

糖尿病认知功能障碍研究进展*

张 露¹ 孙 文² 吴丽丽² 郭 璇¹ 许光远¹ 秦灵灵³ 潘雅婧¹ 刘铜华^{4**}

(1. 北京中医药大学附属东方医院 北京 100078; 2. 北京中医药大学中医药教育部中医养生重点实验室 北京 100029; 3. 北京中医药大学科技处 北京 100029; 4. 北京中医药大学研究生院 北京 100029)

摘 要 糖尿病认知功能障碍是由糖尿病糖代谢紊乱所导致的代谢、神经化学、形态学、电生理及行为学等方面的改变,表现为推理能力缺失、记忆减退、学习能力下降、注意力不集中、智力减退等症状。本文主要从糖尿病认知障碍的发病机制和中西医治疗等方面研究进展进行系统综述,探索中药多途径、多环节、多靶点的调控作用,扩大临床应用范围,丰富与发展中药配伍理论,发挥中医药辨证论治的优势。

关键词 糖尿病认知功能障碍 发病因素 治疗 研究进展

doi :10.11842/wst.2016.07.011 中图分类号 :R259 文献标识码 :A

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是临床常见病、多发病,现已逐步成为世界范围内最主要的慢性非传染性疾病之一,发病率逐年上升。老年人中同时罹患DM与阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)的现象非常普遍。近年来,DM对中枢神经系统的影响受到了国内外学者的广泛关注,有学者建议把DM合并AD定义为“3型糖尿病”或“糖尿病脑病”^[1]。轻度认知功能障碍是介于脑老化与痴呆之间的认知缺损状态,是AD的早期阶段。近年来医学界越来越重视对DM合并认知功能障碍的研究。本文系近年来糖尿病认知功能障碍(Diabetic Cognitive Impairment, DCI)的研究进展综述。

1 DCI 的临床表现

DCI是由于糖尿病糖代谢紊乱导致代谢、神经化学、形态学、电生理及行为学等方面的改变,其主要症状包括推理能力缺失、记忆减退、学习能力下降、注意力不集中、智力减退等^[2]。

2 DCI 的发病因素

2.1 血糖异常

神经元损伤是引起认知功能减退的基础,研究表明高血糖可引起神经缺血缺氧、蛋白激酶C活性增强、糖基终末产物形成等,从而使神经元损伤导致认知功能障碍^[3];另外,高血糖还可进一步激活凋亡通路因子caspase-3和细胞色素c引起神经细胞凋亡,也可导致认知功能障碍^[4]。

低血糖也会出现认知功能障碍,该过程中血糖过低首先累及注意力和反应速度,其恢复过程较慢,因此认知障碍首发出现^[5]。此外,低血糖常引发患者情绪波动,影响血糖的正常调节,尤其是60岁以上的老年人更为明显,如此反复会形成一个恶性循环,最终形成认知功能障碍^[6]。

2.2 胰岛素缺乏和胰岛素抵抗

胰岛素结构与胰岛素样生长因子-1(Insulin-Like Growth Factor 1, IGF-1)结构相近,可以作为一种多肽类神经营养因子。长时间胰岛素严重不足可造成神经元退行性变。研究表明胰岛素缺乏的小鼠的学习和记忆力减退明显^[7]。此外,在机体出现胰岛素抵抗时,胰岛素受体后信号通路异常或转运受体

收稿日期 2016-07-01

修回日期 2016-07-14

* 北京市教育委员会科学研究与研究生培养共建项目:中药干预胰岛素抵抗技术平台建设与方药筛选研究,负责人:刘铜华。

** 通讯作者:刘铜华,本刊编委、教授、博士生导师,主要研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究。

异常导致大脑老化加速从而引起认知障碍。

2.3 高血压病

慢性高血压病引起脑动脉粥样硬化和毛细血管病变,损害脑灌注和脑代谢,最终导致神经元变性细胞死亡,从而导致认知功能下降。研究表明替米沙坦、血管紧张素等改善脑血管的药物可通过激活受体 γ 、促进 β -淀粉样蛋白(Amyloid Beta Protein, $A\beta$)降解酶表达来防治认知障碍^[8,9]。

