

中药干预血脑屏障改善糖尿病认知功能障碍的研究进展

徐利满, 尹清晟, 王子璇, 秦袖平, 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:近年来糖尿病认知功能障碍作为一种糖尿病中枢神经系统并发症越来越受到人们的重视。糖尿病导致的中枢神经系统并发症常伴随着血脑屏障结构和功能的破坏。血脑屏障是中枢神经系统所特有的结构,对维持大脑内环境稳定以及分子转运起着重要作用。在糖尿病的病理发生发展过程中,高血糖、晚期糖基化终产物、炎症因子等诸多因素均可导致血脑屏障损伤,进而引起脑内神经元受损,从而导致认知功能障碍的发生。稳定血脑屏障可能成为治疗糖尿病认知功能障碍的主要策略之一,对血脑屏障改善糖尿病认知功能障碍以及相关中药的干预作用进行综述。

关键词:糖尿病认知功能障碍;血脑屏障;中枢神经系统;中药

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)03-0548-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.043

Research progress on diabetic cognitive dysfunction via intervention of traditional Chinese medicine on blood brain barrier

XU Li-man, YIN Qing-sheng, WANG Zi-xuan, QIN Xiu-ping, 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: Recently, diabetic cognitive dysfunction, as one of central nervous system complications caused by diabetes, has attracted the public's attention. The central nervous system complications caused by diabetes is associated with the disruption of blood brain barrier (BBB) in structure and function. The BBB, unique to the central nervous system structure, plays a crucial point in maintaining the homeostasis and molecular transport in brain. Many factors such as hyperglycemia, AGEs, and proinflammatory cytokines result in the lesion on blood brain barrier in the process of the development of diabetes. They cause brain neuron dysfunction, and then lead to cognitive dysfunction. Maintaining the BBB homeostasis may be the majority strategy in diabetic cognitive dysfunction treatment. This article reviews the improvement of BBB on diabetic cognitive dysfunction, and the intervention of traditional Chinese medicine.

Key words: diabetic cognitive dysfunction; blood brain barrier; central nervous system; traditional Chinese medicine

糖尿病认知功能障碍大多是由糖代谢紊乱导致脑血管改变,损害中枢神经系统,进而导致大脑在结构、神经生理及神经精神等方面发生病理改变。糖尿病认知功能障碍以中枢神经损伤导致的认知功能减退为主要表现^[1]。糖尿病认知功能障碍的发生往往伴随着血脑屏障结构和功能的变化。动物实验表明糖尿病血脑屏障的损伤可能是糖尿病认知功能障碍的潜在因素^[2],核磁成像技术表明糖尿病患者存在白质损伤的情况^[3-4],同样提示血脑屏障的损伤

在临床中也有所发生。血脑屏障是指脑微血管与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障。血脑屏障的基本结构包括脑微血管内皮细胞、基膜、星型胶质细胞、周皮细胞及相邻神经单元^[5]。糖尿病发生过程中血脑屏障通透性有所增加^[6],血脑屏障的损伤能引起血清衍生物进入大脑软组织致使神经元功能障碍^[7]。血脑屏障功能的损害可导致更多有害物质,如晚期糖基化终产物(AGEs)、炎症相关因子等进入脑组织,引发脑内微环境的紊乱,加重

收稿日期: 2017-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403213、81673707); 长江学者和创新团队发展计划资助项目(IRT_14R41)

作者简介: 徐利满(1991—),男,硕士在读,主要研究方向为中药药理。E-mail: vefly15@163.com

*通信作者 庄朋伟(1982—),男,副教授,硕士生导师。Tel: 13212082363 E-mail: zhuangpengwei@163.com

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

脑损伤,从而导致认知功能障碍^[8-9]。现代药理研究表明诸多中药、中药单体以及相关复方对血脑屏障具有一定干预作用^[10-11],其具有多靶点、多途径、多环节等特点,在治疗血脑屏障相关疾病中有独特的优势,保护血脑屏障可以为治疗糖尿病认知功能障碍提供新的思路。本文从高血糖、氧化应激、炎症因子、血管内皮生长因子(VEGF)、AGEs等方面对中药干预血脑屏障改善糖尿病认知功能障碍进行综述。

