

## 糖尿病与阿尔茨海默病的研究进展

徐珊珊 李俊发 赵丽

100069 北京,首都医科大学2016级长学制临床医学系(徐珊珊),神经生物学系(李俊发、赵丽)

通信作者:赵丽, Email: zhaoli@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.018

**【摘要】** 目前受阿尔茨海默病(AD)困扰的患者数量呈指数型增长,但AD的发病机制仍不明晰,现有治疗方法只是姑息治疗。有研究发现2型糖尿病患者患AD概率很高,且约四分之三的AD患者患2型糖尿病,提示糖尿病可能与AD存在一定关系。目前研究发现有许多因素将糖尿病和AD联系在一起,如A $\beta$ 、tau蛋白、突触损伤、氧化应激、晚期糖基化终末产物(AGEs)的产生、免疫功能异常等。现着重介绍糖尿病通过上述联系引发AD的相关分子机制。

**【关键词】** 糖尿病; 阿尔茨海默病; A $\beta$ ; tau蛋白; 综述

**Diabetes and Alzheimer disease** Xu Shanshan, Li Junfa, Zhao Li

Clinical Medicine Department, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Xu SS); Neurobiology

Department, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Li JF, Zhao L)

Corresponding author: Zhao Li, Email: zhaoli@ccmu.edu.cn

**【Abstract】** The number of patients currently suffering from Alzheimer disease (AD) has grown exponentially. However the pathogenesis of AD is still unknown, and the current treatment is only palliative. Some studies have found that patients with type 2 diabetes have a morbidity of AD. About three-quarters of AD patients have type 2 diabetes, suggesting that diabetes may be associated with AD. Current studies have found that there are many factors linking diabetes with AD, such as A $\beta$ , tau protein, synaptic damage, oxidative stress, advanced glycation end products (AGEs) production and immune system dysfunction. This review focuses on the molecular mechanism of AD induced by diabetes mellitus through the above links.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Alzheimer disease; A $\beta$ ; tau-protein; Review

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的导致认知障碍和记忆缺陷的老年痴呆症,目前全球有3 500万人深受该疾病困扰,且基于全球老龄化程度增长,该数值在未来20年将翻倍。然而AD病因尚不明晰,目前治疗方法只是姑息治疗,故研究AD的分子机制和治疗方法迫在眉睫<sup>[1]</sup>。

一般认为AD的病因有:脑内 $\beta$ 淀粉样斑块(Amyloid plaque, A $\beta$ )积累、tau蛋白过磷酸化形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、神经炎性反应以及神经元突触损伤等。AD分两类,家族性AD(familial AD, fAD)和散发性AD(sporadic AD, sAD)。虽然两类AD病理表现相似,但神经元退化的分子机制却不同。fAD是常染色体显性遗传病,与淀粉样前体蛋白(amyloid- $\beta$  precursor protein, APP)、早老蛋白基因(presenilin, PSN1, PSN2)突变有关。sAD患者年龄较大,占AD患者发病率的98%,常同时罹患糖尿病、癫痫等多种疾病,病因复

杂,与多基因相互作用和个体生活习惯相关。

糖尿病是由血糖过高引起的最常见的代谢疾病,分为两类:1型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病),是胰腺无法分泌足够胰岛素,占糖尿病发病率的5%~10%;2型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病),受体无法识别接受胰岛素信号,占糖尿病发病率的90%~95%。

研究发现相比健康个体,糖尿病患者罹患AD概率更高,提示糖尿病和AD间存在联系。AD患者尸检发现其脑部胰岛素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平显著下降。80%AD患者出现葡萄糖不耐受现象。然而糖尿病和AD间的分子机制尚不清楚<sup>[2]</sup>。

### 一、糖尿病促进A $\beta$ 聚集

AD患者的一个主要病理特征为A $\beta$ 的积累。A $\beta$ 由APP经包括 $\beta$ 淀粉样前体蛋白裂解酶-1(BACE-1)、 $\beta$ 分泌酶和 $\gamma$ 分泌酶的一系列酶促反应

