

“阿尔兹海默病是3型糖尿病”学说的研究进展

贾 丹¹ 刘 汀¹ 陈树超¹ 王炜琪¹ 全晓平¹ 高 兵² 芦秀丽^{1*}

(¹辽宁大学生命科学院, 沈阳 110036; ²沈阳医学院, 沈阳 110034)

摘要 阿尔兹海默病(Alzheimer's diseases, AD)是一种缓慢发展的神经退行性疾病, 其具体发病机制目前并未明确, 但出现了很多假说。近来, 一种新兴假说引起越来越多的重视, 该假说认为AD可能是一种神经内分泌疾病, 或者称为“3型糖尿病”, 因为来自于临床和动物实验的证据表明, AD样病变的脑部显示出胰岛素抵抗的表现。很多研究还发现, 大脑中产生的胰岛素及胰岛素样生长因子及与其相关的信号转导通路与AD的进程有着密切的联系。该文就AD进程中的关键因子如 β 淀粉样蛋白、胆固醇、胰岛素样生长因子等与AD样病变脑部的胰岛素抵抗的关系展开讨论, 进一步说明AD与3型糖尿病的关系, 为AD分子机制的阐明及治疗提供新的思路。

关键词 阿尔兹海默病; 3型糖尿病; 胰岛素抵抗

Research Progress of the Theory “Alzheimer's Disease Is A Type 3 Diabetes”

Jia Dan¹, Liu Ting¹, Chen Shuchao¹, Wang Weiqi¹, Quan Xiaoping¹, Gao Bing², Lu Xiuli^{1*}

(¹School of Life Science, Liaoning University, Shenyang 110036, China;

²School of Basic Medical Sciences, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a main type of brain neuronal degenerative disease, characterized by neurodegeneration in neocortical regions of the brain. Although pathogenetic mechanisms of Alzheimer's disease are not well understood. There are many acceptable hypotheses such as amyloid β ($A\beta$) theory and cholesterol theory. Within the continuously growing body of knowledge in this field, a new hypothesis of AD is emerging which suggests AD is a nerve endocrine disease or “type 3 diabetes”. Many clinical and animal studies indicate that AD is associated with insulin resistance and insulin and insulin-like growth factor signaling in the brain. In the present review we discussed the relationships between the key factors of AD such as β amyloid, cholesterol, insulin-like growth factor, etc. and insulin resistance in the patient's brain with AD.

Key words Alzheimer's disease; type 3 diabetes; insulin resistance

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见的神经系统退行性疾病, 临床以进行性的记忆缺失、认知损害和人格改变为特征, 并逐渐进展为严重痴呆, 也称作“老年性痴呆”^[1]。临床上多于

80%的患者是病因不清、发病机制不明的散发性AD。1906年, 德国精神科医师阿尔兹海默首次发现了这种疾病^[2]。由于缺乏有效的早期诊断和治疗措施, AD已经成为继心脑血管疾病和恶性肿瘤之后威

收稿日期: 2013-04-10 接受日期: 2013-05-08

国家自然科学基金面上项目(批准号: 31271494)和辽宁省高等学校优秀人才资助计划(批准号: LJQ2011004)资助的课题

*通讯作者。Tel: 024-62202232, E-mail: luxuliidr@gmail.com

Received: April 10, 2013 Accepted: May 8, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31271494) and the Program for Excellent Talents in University of Liaoning Provincial Education Board (Grant No.LJQ2011004)

*Corresponding author. Tel: +86-24-62202232, E-mail: luxuliidr@gmail.com

网络出版时间: 2013-07-15 16:06 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130715.1606.003.html>

胁人类健康的第三大杀手。据专家估计,我国AD患者已超过500万,占全世界的1/4,而且,随着我国人口老龄化进程的加快,人数将进一步增加^[3]。

目前,该病的发病机制并未完全明确,但在很多研究中,人们发现AD伴随着一系列组织病理学、分子、生物化学以及细胞信号通路的异常变化,包括神经细胞死亡、神经原纤维缠结、 β 淀粉样蛋白及其前体的聚集和线粒体功能受损、促凋亡基因的表达和信号通路的增加、细胞能量代谢改变以及慢性氧化应激等^[4]。这些现象之间存在着一些微妙的联系,由此产生了很多学说,比如 β 淀粉样蛋白学说、胆固醇致病学说、氧化应激学说、中枢胆碱能损伤学说、铝中毒学说、Tau蛋白学说等等^[1,5-7]。这些学说都部分地解释了AD的发生发展机制,而且几种学说之间并非孤立存在,而是彼此之间有所联系。近年来,越来越多的研究发现AD与糖尿病也存在着千丝万缕的联系。

