在抑制 β 细胞分泌胰岛素及促进 β 细胞损伤中有重要作用^[10],有学者认为,2型糖尿病的炎症反应很有可能与细胞因子的介导有关,临床研究表明2型糖尿病患者体内炎症因子浓度较正常人偏高。李新玲等^[11]选取112例年龄、性别、受教育程度无明显差异的2型糖尿病患者与100例正常对照组,通过实验发现糖尿病认知功能障碍组血清中IL-6和TNF- α 水平均高于糖尿病非认知障碍组($P < 0.01$)及正常对照组,提示炎症反应很可能参与了糖尿病认知功能障碍的发病。有研究显示^[12]作为磷酸二酯酶4抑制剂(PDE4)的咯利普兰能够通过上调环磷酸腺苷反应原件结合蛋白(CREB)和磷酸化CREB(p-CREB)的表达来恢复外周细胞因子的失衡从而改善糖尿病脑病大鼠的认知功能障碍。黄存敏等^[13]通过实验发现,2型糖尿病脑病患者血清中炎症因子水平明显高于对照组和2型糖尿病认知正常组,且与其认知功能呈负相关,患者血清炎症因子升高出现在临床诊断痴呆之前,这表明炎症反应很可能参与了认知功能障碍的生理病理过程并在2型糖尿病认知功能损害中起到了非常重要的作用。也有研究显示,由于糖尿病长期的高糖高脂状态以及巨噬细胞浸润等因素刺激细胞因子生成,损伤胰岛 β 细胞的细胞活力及其分泌胰岛素功能,进而导致胰岛 β 细胞结构功能障碍与凋亡。Maedler等^[14]用高糖处理人的原代胰岛,发现通过自分泌和旁分泌作用使分泌至胰岛细胞外的IL-1 β 影响邻近细胞,能够激活NF- κ B,上调Fas表达,继而基因组DNA断裂,最终导致 β 细胞分泌胰岛素功能受损和细胞凋亡。

3 晚期糖基化终产物

近年来的很多临床研究表明,晚期糖基化终产物(AGEs)在很多关于糖尿病并发症中特别是在2型糖尿病脑病中扮演了重要角色^[15-22]。Kalinova等^[23]用高效液相色谱法与荧光光度法检测2型糖尿病脑病患者与正常人血液中的炎症标志物与AGEs的水平,结果发现糖尿病患者血浆中被荧光标记的AGE、IL-6、IL-8、TNF- α 和MCP-1的水平显著高

于正常对照组, 表明 AGEs 与神经炎症因子在 2 型糖尿病中可能存在联系, 但尚不十分清楚。

晚期糖基化终产物即蛋白质或脂质的非酶糖基化的产物, 存在于血浆、小胶质细胞、星形胶质细胞、海马和糖尿病患者的大脑中^[24], 因此也有学者怀疑 AGEs 很有可能参与 2 型糖尿病患者脑内神经炎症的发生从而引发糖尿病脑病。有研究发现^[25], 巨噬细胞中 AGEs 与 AGEs 的受体 (RAGE) 能引起氧化应激并通过激活促细胞分裂原活化蛋白激酶信号通路激活 NF- κ B。NF- κ B 被证明能够调节基因转录促使如白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等促炎性细胞因子的生成。促炎细胞因子导致适应性免疫系统的细胞产生募集反应进入 CNS^[26]。因此, 含细胞毒性的细胞直接针对目的神经元进行损伤或破坏。Wang 等^[27]旨在研究丹参素在干预 AGEs 介导的 2 型糖尿病小鼠学习与记忆功能缺失方面的作用和影响, 结果发现丹参素能够部分阻断 p-p38、COX-2、NF- κ B 和作为 AGEs 受体的 RAGE 的表达, 并抑制 TNF- α 、IL-6 和 PGE2 的增加, 说明了 AGEs 能够介导神经炎症导致的 2 型糖尿病小鼠学习记忆功能的缺失。有研究报道^[28]缬沙坦能够降低糖尿病大鼠脑组织氧化应激水平, 进而减少 AGE 及其受体的表达, 减轻炎症反应, 进而延缓或改善糖尿病脑病的发展。

4 β 淀粉样肽

阿尔茨海默病, 这种最常见的神经退行性疾病的发病机制一直以来都被认为与 β 淀粉样肽 ($A\beta$) 在脑中的沉积、轴突的退化变性和神经元的缺失有关。但有研究显示 $A\beta$ 的沉积也同样发生在自发性或由链脲佐菌素诱导的糖尿病动物的大脑中, 并且在糖尿病患者的中枢神经系统中 $A\beta$ 的水平也是升高的^[29]。此外也有研究显示糖尿病加速认知功能障碍是由患有 2 型糖尿病的阿尔茨海默病小鼠的脑血管炎症与 $A\beta$ 在脑内沉积造成的^[30]。Huang 等^[31]通过实验发现, 单纯给予促血糖升高药的小鼠在定位航行实验中并没有表现出任何认知记忆功能缺陷的表象, 而给予 $A\beta$ 1-40 之后的高血糖小鼠却出现空间学习记忆方面的缺陷, 结果表明糖尿病状态下大脑中 $A\beta$ 的沉积可能是糖尿病相关认知功能损伤的原因之一。Liu 等^[32]研究知母总皂苷对糖尿病相关认知功能下降大鼠脑内 $A\beta$ 水平及神经炎症的影响, 在定位航行实验中, 糖尿病大鼠逃避潜伏期时间的增加、穿越平台象限次数的减少与大脑中 $A\beta$ 1-40、

