

HPA 轴功能紊乱与糖尿病认知功能障碍

古文娟 张孟仁

2 型糖尿病已成为一种常见病,其患病率的增长速度惊人。2010 年国内的流行病学调查表明年龄标准化的糖尿病患病率为 9.7%^[1]。随着研究的深入,糖尿病与认知功能的关系越来越受到人们的重视。多项研究均表明糖尿病病人与非糖尿病病人相比认知功能下降明显,糖尿病病人发生认知功能损害及痴呆的危险性显著增加^[2,3]。2 型糖尿病病人认知功能损害主要表现为记忆力、注意力、管理功能及精神运动速度等方面的障碍,其患痴呆的危险性为正常人的 1.5~2.5 倍^[4,5]。也有研究证实这些认知功能损害与病程及疾病的严重程度有关^[6]。

然而,糖尿病认知功能损害的发病机制复杂多样。目前认为其发病机制包括以下方面:血糖控制情况,炎症介质,血管病变,血液流变学改变,遗传易感性,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA)轴功能紊乱等^[7,8]。其中,HPA 轴功能紊乱近年来受到学者的重视。不断有证据表明 HPA 轴功能紊乱与 2 型糖尿病病人认知功能的加速下降有关^[6]。本文综述了 HPA 轴功能紊乱在糖尿病认知功能损害中的发病机制。

一、HPA 轴与糖尿病认知功能损害

糖皮质激素通过两种已知的细胞内皮质醇受体作用于大脑从而对认知功能产生影响:高亲和力的盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)和低亲和力的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),前者在生理水平的皮质脂酮即可饱和,而后者则需要高水平的皮质脂酮才能激活。正是 MR 和 GR 不同的亲和力才使得大脑能够应对血液中皮质脂酮的波动,维持皮质脂酮水平与海马电生理特点及认知功能的倒 U 型曲线关系,低水平皮质脂酮通过与 MR 结合增强认知功能,而慢性高水平的皮质脂酮通过与 GR 结合损害空间立体记忆功能^[9]。

研究证实糖尿病认知功能损害存在 HPA 轴的过度活跃。Bruehl 等^[6]对社区独立生活的 30 名 2 型糖

尿病患者进行研究,其年龄在 43~74 岁,受教育程度为中学及以上。试验组糖尿病患者的平均病程为 7.5 年,应用口服降糖药物或饮食运动控制血糖;对照组为年龄、性别及受教育程度均与试验组相匹配的非糖尿病患者。试验组智商(IQ)为 106 ± 12 ,对照组为 116 ± 8 , $P < 0.001$,认知功能明显下降。应用上午 9 点 30 分血浆皮质醇水平评估基础皮质醇分泌,DEX/CRH 刺激试验评估 HPA 轴反馈功能,结果显示试验组基础皮质醇分泌为 $67.85 \pm 60.63 \mu\text{g/dl}$,对照组为 $22.77 \pm 24.80 \mu\text{g/dl}$, $P = 0.002$;口服 1.5mg 地塞米松后试验组皮质醇水平为 $11.91 \pm 13.77 \mu\text{g/dl}$,对照组为 $3.19 \pm 3.67 \mu\text{g/dl}$, $P = 0.001$;注射 CRH 后试验组在 20、40、60、80min 皮质醇的分泌均明显高于对照组, $P < 0.05$ 。说明 2 型糖尿病病人存在认知功能减退及血浆皮质醇分泌增加。Alexis 等^[10]用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ) (70mg/kg)大鼠及 db/db 小鼠分别代表胰岛功能缺陷及胰岛素抵抗两种糖尿病模型,用非糖尿病正常鼠作为对照组,然后将 3 种模型鼠均分为肾上腺切除+低剂量皮质醇替代治疗组及假手术组。用 Morris 水迷宫及新事物再认测试检测其认知功能,结果表明正常对照组及手术组大小鼠水迷宫潜伏时间、到达平台的路线及对新事物的再认无差别,假手术组动物的水迷宫潜伏时间延长,到达平台的路线弯曲,对新事物的再认能力低。越来越多证据证明 2 型糖尿病存在 HPA 轴功能紊乱,且 HPA 轴与认知功能障碍之间的关系也得到人们的广泛关注,但是两者之间的具体关系目前尚无明确的定论。