2.4 高脂血症

糖脂代谢的紊乱引起体内累积大量自由基,此时机体抗氧化系统功能减弱,氧化应激反应明显,以致微血管病变和血液流变学改变,并使血管中的纤维玻璃样物质代替中层平滑肌,管壁增厚,甚至闭塞,最终引起其缺血、缺氧变性及脱髓鞘改变等^[10]。然而临床研究表明高血脂也许是把双刃剑,中年患者可视其为危险因素,而老年患者胆固醇水平下降和认知障碍的相关性有待进一步研究^[11]。

2.5 其他因素

年龄、性别、文化程度与认知功能状况有关。研究发现,老年、女性、文化程度低者认知功能较差,其次,吸烟、饮酒等不良生活习惯也是认知功能障碍的危险因素^[12]。心理因素也是糖尿病认知障碍的常见影响因素,抑郁或与认知功能障碍成正相关^[13]。糖尿病血管性病变、糖尿病脑病等都可导致糖尿病认知功能障碍的发生^[14]。

3 DCI 的治疗

3.1 DCI 的现代医学研究

3.1.1 一般治疗

由上述危险因素及发病机制可以看出,严格有效地控制血糖水平是预防和治疗糖尿病认知功能障碍的最基本方法。其次控制血压和胰岛素水平也可有效地改善糖尿病认知功能障碍。

3.1.2 钙离子拮抗剂

国内外研究表明,钙离子拮抗剂可有效地改善糖尿病认知功能障碍的症状。如硝苯地平可以下调胰岛素水平,改善大脑中的超氧阴离子的产生,抑制大脑海马区的神经分化,增强大脑夜晚血流^[15]。尼莫地平可通过改善钙离子依赖性突触的可塑性,增强神经内毛细血管密度,改善神经突触前肾上腺素能反应等方面来预防和治疗糖尿病认知功能障碍^[16]。

3.1.3 血管紧张素抑制剂

国内外多项研究报道,血管紧张素转化酶抑制剂可以减少糖尿病患者发生脑损伤。卡托普利通过抗脂质过氧化,降低神经组织中糖基化产物的含量,增加神经组织中一磷酸腺苷生成,改善神经血流灌注、神经结构和功能^[17]。血管紧张素(1-7)可以通过结合 Mas 受体,增加海马胰岛素降解酶的表达,促进海马 $A\beta$ 降解,从而减轻 $A\beta$ 沉积^[18]。替米沙坦的异芳香基团修饰,脂溶性较高,具有较强的作用特异性和组织穿透力,较其他血管紧张素受体阻断剂更容易通过血脑屏障,从而减轻糖尿病大鼠海马区突触受损和突触素表达下降以改善认知功能障碍^[19]。

3.1.4 其他因素

抗氧化剂可通过降低炎症反应核因子 κB (Nuclear Factor- κB , NF- κB) 表达,修复损伤的海马神经元,改善脑血液循环,降低氨基酸受体拮抗作用,保护脑功能,促进大脑循环代谢,增强记忆功能,进而缓解糖尿病认知功能障碍发生发展进程。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的抑制剂阿托伐他汀钙可以改善阿尔兹海默病大鼠的学习记忆能力,通过 Toll 样受体-4/NF- κB 信号通路抑制炎症反应,减少海马神经元的死亡^[20]。葡萄籽中提取的天然多酚化合物葡萄籽原花青素^[21],是一种高效的抗氧化剂和自由基清除剂,灌胃 4 周能够很好地改善 2 型糖尿病大鼠的学习记忆能力,显著提高海马组织超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)活性,降低丙二醛含量。

抗抑郁药咯利普兰是一种磷酸二酯酶抑制剂,能够增强糖尿病大鼠海马组织 cAMP 反应元件结合蛋白(Cyclic-AMP Response Binding Protein, CREB)的表达和磷酸化水平以改善炎症因子表达失衡^[22]。神经营养药物 β -淀粉样前体蛋白(β -Amyloid Precursor Protein, APP)肽^[23]可以提高胰岛素对 PC12 细胞胰岛素受体磷酸化的敏感性,可能与抑制 IGF-1R 通路及激活磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3 Kinase/Protein Kinase B, PI3K-AKT)通路相关。

