

综述

血糖稳态对神经组织功能影响的机制

于洋^{1#}, 庞晶晶^{1#}, 张艳芬², 高旭¹, 马宁^{1*}, 乔瑜^{1*}⁽¹⁾哈尔滨医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 哈尔滨 150081;⁽²⁾哈尔滨医科大学附属第二临床医学院实验诊断教研室, 哈尔滨 150081)

摘要: 葡萄糖是维持脑组织细胞功能的重要能量来源, 血液葡萄糖经微血管内皮细胞上表达的葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)摄取后, 透过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)进入神经组织各类细胞中代谢以提供能量及营养成分, 维持脑组织正常生理功能。当血液中的葡萄糖含量高于或低于正常值(3.9~6.1 mmol/L)时, 称之为血糖稳态异常。血糖稳态失去平衡后导致脑组织葡萄糖代谢发生改变, 影响和损伤脑中各类神经组织细胞功能, 导致中枢神经系统(central nervous system, CNS)血糖调控进一步紊乱, 以及患者出现神志不清及昏迷等症状。本文主要阐述血糖稳态调控过程中, 神经组织各类型细胞对血糖的摄入和利用转化为能量及其他分子的机制, 结合临床血糖稳态失衡的病理生理机制, 为血糖稳态异常引起的中枢神经并发症提供基础理论, 并为相关药物研发提供理论基础。

关键词: 血糖稳态; 神经组织; 脑葡萄糖的摄入及利用

Mechanism of glucose homeostasis influence on neural tissue function

YU Yang^{1#}, PANG Jingjing^{1#}, ZHANG Yanfen², GAO Xu¹, MA Ning^{1*}, QIAO Yu^{1*}⁽¹⁾Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medical College, Harbin Medical University,Harbin 150081, China; ⁽²⁾Department of Experimental Diagnosis, the Second Clinical College

Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Glucose is an important energy source for maintaining the function of brain cells. After blood glucose is ingested by glucose transporter 1 (GLUT1) expressed on microvascular endothelial cells, it travels through the blood brain barrier (BBB), enters into various cells of nervous tissue to metabolize and provide energy and nutrients, and maintain the normal physiological function of brain tissue. When the glucose content in the blood is higher or lower than the normal value (3.9~6.1 mmol/L), it is called abnormal glucose homeostasis. The loss of blood glucose homeostasis leads to changes in glucose metabolism in brain tissue, affecting and damaging the functions of various nerve tissue cells in the brain, leading to further disturbance of blood glucose regulation in the central nervous system (CNS), and symptoms such as confusion and coma in patients. In this paper, the intake and utilization of blood glucose by various types of cells in nervous tissue into energy and other molecular mechanisms during the regulation of blood glucose homeostasis were summarized, and combined with the pathophysiological mechanism of clinical blood glucose homeostasis imbalance, the

收稿日期: 2023-11-09

基金项目: 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2023H082)

#共同第一作者: 于洋, E-mail: y13359810739@163.com; 庞晶晶, E-mail: pj1944844043@163.com

*通信作者: 乔瑜, E-mail: defu_2001@163.com; 马宁, E-mail: maning2013@163.com

basic theory of central nervous system complications caused by abnormal blood glucose homeostasis was provided, and the theoretical basis for the research and development of related drugs was also provided.

Key Words: blood glucose homeostasis; neuron system; brain glucose intake and utilization

血糖稳态是指在正常生理状态下, 人体血糖维持在3.9~6.1 mmol/L, 并且此时人体脑组织、红细胞等大量依赖葡萄糖供能的细胞可以发挥正常功能。血糖异常以高血糖或低血糖这类血液葡萄糖含量异常的形式出现, 即空腹测量血糖浓度>7.0 mmol/L或<2.78 mmol/L。无论患者之前是否被诊断为糖尿病, 血糖水平异常都是危重疾病的一个主要特征^[1]。血糖稳态调控是预防和纠正2型糖尿病及其并发症前期的重要过程, 维持机体血糖水平在正常范围内对于2型糖尿病的预防及治疗具有重要意义^[2]。

中枢神经系统(central nervous system, CNS)代谢最独特的地方就是其正常功能的维持主要依赖于葡萄糖代谢^[3]。血液中的葡萄糖进入脑组织中, 需要借助微血管内皮细胞上表达的葡萄糖转运蛋白(glucose transporter 1, GLUT1)通过血脑屏障^[4], 血脑屏障主要由脑微血管内皮细胞(brain-microvessel endothelial cells, BMEC)、星形胶质细胞、周细胞和基膜构成^[5]。血脑屏障可阻挡98%的药物吸收及外源性化合物进入脑组织^[6], 从而保持

