

· 原 著 ·

宁波社区2型糖尿病患者发生糖尿病肾病危险因素调查

李小勇¹, 沈 鹏¹, 林鸿波¹, 虞哲彬², 陈 坤², 王建炳²

1. 宁波市鄞州区疾病预防控制中心健康教育与慢性病防治科, 浙江 宁波 315040

2. 浙江大学医学院公共卫生系, 浙江 杭州 310058

[摘 要] 目的:调查宁波市鄞州区2型糖尿病患者糖尿病肾病的发生率,并分析2型糖尿病患者发生糖尿病肾病的危险因素。方法:收集浙江省宁波市鄞州区所有在册管理且开展过糖尿病肾病筛查的2型糖尿病患者的人口学、临床检测信息、糖尿病合并症和行为危险因素等信息,利用logistic回归分析筛选糖尿病肾病发生的危险因素。结果:本研究共纳入糖尿病患者10 604例,其中发生糖尿病肾病3744例(35.31%)。单因素分析结果显示,糖尿病肾病发生的风险可能与患者的性别、年龄、文化程度、糖尿病病程、血糖控制情况、是否合并高血压、是否合并脑卒中、是否吸烟和腰围等因素相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。多因素logistic回归分析结果显示,男性、高龄、糖尿病病程长、合并高血压、吸烟等因素可能是糖尿病肾病发生的危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:宁波市鄞州区2型糖尿病患者糖尿病肾病的发生率较高。男性、高龄、吸烟、糖尿病病程长、合并高血压可能会增加糖尿病患者发生糖尿病肾病的风险。



[关键词] 糖尿病,2型/并发症;糖尿病肾病/病因学;危险因素;logistic模型;比值比;血压;吸烟

[中图分类号] R587.2; R195.4 **[文献标志码]** A

A community-based survey on risk factors of type 2 diabetic kidney disease in Ningbo, China

LI Xiaoyong¹, SHEN Peng¹, LIN Hongbo¹, YU Zhebin², CHEN Kun², WANG Jianbing² (1. Department of Health Education and Chronic Disease Control, Ningbo Yinzhou District Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China; 2. School of Public Health, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Corresponding author: CHEN Kun, E-mail: ck@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0000-0001-7693-1133>

收稿日期:2017-10-27 接受日期:2017-12-24

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2015124340)

第一作者:李小勇(1981—),男,学士,主治医师,主要从事慢性非传染性疾病防控工作;E-mail: 40642702@qq.com; <https://orcid.org/0000-0001-7693-1133>

通信作者:陈 坤(1960—),男,博士,教授,博士生导师,主要从事分子流行病学与环境流行病学研究;E-mail: ck@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-1162-6896>。王建炳(1980—),男,博士,副教授,主要从事慢性病流行病与环境流行病学研究;E-mail: wangjianbing@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5571-2174>

0003-1162-6896; WANG Jianbing, E-mail: wangjianbing@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-5571-2174>

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in Ningbo Yinzhou district. **Methods:** Nephropathy screening was conducted among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) registered in Ningbo Yinzhou district. Demographic information, clinical examination information, diabetes complications and behavioral risk factors of enrolled patients were collected. Logistic regression model was used to identify possible risk factors for the occurrence of diabetic nephropathy. **Results:** Among 10 604 T2DM patients included in this study, there were 3744 cases of diabetic nephropathy (35.31%). Univariate analysis showed that gender, age, education level, diabetes duration, glycemic control, hypertension, stroke, smoking and waist circumference were associated with diabetic nephropathy ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that male, elders, long diabetes duration, hypertension and smoking were independent risk factors of diabetic nephropathy ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions:** Diabetic nephropathy is of high prevalence in T2DM patients. Male patients, elders, and those with long diabetes duration, hypertension and smoking habits are more likely to have diabetic nephropathy.

[**Key words**] Diabetes mellitus, type 2/complications; Diabetic nephropathies/etiology; Risk factors; Logistic models; Odds ratio; Blood pressure; Smoking

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2018,47(2):163-168.]

