

· 综 述 ·

脂联素与老年性痴呆的研究进展

刘悦综述, 晏勇[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:脂联素; 阿尔茨海默病; 轻度认知损害

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)21-2543-03

老年性痴呆(AD)是一组由多种病因引起、发病机制复杂、多见于老年人群的慢性进行性脑变性疾病。临床上以进行性记忆衰退、精神和行为异常为主要表现。近年来的研究提示,糖代谢异常特别是 2 型糖尿病(T2DM)、脂代谢异常等与 AD 发病密切相关,可能通过干扰胰岛素细胞信号转导通路等分子机制上调了淀粉样前体蛋白(APP)的淀粉样代谢途径(β -分泌酶途径),导致 β 淀粉样蛋白(A β)寡聚体异常增多和沉积,形成老年斑,进而启动 A β 的级联反应,如促进 tau 蛋白的异常磷酸化和神经原纤维缠结、氧化应激、线粒体损伤、神经元凋亡等。近期学者们对糖脂代谢异常与 AD 的研究中发现脂联素(adiponectin)代谢异常是一个重要因素。本文就脂联素与 AD 的研究概况作简要综述。

1 脂联素的生理功能

脂联素是脂肪进入血液循环前分泌的一种主要的特异性蛋白质。人脂联素由 244 个氨基酸组成,包括 N 端的一个分泌信号序列、高度变异的胶原结构域和一个 C 端的球蛋白功能域^[1-3]。脂联素以低、中和高相对分子质量 3 种多聚体形式存在于血浆或细胞中,尤其以高相对分子质量多聚体所占的比例决定其功能。健康人群中脂联素约占循环总血浆容量的 0.01%,血中浓度为 5~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。女性血浆脂联素浓度高于男性,没有明显昼夜节律变化,也不受进食影响。1999 年, Arita 等^[2]将其命名为脂联素,并提出了测定人血浆中脂联素浓度的方法。脂联素在人体内具有多种生理功能,主要包括以下几种。

1.1 脂联素影响脂肪和糖类的代谢 脂联素作为一种胰岛素增敏激素,可以促进肌细胞对葡萄糖和游离脂肪酸的摄取和氧化,并通过抑制磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶的活性,增强胰岛素对肝细胞内糖异生和肝糖输出的抑制作用,是机体血糖稳态的调控网络中的重要调节因子^[4]。脂联素的过度表达可以减少白色脂肪组织的扩张,有效调节缺氧脂肪细胞的血管生成^[5]。Hotta 等^[6]利用恒河猴动物模型研究 T2DM 的发病过程中发现。该动物模型在肥胖但糖代谢正常阶段,血浆脂联素水平即开始降低,且其水平的下降与胰岛素抵抗(IR)的进展程度相平行。发生 T2DM 后,血浆脂联素水平则进一步下降,因此,认为低脂联素血症参与动物 IR 和糖尿病的发病。

1.2 脂联素对血管内皮功能的影响 在体内,一氧化氮(NO)由 NOs(NO 合酶)催化左旋精氨酸形成,NOs 主要有内皮型 NOs(eNOs)和诱导型 NOs(iNOs)。内皮 eNOs 持续少量产生的 NO 可松弛平滑肌,抑制内皮细胞增殖和血小板聚集,具有保护作用,而 iNOs 大量产生的 NO 可损伤内皮细胞 DNA,诱导细胞凋亡,具有细胞毒性作用并可上调黏附分子和趋化蛋白的表达,引起内皮炎性损伤。内皮素 1(ET-1)是较强的缩血管

因子并可刺激内皮细胞和平滑肌细胞的增殖和促进血小板的聚集,在糖尿病血管病变、高血压及心脑血管疾病中明显升高,可作为内皮损伤的标志。脂联素作用于核因子 κB (NF- κB)途径抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α),刺激 eNOs 活性产生保护性 NO,同时降低 iNOs 活性,抑制损伤性 NO 产生,同时降低 ET-1 浓度,维持正常内皮细胞的功能,并对 TNF- α 损伤下的内皮细胞有保护作用^[7]。

1.3 脂联素对动脉平滑肌增殖和迁移的影响 平滑肌细胞的增殖和迁移是 AS 发生、发展的重要环节。Arita 等^[8]对脂联素缺乏鼠的平滑肌细胞进行培养,发现脂联素可减弱血小板源性生长因子(PDGF)、肝素结合表皮生长因子样生长因子(HB-EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等生长因子诱导的平滑肌细胞的 DNA 合成,从而抑制平滑肌细胞增殖、迁移。脂联素基因敲除小鼠的动脉经机械损伤后,血管平滑肌细胞增殖增加,新生血管内膜明显增厚,但当通过重组腺病毒感染而补充脂联素时,新生膜增厚便会被抑制^[9]。此外,脂联素也可通过直接与血小板衍生生长因子(PDGF)-BB 结合而抑制其介导的血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[8]。