脑组织内环境基本稳定。通过血脑屏障后, 神经组织细胞表面的不同结构形式的葡萄糖转运体将继续转运葡萄糖^[7]。神经元细胞主要通过其膜上表达的GLUT3、GLUT4、GLUT6、GLUT8蛋白来进行葡萄糖运输。星形胶质细胞主要表达GLUT1及GLUT2, 少突胶质细胞主要表达GLUT1, 小胶质细胞主要表达GLUT1、GLUT3、GLUT4、GLUT5、GLUT6、GLUT8、GLUT9、GLUT10、GLUT12和GLUT13。

血糖浓度发生改变时, GLUT的蛋白表达及位置会产生相应变化^[8]。例如, 在胰岛素作用下, 细胞内磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB or AKT)信号通路被激活后, 介导GLUT1蛋白从细胞膜内的储存小泡转到质膜上, 促进组织细胞糖摄取^[9]。

除了细胞膜上的GLUT蛋白家族外, 当血糖浓度需要进行调控时, 神经组织细胞内的相关分子表达及信号通路均发生相应变化。本文主要对血糖稳态调控过程中, 神经组织各类型细胞对血糖

表1 高血糖与低血糖对神经组织功能影响的表型及作用机制

细胞名称	高血糖对神经组织功能影响的表型及作用机制	低血糖对神经组织功能影响的表型及作用机制	参考文献
神经元	神经元衰老样表型出现: 高糖状态下NRSF/REST表达上调, mTOR信号通路激活, 进而诱导衰老发生	神经元发生程序性死亡; 低血糖使神经元发生去极化, 而去极化会导致谷氨酸、天冬氨酸和Zn ²⁺ 的释放以及活性氧产生增加; 进而加剧DNA损伤的发生及PARP-1的激活, 接着线粒体通透性转变, 最终细胞死亡 ^[10]	[10,11]
星形胶质细胞	HK1及HK3表达水平升高, ECAR水平升高, 糖酵解增强; 在高糖刺激下, 星形胶质细胞中P-AMPK α 蛋白表达水平增加, AMPK信号通路激活, 促进糖酵解的发生	脑小动脉扩张, 血流增加; 低血糖期间脑腺苷增加, 激活星形胶质细胞上的腺苷受体, 导致Ca ²⁺ 增加, 从而使前列腺素和环氧二十碳三烯酸释放, 导致脑小动脉扩张和血流增加	[12,13]
小胶质细胞	肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等促炎因子分泌增加; 高糖状态下线粒体中超氧化物产生增加, 并增强多元醇己糖胺和蛋白激酶C途径的流量, 导致活性氧产生增加以及晚期糖基化终产物的积累; AGE与受体结合, 促进炎症细胞因子分泌	小胶质细胞由静止状态变为活化状态; 在低糖状态下, NADPH氧化酶表达增加, 进而激活超氧化物的产生, 从而使小胶质细胞活化	[14,15]
少突胶质细胞	髓鞘形成相关基因PLP、MAG表达增加; 高糖作用下髓鞘形成相关基因表达增加, 但机制尚未明确, 可能通过核孔蛋白发挥作用	少突胶质细胞髓受损, 进而导致发育及髓鞘形成异常; 低糖状态下, 细胞外谷氨酸浓度增加, 从而激活AMPA/Kanait受体和NMDA受体, 使少突胶质细胞损伤及髓鞘形成异常	[16]

HK: 己糖激酶(hexokinase); ECAR: 胞外酸化率(extracellular acidification rate); AGE: 视网膜晚期色素糖基化产物(advanced glycation end products); NADPH: 还原性辅酶Ⅱ(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate Ⅱ); PLP: 髓鞘蛋白脂蛋白(proteolipid protein); MAG: 髓鞘相关糖蛋白(myelin associated glycoprotein); AMPA: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid); NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid); AMPK: 腺苷酸激活蛋白激酶(serine/threonine kinase AMP-activated protein kinase); PARP-1: 多聚(ADP-核糖)聚合酶-1[poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase-1]

的摄入和利用途径进行详细阐述(表1), 从而为由血糖浓度异常引起的脑部神经病变的治疗提供新的方向。

1 血糖稳态对神经元功能的影响

1.1 神经元的代谢特点

神经元(neuron)是研究神经系统结构形式及神经功能机制的基本单位, 其生理学基本功能为接受指令和传递其他信息。神经元每一次动作电位的产生及变化和突触间的信息交换传递, 都伴随着能量的产生和消耗^[17]。