3.2 糖尿病认知功能障碍的中医药研究

糖尿病认知功能障碍应归属于中医消渴合并痴呆、健忘。现代医家对本病的病因病机尚无统一的认识。岳仁宋等^[24]认为肾虚是其最本质的特征,胰(脾)是发病的始动,并提出脑为轴心的“胰(脾)-脑-

肾轴”学说。王永炎^[25]提出了“毒损脑络”学说,气阴两虚贯穿糖尿病的全过程,由气及血致气虚不能行血,瘀血内停,阻塞脉络,则发生脑病。

3.2.1 糖尿病认知功能障碍的中药方剂运用

赵厚睿等^[26]研究表明补肾化痰方(党参、制首乌、茯苓、石菖蒲、竹茹、半夏等)对链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)糖尿病大鼠 Morris 水迷宫定向航行和空间探索用时均有显著改善,并有效降低血清糖化氧化中间产物 3-脱氧葡萄糖醛酮含量,减轻神经毒性,达到延缓或修复中枢神经、改善学习记忆功能的作用。李斐^[27]研究表明,中药津力达具有降糖和神经保护的作用,通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α 沉默调节因子 1 通路,能明显提高海马组织 SOD 水平,减少线粒体嵴破坏,抑制神经细胞的凋亡。袁有才等^[28]研究表明新加葛根芩连汤通过使糖尿病小鼠的 IGF-1 表达增强以激活 PI3K/AKT/CREB 信号通路来保护海马神经元,减轻其海马神经元坏死、空泡化、胶质细胞浸润的作用来改善糖尿病小鼠认知功能障碍的症状。严平等^[29]研究古方药对酒蒸黄连-石菖蒲通过调节 ApoA-1/ApoB 比值,减轻体内脂质过氧化物的产生,促进脂质代谢,从而改善 2 型糖尿病大鼠的认知功能。

3.2.2 糖尿病认知功能障碍单味中药提取物的治疗

周宜灿等^[30]发现人参皂苷提取物 Rb1/Rg1 可以通过抑制 JNK/p38MAPK、GSK-3 β 、p25/CDK5 三条信号通路的活化以减轻海马神经元 Tau 蛋白的过度磷酸化,从而延缓糖尿病痴呆的相关神经病理进程。金莉等^[31]研究发现,黄芪多糖可以有效降低糖尿病大鼠的血糖,上调海马 NT-3 阳性神经元数目,抑制 c-fos 的基因表达。黄酮类中药曲克芦丁能够通过海

马增加抗氧化蛋白酶 HO-1 的表达,改善药物性糖尿病大鼠学习记忆能力,效果与抗氧化剂 α -硫辛酸作用相当^[32]。黄连小檗碱灌胃 4 周,可以改善 STZ 大鼠高血糖、高血脂水平,上调海马 CA1 区胰岛素样生长因子 1 表达量^[33]。曾媛等^[34]研究表明荔枝核提取物可能通过修复海马神经元损伤、 $A\beta$ 沉积及 Tau 蛋白异常磷酸化等来改善大鼠认知障碍。知母提取物通过降低 JNK 磷酸化物及肿瘤坏死因子- α 的表达和减少 $A\beta$ 蛋白聚集,抑制炎症-细胞应激通路相关 Tau 蛋白激活,改善 2 型糖尿病大鼠的认知障碍^[35]。

4 前景

糖尿病认知功能障碍是多因素、多环节、多靶点共同作用所致,随着社会老龄化进程的推进,其作为糖尿病的又一重要并发症悄然影响着人们的生活质量。由于临床表现、诊断方法目前并无特异性而常常被忽略,加之对本病的研究尚处于起步阶段,病因及发病机制尚不十分清楚,西医治疗以控制血糖、减轻胰岛素抵抗和营养脑神经为主,缺乏明确的药物干预方法。因此,积极寻找以进行性认知障碍为主的糖尿病中枢神经并发症已不容忽视,早期防治尤为关键。

中医药治疗糖尿病慢性并发症具有安全有效的优势,且相关机理研究日益广泛深入。中医药临床治疗可辨证施治,临床应用取得较好疗效,但其分子学机制的探索尚显不足。因此,应当进一步深入挖掘祖国中医药宝库,探索中药多途径、多环节、多靶点的调控作用,扩大临床应用范围,丰富与发展中药配伍理论,发挥中医药辨证论治的优势。

