

transcription by MTF-1 reveals a role for ferroportin in transition metal efflux[J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4657-4664.

- [13] Mok H, Jelinek J, Pai S, et al. Disruption of ferroportin 1 regulation causes dynamic alterations in iron homeostasis and erythropoiesis in polycythaemia mice[J]. *Development*, 2004, 131(8): 1859-1868.
- [14] Ganz T, Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism[J]. *Annu Rev Med*, 2011(62): 347-360.
- [15] Auriac A, Willemetz A, Canonne-Hergaux F. Lipid raft-dependent endocytosis: a new route for hepcidin-mediated regulation of ferroportin in macrophages[J]. *Haematologica*, 2010, 95(8): 1269-1277.
- [16] De Domenico I, Nemeth E, Nelson JM, et al. The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(2): 146-156.
- [17] De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin[J]. *EMBO J*, 2007, 26(12): 2823-2831.
- [18] De Domenico I, Lo E, Yang B, et al. The role of ubiquitination in hepcidin-independent and hepcidin-dependent

degradation of ferroportin[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 635-646.

- [19] Kono S, Yoshida K, Tomosugi N, et al. Biological effects of mutant ceruloplasmin on hepcidin-mediated internalization of ferroportin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(11): 968-975.
- [20] Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(9): 1426-1433.
- [21] Sun CC, Vaja V, Babitt JL, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(4): 392-400.
- [22] Pogribny IP. Ferroportin and hepcidin: a new hope in diagnosis, prognosis, and therapy for breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(5): 314-321.
- [23] Wang Q, Zhou J, Zhong D, et al. Ferroportin in the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Med Res*, 2013(1186): 2047-2054.

(收稿日期: 2015-07-08 修回日期: 2015-10-29)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.038

炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展

张黎明 综述, 高凌[△] 审校

(湖北省襄阳市中心医院内分泌科 441021)

[关键词] 糖尿病, 2 型; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子; C 反应蛋白

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1113-04

近来的研究说明 2 型糖尿病(T2DM)是一种自然免疫及炎症性疾病,是一种“慢性低度炎症状态”,认为炎症、免疫与 T2DM 的发病存在关联^[1]。在炎症因子中,除了肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、C 反应蛋白(CRP)等作为炎症过程的调节因子外,近年来关于树突状细胞等细胞因子的研究,在 T2DM 特别是糖尿病大血管病变,如动脉粥样硬化斑块形成发展中的作用也日益受到关注,本文拟对相关机制进展进行综述。

1 炎症标志物的探讨

T2DM 的特征是胰岛素抵抗(IR)和进行性 β 细胞凋亡,二者可能有着共同的发病机制。近几年的研究表明^[2],慢性炎症可能与 T2DM 的 IR 及 β 细胞损伤有关。有观点认为^[3], T2DM 是一种自然免疫和炎症性疾病。炎症因子包括:免疫炎症反应细胞,如白细胞,与急性炎症有关;急性期反应蛋白,如 CRP;炎症因子,如 TNF、IL、脂联素及抵抗素等;以及凝血因子、血脂成分及其他如唾液酸、淀粉样物质等。炎症细胞因子作为炎症过程的调节因子,在 T2DM 的发病机制中起着重要作用。

1.1 TNF TNF 是一种单核细胞因子,主要由巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK)及 T 淋巴细胞活化所产生,分为 TNF-α 和

TNF-β。TNF-α 的生物学活性占 TNF 总活性的 70%~95%。TNF-α 与 IR 和 β 细胞损伤关系密切^[4], TNF-α 具有多向生物学活性,通过诱导一些促炎症因子如 IL-6、IL-8、IL-10 等的产生,从而引起急性炎症反应、发热及趋化因子的释放等,其作用包括免疫调节、褪黑素生成、溶骨作用、促炎症反应等。在 T2DM 发病过程中, TNF-α 可通过作用于酪氨酸激酶(IRS-1)、葡萄糖转运体 4(GLUT4)抑制 G 蛋白(Gi)的水平,间接诱导 IR。TNF-α 同时作为一种独立的细胞毒素,直接作用于胰岛 β 细胞,产生一氧化氮(NO),导致胰岛素分泌不足^[5-6]。TNF-α 还能刺激单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的产生,使巨噬细胞浸润脂肪组织,产生大量的炎症因子^[7]。总而言之, TNF 具有杀伤肿瘤细胞、抗感染及促进细胞增殖和分化的作用。