生成。A $\beta$ 可自发聚集成为无法溶解的纤维蛋白斑块。A $\beta$ 寡聚体和中间聚合体聚集是造成长期突触功能障碍、神经元丧失和记忆缺陷的原因之一。目前认为糖尿病可能通过胰岛素抵抗、高血糖、氧化应激、线粒体损伤等方式促进A $\beta$ 聚集,继而导致早期认知障碍<sup>[3]</sup>。

1. 胰岛素和IGF-1缺失促进A $\beta$ 聚集:人脑中存在胰岛素、胰岛素受体和葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4),说明脑是胰岛素的靶器官。胰岛素和IGF-1可调节突触可塑性、神经传导和信号转导级联反应,促进大脑皮质糖代谢,在人类学习记忆过程中起很大作用。而当脑部胰岛素、IGF-1缺失和胰岛素受体表达水平下降时出现学习记忆功能障碍,尤其在海马等与认知相关的区域更为明显,这一改变是早期AD常见症状<sup>[4]</sup>。

研究发现当胰岛素、IGF-1缺失时胞内A $\beta$ 水平上升,易出现沉积,可能成为AD的诱因。5XFAD的AD转基因小鼠腹腔静脉注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)持续两个半月后,相比不注射STZ的对照组,小鼠脑部胰岛素水平显著降低,但胰岛素受体表达量不变,A $\beta_{40}$ 和A $\beta_{42}$ 水平上升,同时 $\beta$ 分泌酶和BACE-1表达量上升,全长APP(BACE-1作用底物)水平上升,但 $\alpha$ 、 $\gamma$ 分泌酶表达量无明显变化。该实验表明胰岛素缺陷可通过BACE-1、 $\beta$ 分泌酶和全长APP表达提高A $\beta$ 水平<sup>[5]</sup>。在HEK-293、H4、SK-N-SH、SK-N-MC、SK-SY5Y、大鼠原代神经元和人皮质神经元,均发现胰岛素及IGF-1可通过两条途径影响A $\beta$ 。一是促进 $\alpha$ 分泌酶活性或抑制 $\beta$ 分泌酶活性,通过非淀粉样蛋白途径促进A $\beta$ 分解。二是通过活化PI3K/Akt通路刺激A $\beta$ 由胞质分泌到培养基,从而降低胞内A $\beta$ 水平。在HEK-293细胞系中还发现第三种途径影响A $\beta$ ,即通过核内的APP胞内结构域(APP intracellular domain, AICD)进行调控。核内AICD具有转录活性,可调控多种基因如编码APP、GSK3 $\beta$ 、BACE-1等的转录。胰岛素和IGF-1可通过各自受体促进GSK3 $\beta$ 磷酸化,使APP-T668位点去磷酸化,抑制AICD进入细胞核,进而影响与AD发病相关的许多基因的转录<sup>[6]</sup>。也有实验利用N2a细胞,发现胰岛素可通过MEK/MAP通路及受体酪氨酸激酶加速APP/A $\beta$ 从反面高尔基网(A $\beta$ 生成的主要亚细胞定位)运输至细胞膜的过程,促进细胞外排A $\beta$ ,降低胞内A $\beta$ 水平。此外,胰岛素还可抑制胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)活性,从而使