目前全世界糖尿病患者人数不断增加,2011年全球糖尿病患者已接近3.5亿^[1],而我国的糖尿病患者已接近1亿,其中大部分为2型糖尿病患者。随着疾病的进展,2型糖尿病患者会出现一系列血管并发症(如糖尿病眼病、糖尿病末梢神经病变、糖尿病足等)和微血管并发症(如糖尿病肾病等)。糖尿病肾病是糖尿病患者常见的并发症之一,约30%的1型糖尿病患者和20%~50%的2型糖尿病患者可发生糖尿病肾病^[2]。糖尿病肾病的主要临床症状有蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压、水肿,晚期可出现肾衰竭甚至死亡^[3-5]。糖尿病患者一旦合并了糖尿病肾病,其治疗费用大大增加,且心脑血管并发症的发生率也直线上升^[6-7]。本研究通过对2016年浙江省宁波市鄞州区2型糖尿病患者并发糖尿病肾病的危险因素进行分析,旨在为制订糖尿病肾病的防治策略和干预措施提供参考。

1 对象与方法

1.1 调查对象

选择截至2016年12月31日浙江省宁波市

鄞州区所有在册管理且开展过糖尿病肾病筛查的2型糖尿病患者,剔除临床检测信息缺失或异常的患者后共纳入10 604例调查对象。

1.2 糖尿病肾病的诊断标准

参照美国肾脏病基金会发布的《糖尿病合并慢性肾脏病临床实践指南》^[8]和美国糖尿病协会(ADA)2009年修订的《糖尿病诊治规范》^[9],以连续两次及以上晨尿中微量白蛋白(mg/L)与肌酐(mmol/L)的比值不小于3.4作为糖尿病肾病的诊断标准。

1.3 数据获取

利用宁波市鄞州区建立的卫生信息平台获取研究对象社会人口学、行为危险因素、糖尿病合并症、尿微量白蛋白和肌酐等数据。其中尿微量白蛋白和肌酐通过社区糖尿病患者普查获得。尿微量白蛋白采用免疫比浊法检测(贝克曼AU-480生化仪),肌酐采用肌氨酸氧化酶法检测。

1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计分析。计数资料以例数(百分率)的形式描述。利用单因素logistic回归分析筛选糖尿病肾病可能的危险因

素,其中 P 值小于 0.10 的因素纳入多因素 logistic 回归分析;多因素回归模型的变量筛选方法采用向后法, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖尿病肾病的发生率

10 604 例患者中,3744 例并发糖尿病肾病,糖尿病肾病的发生率为 35.31%。

2.2 2 型糖尿病患者发生糖尿病肾病危险因素的
单因素分析

单因素 logistic 回归分析结果显示,糖尿病肾

病在不同性别、年龄段、文化程度、糖尿病病程和血糖控制情况患者中的患病率差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。其中,女性患者中发生糖尿病肾病的风险低于男性($OR = 0.863, 95\% CI: 0.796 \sim 0.937$);70 岁以上患者糖尿病肾病的患病率相较于 40 岁以下患者增加($OR = 1.678, 95\% CI: 1.030 \sim 2.734$);糖尿病患者的文化程度越低,糖尿病的病程越长,血糖控制越差,糖尿病肾病发生的风险越大(表 1)。

调整性别、年龄、糖尿病病程后发现,糖尿病患者中合并高血压者发生糖尿病肾病的风险是无

表 1 2 型糖尿病患者发生糖尿病肾病危险因素的
单因素分析

Table 1 Univariate logistic regression analysis of risk factors for type 2 diabetic kidney