相关的研究显示^[8],肥胖患者及 T2DM 患者的脂肪组织内 TNF-α 蛋白高表达, TNF-α 水平及生物学活性显著高于常人。此外, TNF-α 还可抑制磷酸酰肌醇-3 激酶活性,抑制过氧化物酶体增殖体激活受体-γ(PPAR-γ)活性^[9]。TNF-α 同时还可通过多种机制引起 IR,在饮食诱导遗传性肥胖的患者中,其机体存在有 TNF-α 信号遗传缺陷,能显著改善 IR 信号转导能力,降低胰岛素敏感性。在一些动物模型中, TNF-α 可使胰岛素信号转导增强,从而进一步提高胰岛素敏感性。另外也有相

关报道^[10]显示,TNF- α 水平在 T2DM 患者中明显升高,是 IR 中主要的危险因素之一。在该基因编码的 TNF- α 基因多态性,与 T2DM 的风险相链接,并导致糖尿病的发展^[11]。

1.2 IL IL 是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,IL 的主要作用包括传递信息,激活免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖、分化,并介导炎症反应等。IL-1 β 在糖尿病的发展中发挥着重要作用,它能够通过激活转录因子核因子- κ B(NF- κ B),调节 β 细胞中促凋亡和抗凋亡基因的表达。IL-1 β 可以刺激 β 细胞上的 Fas/Fas 配体(FasL)表达,在 T 细胞的参与下介导 β 细胞的凋亡。Mahmoud 等^[12]的研究显示,高血糖和血脂异常会增加炎症因子,特别是 IL-1 β 和 IL-17 的表达,表明两种因子参与了糖尿病及其并发症的发展。IL-6 是一种在免疫和炎症反应中具有重要作用的多功能细胞因子,可促进肝脏合成超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等急性时相蛋白,促进炎症和 IR 的发生,是 T2DM 的独立影响因素之一^[13]。关于 IR 的研究也证实了,IL-6 与 IR 相关,并在控制了体质量指数、体脂含量之后,IL-6 仍然与 IR 呈正相关。另外,IL-6 通过启动 Fas 基因的转录,诱导胰岛 β 细胞凋亡,还可与其他细胞因子一起作用,对 β 细胞产生细胞毒效应。

IL-18 是一种促炎性细胞因子,最早从诱发的中毒性休克小鼠的肝脏中提取,是反映机体炎症的敏感标志物。有证据显示,高 IL-18 水平与患糖尿病的风险增加有关,且这种关系独立于其他危险因素(包括血脂水平及体质量指数等),提示 IL-18 可作为糖尿病的独立预测性指标。有文献报道^[14],在糖尿病肾病的进展中,可能伴随有 IL-18 结合蛋白的增加。另外,IL-2 水平在糖尿病患者中明显升高,并与糖尿病肾病联系密切^[15]。同时,也有报道^[16],IL-12 与脂肪代谢有关,而 IL-22 可能与新发的糖尿病有关。