1 “AD可能是3型糖尿病”假说的提出

有研究提出,AD可能是一种大脑特异性的神经内分泌疾病^[8]。很多研究都发现,糖尿病与AD的发病密切相关。糖尿病传统的分型有1型和2型。1型糖尿病的特点是人体自身胰岛细胞受到免疫系统攻击,胰岛 β 细胞受损,血中胰岛素水平下降,血糖升高。2型糖尿病以胰岛素抵抗为主要特点,即血中胰岛素水平升高,但胰岛素受体的敏感性下降,胰岛素信号转导通路发生障碍,导致血糖升高^[9]。而高浓度葡萄糖对神经细胞可能是有害的,如葡萄糖可能引起一些神经细胞的改变,包括离子通道功能障碍、损伤神经营养供给和改变轴突运输等^[10]。

AD病人流行病学调查发现,伴随年龄的增长2型糖尿病和AD的发病率呈指数形式增加,2型糖尿病患者患AD的风险性是常人的2倍,并且胰岛 β 细胞功能随着年龄的增长而下降,胰岛素抵抗随之增加,老年人长期高血糖和高胰岛素血症,可进一步加剧胰岛素信号转导通路障碍^[11]。有研究提示,在早期AD中,神经细胞对葡萄糖利用下降、能量代谢受损等均可能与胰岛素信号通路受损有关^[12]。与认知功能相关的结构,如海马、内嗅区、大脑皮层存在高密度的胰岛素受体,而且能分泌胰岛素^[13]。胰岛素不仅是一种调节血糖和能量代谢的重要激素,而且作为一种神经营养因子参与细胞存活和学习记忆形

成,并且抑制细胞凋亡,故出现胰岛素信号转导障碍必然会导致认知功能障碍^[14]。同时,最近一项啮齿类动物研究也表明,大脑中胰岛素缺乏有可能导致阿尔兹海默病^[8]。

美国有学者于2005年证实,胰岛素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、IGF-2及其受体在AD患者的大脑中很多区域的表达显著降低。这样的结果把AD与胰岛素明确联系在了一起,也第一次提出“AD可能是3型糖尿病”的假说^[12]。这种糖尿病是一种与1型糖尿病和2型糖尿病具有相似特征的脑特异型胰岛素相关通路障碍,产生胰岛素的神经元死亡,或存活神经元对胰岛素抵抗,其主要特点是脑内胰岛素受体的敏感性降低,即出现胰岛素抵抗,同时伴有脑内胰岛素水平下降,对维持神经元存活起重要作用的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及其受体水平也降低,此类病人可同时存在糖尿病或外周糖代谢异常。

2 胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路与AD的关系

研究发现,胰岛素不仅能在胰腺合成,也能通过血脑屏障,并且也能在人的大脑组织内合成。早在1979年,就有加拿大的研究团队利用同位素标记实验证明在大鼠脑部区域存在胰岛素的结合部位,暗示了胰岛素在脑神经细胞中发挥作用^[15-16]。而胰岛素的来源除了从血液中透过血脑屏障摄取外,还有可能在脑区合成。这一观点不久后即被证明。Clarke等^[15]预先将原代培养的神经细胞培养基用同位素^{[3]H}标记亮氨酸处理后再行去极化神经细胞。他们观察到这种去极化导致了能够被胰岛素抗体免疫沉积化的放射性活性物质的释放,而且这种含有^{[3]H}的胰岛素的释放是二相性的。这个实验证明,大脑神经细胞能够合成胰岛素,而且能在神经细胞去极化的诱导下被释放出来。而这种胰岛素由神经细胞的释放显然不是远距分泌,极有可能通过旁分泌或者自分泌对周围的神经细胞以及自身细胞发挥刺激胰岛素信号通路进而在维持神经细胞存活、对抗神经细胞凋亡、促进神经细胞突触形成等很多方面发挥作用。脑组织存在胰岛素及其受体和受体后信号转导分子,是胰岛素作用的靶器官之一^[13]。胰岛素不仅能调节糖代谢及能量代谢,而且具有多种生物学功能,每一种功能都需要通过其受体,激活不同的信号转导通路完成^[17]。脑内胰岛素功能复杂,

其中,支持成熟神经元存活、控制凋亡级联反应是胰岛素的重要作用之一^[14]。而糖尿病脑病和散发型AD共同病理机制是胰岛素信号转导通路的障碍,即胰岛素抵抗引起代谢紊乱,造成认知功能障碍^[9]。