外周血中的葡萄糖主要通过神经元上的 GLUT3^[18]及 GLUT4^[19]被运输到细胞, 神经元更多地通过有氧氧化作为自己的能量来源, 过度糖酵解将导致神经元氧化应激及凋亡。脑组织神经元的糖代谢有以下几个特点。首先, 葡萄糖进入组织细胞后, 被HK磷酸化产生葡萄糖-6-磷酸(D-glucose 6-phosphate, G-6-P)^[20]。葡萄糖-6-磷酸可以通过糖酵解代谢生成乳酸, 也可以通过磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)进行代谢。在神经元中, 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, *PFKFB3*)基因调控的2,6-二磷酸果糖激酶不断地被蛋白酶体降解, 2,6-二磷酸果糖激酶减少, 所以其糖酵解的能力相对受限^[21]。而相关研究表明, *PFKFB3*在神经元中适量的过表达对神经元起到保护作用, 而较高的表达水平将会导致神经元迅速凋亡^[22]。其次, 在神经元细胞表面存在单羧酸转运体2(monocarboxylate transporters 2, MCT2), MCT2可以选择性将胞外游离乳酸转移至胞膜内, 并在乳酸脱氢酶的作用下生成丙酮酸, 直接进行体内三羧酸代谢循环, 产生部分三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 维持神经元正常生理活动^[23]。最后, 在磷酸戊糖途径中, 可以生成NADPH, 再生成还原型谷胱甘肽, 清除神经元产生的活性氧, 使神经元免于氧化应激损伤。

1.2 血糖含量异常对神经元功能及代谢的影响

血糖含量异常可以直接影响神经组织的代谢及功能。高血糖对神经元影响的主要表现为: 诱导神经元衰老、损伤; 改变神经元突触结构, 抑制

长期记忆的形成。神经元的结构损伤和功能下降导致患者临床症状的发展与恶化。据统计, 与非糖尿病人群相比, 糖尿病患者的认知能力下降了19%, 并表现出不同程度的认知功能缺陷, 包括信息处理速度下降、记忆、注意力和执行功能受损、思考速度减慢和思维灵活性降低^[24]。慢性低血糖可以促进神经元的糖摄入及利用, 但严重低血糖会使神经元发生程序性死亡。

使用高糖处理PC12神经元细胞和原代小鼠皮质神经元(primary cultured cortical neurons, PCNs)后研究发现, 高糖诱导的神经元出现明显的衰老样表型^[11]。此外, 高血糖还会改变神经元树突结构, 而树突棘的结构及密度对于长期记忆的形成起到至关重要的作用^[25]。实验表明, 高血糖使神经元M型、N型、L型树突棘密度降低, 并且长期记忆检测实验表明其长期记忆能力受损。这表明高血糖可以改变神经元树突结构, 影响长期记忆的形成。

大脑中的葡萄糖摄取及利用受到血糖水平的调节, 反复给药诱导慢性低血糖可使大鼠脑神经元 GLUT3蛋白水平升高, 促进MCT2和 GLUT3 mRNA表达上调, 使脑中葡萄糖的摄取和利用增加^[26]。低血糖诱导神经元发生去极化, 使谷氨酸、天冬氨酸、锌的释放增加, 并使线粒体或NADPH氧化酶产生活性氧增多。随后发生DNA损伤、PARP-1的激活以及线粒体通透性转变, 最终发生细胞死亡^[10]。

综上所述, 神经元的功能及代谢稳态维持极易受到血糖的影响, 作为脑组织中的“主角”, 维持其功能的正常运转可有效防止2型糖尿病引起的脑萎缩以及认知功能障碍^[27]。

2 血糖稳态对星形胶质细胞功能的影响

2.1 星形胶质细胞的代谢特点

星形胶质细胞(astrocyte)最早在公元前19世纪中叶被发现并定义。星形胶质细胞是神经胶质组织中表面积最大、数量最多的一类胶质细胞^[28]。研究表明, 星形胶质细胞与神经元有相同数量的线粒体^[29], 因此, 它们都能充分氧化葡萄糖和乳酸^[30]。但与神经元不同的是, 星形胶质细胞因为酶活特性更倾向于糖酵解为其提供能量, 并将代