胰岛素作用时间延长,促进细胞外排A $\beta$ 的功能<sup>[7]</sup>。

2. 高血糖促进A $\beta$ 聚集:血浆葡萄糖浓度升高是糖尿病的重要指标,而葡萄糖浓度失稳态可能与AD的发病和发展有关。Macaulay等<sup>[8]</sup>向APP/PS1的AD高血糖小鼠海马注射格列本脲(KATP通道阻断剂)后,发现小鼠海马脑组织间液A $\beta$ 水平上升。注射二氮嗪等KATP通道激动剂时发现虽然组织间液A $\beta$ 水平变化不明显,但神经元兴奋性下降。以上结果说明高血糖可使胞内ATP含量上升,KATP通道关闭,膜去极化,神经元兴奋性上升,促进海马组织间液A $\beta$ 聚集。高血糖还可通过促进糖基化终末产物(AGEs)形成促进A $\beta$ 聚集。实验发现认知障碍的糖尿病小鼠神经元和神经胶质细胞AGEs受体(RAGE)高表达<sup>[9]</sup>。相比只患AD的患者,同时患糖尿病和AD的患者死后尸检发现其脑切片AGEs水平上升。实验利用STZ诱导的糖尿病小鼠,维持16 mmol/L的高血糖,发现1~3周血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)上RAGE表达变化不明显,第6周发现RAGE的表达上升<sup>[10]</sup>。AGEs通过A $\beta$ 糖基化促进A $\beta$ 聚集和NFTs形成。高血糖还可促进BBB内皮细胞高表达RAGE,促进血管源性A $\beta$ 通过BBB进入脑内并沉积于中枢神经系统,却无法清除脑源性A $\beta$ 。利用RAGE缺陷的纯合小鼠,发现无法检测到穿过BBB的A $\beta$ ,也证明了该观点。向PD-hAPP小鼠脑内注射可溶性RAGE后发现脑内A $\beta$ 水平显著下降。以上实验说明针对BBB上RAGE的阻断剂或可溶性RAGE可成为降低脑内A $\beta$ 的治疗方法<sup>[11]</sup>。高糖环境体外培养SH-SY5Y细胞,检测到细胞内A $\beta$ 水平上升,但APP基因转录水平未上升,该结果提示高血糖不是通过APP基因转录促进A $\beta$ 聚集。当体外培养SH-SY5Y细胞和CHE2细胞(HEK细胞系的一种)并添加放线菌酮(cycloheximide, CHX)阻断蛋白质合成,发现相比葡萄糖浓度2.5 mmol/L,葡萄糖浓度为10 mmol/L的两种细胞内全长APP水平更多。说明无论在神经元样细胞还是非神经元细胞,高血糖均可通过阻止APP的降解促进A $\beta$ 聚集<sup>[12]</sup>。

3. 氧化应激促使A $\beta$ 聚集:活性自由基包括活性氧类(reactive oxygen species, ROS)和活性氮类(reactive nitrogen species, RNS)。当它们的代谢活性超过细胞抗氧化能力时,活性自由基大量积累,导致机体出现氧化应激。糖尿病患者会出现葡萄糖自氧化、高糖高胆固醇等导致的代谢紊乱和线粒体损伤,造成氧化应激。且由于糖尿病是一种终身性疾

病,持续的代谢紊乱和组织受损导致自由基的大量产生。

ROS和RNS的积累会影响许多生物大分子活性,进而影响细胞活性。实验利用NT2神经元和神经母细胞瘤细胞,发现氧化应激时BACE-1、 $\gamma$ 分泌酶表达量升高且活性增强,更多的APP转变为 $A\beta$ , $A\beta$ 水平升高。同时 $\gamma$ 分泌酶可促进BACE-1表达量升高; $A\beta_{42}$ 可促进BACE-1转录。即氧化应激与 $A\beta$ 聚集之间存在正反馈调节<sup>[13]</sup>。

4.线粒体异常促使 $A\beta$ 聚集:线粒体基因突变和胰岛B细胞出现遗传缺陷可导致糖尿病。糖尿病患者线粒体mtDNA基因的3243位点处鸟嘌呤取代了腺嘌呤,致使mtDNA异常表达、线粒体氧化磷酸化过程受阻、ATP生成量下降、B细胞分泌胰岛素功能受到抑制。同时糖尿病患者会出现其他的线粒体异常情况,如线粒体形态异常、钙水平升高、生物能量代谢和抗氧化能力缺陷等<sup>[14]</sup>。

有研究发现线粒体损伤可导致 $A\beta$ 聚集。Muller实验室应用鱼藤酮和抗霉素阻断呼吸链,使线粒体损伤,发现 $A\beta$ 水平上升。当使用抗氧化物防止线粒体功能受损时,发现 $A\beta$ 水平下降<sup>[15]</sup>。同时, $A\beta$ 也可使线粒体出现结构和功能损伤。 $A\beta$ 可通过其C端的疏水残基与线粒体表面受体结合,通过膜表面TOM孔道进入线粒体,一方面与 $A\beta$ 结合蛋白(ABAD)结合,使乙酰辅酶A活性下降;另一方面与CypD(一种脯氨酸异构酶)结合,使线粒体肿胀,呼吸链电子传递受抑制,ATP生成减少,影响线粒体能量代谢及线粒体结构完整性<sup>[16]</sup>。这些研究表明线粒体损伤作为糖尿病和AD发病的共同特征,可能是二者间联系的桥梁。糖尿病、AD和线粒体损伤间可相互诱导、相互促进,糖尿病可通过线粒体损伤促进 $A\beta$ 聚集,成为AD诱因,线粒体损伤继而加重糖尿病和AD。