2 脂联素与认知功能障碍的关系

脂联素表达及脂联素受体(AdipoR)广泛存在于垂体及大脑中,而且下丘脑与基底核存在的 AdipoR1 表明,脂联素可能参与中枢神经信号通路控制能量平衡和较高的大脑功能^[10]。目前已发现脂联素对人体具有增强胰岛素敏感性、抗内膜增生、改善脂质代谢和抗高血糖等作用。根据脂联素的各项生理功能,推测脂联素是 AD 的保护因子,但最近的研究结果与推论不尽相同。

Kamogawa 等^[11]通过对 517 名社区人员的研究发现,低脂联素水平与痴呆相关。线性回归分析结果显示,血浆 10 mg/L 的脂联素水平增加对男性 MCI 病程进展有保护性影响($P < 0.05$)。说明脂联素为男性痴呆的保护因素。而 van Himbergen 等^[12]在通过对 840 名老年人(541 女性,中位年龄 76 岁)13 年随访后得出结论,在校正年龄、受教育水平、APOE ϵ 4、体质量指数、最近体质量变化、血浆 DHA 水平等因素后,推测血浆脂联素增加是女性发生痴呆或 AD 的独立危险因素,而血浆胰岛素水平、血糖值及糖化血红蛋白水平与痴呆发病无统计学意义。但目前已知糖代谢紊乱与痴呆相关^[13],血脂代谢紊乱与痴呆相关^[14],与主流的关于脂联素具有增强胰岛素敏感性、抗内膜增生、改善脂质代谢和抗高血糖等作用不相符合,相互矛盾。流行病学调查显示,女性患者的病程较男性患者长,推测女性痴呆患者体内脂联素水平受雌激素水平影响并代偿性增高,有待于在其他研究中加以确认^[15]。且 Kovacs 等^[15]检测服用多奈哌齐的 AD 患者的血清脂联素,发现在第 3 个月时血清脂联素呈上升趋势,在第 6 个月时显著升

高($P < 0.05$),进一步证实水平升高的脂联素对痴呆患者有保护作用。

3 脂联素参与改善认知功能的机制

3.1 减少 A β 的产生和堆积 血浆脂联素水平与三酰甘油和低密度脂蛋白呈负相关,与高密度脂蛋白呈正相关,肥胖者体内的脂联素受体较对照组下降 30%^[17]。AD 的特征性病理改变是神经元外由异常折叠的 A β 聚集形成的老年斑和神经元内异常磷酸化的微管相关蛋白 tau 蓄积形成的神经元纤维缠结。遗传、生物化学和细胞生物学的证据表明,A β 在致病过程中发挥关键作用,而 tau 蛋白可能介导其毒性和神经退行性病变。A β 的生成需 APP,APP 的 3 个分泌酶参与组成膜蛋白以及分泌和内吞途径。鞘脂、神经节苷脂组成神经细胞膜,连同胆固醇,发挥独特的膜域,脂联素通过参与脂质的代谢,调节脂质代谢异常引起的具有神经表型特点的溶酶体储存障碍,减少 A β 的产生和堆积^[18]。

3.2 改善血脑屏障功能及脑部能量供应 T2DM 和老年痴呆症的患病率均随着年龄增加。最近的研究表明,T2DM 是认知功能障碍或痴呆症的危险因素。低血糖及糖尿病小鼠体内发生胆碱能受体功能障碍和 GABA 能神经抑制功能下降,海马的脆弱性增加而诱发神经元损伤,从而导致小鼠认知障碍和记忆障碍^[19]。IR 与 T2DM 相关,可造成通过血脑屏障(BBB)的胰岛素运输减少而引起胰岛素相对缺乏引起的相关代谢性改变^[20]。脂联素可改善 IR,进而改善 BBB 功能及脑部受体功能^[21]。