稍早的研究显示,大脑中除能够产生胰岛素以外,还能够产生胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)和胰岛素相关蛋白,它们对神经元的生长、代谢、存活以及再生中发挥重要的作用极为重要^[18]。尸检证实,AD患者脑中胰岛素基因、胰岛素样生长因子基因以及其他相关基因的表达减少,提示脑中胰岛素的含量减低可能与AD有直接关系^[12]。对被确诊为AD的死者所进行的脑组织活检发现海马区(大脑中负责记忆的区域)IGF减少,而这又会引起大脑其他部位的细胞死亡,并且AD侵犯的区域(额叶皮质区、海马区和下丘脑)胰岛素和IGF会显著减少,而AD通常不侵犯的小脑区则未发现这种改变。在AD患者大脑的某些部位所生成的胰岛素减少,同时脑细胞上的胰岛素受体也减少,从而导致脑部胰岛素抵抗,这两种改变会进一步恶化。这些证据提示AD与胰岛素功能异常有关^[19]。

随后的动物实验证明,链脲霉素(注射到动物胰腺可诱导胰岛 β 细胞死亡,常用于糖尿病动物模型造模)注入小鼠大脑中,诱导产生了神经细胞胰岛素基因以及胰岛素受体基因表达的下降,证明产生胰岛素的神经细胞凋亡,同时小鼠产生了AD样分子及病理特征,如GSK3(触发tau蛋白磷酸化的一种酶)含量和磷酸化tau蛋白的含量升高明显,淀粉样前体蛋白mRNA含量和淀粉样蛋白含量也明显增加,出现散在的细胞外老年斑样沉积物,乙酰胆碱含量减少等,并且大鼠在Moms水迷宫试验中表现出认知障碍^[20-21]。而早在1993年,Blokland等^[22]就报道了脑室注射链脲佐菌素(Streptozocin, STZ)可以使大鼠的空间学习记忆功能下降,并降低海马神经元胆碱乙酰基转移酶活性;后来有研究用相同的方法观察到大鼠局部的葡萄糖利用下降、大鼠学习记忆功能长时程减低、脑组织能量代谢障碍^[23-24]。近两年又有报道,脑室注射STZ后,大鼠海马和皮层淀粉样肽A β 31-40、A β 31-42表达增加,Tau蛋白过度磷酸化,包括Tau 202、Tau396和Tau404,与散发型AD的病理改变极为相似^[25]。de la Monte等^[26]发现,过氧化物酶体增殖物活化的受体激动剂可以有效减少链脲霉素诱导的神经退行性疾病和学习记忆损伤,并且能够导致

胰岛素受体结合的增加、氧化应激和tau样蛋白磷酸化水平降低和脑中乙酰胆碱转移酶表达增多^[27]。这些结果提示,脑内胰岛素缺乏可能触发AD,在AD治疗中辅以胰岛素或者提高胰岛素敏感性的药物可能有益。

3 胆固醇与胰岛素信号通路及AD的关系

近年来,关于AD患者脑内胆固醇代谢的特征及其与AD病程进展的关系的研究取得了很多进展。在脑组织中,胆固醇的作用尤为重要:胆固醇对神经轴突的信号传递、神经生长、修复和重塑起重要作用,神经元载体的功能及突触的发生,成熟及可塑性的维持也都离不开胆固醇的参与^[7]。而神经元培养研究显示,胆固醇水平的减少会抑制树突的延伸和突触的生成,并认为这可能与tau蛋白(一种与AD发病有关的微管蛋白)的磷酸化有关^[28]。目前的证据显示胆固醇在神经系统中的这些作用除了参与神经元细胞膜的形成提供屏障作用以外,主要是通过影响A β 的代谢实现的^[29-31]。另外,胆固醇还通过维持神经元细胞膜的细胞窖或脂质筏的结构在很多神经生长因子介导的神经细胞存活细胞信号通路中发挥重要的神经保护作用^[32-33]。

3.1 脑胆固醇的存在形式及作用

大脑是人体内胆固醇含量最高的器官,与其他周围组织不同,脑内胆固醇大多以游离状态(非酯化形式)存在于髓鞘、星形胶质细胞及神经细胞膜,主要参与髓鞘的构成^[34]。少量胆固醇存在于神经元、神经胶质细胞的生物膜和细胞外脂蛋白上,参与并维持神经细胞的正常生理功能,如物质的跨膜运输,细胞膜的稳定性、通透性和流动性,中枢内的脂类平衡调节,维持结构功能的稳定及髓磷脂的形成等。其微小变化即可使膜功能衰退,影响细胞的正常生理功能^[35-36]。