$A\beta$ 1-42 水平的升高均证明了在糖尿病大鼠大脑中发生了明显的认知功能的损害, 实验结果还发现, 糖尿病伴随认知功能障碍显著升高大脑与血中 $A\beta$ 与 TNF- α 的水平, 因此有可能由于 $A\beta$ 与 TNF- α 的相互作用引起神经元的损伤及神经性炎症, 从而导致糖尿病相关认知功能障碍的发生。骆图南等^[33]将 40 例糖尿病脑病患者随机分组后对盐酸吡格列酮治疗糖尿病脑病的临床疗效进行评价, 发现盐酸吡格列酮能够降低 $A\beta$ 1-42 的表达从而改善糖尿病脑病患者的认知功能, 发挥脑保护作用, 盐酸二甲双胍与盐酸吡格列酮联用组与单用盐酸二甲双胍治疗组比较, 前者患者的简易精神状态量表 (MMSE) 评分较后者高, 这表明盐酸二甲双胍与盐酸吡格列酮合用效果更好, 也为糖尿病脑病患者认知功能障碍的预防及治疗提供了新的思路。

5 其他

5.1 氮能信号

长期的压力会导致神经元的大量缺失^[34], NO 作为大脑中细胞间的信使, 在糖尿病神经中枢病变中发挥重要作用。NO 介导的氮能信号通路能够维持大脑内稳态, 由 NO 产生的活性氮直接导致了蛋白质的硝化反应和脂质过氧化反应。NO 所产生的损伤细胞的能力主要是由于它氧化反应的特性, 这也许也正是它神经毒性的相关机制。有研究发现 2 型糖尿病大鼠脑组织的一氧化氮合酶 (NOS) 活性增加, NO 水平升高, 这表明 NO 代谢失衡能够损伤神经元, 从而导致认知功能障碍^[35-36]。

5.2 睡眠

2 型糖尿病患者普遍存在睡眠障碍^[37], 睡眠障碍会促使炎症因子 (TNF- α 和白介素等) 增加, 从而引起炎症反应, 加重 2 型糖尿病^[38]。而睡眠障碍能够引起认知功能下降, 因此有学者推测睡眠障碍也可能引发神经炎症和 2 型糖尿病认知功能障碍。Zhu 等^[39]通过建立睡眠紊乱小鼠模型, 来探究睡眠障碍对小鼠学习记忆功能的影响, 结果发现睡眠障碍能够升高小鼠海马中促炎性细胞因子如 IL-6 的水平并诱导小鼠海马中小胶质细胞的活化, 损坏小鼠学习记忆功能。这表明可以通过进一步研究确定睡眠障碍诱导神经炎症的潜在机制。

6 结语

神经炎症机制在 2 型糖尿病脑病的发生发展过程中起着至关重要的作用。抗炎治疗源于 2 型糖尿病的“炎症学说”, 被活化的神经小胶质细胞、

外周炎性细胞因子、AGEs 与 A β 等在其炎症反应中均扮演了重要角色。因此了解神经炎症在 2 型糖尿病脑病发病机制中的作用更有助于设计研发出高效的治疗药物和治疗策略,为 2 型糖尿病患者认知功能障碍的预防及治疗提供新的思路,也为其治疗药物的开发开拓更广阔的前景,为其临床应用提供科学依据。