谢产物传递给神经元,为其提供支持和保护作用。

以往研究发现,葡萄糖由GLUT1运输通过血脑屏障进入星形胶质细胞中,内皮细胞中表达的是相对分子质量为55 000的GLUT1亚型^[31],而星形胶质细胞主要表达相对分子质量为45 000的亚型,主要定位于星形胶质细胞^[32]。两种GLUT1蛋白质结构或动力学特性是相似的,造成其相对分子质量不同是糖基化程度不同。星形胶质细胞的糖代谢有以下几点特征:(1)转录组学研究发现,在星形胶质细胞中高选择性表达的是2,6-二磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)^[32],在丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)高度磷酸化丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)的作用下^[33],星形胶质细胞中的葡萄糖主要进行糖酵解,将丙酮酸还原成乳酸;(2)星形胶质细胞表面同时表达单糖羧酸转运体1(monocarboxylate transporters 1, MCT1)、MCT4,因此它们可以同时星形胶质细胞糖酵解产生出来的大量乳酸迅速地转移运到胞外,维持细胞内外游离乳酸浓度基本稳定,不会造成乳酸堆积^[34];(3)此外,神经元与星形胶质细胞紧密相连,高葡萄糖代谢率的星形胶质细胞产生的乳酸可以通过MCT1、MCT4转运至胞外,然后被神经元表面的MCT2摄取^[35];(4)星形胶质细胞也能将葡萄糖转变成糖原进行能量储蓄^[36]。大部分脑糖原存在于星形胶质细胞内,只有极少部分脑糖原储存于脑干及脑室的管束内膜细胞中和脑干脉络丛中的某些神经元细胞中^[33]。

2.2 血糖含量异常对星形胶质细胞功能及代谢的影响

高糖状态对星形胶质细胞的影响主要表现为:促进细胞周期的调控、促进糖酵解及其产物的生成、抑制原代星形胶质细胞的增殖和迁移^[37]、抑制谷氨酸摄取。谷氨酸作为重要的兴奋性神经递质,其摄取及清除对神经元突触可塑性至关重要^[38]。低血糖对星形胶质细胞的主要影响为:促进星形胶质细胞的糖摄取及脑小动脉扩张,使脑血流量增加;反复发作的非严重低血糖会加重糖尿病患者的认知能力下降,并使星形胶质细胞产生诱导线粒体功能障碍。

用高糖培养基(25 mmol/L)处理小鼠皮质原代星形胶质细胞,发现细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白D3的表达降低^[12]。在高糖处理24 h后,星形胶质细胞中的ECAR显著增加,表明糖酵解产生的乳酸产量增加。同时,MCT1的mRNA水平显著升高,并且HK1及HK3的mRNA水平也有升高的趋势,对其糖原含量检测发现,糖原含量也有所升高。对星形胶质细胞增殖及迁移能力检测,发现其迁移能力和增殖能力受损。用链脲佐霉素(streptozotocin, STZ)诱导的小鼠糖尿病模型中,星形胶质细胞的谷氨酸摄取能力增强,但谷氨酸转运体表达没有明显变化^[39]。对老年2型糖尿病临床患者进行评估发现,皮质突触可塑性降低与皮质谷氨酸浓度降低有关^[40],并且在糖尿病病程前期神经可塑性就已经受损。

在低血糖的作用下,星形胶质细胞葡萄糖摄取及脑血流量(cerebral blood flow, CBF)也发生了改变。在胰岛素诱导小鼠低血糖模型中,下丘脑及皮质中GLUT1 mRNA表达量上调。通过介导腺苷信号会增加星形胶质细胞的Ca²⁺活性,从而导致前列腺素(postaglandins, PGs)和环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)的释放,导致脑小动脉扩张和血流增加^[13]。与严重低血糖相比,非严重低血糖在1型和2型糖尿病中更为常见。构建复发性低糖(recurrent low glucose, RLG)小鼠模型并进行相关细胞结构和功能检测,发现脑皮质中星形胶质细胞线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累和线粒体形态异常、膜电位降低、ATP水平下调^[41]。

以上研究表明,血糖含量异常可以改变星形胶质细胞的能量代谢及功能表型^[34-39],所以对于星形胶质细胞能量代谢的研究为糖尿病脑神经病变提供了一个潜在的研究方向。

3 血糖稳态对小胶质细胞功能的影响

3.1 小胶质细胞代谢特点

小胶质细胞(microglia)是一类位于中枢神经系统的单核巨噬细胞^[42],对先天免疫反应和维持神经可塑性具有重要意义^[7]。作为一种巨噬细胞,小胶质细胞也有向M1型及M2型细胞活化的两种状态^[43],而小胶质细胞究竟进行氧化磷酸化还是糖