1.3 脂联素 脂联素是脂肪细胞分泌的血浆激素类蛋白,它不仅与患者肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 及动脉粥样硬化有一定的正相关性,而且参与炎症反应。相关研究说明^[17],低脂联素与 T2DM 的风险增加相关,低脂联素水平仍是 T2DM 的独立预测因素,并与心肌梗死风险相关。前瞻性研究发现^[18]脂联素可通过调节糖、脂代谢来改善胰岛素抵抗和 T2DM。脂联素可促使肝内细胞 CoA 羧化酶磷酸化,促进肝内脂肪酸氧化,减少肝内糖异生的原料,并抑制肝磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、葡萄糖-6-磷酸酶的表达,从而抑制糖异生及肝糖的输出。脂联素还可通过激活 PPAR- α ,5'-AMP 活化蛋白激酶及 P38 丝裂原活化蛋白激酶,来增强血浆脂肪酸氧化并促进葡萄糖转运,增加葡萄糖的摄取,降低血糖。另外,脂联素可参与脂肪酸摄取、氧化、能量代谢,通过磷脂酰肌醇-3 激酶途径改善骨骼肌中胰岛素信号的传递,促进胰岛素受体、受体底物的酪氨酸磷酸化,从而增加骨骼肌脂肪酸氧化,降低游离脂肪酸及三酰甘油,改善胰岛素的作用。脂联素在慢性低度炎症反应中发挥重要的负性调控作用。可通过抑制成熟巨噬细胞及祖细胞系的增殖,从而在急性期炎症和慢性炎症过程中起到重要作用。Coimbra 等的体内试验进一步证实了脂联素具有抗感染、抗动脉粥样硬化的作用,与肥胖及糖尿病的病程相关。

1.4 CRP CRP 为非特异性的炎症标志物之一,是炎症急性时相蛋白中最敏感的指标,标志着细胞因子的激活。主要是由肝细胞,在前炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等刺激下所分泌的炎症介质。CRP 水平的升高与 IR 及 IGT 相关,与 T2DM 及其并发症的发病过程有关^[19]。研究认为在 T2DM 患者中,CRP 在低度的慢性炎症中发挥着重要的作用^[20]。

CRP 可刺激血管内膜增生及平滑肌增殖、移行,产生各种细胞因子,诱导细胞基质的降解,从而参与 T2DM 患者动脉粥样硬化的进展。亦有研究显示^[21],CRP 能够导致 β 细胞程序性凋亡,也能够通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,触发氧化应激反应,加重 IR。

CRP 是一种敏感的非特异性的炎症标志物,可采用超敏法测定,检测低水平的 CRP 浓度,可较好地反映人体内亚临床低度炎症。既往研究表明,hs-CRP 可更好地预测 T2DM 的发生,与动脉粥样硬化发展密切相关^[22]。hs-CRP 还可引起内皮细胞黏附分子的表达,有效与中性粒细胞结合,诱导炎症因子的产生,并参与活化补体从而损伤内皮细胞。此外,CRP 与 IL-6 相互促进,引发炎症反应。因此,hs-CRP 也是糖尿病风险预测及血糖控制的一项指标^[23]。血清 hs-CRP 与 T2DM 患者的踝肱指数(ABI)相关,表明炎症可能在动脉粥样硬化的发病机制中起着重要的作用。另外,局部的感染,譬如牙周炎,可能通过激活 CRP 等炎症因子,从而引起动脉粥样硬化的可能^[24]。

2 细胞因子引起 T2DM 发病中的作用探讨

糖尿病涉及免疫系统的不同方面,巨噬细胞和单核细胞是较好的研究对象,但可能有其他类型的细胞的参与,如嗜中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞(DCs)、NK 细胞、NKT 细胞、T 细胞亚群、B 细胞,似乎均参与了慢性低度的炎症^[25]。T2DM 和冠心病关系密切^[26],冠心病是 T2DM 最主要的大血管并发症。随着体内最重要的抗原呈递和免疫应答调节细胞 DCs 在血管组织中的发现,DCs 在动脉粥样硬化斑块形成、发展中的作用,受到广泛的关注,而 T2DM 患者体内特殊的微环境可能通过 DCs 触发和放大这种炎症和免疫反应,从而促进动脉粥样硬化发生、发展,这可能是糖尿病患者合并动脉粥样硬化等并发症发生早、程度重、预后差的重要原因之一。由于 GM-CSF 和其他前炎症因子的增多,T2DM 中可见活化状态的骨髓来源的树突状细胞(mDCs)和浆细胞样树突状细胞(pDCs)的增多^[27]。作为一种抗原,糖尿病患者体内的糖基化终产物(AGEs)可通过促进 DCs 分化成熟并放大动脉粥样硬化的炎症免疫反应。外周血 DCs 成熟增加,刺激外周血单个核细胞(PMNC)的激活、募集及侵入动脉内膜形成泡沫细胞,在动脉粥样硬化形成早期起重要作用。以单核源性 DCs 作为研究对象,体外选择糖尿病患者血浆高血糖为干预因素,探讨高血糖通过 DCs 促进动脉粥样硬化发生的机制,及观察临床 T2DM 合并冠心病患者血液循环中 DCs 及其亚型漂移情况,探讨该类人群的异常免疫学特征,揭示 DCs 在糖尿病动脉粥样硬化的病理发生具有重要的作用,并为其研究及防治提供新的方向,也为将来 T2DM 合并冠心病的分子预测提供新的思路。