脑胆固醇的供应是以脂蛋白结合的形式,例如高密度脂蛋白(HDL)对突触的维持和突触可塑性的调节有重要作用。Koudinov等^[37]的研究提示,除了由胞体向神经末梢转运的胆固醇以外,神经末梢局部胆固醇的代谢在发育、神经元功能、以及神经可塑性方面可能起着更为重要的作用。在大鼠脑的正常发育过程中,脑海马中胆固醇含量渐增,说明胆固醇对大鼠脑海马结构、功能的发育和成熟担负了关键性的作用^[38]。观察体外培养的神经细胞发现,其

突触的产生、发育、成熟和维持有赖于星形胶质细胞释放的胆固醇。由此可见,胆固醇在脑中的代谢对脑细胞的生长和神经的修复重塑有重要作用^[39]。

3.2 脂筏/细胞窖与胰岛素相关细胞生存信号通路的关系

脂筏是细胞质膜上的一个有特殊组成的结构,它们特异性的区分脂质和膜蛋白,多种信号转导通路都是由这开始,在一些神经细胞中还存在于脂筏类似的含有整合蛋白窖蛋白的细胞膜内陷结构,称为细胞窖。脂筏/细胞窖结构的完整性与神经营养因子的信号通路和神经因子配体与受体蛋白酶解过程密切相关。而胆固醇是脂筏的主要组成成分,对脂筏的结构稳定性有很重要的作用。在AD患者中,胆固醇的异常,可能导致了胰岛素样生长因子信号通路的破坏, β 淀粉样蛋白沉积和一系列的病变^[40]。我们先前的研究证明,在将负责编码24-脱氢胆固醇还原酶(3- β hydroxycholesterol 24 reductase, DHCR24)的基因敲除的小鼠纤维母细胞中,胆固醇水平的降低破坏了细胞膜表面的细胞窖的结构并损害了Insulin-Akt-Bad通路,从而使细胞更易于发生凋亡。这一结果提示,细胞内胆固醇的合成对于应答如insulin-Akt-Bad通路的激活和维持非常重要^[41]。胆固醇在神经系统中也可能通过维持脂筏/细胞窖结构在胰岛素和胰岛素样生长因子信号通路而发挥类似作用。

DHCR24基因编码3 β -脱氢胆固醇- Δ 24还原酶,催化链甾醇到胆固醇的合成^[42]。AD患者脑内胆固醇代谢存在明显异常,例如:Greeve等^[43]研究发现,DHCR24的mRNA水平在AD患者脑部受影响区域(大脑颞叶)显著降低,提示其受损脑区胆固醇含量下降。ApoE介导胆固醇在神经元与星形胶质细胞之间转运。脑细胞维持胆固醇稳态是通过ApoE相关受体(如LDLR)调节胆固醇合成来实现的^[35,44]。研究还发现,临床上ApoE基因结构具有明显的遗传多态性,其中ApoE4(ApoE中HDL新生能及胆固醇供给能最小的基因型)是AD的主要危险因子;ApoE基因敲除小鼠突触细胞膜的胆固醇含量比正常组显著增高^[45]。

胆固醇在脑内的氧化代谢受胆固醇24S-胆固醇羟化酶(CYP46)和27S-胆固醇羟化酶(CYP27)基因的调节。免疫组织化学研究表明,正常脑组织内CYP46在神经元和部分星形胶质细胞表达,而

CYP27在少突胶质细胞表达。AD病人的老年斑中主要表达CYP46^[35,46]。AD病人血清胆固醇和脑脊液胆固醇水平比正常老年人群明显增高^[47]。有研究显示,随着AD患者病情的加重中,24S-羟胆固醇的含量会有一个先增高后降低的趋势,这与脑胆固醇的更新速度有关^[48]。Heverin等^[49]指出AD患者24S-羟胆固醇的含量在全脑各区均下降,胆固醇/24S-羟胆固醇的比值与之类似,提示AD患者脑内胆固醇含量的降低。而Vanmierlo等^[50]利用AD转基因模型APPSLxPS1mut mice鼠的研究也显示,在AD样症状出现的同时,伴随着DHCR24表达的下降以及由此产生的脑内胆固醇水平下降以及一系列胆固醇前体物质的堆积。