影响因素	糖尿病肾病[$n(\%)$]		P 值	OR 值(95% CI)
	是	否		
性别 男	1445(38.6)	2890(42.1)	—	1.000
女	2299(61.4)	3970(57.9)	<0.01	0.863(0.796~0.937)
年龄段 ≤40 岁	24(0.6)	52(0.8)	—	1.000
>40~50 岁	136(3.6)	285(4.2)	>0.10	1.034(0.612~1.748)
>50~60 岁	526(14.0)	1261(18.4)	>0.10	0.904(0.551~1.482)
>60~70 岁	1425(38.1)	3154(46.0)	>0.10	0.979(0.601~1.594)
>70 岁	1633(43.6)	2108(30.7)	<0.05	1.678(1.030~2.734)
文化程度 小学以下	884(23.6)	1316(19.2)	—	1.000
小学	1913(51.1)	3644(53.1)	<0.01	0.782(0.706~0.865)
初中	792(21.2)	1577(23.0)	<0.01	0.748(0.663~0.843)
高中及以上	155(4.1)	323(4.7)	<0.01	0.714(0.579~0.881)
糖尿病病程 ≤5 年	1182(31.6)	2689(39.2)	—	1.000
>5~10 年	1721(46.0)	3062(44.7)	<0.01	1.279(1.168~1.400)
>10 年	840(22.4)	1105(16.1)	<0.01	1.729(1.545~1.936)
血糖控制情况* 较好(<7.0 mmol/L)	2591(69.9)	4881(71.8)	—	1.000
较差(≥7.0 mmol/L)	1114(30.1)	1916(28.2)	<0.10	1.077(0.986~1.178)
合并高血压# 无	1575(42.1)	3727(54.3)	—	1.000
有	2169(57.9)	3133(45.7)	<0.01	1.442(1.325~1.573)
合并脑卒中# 无	3721(99.4)	6838(99.7)	—	1.000
有	23(0.6)	22(0.3)	<0.10	1.612(0.891~2.913)
吸烟# 否	3106(33.7)	6113(66.3)	—	1.000
是	638(46.1)	747(53.9)	<0.01	1.752(1.501~1.965)
饮酒# 否	513(36.1)	6860(63.9)	—	1.000
是	3231(35.2)	5953(64.8)	>0.10	1.030(0.920~1.160)
体质指数#(kg/m ²) 低体质量(<18.5)	29(41.4)	41(58.6)	>0.10	1.310(0.800~2.120)
正常(18.5~<24.0)	1682(34.8)	3145(65.2)	—	1.000
超重(24.0~<28.0)	1702(35.9)	3037(64.1)	>0.10	1.050(0.960~1.140)
肥胖(≥28.0)	331(43.3)	633(65.7)	>0.10	0.980(0.840~1.130)
腰围#△ 正常	2517(34.6)	4765(65.4)	—	1.000
超标	1227(35.8)	1963(64.2)	<0.01	1.142(1.045~1.257)
每周运动时间#(min) 0	737(35.4)	1343(64.6)	—	1.000
>0~<30	1969(35.4)	3597(64.6)	>0.10	1.001(0.895~1.102)
30~<60	592(34.8)	1110(65.2)	>0.10	1.005(0.860~1.167)
≥60	385(35.3)	705(64.7)	>0.10	0.995(0.854~1.160)

“—”无相关数据;OR:比值比。*以患者检测尿微量白蛋白和肌酐时的空腹血糖值判断;#调整了年龄、性别、糖尿病病程;△腰围正常指男性腰围在 90 cm 以下或女性腰围在 85 cm 以下。

高血压者的 1.442 倍(95% *CI*:1.325 ~ 1.573);合并脑卒中者发生糖尿病肾病的风险是未合并脑卒中者的 1.612 倍(95% *CI*:0.891 ~ 2.913);吸烟者发生糖尿病肾病的风险是非吸烟者的 1.752 倍(95% *CI*:1.551 ~ 1.965);腰围超标者发生糖尿病肾病的风险是腰围正常者的 1.142 倍(95% *CI*:1.045 ~ 1.257);而糖尿病肾病的发生与饮酒、体质指数和每周运动时间相关性不明显。

结果提示,糖尿病肾病发生的风险可能与患者的性别、年龄、文化程度、糖尿病病程、血糖控制情况、是否合并高血压、是否合并脑卒中、是否吸烟和腰围等因素相关。

2.3 2 型糖尿病患者发生糖尿病肾病危险因素的多因素分析

将单因素分析中 $P < 0.10$ 的因素(性别、年龄、文化程度、糖尿病病程、血糖控制情况、是否合并高血压、是否合并脑卒中、是否吸烟和腰围)纳入 logistic 多因素回归模型进行分析。结果显示,性别、年龄、糖尿病病程、是否合并高血压、是否吸烟可能与糖尿病肾病的发生相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 2)。