3 总 结

T2DM 影响免疫系统多个方面,但多数变化发生在脂肪组织、胰岛 β 细胞、肝脏和循环中的细胞因子,并导致细胞凋亡和组织纤维化。在炎症中,活化的单核细胞产生细胞因子和炎症标记物,造成视网膜病变,肾病和心血管疾病等多种糖尿病并发症。在脂肪组织中,免疫细胞,包括单核细胞,细胞趋化蛋白-1(MCP-1),纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)及细胞因子等,在 T2DM 发病机制中起着不同的作用^[28-29]。TNF- α 是由免疫细胞释放,其水平在肥胖患者中增加,并且在 IR 中起着主要作用^[30]。此外,MCP、PAI 和 IL-8 大多数是趋化蛋白,激活免疫细胞并导致脂肪组织的炎症等。并当它们增加时,会导致急性

期蛋白的释放,如 CRP^[31]。另外,葡萄糖和脂肪的摄入诱发炎症,促进氧化应激^[29,32]。高血糖和高脂血症影响多种途径,包括醛糖还原途径,晚期糖基化终末产物(AGEs),活性氧中间途径和 PKC 途径。它们会导致炎症介质的活化和诱导氧化应激,促进并发症的进展^[30]。在正常个体,胰岛素与受体结合,激活心血管等事件发展中的两个主要途径,为 PI3K 和 MAPK 途径,从而促进细胞生长和形成动脉粥样硬化。然而,在 IR 发展过程中,高血糖症和高游离脂肪酸增加炎症细胞因子,并影响 PKC 和 MAPK 的活性^[28,30]。炎症细胞因子,如 TNF- α 和 IL-1 β ,刺激 I-kappa- β (IK β),激酶 β 和 IKK α 以诱导激活核因子 kappa β (NF- κ B),促进 IR^[33]。此外,高浓度的 IL-6 在肥胖患者中保持胰岛素抵抗,并作用于肝脏,以增加 VLDL 和降低 HDL^[29]。IL-6 和 IL-1 随着体质量的减轻而提高胰岛素敏感性^[31]。提示 T2DM 可能是细胞因子介导的炎症反应,是一种免疫性疾病,通过以上途径,炎症在糖尿病的发病机制中起着中介作用。

炎症学说的提出为 T2DM 的发病机制、探讨防治的新方法和开发新药物提供了一个新的研究方向。目前尚不清楚炎症与免疫是导致 T2DM 的发病原因或仅仅是一种病理标志物,但在指导糖尿病并发症的治疗方面有新的思路。抗炎剂,包括小分子或单克隆抗体,靶向 IKK- β -NF- κ B 的(水杨酸盐,双水杨酯),TNF- α (依那西普,英夫利昔单抗,阿达木单抗),IL-1 β (阿那白滞,canakinumab)和 IL-6(托珠单抗,tocilizumab),AMP 活化的蛋白激酶激活剂等,都为治疗提供了新的思路^[34]。