二、糖尿病认知功能损害 HPA 轴紊乱的机制

1. HPA 轴与海马损伤:(1)HPA 轴与海马:海马作为糖皮质激素脑内的主要作用部位及主要负反馈结构,与 HPA 轴关系密切。已有研究证实 HPA 轴功能紊乱可引起海马损伤。Bruehl 等^[11]测定 18 名糖尿病病人及 12 名非糖尿病病人觉醒时、醒后 15、30、60min、11am、3pm、8pm 唾液皮质醇水平及头颅 MRI 海马的体积,与对照组相比较,2 型糖尿病病人海马

体积明显缩小,唾液皮质醇水平升高。Alexandra 等^[12]通过对胰岛素抵抗及非胰岛素抵抗的青少年研究得出,与非胰岛素抵抗青少年相比较,胰岛素抵抗青少年皮质醇觉醒反应增强,海马及额叶体积缩小。以上研究均表明 HPA 轴功能紊乱可引起海马体积缩小。(2)HPA 轴与海马 LTP:突触传递过程的长时程增强(long-term potential, LTP)效应是学习和记忆的细胞机制。已有研究证实 STZ 糖尿病大鼠海马 CA1 区和齿状回部位 N-甲基-D-天(门)冬氨酸(NMDA)受体依赖的 LTP 的表达受损,海马 CA3 区非 NMDA 受体依赖的 LTP 表达受损,而 CA1 区长时程抑制(long-term depression, LTD)的表达增加,这些均表明糖尿病存在 LTP 表达受损^[13]。Alexis 等^[10]通过测量 3 种模型鼠齿状回切片的 LTP 来研究其学习能力,结果发现:①假手术组 db/db 小鼠齿状回 LTP 减弱,而正常皮质脂酮组 db/db 小鼠 LTP 未受损;②假手术组胰岛素抵抗小鼠在 GABA 拮抗剂木防己苦毒素存在的条件下表现出 LTP 受损,而相同条件下的生理水平皮质脂酮的胰岛素抵抗小鼠则无 LTP 受损;③假手术组胰岛素缺乏大鼠 LTP 减弱,在诱发实验性糖尿病之前预防皮质脂酮水平的升高可以修复 LTP;④肾上腺完整的 STZ 糖尿病大鼠在木防己苦毒素存在的情况下出现 LTP 减弱,降低皮质脂酮水平则改善糖尿病对 LTP 的影响。表明正常鼠及糖尿病肾上腺切除手术组鼠的齿状回长时程增强(LTP)无明显差别,而糖尿病假手术组鼠的齿状回 LTP 明显减弱。糖尿病可引起齿状回突触后功能的损害引起认知功能损害,而改善高皮质脂酮的水平能够逆转上述损害。(3)HPA 轴与海马细胞:Alexis 等^[10]对肾上腺切除及假手术组的糖尿病及非糖尿病动物注射 DNA 合成标志物溴脱氧尿苷(BrdU, 300mg/kg),然后按同样的方法用内生性细胞增殖标志物 Ki67 标记上述动物的海马区细胞,放射免疫法测定细胞的增殖情况,结果显示:①假手术组 db/db 小鼠齿状回 BrdU 标志物减少,皮质脂酮替代治疗组 db/db 小鼠则与非糖尿病鼠无差别;②假手术组 2 型糖尿病小鼠 Ki67 表达减少,皮质脂酮替代治疗组则与非糖尿病组小鼠无差别;③肾上腺完整的 1 型糖尿病大鼠齿状回 BrdU 阳性细胞减少,而皮质脂酮水平正常的 1 型糖尿病大鼠则未见上述改变;④与对照组相比,肾上腺完整的糖尿病大鼠齿状回 Ki67 阳性细胞数目明显减少,而皮质醇替代治疗组则与非糖尿病大鼠无差别。以上实验表明降低皮质酮脂的水平可阻止糖尿病动