1 高血糖

高血糖对小血管直接的损伤是血管内皮细胞功能障碍、灌流减少、内皮细胞增殖异常和血管通透性增加。糖尿病状态下高血糖会造成大脑的毛细血管增殖,引起血脑屏障通透性增高^[12],慢性高血糖会导致血脑屏障对胆碱的转运降低,由于胆碱对认知有着重要作用,所以推测高血糖介导的血脑屏障障碍最终会导致认知功能障碍,且是通过降低胆碱转运引起的。葡萄糖是大脑主要的生物能量来源,葡萄糖转运受体(GLUT)在血脑屏障上发挥转运葡萄糖的主要作用。然而慢性高血糖会下调 GLUT-1、GLUT-3 mRNA 以及蛋白表达。研究表明糖尿病大鼠葡萄糖转运蛋白 1 的表达和活性有所下降,这导致了血糖转化的降低,影响血脑屏障对葡萄糖的转运。高血糖会导致大脑内血流量的降低,当血流量降低时血液供氧、供能的作用受到影响,可能进一步影响血脑屏障对氧的转运、对能量的吸收,致使大脑处于一个缺氧以及能量不足的环境,从而导致认知功能障碍的发生。

小檗碱是黄连、黄柏中有效成分,有研究表明小檗碱具有一定的降血糖作用,而且可通过降血糖发挥改善糖尿病大鼠认知功能障碍的作用^[13]。陈远园等^[14]研究表明不同剂量的益智灵能明显降低糖尿病小鼠的血糖,而且能显著改善糖尿病小鼠学习记忆能力。李佳川等^[15]建立四氧嘧啶致小鼠糖尿病模型,研究发现黄连-石菖蒲药对具有明显的改善糖代谢和认知功能的作用。杨蕙等^[16]、王宇宏等^[17-18]研究发现左归降糖解郁方可改善糖尿病并发抑郁症血糖异常,而且对血脑屏障具有一定的保护作用,其作用机制可能与升高血脑屏障紧密连接蛋白(ZO-1)、周细胞蛋白(α -SMA)和降低基底膜蛋白(CoIV)有关,而且研究发现左归降糖解郁方能显著改善糖尿病并发抑郁症模型大鼠认知障碍。关于上述药物是否能通过降低血糖保护血脑屏障还有待进一步研究。

2 氧化应激

糖尿病中葡萄糖代谢异常能导致氧化应激,氧化应激是血脑屏障破坏的重要发病机制之一^[19]。氧化应激能通过 NO 以及 PKC 途径损伤血管内皮^[20]。氧化应激对内皮的损伤会导致机体微血管受损,其中脑微血管也被涉及。由于内皮是血脑屏障的主要结构,因此氧化应激导致的内皮损伤会破坏血脑屏障的完整性,使大量自由基对中枢神经系统(CNS)产生刺激导致神经元凋亡进而影响大脑功能。自由基的增多更进一步增强了氧化应激反应,致使三磷酸腺苷(ATP)的合成受到抑制,破坏细胞的 DNA 及 RNA 的结构与功能,降低胞膜流动性,增加通透性,造成线粒体膨胀、溶酶体释放。DNA 及 RNA 的改变、蛋白质的破坏等能导致认知功能下降^[21]。

杨积平等^[22]研究发现白藜芦醇能明显上调四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血脑屏障上 P-糖蛋白的量,而且能显著降低小鼠脑组织内活性氧(ROS)水平,并增强总抗氧化能力,结果提示白藜芦醇可通过降低脑内氧化应激反应保护糖尿病小鼠血脑屏障。也有研究表明,给予糖尿病大鼠灌胃黄芪颗粒混悬液后有明显的改善认知功能的作用,而且能明显改善海马组织的氧化应激状态^[23],因此推测黄芪颗粒混悬液很有可能通过减轻氧化应激对糖尿病血脑屏障有一定的保护作用。

3 炎症因子

慢性低水平炎症反应是糖尿病的主要特征之一,炎症在血管损伤和血脑屏障功能障碍的发病机制中起着重要作用,同时临床研究表明 2 型糖尿病患者中炎症水平的高表达与认知功能障碍有一定的联系^[24-25]。外周炎症对血脑屏障具有一定影响,其可通过影响紧密连接蛋白进而使血脑屏障通透性增加^[26]。促炎因子也可以通过诱导脑周皮细胞释放基质金属蛋白酶-9(MMP-9)进而损伤血脑屏障。糖尿病血脑屏障受损可导致脑内小胶质细胞活化,释放多种炎症介质,如白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ -干扰素(INF- γ)等,进一步加重造成脑内微环境紊乱^[27],引起神经损伤。总之,糖尿病中炎症反应可以诱导和激活 MMPs 的表达,使紧密连接蛋白表达降低,进而导致认知功能下降。

吴晓黎等^[28]研究表明应用姜黄素可通过抑制糖尿病诱导的炎症反应,升高紧密连接蛋白 claudin、occludin 的表达,保护糖尿病大鼠血脑屏障的结构和功能的完整性,而且结果提示其保护作用可能与

抑制 NF- κ B 通路激活有关, 同时也有研究表明姜黄素具有改善糖尿病大鼠认知功能的作用^[29], 因此推测姜黄素可通过降低糖尿病脑内炎症反应保护血脑屏障进而改善糖尿病认知功能。