5.其他:O-糖基化修饰(O-GlcNAcylation)普遍存在于细胞质和细胞核,是一种可调节细胞信号通路和转录的修饰方式。实验发现糖尿病患者和糖尿病动物模型的O-糖基化修饰水平均升高。O-糖基化修饰可导致胰岛素抵抗,终止胰岛素信号,影响B细胞分泌功能。研究表明O-糖基化水平升高可通过降低 $\gamma$ 分泌酶活性修饰 $A\beta$ PP,使 $A\beta$ 水平下降<sup>[17]</sup>。而AD患者的O-糖基化修饰水平显著降低,导致 $A\beta$ 水平上升。

糖尿病患者体内游离脂肪酸(free fatty acid, FFAs)过量易造成脂毒性。FFAs可通过抑制胰岛

素降解酶(IDE),抑制信号转导及转录活化因子3(STAT3)/BACE1/早老素1(PS-1)信号通路,使IDE对 $A\beta$ 的清除作用降低,易导致 $A\beta$ 聚集<sup>[18]</sup>。

## 二、糖尿病促进tau蛋白异常修饰

tau蛋白是一种在神经元中高表达的细胞骨架蛋白,生理情况下是溶解度高的未折叠蛋白,与微管蛋白作用共同维持微管装配稳定性。病理情况如AD中,tau出现过磷酸化,被剪切或糖基化等异常修饰导致其病理性积累,继而导致微管破坏,突触功能障碍和认知缺陷。有研究表明糖尿病可导致tau蛋白异常修饰的发生。

1.糖尿病促进tau蛋白磷酸化从而促进AD发病:tau蛋白磷酸化修饰是最常见的一种翻译后修饰方式。tau蛋白对微管亲和力与tau蛋白磷酸化水平成反比。故当tau蛋白过磷酸化时可能破坏微管结构功能,干扰神经元轴浆运输,最终导致神经元丢失,突触功能障碍和认知障碍,继而出现AD。

糖尿病可通过胰岛素缺陷使tau蛋白过磷酸化,提示与AD的发生有关。利用STZ诱导的糖尿病小鼠模型发现,与对照组相比,实验组小鼠海马和大脑皮质tau蛋白苏氨酸181、丝氨酸199、202、212、262、396、404和苏氨酸231等位点磷酸化水平均上升,该情况与胰岛素对多种磷酸化酶和去磷酸化酶活性的调节有关。实验发现STZ诱导的糖尿病小鼠GSK3 $\beta$ 丝氨酸9位点的磷酸化水平上升,活性受到抑制,p38、JNK两种酶磷酸化水平上升,活性增强。此外,STZ诱导的糖尿病小鼠可使蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)活性显著下降,而不影响PP2B活性,也与tau蛋白多位点磷酸化有关<sup>[19]</sup>。

除了胰岛素,糖尿病也可通过促进AGEs形成使tau蛋白过磷酸化。糖代谢异常导致AGEs形成,AGEs主要出现在NFTs中。在SK-N-SH细胞培养基中添加AGEs后,发现tau蛋白苏氨酸231、丝氨酸198、191、202、396、404等位点磷酸化水平均升高,证明AGEs可促使tau蛋白过磷酸化;添加SB216763/LiCl(GSK3抑制剂)后发现tau蛋白磷酸化水平升高不明显。同时,Akt可磷酸化GSK3 $\beta$ 的丝氨酸9位点,使其活性下降。在AGEs处理后发现Akt磷酸化水平下降,Akt活性受抑制。以上结果证明AGEs通过抑制Akt、促进GSK3 $\beta$ 活性,从而促进tau蛋白过磷酸化。进一步研究发现,体外培养SK-N-SH细胞和小鼠海马神经元,培养基中添加AGEs,发现AGEs可通过上调RAGE表达抑制Akt并活化GSK3 $\beta$ 使tau蛋白过磷酸化<sup>[20]</sup>。