物海马区祖细胞增殖速度减慢,最终阻止新生神经元和神经胶质细胞的数量减少。Yanina 等^[14]对 C57Bl/6 雄性小鼠注射 STZ (170mg/kg) 制备糖尿病模型,糖尿病组小鼠对新事物再认时间延长, $P < 0.001$ 。免疫化学法测定其海马部位星型胶质细胞胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及 Ki67 的表达情况,结果表明前者升高,标志着神经细胞的退化;后者是降低的,标志着细胞增殖的减少。同时应用蛋白印迹法测定 C-jun 的表达,其表达增加,激活细胞凋亡活动。而 GR 受体阻滞剂米非司酮则可以改善上述情况。该实验结果表明糖尿病早期海马功能紊乱及认知功能损害与肾上腺皮质功能亢进引起 GR 过度活跃有关,并且这些神经细胞的损害可以被米非司酮阻止或改善。

2. HPA 轴与兴奋性氨基酸:谷氨酸盐是哺乳动物大脑内的主要兴奋性神经递质。谷氨酸盐促离子型受体主要有 3 种:AMPA 受体、NMDA 受体及红藻氨酸受体。前两者与糖皮质激素的作用有关^[15]。Lin 等^[16]通过研究糖皮质激素对海马神经元的影响,发现糖皮质激素与 NMDA 受体共存时,可增强 NMDA 受体的神经毒性,且这种增强效应不能被 GR 或者 MR 拮抗剂阻断。糖皮质激素通过与谷氨酸盐受体相互作用影响认知功能的机制为:①增加海马神经元 NMDA 受体 GluN2A 亚基途径引起钙离子的内流,影响兴奋性的传递,促进神经元的凋亡;②减弱 NMDA 受体引起的 ERK1/2 途径的激活,从而抑制 ERK1/2 依赖的神经保护作用的信号转导。

3. HPA 轴与胰岛素抵抗:服用皮质醇类药物,如地塞米松等可导致胰岛素抵抗、糖耐量低减,甚至糖尿病。纠正过量的糖皮质激素能够提高胰岛素的敏感性。糖皮质激素引起胰岛素抵抗的可能机制:①影响胰岛素的信号转导过程。Jonas 等分别在 5mmol/L 和 15mmol/L 葡萄糖浓度的培养基中培养大鼠原代附睾细胞,培养基中胰岛素浓度为 $10^4 \mu\text{mol/L}$,用 $0.3 \mu\text{mol/L}$ 的地塞米松处理大鼠原代附睾脂肪细胞 24h, Western blot 方法检测胰岛素受体底物-1(IRS-1)、IRS-2、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI_3K)、蛋白激酶 B(PKB)、葡萄糖转运体-4(GLUT-4),结果显示,与对照组相比较,地塞米松处理组 IRS-1 的表达下降 75% ($P < 0.001$), IRS-2 的表达增加 150% ($P < 0.001$), PI_3K 蛋白表达下降 20% ($P < 0.01$), PKB 表达下降 45% ($P < 0.001$),胰岛素刺激引起的 PKB 的氧化磷酸化下降 40% ($P < 0.01$),但是总的膜 GLUT

-4 蛋白的表达没有改变。表明糖皮质激素可对抗胰岛素与受体结合后所引起的磷脂酰肌醇 3 激酶 - 蛋白激酶 B (PI₃K - Akt/PKB) 信号途径的激活,从而减弱胰岛素的作用;②糖皮质激素可以通过调节脂联素、瘦素、抵抗素、内脏脂肪素等脂肪细胞因子的表达,参与胰岛素抵抗的形成。临床研究发现,内脏脂肪素具有类胰岛素活性,2 型糖尿病患者血浆内脏脂肪素水平升高且是 2 型糖尿病的独立相关因子。MacLaren 等研究发现用浓度为 $10^{-8} \sim 10^{-2}$ mol/L 的地塞米松处理 3T3 - L1 脂肪细胞,RT - PCR 法测定其内脏脂肪素的 mRNA 表达,结果发现脂肪素表达上调 1.9 倍, $P < 0.01$ 。