3 讨 论

糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症,是导致终末期肾病的重要病因。糖尿病肾病不仅会增加患者心血管事件的发生率,还会增加治疗费用、降低患者的生活质量。本研究旨在通过现况调查的方法,探究浙江省宁波市鄞州区 2 型糖尿病患者并发糖尿病肾病的现状,并对糖尿病肾病的危险因素进行分析,为制订 2 型糖尿病肾病的防治策略和干预措施提供参考。

既往研究表明,与糖尿病肾病发病相关的因素主要有性别、年龄、糖尿病发病时的年龄和糖尿病的病程^[10]。本文资料显示,糖尿病患者年龄越大,糖尿病病程越长,发生糖尿病肾病的风险越高,与同类研究结果基本一致。本文资料还显示,与男性相比,女性糖尿病患者并发糖尿病肾病的风险较低,分析原因可能是男性和女性性激素水平不同引起表观遗传学改变,进而影响糖尿病的进展^[11]。因此,在糖尿病肾病的防治工作中,可依据糖尿病患者的性别、年龄和病程,采取不同的防治策略和有针对性的健康教育。

本文资料显示,糖尿病患者合并高血压时,其

表 2 2 型糖尿病患者发生糖尿病肾病危险因素的多因素分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of risk factors of type 2 diabetic kidney

影响因素	OR 值	95% CI	P 值
性别			
男性	1.000	—	—
女性	0.915	0.834 ~ 0.992	<0.05
年龄*	1.022	1.017 ~ 1.027	<0.01
文化程度			
文盲	1.000	—	—
小学	0.995	0.792 ~ 1.241	>0.05
初中	0.852	0.698 ~ 1.054	>0.05
高中及以上	1.013	0.817 ~ 1.262	>0.05
糖尿病病程			
≤5 年	1.000	—	—
>5 ~ 10 年	1.122	1.020 ~ 1.235	<0.05
>10 年	1.375	1.219 ~ 1.551	<0.01
血糖控制情况 [#]			
较好(<7.0 mmol/L)	1.000	—	—
较差(≥7.0 mmol/L)	1.062	0.971 ~ 1.162	>0.05
合并高血压			
无	1.000	—	—
有	1.421	1.262 ~ 1.553	<0.01
合并脑卒中			
无	1.00	—	—
有	1.425	0.780 ~ 2.602	>0.05
吸烟			
否	1.000	—	—
是	1.791	1.594 ~ 2.012	<0.01
腰围 [△]			
正常	1.000	—	—
超标	1.090	0.995 ~ 1.194	>0.05

“—”无相关数据;OR:比值比.*以连续变量纳入;[#]以患者检测尿微量白蛋白和肌酐时的空腹血糖值判断;[△]腰围正常指男性腰围在 90 cm 以下或女性腰围在 85 cm 以下。

发生糖尿病肾病的风险增加,与同类研究结果一致。国外前瞻性流行病学研究结果显示,严格控制 2 型糖尿病患者的血压能够降低糖尿病肾病、视网膜病变等并发症的发生率^[12]。实际上,高血压与糖尿病肾病互相影响,肾脏疾病会导致血压升高,血压升高同时又会加速肾脏功能的丧失^[13]。Molnár 等^[14]研究表明,在 2 型糖尿病人群中,高血压对肾脏的损害大于糖尿病本身对肾脏的影响。因此,在制订糖尿病肾病干预计划时,应该高度重视对高血压的管理。

既往研究发现,吸烟可增加糖尿病肾病的风险^[14-18]。本文资料显示,吸烟是 2 型糖尿病患者发生糖尿病肾病的危险因素。分析原因可能是吸

烟可引起氧化应激、脂质以及糖基化终产物的积聚,进而引起肾小球基底膜的增厚,系膜硬化,导致肾小球硬化和间质纤维化^[15]。因此,鼓励糖尿病患者戒烟有助于糖尿病肾病的防治。