参考文献

- [1] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867.
- [2] Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus [J]. *Acta Med Indones*, 2013, 45(2): 141-147.
- [3] Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH. The heterogeneity of diabetes unraveling a dispute: is systemic inflammation related to islet autoimmunity? [J]. *Diabetes*, 2007, 56(5): 1189-1197.
- [4] Silva LC, Ortigosa LC, Benard G. Anti-TNF- α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls [J]. *Immunotherapy*, 2010(2): 817-833.
- [5] Fromont A, De Seze J, Fleury MC, et al. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor [J]. *Cytokine*, 2009, 45(1): 55-57.
- [6] Kwon G, Xu G, Marshall A, et al. TNF- α -induced pancreatic beta-cell insulin resistance is mediated by nitric oxide and prevented by 1,5-deoxydehydro-12,14-prostaglandin J2 and aminoguanidine. A role for PPAR-3, activation and iNOS expression [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(26): 18702-18708.
- [7] Chu A, Foster M, Hancock D, et al. TNF- α gene expression is increased following zinc supplementation in type 2 diabetes mellitus [J]. *Genes Nutr*, 2015, 10(1): 440.
- [8] Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, et al. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis—a systematic review [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 150-161.
- [9] Liu Y, Shi J, Lu J, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma potentiates pro-inflammatory cytokine production, and adrenal and somatotrophic changes of weaned pigs after Escherichia coli lipopolysaccharide challenge [J]. *Innate Immun*, 2009, 15(3): 169-178.
- [10] Meher D, Dutta D, Ghosh S, et al. Effect of a mixed meal on plasma lipids, insulin resistance and systemic inflammation in non-obese Indian adults with normal glucose tolerance and treatment naive type-2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 97-102.
- [11] Singh P, Gupta ND, Bey A, et al. Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2014, 18(3): 306-310.
- [12] Mahmoud F, Al-Ozairi E. Inflammatory cytokines and the risk of cardiovascular complications in type 2 diabetes [J]. *Dis Markers*, 2013, 35(4): 235-241.
- [13] Faam B, Zarkesh M, Daneshpour MS, et al. The association between inflammatory markers and obesity-related factors in Tehranian adults: Tehran lipid and glucose study [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(8): 577-582.
- [14] Fujita T, Shimizu C, Fuke Y, et al. Serum interleukin-18 binding protein increases with behavior different from IL-18 in patients with diabetes nephropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(3): 66-69.
- [15] Zhang C, Xiao C, Wang P, et al. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus; relationship with diabetic nephropathy [J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(4): 289-296.
- [16] Tsao CH, Shiau MY, Chuang PH, et al. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 385-397.
- [17] Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, et al. Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11): 3003-3008.
- [18] Zhang M, Chen P, Chen S, et al. The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(11): 1567-1572.
- [19] Deetman PE, Bakker SJ, Dullaart RP, et al. High sensitive C-reactive protein and serum amyloid A are inversely related to serum bilirubin: effect-modification by metabolic syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1): 166.
- [20] Doyle TA, de Groot M, Harris T, et al. Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the health, aging, and body composition study [J]. *J Psychosom Res*, 2013, 75(5): 419-424.
- [21] Morteza A, Nakhjavani M, Asqarani F, et al. The lost correlation between leptin and CRP in type 2 diabetes [J].