参考文献

- Domínguez R O, Pagano M A, Marschoff E R, et al. Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis. *Neurologia*. 2014, 29(9): 567-572.
- Tiedje V, Schlamann M, Führer D, et al. Diabetes insipidus as a rare cause of acute cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013, 19(12): 1676-1678.
- Vetri F, Chavez R, Xu H L, et al. Complex modulation of the expression of PKC isoforms in the rat brain during chronic type 1 diabetes mellitus. *Brain Res*. 2013, 1490: 202-209.
- Wang S B, Jia J P. Oxymatrine attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2014, 35(3): 331-338.
- Chu X, Zhao Y, Liu F, et al. Rapidly raise blood sugar will aggravate brain damage after severe hypoglycemia in rats. *Cell Biochem Biophys*. 2014, 69(1): 131-139.
- Gataullina S, De Lonlay P, Dellatolas G, et al. Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Dev Med Child Neurol*. 2013, 55(2): 162-166.
- Sun C, Meng Q, Zhang L, et al. Glutamate attenuates IGF-1 receptor tyrosine phosphorylation in mouse brain: possible significance in ischemic brain damage. *Neurosci Res*. 2012, 74(3-4): 290-297.

- 8 Li L, Luo Z, Yu H, *et al.* Telmisartan improves insulin resistance of skeletal muscle through peroxisome proliferator-activated receptor- δ activation. *Diabetes*. 2013, 62(3): 762-774.
- 9 Goyal S N, Bharti S, Bhatia J, *et al.* Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR- γ agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(6): 533-541.
- 10 Liu C C, Kanekiyo T, Xu H, *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013, 9(2): 106-118.
- 11 Chen R H, Jiang X Z, Zhao X H, *et al.* Risk factors of mild cognitive impairment in middle aged patients with type 2 diabetes: a cross-section study. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73(3): 208-212.
- 12 Huang C C, Chung C M, Leu H B, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87095.
- 13 Moonen J E, Foster-Dingley J C, de Ruijter W, *et al.* Effect of discontinuation of antihypertensive treatment in elderly people on cognitive functioning--the DANTE study leiden: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015, 175(10):1622-1630.
- 14 Chang K J, Hong C H, Lee Y, *et al.* Effect of Psychotropic drugs on development of diabetes mellitus in patients with Alzheimer's disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015, 94(23): e919.
- 15 Singhal K, Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis. *J Neurosci Res*, 2015, 93(2):296-308.
- 16 Tsukuda K, Mogi M, Li J M, *et al.* Diabetes-associated cognitive impairment is improved by a calcium channel blocker, nifedipine. *Hypertension*, 2008, 51(2): 528-533.
- 17 Zhou Y, Zeng Y P, Zhou Q, *et al.* The effect of captopril on the expression of MMP-9 and the prognosis of neurological function in herpes simplex encephalitis mice. *Neurol Res*, 2016: 1-7.
- 18 Kangussu L M, Guimaraes P S, Nadu A P, *et al.* Activation of angiotensin-(1-7)/Mas axis in the brain lowers blood pressure and attenuates cardiac remodeling in hypertensive transgenic (mRen2) 27 rats. *Neuropharmacology*, 2015, 97: 58-66.
- 19 Ola M S, Ahmed M M, Abuhashish H M, *et al.* Telmisartan ameliorates neurotrophic support and oxidative stress in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurochem Res*, 2013, 38(8):1572-1579.
- 20 Martins W C, dos Santos V V, dos Santos A A, *et al.* Atorvastatin prevents cognitive deficits induced by intracerebroventricular amyloid- β 1-40 administration in mice: Involvement of glutamatergic and antioxidant systems. *Neurotox Res*, 2015, 28(1): 32-42.
- 21 Gong Y S, Guo J, Hu K, *et al.* Ameliorative effect of lotus seedpod proanthocyanidins on cognitive impairment and brain aging induced by D-galactose. *Exp Gerontol*. 2016, 74: 21-28.