蛋白质 p62 可使 tau 蛋白泛素化, 运送至蛋白酶体降解 tau 蛋白。糖尿病还可以通过损坏蛋白质降解系统, 使 p62 表达下调, 抑制 tau 蛋白降解, 提高 tau 蛋白磷酸化水平<sup>[21]</sup>。

总之, 糖尿病通过胰岛素缺失, AGE 积累和蛋白质降解系统的破坏等多种方式使 tau 蛋白过磷酸化, 促进 AD 发病。

2. 糖尿病促进 tau 蛋白截断(tau truncation) 框架形成从而促进 AD 发病: tau 蛋白截断是 tau 蛋白翻译后修饰的另一个重要修饰方式。研究表明 tau 蛋白截断与神经退行性疾病如 AD 有关。tau 蛋白可被包括半胱氨酸蛋白酶, 钙激活蛋白酶, 凝血酶, 组织蛋白酶等多种蛋白酶裂解, 形成缺乏 N- 和 C- 端的 tau 蛋白截断框架。研究利用体外培养的原代大鼠胚胎皮质神经元为模型, 相比不添加葡萄糖的培养基, 添加 100 mmol/L 葡萄糖的培养基 24 h 及 48 h 后检测到随时间推移 tau 蛋白截断框架水平升高, caspase 3 活性升高。同时, 在 ob/ob 小鼠模型中利用免疫印迹法检测到代表 tau 裂解产物的条带变宽。体内、体外实验提示糖尿病可能通过促进 caspase 3 等多种酶类活性上升, 促进 tau 蛋白裂解, 形成更多的 tau 蛋白截断框架, 导致 tau 蛋白积累<sup>[22]</sup>。

3. 糖尿病促使 tau 蛋白糖基化水平下降从而促进 AD 发病: 糖基化是将寡聚糖与脂质或蛋白质进行共价连接。与 tau 蛋白相关的糖基化有两种, O 连接糖基化和 N 连接糖基化。研究表明糖代谢异常使 O 连接糖基化水平下降, 导致 tau 蛋白过磷酸化。目前认为 O 连接糖基化与磷酸化对 tau 蛋白丝氨酸和苏氨酸残基的竞争修饰可能是联系糖尿病与 AD 的桥梁。研究发现 tau 蛋白有至少 12 个 O 连接糖基化位点与磷酸化水平呈负相关。因此糖代谢水平异常, O 连接糖基化水平下降可能导致 tau 蛋白在丝氨酸、苏氨酸残基的过磷酸化。继而通过 tau 蛋白过磷酸化的途径导致 AD<sup>[23]</sup>。

### 三、AD、糖尿病与炎症反应

炎症反应是机体在感染或组织损伤后出现的正常生理反应。糖尿病和 AD 在免疫系统功能上存在联系。炎症反应通路在糖尿病和 AD 中均会被激活。AD 患者脑内补体系统功能增强, 促炎性细胞因子和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等显著上升<sup>[24]</sup>。

糖尿病的发病机制也与炎症反应有关。实验发现 2 型糖尿病患者血液中 IL-6、C 反应蛋白等含量升高。也有实验利用肥胖动物模型证明 TNF- $\alpha$  在动物脂肪组织中过量存在时可导致动物出现胰岛素抵抗<sup>[25]</sup>。

利用 APP/ob/ob 和 APP/NSY 转基因的肥胖型 AD 小鼠, 发现微血管 RAGE 表达量上升, 脑内 IL-6、TNF- $\alpha$  水平显著增加。给 3xTg-AD 小鼠持续 9 个月高脂饮食, 同样发现脑内 IL-6、TNF- $\alpha$  等水平显著增加。以上实验均利用 AD 肥胖动物模型, 提示 AD 与糖尿病在炎症反应上有显著的交互作用<sup>[26]</sup>。