以上研究均提示,AD患者脑内DHCR24表达的下降和胆固醇含量的降低极有可能通过破坏脂筏/细胞窖的结构和功能而影响神经细胞胰岛素及IGF等神经营养因子的神经保护作用。因为有研究指出,DHCR24基因敲除可以破坏脂筏的成分和结构。Cramer等^[51]利用DHCR24基因敲除小鼠证明,DHCR24的缺失通过破坏以胆固醇为主要组成成分的脂质筏(lipid raft)从而促进了淀粉样前体蛋白(APP)降解为A β ,反之DHCR24的过表达通过增加细胞膜胆固醇的含量减少了A β 的产生,提示DHCR24依赖性胆固醇合成与维持神经细胞内A β 的低水平相关。有关DHCR24在神经系统胰岛素细胞生存信号通路中的作用需要进一步研究。

4 “3型糖尿病”学说与 β 淀粉样蛋白(A β)学说之间的关系

AD的发病机制非常复杂,人们经过一个世纪的研究,至今仍未全面明确病因。目前,关于其发病机制涉及诸多因素,有多种假说,其中20世纪80年代以来出现的“ β 淀粉样蛋白(A β)学说”被广泛接受。该学说认为 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)在脑组织中的沉积可能是AD发生、发展的中心环节,其在特定脑区内聚集,引发相应的神经毒性作用,造成突触损伤,神经元死亡,从而导致了AD的发生^[5]。而这种被普遍接受的“ β 淀粉样蛋白(A β)学说”也与“3型糖尿病学说”有着紧密的联系。

A β 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -和 γ -分泌酶的蛋白水解作用而产生的含有39~43个氨基酸的多肽(4.5 kDa),其增加和聚集

所形成的老年斑(senile plaques, SP)具有神经毒性, 可通过引起氧化应激或者内质网应激导致广泛的神经元变性或死亡^[52-54]。Moreira等^[1]发现, 在阿尔兹海默病的早期, 神经纤维缠结和老年斑病理特征发生之前, 产生了氧化应激。为了对抗氧化应激, β 淀粉样蛋白沉淀与tau样蛋白的过度磷酸化作为疾病发展的第一阶段的代偿性反应^[1]。最近的研究发现, 阿尔兹海默病中的神经死亡和局部缺血能够引起内质网应激的功能紊乱。尽管Nakagawa等^[53]已经证明在啮齿动物中caspase-12与内质网应激引起细胞凋亡和A β 引起的细胞死亡有关, 但人类中是否有类似的机制还是有争议的。而Hitomi等^[52]的研究发现, 人类caspase-4主要激活内质网应激引起的细胞凋亡, 并且有可能涉及到阿尔兹海默病的发病进程。

另外, A β 衍生的可扩散性配体(A β -derived diffusible ligands, ADDLs)(一种老年斑中的成分, 可攻击细胞)能够从脑中将胰岛素受体清除, 从而损伤神经元之间的突触连接。Zhao等^[55]通过培养海马的神经元发现, 可溶的A β 低聚物(ADDLs)可以引起神经元表面大量的胰岛素受体快速的减少, 抑制了胰岛素诱导的胰岛素受体酪氨酸的磷酸化, 也抑制了谷氨酰胺和钾离子诱导的去极化, 同时导致AKT473位丝氨酸的磷酸化。ADDLs作用于胰岛素受体功能的这种效果能完全地被NMDA受体拮抗剂、河豚毒素和钙螯合剂BAPTA-AM阻断, 并减少氧化应激水平, 对神经突触有保护作用^[55]。ADDLs是由 β 淀粉样蛋白寡聚物形成的 β 淀粉样蛋白衍生的可扩散配体, 一种神经毒素, 可与神经突触结合, 破坏其结构、阻碍其功能^[56]。

5 以胰岛素信号通路为靶点的药物对AD的防治作用

以上研究结果提示, 脑内胰岛素缺乏或者胰岛素抵抗可能触发AD, 在AD治疗中辅以胰岛素或者提高胰岛素敏感性的药物可能有益。而最近的一些临床研究也支持了这一可能性。例如, 一项直接以AD患者为治疗对象的临床报告中指出, 胰岛素治疗显示出显著的AD症状改善作用^[57]。而另一项研究则显示, 小剂量胰岛素治疗可以下调白细胞中APP以及GSK3等AD特征性蛋白的表达^[58]。因而, 在AD治疗中以提高胰岛素信号通路敏感性为靶点, 可能会成为另一个AD治疗的新的突破点^[59]。而临床上