酵解直接取决于其活化的状态。静息态向M2型分化过渡时, 主要依赖于氧化磷酸化反应产生的能量为其供能; 而向M1型分化时, 其代谢状态从氧化磷酸化转变为糖酵解。GLUT1及GLUT3的表达有明显上调, 葡萄糖吸收增加, 乳酸生成增加, 线粒体耗氧量减少, ROS生成增多。过多的ROS会进入到胞质中活化核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路, 促炎因子生成增多。炎症反应加剧。虽然糖酵解过程中ATP的生成比线粒体氧化磷酸化的过程中要少, 但是糖酵解高速生成的乳酸也可以完成增殖、迁移和分泌的能量需求^[44]。

3.2 血糖含量异常对小胶质细胞代谢及功能的影响

高糖对于小胶质细胞的炎症产生及增殖起促进作用。高糖促进小胶质细胞中AGE或视网膜脂质化过程终产物(advanced lipoxidation endproducts, ALEs)大量积累^[45], 促炎细胞因子和趋化因子产生增加, 进而加速小胶质细胞的炎症产生^[14]。此外, 高糖处理、小胶质细胞的白细胞介素-1 β 的表达增加, 对小胶质细胞的增殖起促进作用。在胰岛素诱导的低血糖大鼠模型中, 可以发现大鼠大脑皮层和海马CA1区小胶质细胞形态学发生改变, 由静息状态转变为活化状态, 并且诱导氧化损伤的发生^[15]。此外, 研究发现低糖状态下, 小胶质细胞可以与下丘脑神经元共同作用, 对葡萄糖负调节起到抑制作用^[46]。小胶质细胞作为中枢神经系统内固有的免疫效应细胞, 活化后可以释放白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子^[47], 介导相关疾病的发生。而血糖稳态失衡后, 对小胶质细胞的表型变化及相关分子机制的探究, 也为研制相关抗炎药物提供了理论依据。

4 血糖稳态对少突胶质细胞功能的影响

4.1 少突胶质细胞的代谢特点

少突神经胶质细胞(oligodendrocyte)是指位于CNS内的一种成髓鞘神经胶质细胞, 由少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)即胶质祖细胞分化发育而来^[48], 主要分布于脑白质中。少突胶质细胞具有较高的线粒体葡萄糖代谢率和乳酸生成率, 并且其磷酸戊糖途径代谢率也相对较高, 在PPP中使用10%~15%的葡萄糖。少

突胶质细胞产生的能量代谢物包括丙酮酸、乳酸, 可作为脂质合成、轴突的营养支持和髓磷脂保护所需能量供给^[16]。少突胶质细胞中的MCT1协同神经元中的MCT2, 将乳酸从少突胶质细胞运输到神经元^[49]。最终, 乳酸等能量物质的快速生成和传递使神经元中ATP迅速生成^[50], 保障神经元细胞活动的高能量需求。

4.2 血糖含量异常对少突胶质细胞代谢及功能的影响

高糖状态下, 少突胶质细胞对葡萄糖及乳酸的摄取量增加。但是, 对GLUT1、GLUT3及MCT1蛋白进行检测, 发现其表达量均没有变化^[51]。在混合培养的胶质细胞中, 高糖可以刺激髓磷脂基因的表型, 如PLP、MAG, 这对于少突胶质细胞的分化起促进作用^[52]。而在低血糖的作用下, 少突胶质细胞分化能力也受到了抑制。通过迁移实验、增殖实验、分化实验可以观察到, 随着葡萄糖浓度的降低, 少突胶质细胞前体细胞的增殖、成熟和迁移率减少。并且, 低糖状态下, 编码髓鞘相关蛋白的基因的表达受到抑制, 证明低血糖会影响少突胶质细胞的发育和髓磷脂的形成^[16]。少突胶质细胞是中枢神经系统重要的髓鞘形成细胞, 而髓鞘可以维持和保护神经元的正常功能。少突胶质细胞的功能异常不仅会导致神经元脱髓鞘病变, 还会引起神经元损伤以及精神类疾病的病发。

5 血糖稳态异常对脑部组织疾病的影响

血糖稳态异常可能诱发血管内皮功能紊乱, 增加脑血管疾病的风险, 从而导致大脑结构异常, 包括腔隙性梗塞、脑白质异常和脑萎缩。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的微血管并发症^[53]。糖尿病病发时脑神经的特点是内皮功能障碍、神经内膜毛细血管异常和基底膜增厚、神经内膜灌注减少和缺血^[54]。胰岛素缺乏或胰岛素抵抗、高血糖和血脂异常是DPN的主要发病机制。当胰岛素缺乏或胰岛素抵抗时, 胰岛素受体通过P13K/AKT通路促进细胞凋亡^[55]。高血糖时, 过多的葡萄糖通过葡萄糖转运体进入细胞中的多元醇途径, 导致山梨醇积累, 肌醇聚磷酸酯减少, Na⁺-K⁺-ATP酶活性降低。同时, 山梨醇氧化过程中耦联的还原型烟酰