三、展 望

糖尿病认知功能障碍的发病机制目前仍无法完全阐明,其发病可能涉及到多个环节,不能用单一的具体机制来解释。然而,有实验证实糖尿病及糖尿病认知功能患者均存在 HPA 轴功能紊乱,且 HPA 轴激素的改变可以间接或直接影响认知功能,纠正 HPA 轴功能紊乱可以改善糖尿病认知功能。但是目前的研究多停留在某些指标的变化,或者生物学形态的变化及对其中单一环节的阐述上,未就诸多因素的共同通路进行深入探讨,更未形成多环节、系统性的研究。针对 HPA 轴紊乱这一发病途径的有效治疗方式目前尚未找到,积极寻找 HPA 轴紊乱途径的抑制剂,减少糖皮质激素的损害,促进已病变神经细胞的修复或者阻止损害的进一步发展仍为研究的重点。

参考文献

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N England J Med, 2010, 362(12): 1090 - 1101
- 2 Okereke OI, Kang JH, Cook NR, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community - dwelling older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 58(6): 1028 - 1036
- 3 Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, *et al.* White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study[J]. Neurology, 2010, 75(2): 160 - 167
- 4 Masaki M, Masatsugu H. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus[J]. Circ J, 2011, 75(5): 1042 - 1048

- 5 Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, *et al.* Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(2): 108 - 114
- 6 Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, *et al.* Hypothalamic - pituitary - adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7): 2439 - 2445
- 7 Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, *et al.* Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 64 - 74
- 8 Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD, *et al.* Cognitive decline and dementia in diabetes - systematic overview of prospective observational studies[J]. Diabetologia, 2005, 48(12): 2460 - 2469
- 9 Yau JL, Noble J, Seckl JR, *et al.* 11beta - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficiency prevents memory deficits with aging by switching from glucocorticoid receptor to mineralocorticoid receptor - mediated cognitive control[J]. J Neurosci, 2011, 31(11): 4188 - 4193
- 10 Alexis MS, Thiruma VA, Roy GC, *et al.* Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid - mediated effects on new and mature neurons[J]. Nat Neurosci, 2008, 11(3): 309 - 317
- 11 Bruehl H, Wolf OT, Convita A, *et al.* A blunted cortisol awakening response and hippocampal atrophy in type 2 diabetes mellitus[J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34(6): 815 - 821
- 12 Alexandra U, William W, Aziz T, *et al.* Preliminary evidence for obesity and elevations in fasting insulin mediating associations between cortisol awakening response and hippocampal volumes and frontal atrophy[J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(8): 1270 - 1276
- 13 Kamal A, Biessels GJ, Urban IJ, *et al.* Hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin - diabetic rats: impairment of long - term potentiation and facilitation of long - term depression[J]. Neuroscience, 1999, 90(3): 737 - 745
- 14 Yanina R, Niels VR, Mieke CL, *et al.* Glucocorticoid receptor blockade normalizes hippocampal alterations and cognitive impairment in streptozotocin - induced type 1 diabetes mice[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(3): 747 - 758
- 15 Carmen S. Glucocorticoids act on glutamatergic pathways to affect memory processes[J]. Trends Neurosci, 2011, 34(4): 165 - 176
- 16 Lin X, Chunzhi F, Yizhang C, *et al.* Glucocorticoid rapidly enhances NMDA - evoked neurotoxicity by attenuating the NR2A - containing NMDA receptor - mediated ERK1/2 activation[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(3): 497 - 510

(收稿日期: 2012 - 04 - 21)

(修回日期: 2012 - 05 - 02)