以胰岛素信号通路为靶点的药物治疗已经显现出防治AD的希望。有研究报告, 用于治疗2型糖尿病患者胰岛素抵抗的药物罗格列酮(胰岛素增敏剂)可以增强胰岛素对神经突触的保护作用, 且这种保护作用是一种协同作用, 而非叠加作用^[60]。对AD早期患者和AD前期人群所进行的研究发现, 服用6个月的2型糖尿病治疗药物罗格列酮(文迪雅, 一种胰岛素增敏剂)的人在记忆力和注意力方面可以保持稳定, 而未服药的人这两方面的能力都会减退^[61]。这一研究结果支持了AD患者的智力减退与脑细胞的胰岛素抵抗有关的观点。在2006年世界AD大会上发表的一项研究发现, 另一种胰岛素增敏剂盐酸吡格列酮也可以延缓AD的进展。这些都为糖尿病患者和AD患者带来了新的希望。

6 小结与展望

目前, 关于3型糖尿病与AD发病之间的关系的研究仅就在胰岛素受体功能下降及其信号转导通路障碍方面进行了初步研究, 而对AD发病机制的研究目前还不是很明确, 各个学说之间的因果关系还尚待明确。原发性的胰岛素及胰岛素样生长因子受体表达的下降可能是导致AD患者受损脑部神经元死亡的原因之一^[12,32]。AD的主要特征之一是A β 的蓄积会引发胆固醇从神经细胞流失, AD患者受损脑部原发性的DHCR24 mRNA表达的下降也可能导致脑内神经细胞膜上从头合成的胆固醇水平的下降^[51]。胆固醇做为细胞膜上超微结构脂质筏(lipid raft)/细胞窖(caveolae)的主要构成成分, 参与多数细胞信号转导, 多种神经营养因子如NGF、GDNF、EGF、FGF及IGF-1等的受体定位于其上, 胆固醇的流失会引起细胞窖结构的破坏, 损伤IGF1-IRS-Akt细胞生存信号级联通路, 从而导致神经细胞出现凋亡^[33]。因而脑内胆固醇缺失导致的胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路敏感性下降也可能是另一个主要因素。上述这些研究都提示, AD有可能就是糖尿病的另一类型, 或是一种与糖尿病发病机制相似的代谢性疾病。不论最终AD是否会被列为3型糖尿病, 这一发现都为糖尿病患者和AD患者带来了新的希望。因为这两种疾病之间的种种联系为我们提供了一个潜在的新的治疗方向: 其他改善胰岛素抵抗的糖尿病治疗药物或许也可以用来延缓AD的进程; 而反过来讲, 某些用来治疗AD的药物也可能会对糖尿病有治疗作用。

参考文献 (References)