一般认为,控制好糖尿病患者的血糖可以降低糖尿病并发症的风险^[19]。本研究在单因素分析时发现,血糖控制较好的患者肾病的发生率低于血糖控制较差的患者,但在多因素分析中未发现统计学差异。可能的原因是空腹血糖这一指标波动较大,难以正确反映患者的血糖控制情况,理想的方法是采取糖化血红蛋白或患者的长期空腹血糖值变化程度代替某一时间点的空腹血糖值。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为描述性研究,无法推论相关危险因素与糖尿病肾病的因果关系。其次,本研究采用检测糖尿病患者的尿微量白蛋白与肌酐比值时的血糖值来反映糖尿病患者的血糖控制情况,可能产生信息偏倚,更合理的方法应当采用糖尿病患者多次的血糖值或糖化血红蛋白值判断患者的血糖控制情况。最后,本研究没有纳入饮食等混杂因素,而饮食因素可能会影响糖尿病患者的血糖水平,从而影响并发症的发生。

本研究利用区域平台数据,主要探讨了糖尿病患者的客观因素、行为危险因素、相关合并症与糖尿病肾病的关系,研究结果提示,男性、高龄、吸烟、合并高血压等可能会增加糖尿病患者并发糖尿病肾病的风险。这一结果可为糖尿病人群肾病并发症的防治提供参考。

参考文献

- [1] MURRAY C J, BARBER R M, FOREMAN K J, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition [J]. **Lancet**, 2015, 386(10009): 2145-2191.
- [2] MAHMOODI B K, MATSUSHITA K, WOODWARD M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis [J]. **Lancet**, 2012, 380(9854): 1649-1661.
- [3] 范文君,祝菁菁,黄韻宇,等. 我国糖尿病肾病的流行现状及其危险因素[J]. **中国慢性病预防与控制**, 2013, 21(6): 748-751.
FAN Wenjun, ZHU Jingjing, HUANG Yunyu, et al. Epidemic status and risk factors of diabetic nephropathy in China [J]. **Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Non-Communicable Diseases**, 2013, 21(6): 748-751. (in Chinese)
- [4] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识[J]. **中国糖尿病杂志**, 2013, 21(10): 865-870.
Chinese Endocrinologist Association, Chinese Medical Doctor Association. Application principle for oral glucose-lowering drugs in T2DM patients with chronic kidney disease: Chinese experts consensus [J]. **Chinese Journal of Diabetes**, 2013, 21(10): 865-870. (in Chinese)
- [5] 杨 丽,梅长林. 解读美国糖尿病及慢性肾脏病临床实践指南[J]. **中华肾脏病杂志**, 2007, 23(10): 681-684.
YANG Li, MEI Changlin. Interpretation of *Clinical Practice Guidelines for Diabetes and Chronic Kidney Disease* [J]. **Chinese Journal of Nephrology**, 2007, 23(10): 681-684. (in Chinese)
- [6] 中华医学会内分泌分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. **中华内分泌代谢杂志**, 2015, 31(5): 379-383.
Chinese Endocrinologist Association. Experts consensus on clinical diagnosis of diabetic nephropathy in Chinese adults [J]. **Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2015, 31(5): 379-383. (in Chinese)
- [7] 裴剑浩. 中国糖尿病诊疗指南解读——糖尿病肾病[J]. **中国医师杂志**, 2014, 16(2): 161-162.
PEI Jianhao. A guide to diabetes diagnosis and treatment in China-diabetic nephropathy [J]. **Journal of Chinese Physician**, 2014, 16(2): 161-162. (in Chinese)
- [8] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. **Am J Kidney Dis**, 2007, 49: S1-S180.
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009 [J]. **Diabetes Care**, 2009, 32(S1): S13-S61.
- [10] HARJUTSALO V, GROOP P H. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease [J]. **Adv Chronic Kidney Dis**, 2014, 21(3): 260-266.
- [11] KAMINSKY Z, WANG S C, PETRONIS A. Complex disease, gender and epigenetics [J]. **Ann Med**, 2006, 38(8): 530-544.
- [12] 胡圆圆,叶山东. 吸烟与 2 型糖尿病血管并发症[J]. **国际病理科学与临床杂志**, 2011, 31(1): 64-68.
HU Yuanyuan, YE Shandong. Correlation between