腺腺嘌呤二核苷酸/氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide/nicotinamide adenine dinucleotide, NADH/NAD)比值增高可以使细胞氧化应激水平增高^[56]。高血糖引起晚期糖基化终产物的增加,晚期糖基化终产物积累和己糖胺途径导致慢性低度炎症发生,使炎症因子释放增加,级联放大炎症反应通路^[57],导致中枢神经系统炎症,损伤神经元功能。

认知功能障碍也是糖尿病患者的脑部疾病并发症之一,脑区的萎缩会影响大规模的皮质交流、知觉和认知功能。与健康血糖对照组相比,通过对多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的联合分析表明,在糖尿病前期,脑结构体积发生了显著的下降,同时伴随着认知功能的降低^[58]。研究表明,与血糖正常人群相比,2型糖尿病患者阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)患病率提高了1.5~2.5倍^[59]。 β -位点淀粉样蛋白前体蛋白切割酶1(β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1)是淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)生成的限速酶^[60],在AD的发病机制中起关键作用。在2型糖尿病患者中,BACE1蛋白表达水平升高,并多度剪切胰岛素受体,影响胰岛素信号传递,从而引起胰岛素抵抗的发生。这表明BACE1通过促进A β 的产生和胰岛素抵抗从而增加2型糖尿病患者认知功能障碍的发生^[61]。

6 总结

近年来,2型糖尿病发病率逐年升高,其病发会累及许多主要器官,包括心脏、血管、神经、眼睛和肾脏。其中,糖尿病所致的大脑神经损害也称为糖尿病脑病。糖尿病脑病的发病机制目前尚不明确^[62],现有的研究表明,胰岛素信号受损、氧化应激和炎症反应均参与了糖尿病脑病的发生发展。而通过以脑组织葡萄糖代谢为中心,探究血糖含量异常对脑组织糖代谢及功能的影响,对相关靶点分子、分子机制进行探究,将有助于进一步明确相关病理变化机制,为寻找治疗相关疾病的创新药物奠定了重要的研究基础。

参考文献

- [1] Davis CM, Zhang WH, Allen EM, et al. Soluble epoxide hydrolase blockade after stroke onset protects normal but not diabetic mice. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5419
- [2] Lou R, Jiang L, Zhu B. Effect of glycemic gap upon mortality in critically ill patients with diabetes. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(12): 2212-2220
- [3] Li RJW, Chiu JFM, Bruce K, et al. A glucose-sensing mechanism with glucose transporter 1 and pyruvate kinase in the area postrema regulates hepatic glucose production in rats. *J Biol Chem*, 2023, 299(5): 104633
- [4] Veys K, Fan Z, Ghobrial M, et al. Role of the GLUT1 glucose transporter in postnatal CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity. *Circ Res*, 2020, 127(4): 466-482
- [5] Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 311-336
- [6] Cater RJ, Chua GL, Erramilli SK, et al. Structural basis of omega-3 fatty acid transport across the blood-brain barrier. *Nature*, 2021, 595(7866): 315-319
- [7] Zhang S, Lachance BB, Mattson MP, et al. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases. *Prog Neurobiol*, 2021, 204: 102089
- [8] 石朔夕,王璐晶,马宁,等. 1类葡萄糖转运体家族蛋白与2型糖尿病相关的研究进展. *生命的化学*, 2021, 41(12): 2641-2647
- [9] El-Maraghy SA, Reda A, Essam RM, et al. The citrus flavonoid "Nobiletin" impedes STZ-induced Alzheimer's disease in a mouse model through regulating autophagy mastered by SIRT1/FoxO3a mechanism. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5): 2701-2717
- [10] Dehelean L, Marinescu I, Stovicek PO, et al. Impairment of the cardiac ejection fraction by blocking dopamine D2 receptors induced by long-acting injectable antipsychotic treatment. *Rom J Morphol Embryol*, 2021, 62(2): 497-508
- [11] Xue WJ, He CF, Zhou RY, et al. High glucose and palmitic acid induces neuronal senescence by NRSF/REST elevation and the subsequent mTOR-related autophagy suppression. *Mol Brain*, 2022, 15(1): 61
- [12] Li W, Roy Choudhury G, Winters A, et al. Hyperglycemia alters astrocyte metabolism and inhibits astrocyte proliferation. *Aging Dis*, 2018, 9(4): 674-684
- [13] Nippert AR, Chiang PP, Del Franco AP, et al. Astrocyte regulation of cerebral blood flow during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(8): 1534-1546
- [14] Chen J, Sun Z, Jin M, et al. Inhibition of AGEs/RAGE/Rho/ROCK pathway suppresses non-specific neuroinflammation by regulating BV2 microglial M1/M2 polarization through the NF- κ B pathway. *J Neuroimmunol*, 2017, 305: 108-114
- [15] Rauch E, Ari C, Kovács Z. Dose-dependent beneficial