- 1 Moreira PI, Zhu X, Liu Q, Honda K, Siedlak SL, Harris PL, *et al.* Compensatory responses induced by oxidative stress in Alzheimer disease. *Biol Res* 2006; 39(1): 7-13.
- 2 Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 1998; 19(3): 173-89.
- 3 朱海升, 刘鄂湖, 蔡光明. 抗老年性痴呆的天然药物研究进展. *中国药房* (Zhu Haisheng, Liu Ehu, Cai Guangming. Research development of natural medicine resisting dementia. *China Pharmacy*) 2007; 18(3): 223.
- 4 de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1101-13.
- 5 Aisen PS. The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* 2005; 19(12): 989-96.
- 6 Michikawa M, Gong JS, Fan QW, Sawamura N, Yanagisawa K. A novel action of alzheimer's amyloid beta-protein (Abeta): Oligomeric Abeta promotes lipid release. *J Neurosci* 2001; 21(18): 7226-35.
- 7 Yanagisawa K. Cholesterol and pathological processes in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2002; 70(3): 361-6.
- 8 Pilcher H. Alzheimer's disease could be "type 3 diabetes". *Lancet Neurol* 2006; 5(5): 388-389.
- 9 王蓉, 邵志敏, 盛树力. 3型糖尿病—散发性老年性痴呆研究的新观点. *中华老年多器官疾病* (Wang Rong, Shao Zhimin, Sheng Shuli. New ideas: Type 3 diabetes-sporadic alzheimer's disease research. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*) 2007; 6(1): 17-9.
- 10 Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(1): 36-45.
- 11 侯秀竹, 张国军, 康熙雄. 2型糖尿病与阿尔兹海默病. *中华临床医师杂志* (Hou Xiuzhu, Zhang Guojun, Kang Xixiong. Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease. *Chin J Clinicians*) 2012; 6(20): 6458-60.
- 12 Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, *et al.* Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005; 7(1): 63-80.
- 13 Schwartz MW, Sipols A, Kahn SE, Lattemann DF, Taborsky GJ Jr, Bergman RN, *et al.* Kinetics and specificity of insulin uptake from plasma into cerebrospinal fluid. *Am J Physiol* 1990; 259(3Pt1): E378-83.
- 14 Scherer T, Lehnert H, Hallschmid M. Brain insulin and leptin signaling in metabolic control: from animal research to clinical application. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(1): 109-25.
- 15 Clarke DW, Mudd L, Boyd FT Jr, Fields M, Raizada MK. Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture. *J Neurochem* 1986; 47(3): 831-6.
- 16 van HM, Posner BI, Kopriwa BM, Brawer JR. Insulin-binding sites in the rat brain: *in vivo* localization to the circumventricular organs by quantitative radioautography. *Endocrinology* 1979; 105(3): 666-73.
- 17 Hopkins DF, Williams G. Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabet Med* 1997; 14(12): 1044-50.
- 18 Mendez P, Wandosell F, Garcia-Segura LM. Cross-talk between estrogen receptors and insulin-like growth factor-I receptor in the brain: Cellular and molecular mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 2006; 27(4): 391-403.
- 19 Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005; 8(3): 247-68.
- 20 de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: Relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10(1): 89-109.
- 21 Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: Relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(1): 13-33.
- 22 Blokland A, Jolles J. Spatial learning deficit and reduced hippocampal ChAT activity in rats after an ICV injection of streptozotocin. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44(2): 491-4.
- 23 Duelli R, Schrock H, Kuschinsky W, Hoyer S. Intracerebroventricular injection of streptozotocin induces discrete local changes in cerebral glucose utilization in rats. *Int J Dev Neurosci* 1994; 12(8): 737-43.
- 24 Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 1998; 112(5): 1199-208.
- 25 褚文政, 钱采韵. 侧脑室注射链脲霉素引起大鼠脑Abeta1-40, Abeta1-42, tau202, tau396 and tau404表达增加. *第一军医大学学报* (Chu Wenzheng, Qian Caiyun. Expressions of Abeta1-40, Abeta1-42, tau202, tau396 and tau404 after intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *J First Mil Med Univ*) 2005; 25(2): 168-73.
- 26 de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7(1): 45-61.
- 27 Kinoshita J, Fagan A, Ewbank D, Marlatt M, Heyn P, de la Monte S, *et al.* Alzheimer research forum live discussion: Insulin resistance: A common axis linking Alzheimer's, depression, and metabolism? *J Alzheimers Dis* 2006; 9(1): 89-93.
- 28 Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci* 2003; 6(4): 345-51.
- 29 Rodriguez E, Mateo I, Infante J, Llorca J, Berciano J, Combarros O. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) polymorphism modifies the Alzheimer's disease risk associated with APOE epsilon4 allele. *J Neurol* 2006; 253(2): 181-5.
- 30 Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res* 2003; 72(2): 141-6.
- 31 Schneider A, Schulz-Schaeffer W, Hartmann T, Schulz JB, Simons M. Cholesterol depletion reduces aggregation of amyloid-beta peptide in hippocampal neurons. *Neurobiol Dis* 2006; 23(3): 573-7.
- 32 Lu X, Kambe F, Cao X, Yamauchi M, Seo H. Insulin-like growth factor-I activation of Akt survival cascade in neuronal cells requires the presence of its cognate receptor in caveolae. *Exp Cell Res* 2008; 314(2): 342-51.