### 四、抗糖尿病药物治疗 AD

有学者认为治疗糖尿病的药物如二甲双胍和磺酰胺可能对治疗 AD 同样有效果。研究发现对于 2 型糖尿病患者, 同时使用二甲双胍和磺酰胺可显著降低患者患痴呆的概率<sup>[27]</sup>。但也有研究发现单独服用二甲双胍会增加患者患 AD 概率。二甲双胍治疗过程会出现并发症和一些不良反应。故二甲双胍是否对治疗 AD 有效还需要深入研究。此外, 动物模型和人体细胞实验均发现胰岛素经鼻给药可提高记忆力, 尤其是海马区的记忆相关功能<sup>[28]</sup>。选择性 PPAR  $\gamma$  调节剂 (SPPAR  $\gamma$  M) (第一类胰岛素增敏剂)、噻唑烷二酮也可能用于治疗 AD。

糖代谢水平下降和早期认知障碍间有很多联系。且有很多证据表明糖尿病患者有更高概率患 AD。迄今为止人们发现有许多因素将糖尿病和 AD 联系在一起, 如 A $\beta$ 、tau 蛋白、突触损伤、氧化应激、AGEs 的产生、免疫系统功能过强等。这些因素成为两种疾病的治疗靶向。许多抗糖尿病的治疗方案如胰岛素经鼻给药和抗糖尿病药物如 PPAR  $\gamma$  已经在初步临床研究中证实有效。虽然人们已经取得很大进步, 但在找到与胰岛素相关的治疗 AD 的方案前还需要攻克许多障碍。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为徐珊珊, 论文修订为李俊发、赵丽

### 参 考 文 献

- [1] Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census [J]. *Neurology*, 2013, 80(19): 1778-1783. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5.
- [2] Johansson P, Åberg D, Johansson JO, et al. Serum but not cerebrospinal fluid levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) are increased in Alzheimer's disease [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(9): 1729-1737. DOI: 10.1016/j.psycheneu.2013.02.006.
- [3] LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7): 499-509. DOI: 10.1038/nrn2168.
- [4] Biessels GJ, Reagan LP. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(11): 660-671. DOI: 10.1038/nrn4019.