- effect of ketone supplement-evoked ketosis on anxiety level in female WAG/Rij rats: sometimes less is more. *Nutrients*, 2023, 15(20): 4412
- [16] Lim RG, Al-Dalahmah O, Wu J, et al. Huntington disease oligodendrocyte maturation deficits revealed by single-nucleus RNAseq are rescued by thiamine-biotin supplementation. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7791
- [17] Yu Y, Herman P, Rothman DL, et al. Evaluating the gray and white matter energy budgets of human brain function. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(8): 1339-1353
- [18] Iancu CV, Bocci G, Ishtikhar M, et al. GLUT3 inhibitor discovery through in silico ligand screening and in vivo validation in eukaryotic expression systems. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1429
- [19] Ren H, Lu TY, McGraw TE, et al. Anorexia and impaired glucose metabolism in mice with hypothalamic ablation of glut4 neurons. *Diabetes*, 2015, 64(2): 405-417
- [20] Chen W, Zhang Y, Liang J, et al. Disrupting astrocyte-neuron lactate transport prevents cocaine seeking after prolonged withdrawal. *Sci Adv*, 2023, 9(43): eadi4462
- [21] Orellana AM, Mazucanti CH, dos Anjos LP, et al. Klotho increases antioxidant defenses in astrocytes and ubiquitin-proteasome activity in neurons. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15080
- [22] Rodriguez-Rodriguez P, Fernandez E, Almeida A, et al. Excitotoxic stimulus stabilizes PFKFB3 causing pentose-phosphate pathway to glycolysis switch and neurodegeneration. *Cell Death Differ*, 2019, 19(10): 1582-1589
- [23] Yao S, Xu MD, Wang Y, et al. Astrocytic lactate dehydrogenase A regulates neuronal excitability and depressive-like behaviors through lactate homeostasis in mice. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 729
- [24] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175-193
- [25] Liu K, Su H, Song J, et al. Altered gray matter volume in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res*, 2023, 93(5): 1342-1347
- [26] Dewan N, Shukla V, Rehni AK, et al. Exposure to recurrent hypoglycemia alters hippocampal metabolism in treated streptozotocin-induced diabetic rats. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(1): 126-135
- [27] Moran C, Beare R, Wang W, et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*, 2019, 92(8): e823
- [28] Endo F, Kasai A, Soto JS, et al. Molecular basis of astrocyte diversity and morphology across the CNS in health and disease. *Science*, 2022, 378(6619): eadc9020
- [29] Valenti D, Vacca RA. Brain mitochondrial bioenergetics in genetic neurodevelopmental disorders: focus on Down, Rett and Fragile X syndromes. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12488
- [30] Guillaume-Correa F, Pickrell AM, VandeVord PJ. The imbalance of astrocytic mitochondrial dynamics following blast-induced traumatic brain injury. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 329
- [31] Zheng Y, Wang XM. Expression changes in lactate and glucose metabolism and associated transporters in basal ganglia following hypoxic-ischemic reperfusion injury in piglets. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(3): 569-576
- [32] Chidlow G, Chan WO, Wood JPM, et al. Investigations into photoreceptor energy metabolism during experimental retinal detachment. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1036834
- [33] 张绘宇, 赵玉男, 王中立, 等. 脑糖原在脑能量代谢中的作用研究进展. *中国药理学通报*, 2013, 29(7): 908-913
- [34] 张敏, 宋伦. 脑能量代谢: 星形胶质细胞-神经元耦合. *生物技术通讯*, 2020, 31(4): 473-477
- [35] Sun Y, Wang Y, Chen ST, et al. Modulation of the astrocyte-neuron lactate shuttle system contributes to neuroprotective action of fibroblast growth factor 21. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8430-8445
- [36] Liufu T, Yu H, Yu J, et al. Complex I deficiency in m.3243A>G fibroblasts is alleviated by reducing NADH accumulation. *Front Physiol*, 2023, 14: 1164287
- [37] Pajarillo E, Rizor A, Lee J, et al. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology*, 2019, 161: 107559
- [38] Li KX, Lu M, Cui MX, et al. Astrocyte-neuron communication mediated by the Notch signaling pathway: focusing on glutamate transport and synaptic plasticity. *Neural Regen Res*, 2023, 18(10): 2285-2290
- [39] Parsa H, Moradi-Khaligh Z, Rajabi S, et al. Swimming training and *Plantago psyllium* ameliorate cognitive impairment and glucose tolerance in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *J Physiol Sci*, 2021, 71(1): 37
- [40] Fried PJ, Pascual-Leone A, Bolo NR. Diabetes and the link between neuroplasticity and glutamate in the aging human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(9): 1502-1510
- [41] Gao R, Ren L, Zhou Y, et al. Recurrent non-severe hypoglycemia aggravates cognitive decline in diabetes and induces mitochondrial dysfunction in cultured astrocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 526: 111192
- [42] Wei L, Yang X, Wang J, et al. H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NFκB signaling pathway. *J Neuroinflamm*, 2023, 20(1): 208