参考文献

- [1] Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, *et al.* Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Discov Med*, 2013, 16(90): 277-86.
- [2] Cudaback E, Jorstad N L, Yang Y, *et al.* Therapeutic implications of the prostaglandin pathway in Alzheimer's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 565-572.
- [3] Breitner J C, Baker L D, Montine T J, *et al.* Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): 402-411.
- [4] Zhan Y, Paolicelli R C, Sforzini F, *et al.* Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3): 400-406.
- [5] Fernandes A, Miller-Fleming L, Pais T F. Microglia and inflammation: conspiracy, controversy or control [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(20): 3969-3985.
- [6] Hwang I K, Choi J H, Nam S M, *et al.* Activation of microglia and induction of pro-inflammatory cytokines in the hippocampus of type 2 diabetic rats [J]. *Neurol Res*, 2014, 36(9): 824-832.
- [7] Mrak R E, Sheng J G, Griffin W S. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications [J]. *Hum Pathol*, 1995, 26(8): 816-823.
- [8] Song J H, Lee J W, Shim B, *et al.* Glycyrrhizin alleviates neuroinflammation and memory deficit induced by systemic lipopolysaccharide treatment in mice [J]. *Molecules*, 2013, 18(12): 15788-15803.
- [9] Wellen K E, Hotamisligil G S. Inflammation, stress, and diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1111-1119.
- [10] 王 露. 肥胖与非肥胖 2 型糖尿病患者外周血 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 和白介素- β 水平的比较研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2006.
- [11] 李新玲, 朱向阳, 黄怀宇, 等. 2 型糖尿病认知功能障碍患者血清 IL-6、TNF- α 的水平 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2012, 20(1):40-43.
- [12] 何 婷. 咯利普兰对糖尿病脑病认知障碍和神经炎症改善作用的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [13] 黄存敏, 李艳艳, 林 英, 等. 血清炎性因子与 2 型糖尿病患者认知功能的相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(8): 943-944.
- [14] Maedler K, Schumann D M, Sauter N, *et al.* Low concentration of interleukin-1beta induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets [J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2713-2722.
- [15] Chillelli N C, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A "glycooxidation-centric" point of view [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(10): 913-919.
- [16] Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, *et al.* Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, 41(2): 131-137.
- [17] Aso Y, Inukai T, Tayama K, *et al.* Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2000, 37(2): 87-92.
- [18] Zilin S, Naifeng L, Bicheng L, *et al.* The determination of AGE-peptides by flow injection assay, a practical marker of diabetic nephropathy [J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 313(1/2): 69-75.
- [19] Kalousová M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus [J]. *Physiol Res*, 2002, 51(6): 597-604.
- [20] Abou-Seif M A, Youssef A A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 346(2): 161-170.
- [21] Bush M, Franke S, Stein G, *et al.* Is the serum concentration of pentosidine a predictor of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and kidney disease [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007, 132(36): 1810-1814.
- [22] Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, *et al.* Relationship between glycol-oxidation, antioxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(7): 1419-1425.
- [23] Kalninova J, Jakus V, Glejtkova M, *et al.* Impact of glycemic control on advanced glycation and inflammation in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2014, 115(8): 457-468.
- [24] Wong A, Lüth H J, Deuther-Conrad W, *et al.* Advanced glycation endproducts co-localize with inducible nitric oxide synthase in Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2001, 920(1/2): 32-40.
- [25] Finch C E, Cohen D M. Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypotheses [J]. *Exp Neurol*, 1997, 143(1): 82-102.

- [26] Amor S, Puentes F, Baker D, *et al.* Inflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Immunology*, 2010, 129(2): 154-169.
- [27] Wang T, Fu F, Han B, *et al.* Danshensu ameliorates the cognitive decline in streptozotocin-induced diabetic mice by attenuating advanced glycation end product-mediated neuroinflammation [J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 245(1/2): 79-86.
- [28] 赵婷婷. 缬沙坦对糖尿病大鼠脑组织 AGE-RAGE、氧化应激及内皮功能的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2007.
- [29] Yoneda S, Hara H, Hirata A, *et al.* Vitreous fluid levels of beta-amyloid(1-42) and tau in patients with retinal diseases [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2005, 49(2): 106-108.
- [30] Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, *et al.* Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(15): 7036-7041.
- [31] Huang H J, Liang K C, Chen C P, *et al.* Intrahippocampal administration of A β (1-40) impairs spatial learning and memory in hyperglycemic mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2007, 87(4): 483-494.
- [32] Liu Y W, Zhu X, Lu Q, *et al.* Total saponins from *Rhizoma Anemarrhenae* ameliorate diabetes-associated cognitive decline in rats: involvement of amyloid- β decrease in brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 194-200.
- [33] 骆图南, 余小骊, 杨前勇. 盐酸吡格列酮治疗糖尿病脑病的临床疗效观察 [J]. *江西医药*, 2012, 47(10): 890-892.
- [34] Shansky R M, Lipps J. Stress-induced cognitive dysfunction: hormone-neurotransmitter interactions in the prefrontal cortex [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 123.
- [35] Xue H Y, Jin L, Jin L J, *et al.* Aucubin prevents loss of hippocampal neurons and regulates antioxidative activity in diabetic encephalopathy rats [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(7): 980-986.
- [36] Talarowska M, Gaecki P, Maes M, *et al.* Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 510(2): 127-131.
- [37] 谢玲玎, 陈晓平, 王彦玲, 等. 2型糖尿病患者的睡眠质量对血糖控制达标的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(4): 221-225.
- [38] Irwin M R, Wang M, Campomayor C O, *et al.* Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(16): 1756-1762.
- [39] Zhu B, Dong Y, Xu Z, *et al.* Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 48(3): 348-355.