- Eur Cytokine Netw, 2013, 24(1): 53-59.
- [22] Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, et al. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study[J]. Atherosclerosis, 2007, 195(2): e195-e202.
- [23] Sarinnapakorn V, Wanicagool W. Association between hs-CRP and HbA1c in overweight type 2 diabetic female patients[J]. J Med Assoc Thai, 2013, 96 Suppl 3: S54-S58.
- [24] Kumar KR, Ranganath V, Naik R, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease with and without periodontitis—a cross-sectional study [J]. J Period Res, 2014, 49(6): 836-844.
- [25] Guzman-Flores JM, Lopez-Briones S. Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity[J]. Gac Med Mex, 2012, 48(4): 381-389.
- [26] Esterson YB, Zhang K, Koppaka S, et al. Insulin sensitizing and anti-inflammatory effects of thiazolidinediones are heightened in obese patients[J]. J Investiq Med, 2013, 61(8): 1152-1160.
- [27] Surendar J, Mohan V, Pavankumar N, et al. Increased levels of serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with activated peripheral dendritic cells in type 2 diabetes subjects (CURES-99)[J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(4): 344-349.
- [28] King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.039
- and its complications [J]. J Periodontol, 2008, 79(8): 1527-1534.
- [29] Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. Gastroenterology, 2007, 132(6): 2169-2180.
- [30] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. Na Rev Immunol, 2011, 11(2): 98-107.
- [31] Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes; results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study[J]. Diabetes, 2003, 52(3): 812-817.
- [32] Dey A, Lakshmanan J. The role of antioxidants and other agents in alleviating hyperglycemia mediated oxidative stress and injury in liver [J]. Food Funct, 2013, 4(8): 1148-1184.
- [33] McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance; insights into the emerging role of nutritional strategies[J]. Front Endocrinol, 2013, 4(1): 52.
- [34] Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2014, 25(1): 1-25.

(收稿日期: 2015-08-08 修回日期: 2015-11-26)

血脑屏障在阿尔茨海默病发病中的作用

文 燕 综述, 于顾然[△] 审校

(南京中医药大学附属医院脑病中心 210029)

[关键词] 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; 血脑屏障

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1116-03

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以进行性全面认知功能损害为特征的老年变性疾病。细胞外老年斑及神经元纤维缠结是其病理学特征^[1]。该病随着年龄增长, 发病率逐年增加。65 岁人群发病率为 1%~2%, 而 85 岁则增加为 35%。2006 年全球有 2.66 亿 AD 患者, 预测到 2050 年会增加 4 倍^[2]。该病现代医学尚无针对病因的治疗方法。临床应用的改善症状药物第一种是胆碱酯酶抑制剂 (AChEI), 另一种是兴奋性氨基酸受体 (NMDA) 拮抗剂, 仅能短期改善症状, 对 AD 发病和疾病病程无改善作用。而针对 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的抗体及减少其生成的药物, 临床研究均证明无效^[3]。因此, 寻找 AD 治疗新的切入点, 是目前 AD 研究工作者一直在努力的方向。血脑屏障保护可能是 AD 防治一个有希望的方法。

1 $A\beta$ 是 AD 病理的启动因子, 血脑屏障正常是维持 $A\beta$ 脑内外平衡的基础

尽管 $A\beta$ 和 Tau 蛋白磷酸化分别是老年斑和神经元纤维

缠结形成的基础, 根据 $A\beta$ 瀑布学说, 脑内 $A\beta$ 寡聚体水平升高, 是 AD 发生的始动因子^[4-5]。大部分 AD 患者脑内 $A\beta$ 升高是由脑组织对 $A\beta$ 清除障碍引起的^[6-7]。AD 患者与健康对照组对比研究发现, AD 患者脑 $A\beta$ 清除率比对照组下降 30%, 而脑 $A\beta$ 产量与对照组无差别^[8]。

进一步研究认为, 通过血脑屏障将 $A\beta$ 转移出脑组织是 $A\beta$ 清除的主要途径。正常生理状态下, $A\beta$ 在脑内和血液循环中交换以保持动态平衡。 $A\beta$ 清除有 3 个路径: (1) 通过血脑屏障转移出脑组织; (2) 在脑组织内通过降解酶降解; (3) $A\beta$ 被动地通过由脑室脉络丛 (choroid plexus, ChP) 上皮和脉络丛毛细血管内皮共同构成血-脑脊液屏障 (blood cerebrospinal fluid barrier, BCSF) 进入脑脊液 (CSF), 再通过蛛网膜颗粒、脉络丛及颈部深淋巴自 CSF 返回血液^[9]。由于至今没有发现调节 $A\beta$ 降解酶而对 AD 有治疗作用药物。因此, 血脑屏障、血脑脊液屏障作为 $A\beta$ 非酶转运的脑外降解途径引起研究者广泛重