4 VEGF

VEGF 在机体血管生成、骨骼肌生长和再生中起着重要的调节作用^[30]。VEGF 在糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变^[31]中研究较为深入, 在糖尿病脑病中研究较少, 但 VEGF 在糖尿病脑病中扮演着重要角色。由于 VEGF 能使血管通透性增加, VEGF 也被称作血管通透性因子。Argaw 等^[32]通过体外实验研究表明星形胶质细胞产生的 VEGF-A 能下调脑微血管内皮细胞紧密连接蛋白 claudin-5 (CLN-5) 和 occludin (OCLN) 的表达, 体内实验通过向 C57BL/6 小鼠大脑左侧半球注射 VEGF-A 后发现 VEGF-A 能明显损伤内皮 CLN-5、OCLN, 导致血脑屏障损伤。进一步研究表明星形胶质细胞源的 VEGF-A 通过 VEGFR2/PLC γ 信号通路激活 eNOS, 下调紧密连接蛋白 CLN-5、OCLN 表达造成血脑屏障损伤^[33]。缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α), 是一种氧依赖转录激活因子, 是低氧反应中的一个中介因子, 可促进下游靶基因 VEGF 的转录, HIF-1 α 在氧含量正常细胞中被迅速降解, 但低氧时会蓄积。体外实验研究表明高糖状态下, HIF-1 α 含量明显升高, 并导致脑内皮细胞旁路通透性的增加和紧密连接蛋白的表达下降, 而且是通过 VEGF 发挥的作用^[34]。然而, 也有研究表明 HIF-1 α 和 VEGF 同样具有神经保护的作用, 所以 HIF-1 α 和 VEGF 影响神经的具体机制比较复杂尚无明确定论, 在糖尿病血脑屏障损伤中有待进一步研究。此外, 过度活化的小胶质细胞致使 IL-1 β 增多, 进而导致星形胶质细胞分泌 VEGF-A, 后者通过 eNOS 增加血脑屏障的通透性^[35]。

袁有才^[36]研究表明新加葛根芩连汤能显著上调糖尿病认知功能障碍大鼠海马紧密连接蛋白 occludin、claudin-5、ZO-1 以及 JAM-1 的蛋白含量表达, 降低脑内伊文思蓝的渗出, 降低血脑屏障的通透性, 值得注意的是新加葛根芩连汤能明显下调 HIF-1 α 和 VEGF mRNA 含量表达。

5 AGEs

AGEs 在糖尿病认知功能障碍发病过程中扮演着重要角色, 高血糖可促进 AGEs 在体内过多积累^[37]。认知功能障碍与 AGEs 水平呈正相关, 有研究表明 AGEs 抑制剂具有改善认知功能障碍的作用^[38]。糖

尿病状态下 AGEs 可通过上调脑微血管内皮细胞 VEGF 以及 MMPs 表达使紧密连接蛋白表达降低, 增加血脑屏障通透性^[39]。郝敏^[40]研究表明小檗碱能抑制体外非酶糖基化反应形成 AGEs, 亦有研究表明小檗碱有明显的改善糖尿病认知功能的作用, 关于小檗碱是否能通过抑制 AGEs 保护血脑屏障改善糖尿病认知功能还有待进一步研究。

6 展望

血脑屏障对大脑内环境的稳定以及调节起着重要作用, 在大脑新陈代谢中扮演重要角色, 对维持大脑功能方面起着重要作用, 糖尿病血脑屏障的损伤也是糖尿病脑功能受损的重要体现。糖尿病血脑屏障一直是糖尿病相关精神类疾病研究热点, 糖尿病血脑屏障损伤因素有很多, 众多因素又同时影响着糖尿病认知功能, 但具体机制尚不明确。中药对糖尿病及其并发症的治疗具有丰富的临床经验, 通过研究血脑屏障在糖尿病认知功能障碍发生的作用, 可以为治疗糖尿病认知功能障碍的创新中药的研发提供新的策略与思路。

参考文献

- [1] Alvarez E O, Beauquis J, Revsin Y, *et al.* Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 198(1): 224-230.
- [2] Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus [J]. *Circ J*, 2011, 75(5): 1042-1048.
- [3] Manschot S M, Biessels G J, Rutten G E, *et al.* Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: no association in individual patients [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 264(1/2): 157-162.
- [4] Manschot S M, Biessels G J, de Valk H, *et al.* Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2388-2397.
- [5] Persidsky Y, Ramirez S H, Haorah J, *et al.* Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2006, 1(3): 223-236.
- [6] Starr J M, Wardlaw J, Ferguson K, *et al.* Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging

- [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(1): 70-76.
- [7] Yonatan S, Jaime L, Hadar S. Vascular pathology and blood-brain barrier disruption in cognitive and psychiatric complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2011: 609202.
- [8] Clifford P M, Zarrabi S, Siu G, *et al.* A beta peptides can enter the brain through a defective blood-brain barrier and bind selectively to neurons [J]. *Brain Res*, 2007, 1142: 223-236.
- [9] 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.
- [10] 王旭梅, 赵 蕊, 王少峡, 等. 注射用血栓通(冻干)透过血脑屏障研究 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(4): 384-389.
- [11] 金露薇, 魏元锋, 高 缘. 中药化学成分透血脑屏障机制及促透方法研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(15): 2183-2188.
- [12] Ergul A, Elgebaly M M, Middlemore M L, *et al.* Increased hemorrhagic transformation and altered infarct size and localization after experimental stroke in a rat model type 2 diabetes [J]. *BMC Neurol*, 2007, 7: 33.
- [13] 马冬影, 刘继平, 吴金婕, 等. 小檗碱对糖尿病大鼠认知障碍及海马组织病变的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(6): 631-636.
- [14] 陈远园, 管月帆, 彭伟献, 等. 益智灵对糖尿病脑病小鼠血糖代谢及学习记忆功能影响的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(3): 264-265.
- [15] 李佳川, 顾 健, 赵兴冉. 黄连-石菖蒲药对改善糖尿病小鼠认知功能障碍 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(5): 132-134.
- [16] 杨 蕙, 杜 青, 赵洪庆, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马血脑屏障紧密连接蛋白、IV型胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响 [J]. *中草药*, 2015, 46(21): 3214-3218.
- [17] 王宇红, 杨 蕙, 尹玲桃, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠血糖血脂的影响 [J]. *中草药*, 2014, 45(11): 1602-1606.
- [18] 王宇红, 杨 蕙, 孟 盼, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠行为学及认知功能的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(12): 1427-1431.
- [19] Zhao B, Pan B S, Shen S W, *et al.* Diabetes-induced central neuritic dystrophy and cognitive deficits are associated with the formation of oligomeric reticulon-3 via oxidative stress [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(22): 15590-15599.
- [20] Pricci F, Leto G, Amadio L, *et al.* Oxidative stress in diabetes-induced endothelial dysfunction involvement of nitric oxide and protein kinase C [J]. *Free Radical Biol Med*, 2003, 35(6): 683-694.
- [21] Markesbery W R, Lovell M A. Damage to lipids, proteins, DNA, and RNA in mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(7): 954-956.
- [22] 杨积平, 吴 晶, 洪 浩. 白藜芦醇对糖尿病小鼠血脑屏障上 P-糖蛋白表达和转运功能的影响 [J]. *安徽医药*, 2009, 13(5): 483-485.
- [23] 金 莉. 不同剂量黄芪对糖尿病大鼠认知功能的影响机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [24] 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.
- [25] Marioni R E, Strachan M W, 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.
- [26] Huber J D, Witt K A, Hom S, *et al.* Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280(3): H1241-H1248.
- [27] 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.
- [28] 吴晓黎, 王智敏, 郝 颖, 等. 姜黄素对糖尿病大鼠血脑屏障的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(4): 298-301, 306.
- [29] Kuhad A, Chopra K. Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 576(1/3): 34-42.
- [30] Ferrara N, Gerber H P, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676.
- [31] 郝改梅, 韩 静, 徐 涛, 等. 羟苯磺酸钙改善糖尿病

- 大鼠视网膜病变及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 492-496.
- [32] Argaw A T, Gurfein B T, Zhang Y, *et al.* VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(6), 1977-1982.
- [33] Argaw A T, Asp L, Zhang J, *et al.* Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7), 2454-2468.
- [34] Yan J, Zhang Z, Shi H. HIF-1 is involved in high glucose-induced paracellular permeability of brain endothelial cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(1): 115-128.
- [35] Park H J, Shin J Y, Kim H N, *et al.* Mesenchymal stem cells stabilize the blood-brain barrier through regulation of astrocytes [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 187.
- [36] 袁有才. 新加葛根芩连汤对糖尿病认知障碍大鼠海马微血管损伤及 PI3K/AKT/CREB 信号通路的作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [37] Huebschmann A G, Regensteiner J G, Vlassara H, *et al.* Diabetes and advanced glycoxidation end products [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6): 1420-1432.
- [38] Li X H, Du L L, Cheng X S, *et al.* Glycation exacerbates the neuronal toxicity of β -amyloid [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e673.
- [39] Shimizu F, Sano Y, Tominaga O, *et al.* Advanced glycation end-products disrupt the blood-brain barrier by stimulating the release of transforming growth factor- β by pericytes and vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 by endothelial cells *in vitro* [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(7): 1902-1912.
- [40] 郝敏. 小檗碱抗糖基化作用的研究 [C]. 中国药理学学会第十次全国学术会议专刊. 北京: 中国药理学会, 2009: 1.