- 33 Paratcha G, Ibanez CF. Lipid rafts and the control of neurotrophic factor signaling in the nervous system: Variations on a theme. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(5): 542-9.
- 34 Craig AM, Banker G. Neuronal polarity. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 267-310.
- 35 Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(2): 105-12.
- 36 Scalco MZ, van RR. Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. *Can Fam Physician* 2006; 52: 200-7.
- 37 Koudinov AR, Koudinova NV. Essential role for cholesterol in synaptic plasticity and neuronal degeneration. *FASEB J* 2001; 15(10): 1858-60.
- 38 谭来勋, 孙圣刚, 张双国. 不同发育时期大鼠脑海马区胆固醇对发育与成熟的意义. *中国临床康复* (Tan Laixun, Sun Sheng-gang, Zhang Shuangguo. Effect of cholesterol on development and maturity in differently developing stage in rat hippocampus area. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*) 2005; 9(36): 157-9.
- 39 谭来勋, 孙圣刚. 胆固醇与脑和突触可塑性关系的研究进展. *卒中与神经疾病* (Tan Laixun, Sun Shenggang. Research development of cholesterol relationships between brain and synaptic plasticity. *Stroke and Nervous Diseases*) 2006; 13(6): 383-4.
- 40 Cecchi C, Rosati F, Pensalfini A, Formigli L, Nosi D, Liguri G, *et al.* Seladin-1/DHCR24 protects neuroblastoma cells against Abeta toxicity by increasing membrane cholesterol content. *J Cell Mol Med* 2008; 12(5B): 1990-2002.
- 41 Lu X, Kambe F, Cao X, Yoshida T, Ohmori S, Murakami K, *et al.* DHCR24-knockout embryonic fibroblasts are susceptible to serum withdrawal-induced apoptosis because of dysfunction of caveolae and insulin-Akt-Bad signaling. *Endocrinology* 2006; 147(6): 3123-32.
- 42 Waterham HR, Koster J, Romeijn GJ, Hennekam RC, Vreken P, Andersson HC, *et al.* Mutations in the 3beta-hydroxysterol Delta24-reductase gene cause desmosterolosis, an autosomal recessive disorder of cholesterol biosynthesis. *Am J Hum Genet* 2001; 69(4): 685-94.
- 43 Greeve I, Hermans-Borgmeyer I, Brellinger C, Kasper D, Gomez-Isla T, Behl C, *et al.* The human DIMINUTO/DWARF1 homolog seladin-1 confers resistance to Alzheimer's disease-associated neurodegeneration and oxidative stress. *J Neurosci* 2000; 20(19): 7345-52.
- 44 Bjorkhem I. Crossing the barrier: Oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain. *J Intern Med* 2006; 260(6): 493-508.
- 45 Rapp A, Gmeiner B, Huttinger M. Implication of apoE isoforms in cholesterol metabolism by primary rat hippocampal neurons and astrocytes. *Biochimie* 2006; 88(5): 473-483.
- 46 Brown J, III, Theisler C, Silberman S, Magnuson D, Gottardi-Littell N, Lee JM, *et al.* Differential expression of cholesterol hydroxylases in Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2004; 279(33): 34674-81.
- 47 Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4(12): 841-52.
- 48 Bogdanovic N, Bretillon L, Lund EG, Diczfalusy U, Lannfelt L, Winblad B, *et al.* On the turnover of brain cholesterol in patients with Alzheimer's disease. Abnormal induction of the cholesterol-catabolic enzyme CYP46 in glial cells. *Neurosci Lett* 2001; 314(1/2): 45-8.
- 49 Heverin M, Bogdanovic N, Lutjohann D, Bayer T, Pikuleva I, Bretillon L, *et al.* Changes in the levels of cerebral and extracerebral sterols in the brain of patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 2004; 45(1): 186-93.
- 50 Vanmierlo T, Bloks VW, van Vark-van der Zee LC, Rutten K, Kerkseik A, Friedrichs S, *et al.* Alterations in brain cholesterol metabolism in the APPSLxPS1mut mouse, a model for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19(1): 117-27.
- 51 Cramer A, Biondi E, Kuehnle K, Lutjohann D, Thelen KM, Perga S, *et al.* The role of seladin-1/DHCR24 in cholesterol biosynthesis, APP processing and Abeta generation in vivo. *EMBO J* 2006; 25(2): 432-43.
- 52 Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y, Kudo T, Taniguchi M, Koyama Y, *et al.* Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol* 2004; 165(3): 347-56.
- 53 Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, *et al.* **Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta.** *Nature* 2000; 403(6765): 98-103.
- 54 Ferreira E, Resende R, Costa R, Oliveira CR, Pereira CM. An endoplasmic-reticulum-specific apoptotic pathway is involved in prion and amyloid-beta peptides neurotoxicity. *Neurobiol Dis* 2006; 23(3): 669-78.
- 55 Zhao WQ, de Felice FG, Fernandez S, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, *et al.* Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *FASEB J* 2008; 22(1): 246-60.
- 56 Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, *et al.* Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(11): 6448-53.
- 57 Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, *et al.* Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: A pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012; 69(1): 29-38.
- 58 Dandona P, Mohamed I, Ghanim H, Sia CL, Dhindsa S, Dandona S, *et al.* Insulin suppresses the expression of amyloid precursor protein, presenilins, and glycogen synthase kinase-3beta in peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1783-8.
- 59 de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9(1): 35-66.
- 60 de Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, *et al.* Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(6): 1971-6.
- 61 Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, *et al.* Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(11): 950-8.