- smoking and vascular complications in Type 2 diabetes[J]. **International Journal of Pathology and Clinical Medicine**, 2011, 31(1): 64-68. (in Chinese)
- [13] RADCLIFFE N J, SEAH J M, CLARKE M, et al. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression[J]. **J Diabetes Investig**, 2017, 8(1): 6-18.
- [14] MOLNÁR M, WITTMANN I, NAGY J. Prevalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type-2 diabetes mellitus[J]. **Med Sci Monit**, 2000, 6(5): 929-936.
- [15] KAMINSKY Z, WANG S C, PETRONIS A. Complex disease, gender and epigenetics [J]. **Ann Med**, 2006, 38(8): 530-544.
- [16] 马莹, 孙健斌, 吕游, 等. 吸烟与2型糖尿病肾病的相关性[J]. **中国老年学杂志**, 2016, 36(5): 1080-1082.
- MA Ying, SUN Jianbin, LYU You, et al. Association between smoking and type 2 diabetic nephropathy[J]. **Chinese Journal of Gerontology**, 2016, 36(5): 1080-1082. (in Chinese)
- [17] 赵秋波. 2型糖尿病患者糖尿病肾病的危险因素分析[D]. 新乡: 新乡医学院, 2014.
- ZHAO Qiubo. Risk factors of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [D]. Xinxiang: Xinxiang Medical College, 2014. (in Chinese)
- [18] 李艳丽, 廖勇敢, 李晓雯, 等. 糖尿病肾病发病的危险因素分析[J]. **实用预防医学**, 2017, 24(2): 133-136.
- LI Yanli, LIAO Yonggan, LI Xiaowen, et al. Risk factors of diabetic nephropathy [J]. **Practical Preventive Medicine**, 2017, 24(2): 133-136. (in Chinese)
- [19] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38[J]. **BMJ**, 1998, 317(7160): 703-713.
- [本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

罗建红教授团队破解自闭症社交缺陷的“信息密钥”

2018年3月1日,罗建红教授团队在神经科学领域顶级期刊《神经元》(*Neuron*)发表了关于自闭症小鼠模型社交行为的研究论文:“Gamma oscillation dysfunction in mPFC leads to social deficits in neuroligin 3 R451C knockin mice”(https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.001)。研究表明,内侧前额叶皮质一种特定式样的脑电波异常导致自闭症模型小鼠出现社交障碍,在成年期通过操纵该皮质的特定类型神经元可恢复这种脑电波并克服社交障碍。这个发现可能还适用于其他自闭症模型,并且提示了成年期治疗自闭症的可行性。这一发现或为人类自闭症治疗带来新的思路。

研究人员假设小鼠在进行社交时,大脑某个部位的神经元会发出社交活动的指令。通过分子痕迹的回溯及比较正常小鼠与自闭症小鼠的差异,发现在社交时自闭症小鼠前额叶皮层存在异常。

前额叶组织主要有具有兴奋性的主神经元和具有抑制性的中间神经元两种神经元类型,神经元相互连接形成功能网络。课题组发现是一种表达小清蛋白(PV)的神经元出现了问题。PV神经元是抑制性神经元,代表了高代谢和高电活动的亚群,分布较广泛,是低频gamma振荡脑电波的细胞基础。

研究人员通过记录分析自闭症小鼠社交时前额叶皮层脑电,发现低频gamma振荡的幅值明显下降,并与反映清醒时活动的theta振荡失去时相偶联关系,主神经元放电时间上与之不能匹配。低频gamma振荡的产生,往往提示局部PV神经元群体性同步化放电。由此得出结论,当PV神经元出现异常时,小鼠神经元放电发生紊乱,gamma频段振荡受损,进而引起小鼠社交行为异常。

在寻找到PV神经元是以神经连接素NL3基因突变自闭症小鼠模型为疾病基础后,研究人员通过光遗传学技术,按照低频gamma/theta振荡式样刺激该小鼠在内侧前额叶皮层的PV神经元,小鼠的社交行为缺陷恢复。通过光遗传学技术进一步验证了前额叶皮层和PV神经元调控小鼠的社交行为。值得一提的是,只有合适频率组合刺激PV细胞才能有效恢复社交功能。

论文共同第一作者是博士研究生曹蔚和林燊,共同通信作者是罗建红教授和许均瑜副教授。该研究得到国家自然科学基金重大研究计划重点项目、创新团队项目及面上项目的资助。