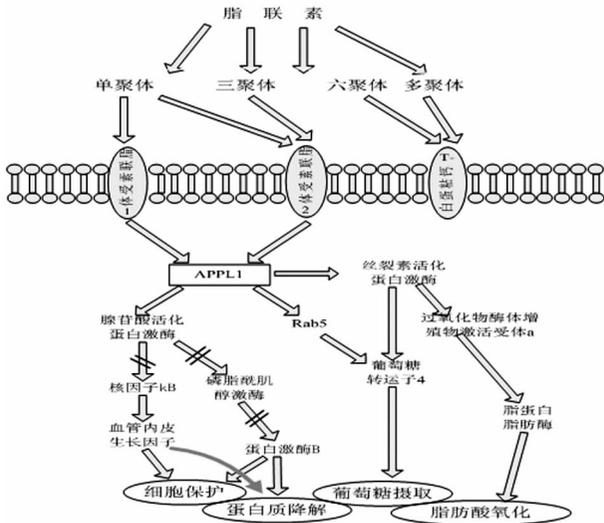


图1 脂联素激活 AMPK 传导通路

3.3 细胞保护、抑制神经细胞凋亡 NF- κ B 信号通路是激活炎症反应的中心环节。而脂联素通过与细胞表面的 AdipoR1 与 AdipoR2 结合激活 APPL1,APPL1 结合 N-末端胞内域的受体后激活 AMPK(腺苷酸活化蛋白激酶)^[22],并抑制 AMPK 介导的 NF- κ B 血管内皮生长因子 VEGF 传导通路。继而在未影响其他 TNF- α 介导的磷酸化标志物情况下,抑制 TNF- α 诱导的 I κ B- α 磷酸化及 NF- κ B 活性^[23],减轻神经细胞的炎症反应,并减慢神经细胞凋亡速度,见图 1。Masaki 等^[24] 研究发现,T2DM 患者脂联素降低组的海马平均体积比健康组小。而且脂联素可以保护培养的海马神经元对抗红藻氨酸介导的细胞毒性,脂联素可降低活性氧自由基,抑制红藻氨酸介导激活的蛋白酶-3,并抑制细胞凋亡。且 AMPK 抑制剂预处理的海马神经元可有效废止脂联素的神经元保护作用,进一步证实脂联素通过激活 AMPK 传导通路发挥细胞保护作用^[25]。

综上所述,脂联素为痴呆的保护因素。女性痴呆患者脂联素水平增高,推测受雌激素水平影响,有待于在其他研究中加入确认。脂联素可能通过减少 A β 的产生和堆积、改善脑部能量供应、细胞保护等机制参与改善认知功能障碍。建议进一步评估认知功能随时间推移而下降与脂联素的关联,以及脂联素基因突变与血浆脂联素水平、认知功能的下降相关联。

参考文献:

- Behnwski J, Apelinart visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity[J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(6): RA112-119.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al, paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(1): 79-83.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(6): 1595-1599.
- Fang X, Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes[J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 5): 798-801.
- Landskroner-Eiger S, Qian B, Muise ES, et al. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo[J]. *ClinCancerRes*, 2009, 15(10): 3265-3276.
- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesusmonkeys[J]. *Diabetes*, 2001, 50(5): 1126-1133.
- 葛倩, 邓华聪, 刘金波. 脂联素对血管内皮功能的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(1): 15-18.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell[J]. *Circulation*, 2002, 105(24): 2893-2898.
- Cai XJ, Chen L, Li L, et al. Adiponectin inhibits lipopolysaccharide-induced adventitial fibroblast migration and transition to myofibroblasts via AdipoR1-AMPK-iNOS pathway[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(1): 218-28.
- Psilopanagiotti A, Papadaki H, Kranioti EF, et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain[J]. *Neuroendocrinology*, 2009, 89(1): 38-47.
- Kamogawa K, Kohara K, Tabara Y, et al. Abdominal fat, adipose-derived hormones and mild cognitive impairment: the J-SHIP study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 30(5): 432-439.
- van Himbergen TM, Beiser AS, Ai M, et al. Biomarkers for insulin resistance and inflammation and the risk for all-cause dementia and alzheimer disease: results from the framingham heart study[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(5): 594-560.
- Chen RH, Jiang XZ, Zhao XH. Risk factors of mild cogni-