- 22 Soares L M, De Vry J, Steinbusch H W, *et al.* Rolipram improves cognition, reduces anxiety- and despair-like behaviors and impacts hippocampal neuroplasticity after transient global cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2016, 326: 69-83.
- 23 Meng H, Zhang D, Yang H. Effects of amyloid precursor protein 17 peptide on the protection of diabetic encephalopathy and improvement of glycol metabolism in the diabetic rat. *J Diabetes Res*. 2013, 2013: 689841.
- 24 岳仁宋, 张发荣, 龚光明. 糖尿病性认知功能障碍中医认识新视角——“胰(脾)-脑-肾”轴消渴呆病病机学说的建立. *四川中医*, 2009, 27(1): 28.
- 25 张锦, 张允岭, 郭蓉娟, 等. 从“毒损脑络”到“毒损络脉”的理论探讨. *北京中医药*, 2013, 32(7): 483-486.
- 26 赵厚睿, 戴红, 杨旻. 补肾化痰方干预糖尿病认知障碍大鼠血清 3-DG 的研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(10): 2039-2043.
- 27 李斐. SIRT1 和 PGC-1 α 在糖尿病大鼠海马组织中的表达及津力达的干预影响. 上海: 第二军医大学硕士学位论文, 2013: 42.
- 28 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. 成都: 成都中医药大学博士学位论文, 2015: 76.
- 29 严平, 李佳川, 邵君傲, 等. “酒蒸黄连-石菖蒲”组分配伍对实验性糖尿病认知障碍大鼠脂质代谢的影响. *西南民族大学学报(自然科学版)*, 2015, 41(5): 561-565.
- 30 Li N, Liu Y, Li W, *et al.* A UPLC/MS-based metabolomics investigation of the protective effect of ginsenosides Rg1 and Rg2 in mice with Alzheimer's disease. *J Ginseng Res*. 2016, 40(1):9-17.
- 31 Zhang Q, Gao W Y, Zhang Y, *et al.* Protective effects of astragalus extract against intermittent hypoxia-induced hippocampal neurons impairment in rats. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(8): 1551-1554.
- 32 Babri S, Mohaddes G, Feizi I, *et al.* Effect of troxerutin on synaptic plasticity of hippocampal dentate gyrus neurons in a β -amyloid model of Alzheimer's disease: An electrophysiological study. *Eur J Pharmacol*, 2014, 732: 19-25.
- 33 Gao F, Gao Y, Liu Y F, *et al.* Berberine exerts an anticonvulsant effect and ameliorates memory impairment and oxidative stress in a pilocarpine-induced epilepsy model in the rat. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 2139-2145.
- 34 Su D, Zhang R, Zhang C, *et al.* Phenolic-rich lychee (*Litchi chinensis* Sonn.) pulp extracts offer hepatoprotection against restraint stress-induced liver injury in mice by modulating mitochondrial dysfunction. *Food Funct*, 2016, 7(1): 508-515.
- 35 Han J, Yang N, Zhang F, *et al.* Rhizoma Anemarrhenae extract ameliorates hyperglycemia and insulin resistance via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic rodents. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 368-376.

A Research Progress on Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus

Zhang Lu¹, Sun Wen², Wu Lili², Guo Xuan¹, Xu Guangyuan¹, Qin Lingling³, Pan Yajing¹, Liu Tonghua⁴

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2. Health-Cultivation Laboratory of the Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Department of Science and Technology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

4. School of Graduates, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Diabetic cognitive dysfunction, a glucose metabolic disorder, is caused by metabolic, neuro-chemical, morphological, electrical physiological and behavioral changes featuring the disability of reasoning and learning, memory loss, inattention and hypophrenia. In recent years, more attention has been attached to the field of medicine. In this review, a progress of cognitive disorder was systematically explored over the pathogenesis and treatment of both TCM and western medicine, and investigated multi-targets and multiple methods of Chinese herbal researches at multiple stages for expanding the range of clinical application of TCM, enriching and developing the theory of TCM compatibility, and promoting the advantages of TCM syndrome differentiation.

Keywords: Cognitive dysfunction and diabetes mellitus, pathogenic factors, treatment, research progress

(责任编辑 :董晓娜 ,责任译审 :朱黎婷)