- [ 5 ] Devi L, Alldred MJ, Ginsberg SD, et al. Mechanisms underlying insulin deficiency-induced acceleration of  $\beta$ -amyloidosis in a mouse model of Alzheimer's disease[ J ]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32792. DOI: 10.1371/journal.pone.0032792.
- [ 6 ] Pandini G, Pace V, Copani A, et al. Insulin has multiple anti-amyloidogenic effects on human neuronal cells[ J ]. *Endocrinology*, 2013, 154(1): 375-387. DOI: 10.1210/en.2012-1661.
- [ 7 ] Gasparini L, Gouras GK, Wang R, et al. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling[ J ]. *J Neurosci*, 2001, 21(8): 2561-2570. DOI: 10.1002/glia.1049.
- [ 8 ] Macauley SL, Stanley M, Caesar EE, et al. Hyperglycemia modulates extracellular amyloid- $\beta$  concentrations and neuronal activity in vivo[ J ]. *J Clin Invest*, 2015, 125(6): 2463-2467. DOI: 10.1172/JCI79742.
- [ 9 ] Goldwaser EL, Acharya NK, Sarkar A, et al. Breakdown of the Cerebrovasculature and Blood-Brain Barrier: A Mechanistic Link Between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(2): 445-456. DOI: 10.3233/JAD-160284.
- [ 10 ] Sun YN, Liu LB, Xue YX, et al. Effects of insulin combined with idebenone on blood-brain barrier permeability in diabetic rats[ J ]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(4): 666-677. DOI: 10.1002/jnr.23511.
- [ 11 ] Deane R, Du YS, Subramanian RK, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain[ J ]. *Nat Med*, 2003, 9(7): 907-913. DOI: 10.1038/nm890.
- [ 12 ] Yang Y, Wu Y, Zhang S, et al. High glucose promotes A $\beta$  production by inhibiting APP degradation[ J ]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69824. DOI: 10.1371/journal.pone.0069824.
- [ 13 ] Tamagno E, Guglielmotto M, Monteleone D, et al. Amyloid- $\beta$  production: major link between oxidative stress and BACE1[ J ]. *Neurotox Res*, 2012, 22(3): 208-219. DOI: 10.1007/s12640-011-9283-6.
- [ 14 ] Newsholme P, Gaudel C, Krause M. Mitochondria and diabetes. An intriguing pathogenetic role[ J ]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 942: 235-247. DOI: 10.1007/978-94-007-2869-1\_10.
- [ 15 ] Leuner K, Schütt T, Kurz C, et al. Mitochondrion-derived reactive oxygen species lead to enhanced amyloid beta formation[ J ]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(12): 1421-1433. DOI: 10.1089/ars.2011.4173.
- [ 16 ] Khandelwal PJ, Herman AM, Hoe HS, et al. Parkin mediates beclin-dependent autophagic clearance of defective mitochondria and ubiquitinated A $\beta$  in AD models[ J ]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(11): 2091-2102. DOI: 10.1093/hmg/ddr091.
- [ 17 ] Jacobsen KT, Iverfeldt K. O-GlcNAcylation increases non-amyloidogenic processing of the amyloid- $\beta$  precursor protein (APP) [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(3): 882-886. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.080.
- [ 18 ] Liu L, Martin R, Chan C. Palmitate-activated astrocytes via serine palmitoyltransferase increase BACE1 in primary neurons by sphingomyelinases[ J ]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(2): 540-550. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.017.
- [ 19 ] Clodfelder-Miller BJ, Zmijewska AA, Johnson GV, et al. Tau is hyperphosphorylated at multiple sites in mouse brain in vivo after streptozotocin-induced insulin deficiency[ J ]. *Diabetes*, 2006, 55(12): 3320-3325. DOI: 10.2337/db06-0485.
- [ 20 ] Li XH, Lv BL, Xie JZ, et al. AGEs induce Alzheimer-like tau pathology and memory deficit via RAGE-mediated GSK-3 activation[ J ]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(7): 1400-1410. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.003.
- [ 21 ] Jung HJ, Kim YJ, Eggert S, et al. Age-dependent increases in tau phosphorylation in the brains of type 2 diabetic rats correlate with a reduced expression of p62 [ J ]. *Exp Neurol*, 2013, 248: 441-450. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.07.013.
- [ 22 ] Kim B, Backus C, Oh S, et al. Hyperglycemia-induced tau cleavage in vitro and in vivo: a possible link between diabetes and Alzheimer's disease[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(3): 727-739. DOI: 10.3233/JAD-121669.
- [ 23 ] Hart GW, Slawson C, Ramirez-Correa G, et al. Cross talk between O-GlcNAcylation and phosphorylation: roles in signaling, transcription, and chronic disease[ J ]. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80: 825-858. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060608-102511.
- [ 24 ] Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease[ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(6): 358-372. DOI: 10.1038/nrn3880.
- [ 25 ] André M. Obesity-Linked Insulin Resistance: Is Interleukin-6 a Friend or Foe?[ J ]. *Canadian J Diabetes*, 2015, 39: S1-S2. DOI: 10.1016/j.cjcd.2015.01.010.
- [ 26 ] Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A $\beta$  deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(15): 7036-7041. DOI: 10.1073/pnas.1000645107.
- [ 27 ] Wahlqvist ML, Lee MS, Chuang SY, et al. Increased risk of affective disorders in type 2 diabetes is minimized by sulfonylurea and metformin combination: a population-based cohort study[ J ]. *BMC Med*, 2012, 10: 150. DOI: 10.1186/1741-7015-10-150.
- [ 28 ] Shpakov A, Derkach K, Chistyakova O, et al. Effect of intranasal insulin and serotonin on functional activity of the adenylyl cyclase system in myocardium, ovary, and uterus of rats with prolonged neonatal model of diabetes mellitus[ J ]. *J Evolution Biochem Physiol*, 2013, 49(2): 153-164. DOI: 10.1134/S0022093013020047.

(收稿日期: 2018-10-29)

(本文编辑: 戚红丹)