- tive impairment in middle aged patients with type 2 diabetes: A cross-section study[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012,73(3):208-212.
- [14] Bales KR. Brain lipid metabolism, apolipoprotein E and the pathophysiology of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2010,59(4/5):295-302.
- [15] Tvarijonavičiute A, Carrillo-Sanchez J, Ceron J, et al. Effect of estradiol and progesterone on metabolic biomarkers in healthy bitches[J]. *Reprod Domest Anim*, 2013,48(3):520-524.
- [16] Kovacs J, Pakaski M, Juhasz A, et al. AChE inhibition and serum lipokines in Alzheimer's disease: friend or foe[J]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2012,14(1):19-27.
- [17] Cohen SS, Gammon MD, North KE, et al. ADIPOQ, ADIPOR1, and ADIPOR2 polymorphisms in relation to serum adiponectin levels and BMI in black and white women[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011,19(10):2053-2062.
- [18] Echten-Deckert GV, Walter J. Sphingolipids: Critical players in Alzheimer's disease[J]. *Prog Lipid Res*, 2012,51(4):378-393.
- [19] Sherin A, Anu J, Peeyush KT, et al. Cholinergic and GABAergic receptor functional deficit in the hippocampus of insulin-induced hypoglycemic and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Neuroscience*, 2012,202:69-76.
- [20] Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, et al. Insulin resist-
- ance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008,5(5):438-447.
- [21] Liu M, Xiang R, Wilk SA, et al. Fat-specific DsbA-L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2012,61(11):2776-2786.
- [22] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. *Circulation*, 2000,102(11):1296-1301.
- [23] Kenneth KY, Cheng KS, Lam L, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2007,56(5):1387-1394.
- [24] Masaki T, Anan F, Shimomura T, et al. Association between hippocampal volume and serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2012,61(8):1197-1200.
- [25] Qiu G, Wan R, Hu J, et al. Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity[J]. *Age (Dordr)*, 2011,33(2):155-165.

(收稿日期:2013-01-11 修回日期:2013-03-17)

• 综 述 •

糖尿病肾病发病机制及治疗进展

李惠秀 综述, 曹文富[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科 400016)

关键词:糖尿病肾病;发病机制;治疗;进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)21-2545-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)主要微血管并发症之一,是欧美国家患者发生终末期肾病(ESRD)的最主要原因,其治疗难度较大。目前针对DN发病机制的系列研究,旨在探寻防治DN的更有效方法。本文拟将DN的发病机制及防治研究进展进行综述。

1 多元醇代谢通路的激活及醛糖还原酶抑制剂

肾小球细胞内持续的高糖环境会导致葡萄糖多元醇代谢通路激活,而醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)是其限速酶。AR在还原型辅酶Ⅱ协助下,使葡萄糖大量转化为山梨醇,引起细胞渗透性损伤,同时使细胞内谷胱甘肽和肌醇水平下降、NADH/NAD⁺比值增高、Na-K-ATP酶失活,并促使晚期糖基化终末产物(AGEs)及纤维连接蛋白(FN)增加,加剧肾小球氧化反应,这一系列改变加重DN肾小球硬化和肾小管间质纤维化的程度^[1]。依帕司他是一种新型的AR抑制剂,不仅能减少山梨醇生成,还能通过抑制多元醇通路减少氧化应激和炎症反应。相关研究证实,依帕司他可以延缓高血压和蛋白尿产生,抑制肾小球基底膜增厚、系膜扩张和基底膜负电荷丢失^[2]。近期研究表明,AR可促进蛋白激酶C(PKC)的激活及

转移生长因子- β 1(TGF- β 1)生成,后二者可以上调细胞黏附分子在肾小球系膜细胞中的表达,促进肾小球白细胞的浸润,加速肾小球损伤,而依帕司他能减少高糖状态下TGF- β 1生成和PKC激活,从而减轻高糖对肾脏的损伤^[3]。Hotta等^[4]研究显示,依帕司他不仅能阻止早期DN微量蛋白尿的进展,还能阻止DM患者视网膜点状出血和硬性渗出。

2 PKC及PKC抑制剂

PKC是一种丝氨酸/苏氨酸相关蛋白激酶,有多种亚型,在DN发生与发展中起信号传递作用。高血糖状态下,细胞内NADH/NAD⁺比值增高及二脂酰甘油(DAG)合成增加均可造成PKC活化,而后者通过激活核因子 κ B(NF- κ B)启动细胞外基质(ECM)mRNA的转录,使基质合成增多;抑制内皮型一氧化氮合酶的活性使一氧化氮合成减少,导致血管收缩障碍;使血管内皮因子和血管黏附分子高表达,血管通透性增加,从而导致肾脏损伤。国外学者观察到,DN患者尿蛋白水平与血中PKC水平成正相关。甲磺酸水合物(ruboxistaurin, RBX)是PKC- β 特异性抑制剂,动物试验证实,PKC- β 基因的敲出和利用双咪唑基顺丁烯二酰亚胺阻滞PKC相关信号通路,均可使