- [43] Tian Y, Liu B, Li Y, et al. Activation of RAR α receptor attenuates neuroinflammation after SAH via promoting M1-to-M2 phenotypic polarization of microglia and regulating Mafk/Msr1/PI3K-Akt/NF- κ B pathway. *Front Immunol*, 2022, 13: 839796
- [44] 张敏, 宋伦. 小胶质细胞的能量代谢调控网络. *军事医学*, 2020, 44(10): 785-789
- [45] Zhang Y, Zhu W, Wang J, et al. Identification of biomarkers associated with immune scores in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1228843
- [46] Winkler Z, Kuti D, Polyák Á, et al. Hypoglycemia-activated hypothalamic microglia impairs glucose counter-regulatory responses. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6224
- [47] Xin W, Pan Y, Wei W, et al. Preconditioned extracellular vesicles from hypoxic microglia reduce poststroke AQP4 depolarization, disturbed cerebrospinal fluid flow, astrogliosis, and neuroinflammation. *Theranostics*, 2023, 13(12): 4197-4216
- [48] Bergles DE, Richardson WD. Oligodendrocyte development and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Bio*, 2015, 8(2): a020453
- [49] Domènech-Estévez E, Baloui H, Repond C, et al. Distribution of monocarboxylate transporters in the peripheral nervous system suggests putative roles in lactate shuttling and myelination. *J Neurosci*, 2015, 35(10): 4151-4156
- [50] Chen K, Cambi F, Kozai TDY. Pro-myelinating clemastine administration improves recording performance of chronically implanted microelectrodes and nearby neuronal health. *Biomaterials*, 2023, 301: 122210
- [51] da Rosa PM, Meira LAM, Souza DO, et al. High-glucose medium induces cellular differentiation and changes in metabolic functionality of oligodendroglia. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5): 4817-4826
- [52] Li X, Cai Y, Zhang Z, et al. Glial and vascular cell regulation of the blood-brain barrier in diabetes. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2): 222-238
- [53] Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. *Neuron*, 2023, 111(17): 2623-2641
- [54] Daeschler SC, Pennekamp A, Tsilingiris D, et al. Effect of surgical release of entrapped peripheral nerves in sensorimotor diabetic neuropathy on pain and sensory dysfunction—study protocol of a prospective, controlled clinical trial. *J Pers Med*, 2023, 13(2): 348
- [55] Kearney AL, Norris DM, Ghomlaghi M, et al. Akt phosphorylates insulin receptor substrate to limit PI3K-mediated PIP3 synthesis. *Elife*, 2021, 10: e66942
- [56] Guo J, Guo Z, Huang Y, et al. Blockage of MLKL prevents myelin damage in experimental diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(14): e2121552119
- [57] Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*, 2017, 93(6): 1296-1313
- [58] Jing J, Liu C, Zhu W, et al. Increased resting-state functional connectivity as a compensatory mechanism for reduced brain volume in prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2023, 46(4): 819-827
- [59] Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6): 718-726
- [60] Hampel H, Vassar R, De Strooper B, et al. The β -secretase BACE1 in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(8): 745-756
- [61] Zhou J, Singh N, Galske J, et al. BACE1 regulates expression of Clusterin in astrocytes for enhancing clearance of β -amyloid peptides. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 31
- [62] Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106062