

## 老年2型糖尿病并阿尔茨海默病患者胰岛素抵抗与GSK-3 $\beta$ 的关系

贾真 (广东医科大学附属第一医院, 广东湛江 524001)

**摘要:** 目的 了解老年2型糖尿病(T2DM)并阿尔茨海默病(AD)患者胰岛素抵抗(IR)与糖原合酶激酶3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )的关系。方法 检测T2DM并AD(A组)、单纯AD(B组)、单纯T2DM(C组)、健康老年人(D组)各40例GSK-3 $\beta$ 、血糖、血脂及胰岛素的水平,分析T2DM并AD患者中IR与GSK-3 $\beta$ 的相关性。结果 A、B、C组GSK-3 $\beta$ 水平显著高于D组,磷酸化葡萄糖合成激酶(P-GSK-3 $\beta$ )水平低于D组,且A组表现更显著( $P<0.01$ );A、B、C组空腹胰岛素(FINS)和IR指数(HOMA2-IR)高于D组,且B组表现更显著( $P<0.05$ 或 $0.01$ );老年T2DM并AD患者IR与GSK-3 $\beta$ 呈正相关( $r=0.437$ ,  $P<0.01$ ),与P-GSK-3 $\beta$ 呈负相关( $r=-0.516$ ,  $P<0.01$ )。结论 老年T2DM并AD患者IR与GSK-3 $\beta$ 水平有关。

**关键词:** 糖尿病;阿尔茨海默病;老年人;胰岛素抵抗;糖原合成激酶-3 $\beta$

中图分类号: R 587

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)04-0395-03

## Correlation between insulin resistance and GSK-3 $\beta$ in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and Alzheimer' s disease

JIA Zhen (Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the correlation between insulin resistance (IR) and glycogen synthesis kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Alzheimer' s disease (AD). **Methods** Levels of GSK-3 $\beta$ , blood glucose, blood lipids, and insulin were detected in 40 cases of T2DM and AD (group A), 40 of AD (group B), 40 of T2DM (group C), and 40 healthy elderly controls (group D). The correlation between IR and GSK-3 $\beta$  was analyzed in patients with T2DM and AD. **Results** Compared with group D, GSK-3 $\beta$  level was higher, while P-GSK-3 $\beta$  was lower in groups A-C, especially in group A ( $P<0.01$ ). The fasting insulin and HOMA2-IR were higher in groups A-C than in group D, especially in group B ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). The IR was positively correlated with GSK-3 $\beta$  ( $r=0.437$ ,  $P<0.01$ ) and negatively with P-GSK-3 $\beta$  ( $r=-0.516$ ,  $P<0.01$ ) in elderly patients with T2DM and AD. **Conclusion** The IR is correlated with GSK-3 $\beta$  in elderly patients with T2DM and AD.

**Key words:** diabetes; Alzheimer' s disease; elderly; insulin resistance; glycogen synthesis kinase-3 $\beta$

阿尔茨海默病(AD)在临床中较为常见,多发于老年群体,是一种以进行性痴呆为主要表现的中枢神经系统退行性病变<sup>[1]</sup>。有研究报道,2型糖尿病(T2DM)与AD有关,糖尿病(DM)患者发生认知障碍的风险是非DM的1.5~2.5倍,并且随着年龄增长,风险显著增加,提示DM和AD可能是一组高共病性疾病,两者之间可能有着共同的发病机制<sup>[1-3]</sup>。胰岛素缺乏或胰岛素抵抗(IR)患者常存在学习和记忆障碍。研究发现AD患者痴呆严重程度随着IR的加重而加重,改善IR、保护神经元有利于改善AD患者的病情及预后<sup>[4]</sup>。姜腾等<sup>[5]</sup>研究发现,T2DM大鼠模型大脑中IR导致tau蛋白过度磷酸化,加重大脑AD样变的发生。糖原合酶激酶3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )是调节肝糖代谢的关键酶,在中枢神经系

统中含量丰富,活性GSK-3 $\beta$ 主要局限于退化的神经元细胞中<sup>[6]</sup>。因此,GSK-3 $\beta$ 的过度激活可能与神经元功能障碍有关,当神经元结构损伤时,可塑性的GSK-3 $\beta$ 失活,维持神经元存活、生存和活动的功能也将丧失<sup>[7]</sup>。当脑内胰岛素降低或IR时可使蛋白激酶B(PKB)活性降低,并使GSK3 $\beta$ 活性增强,引起神经元突触可塑性损伤,神经元纤维缠结,最终导致神经元退行性变性,从而增加AD风险<sup>[8]</sup>。本文就老年T2DM并AD患者IR与GSK-3 $\beta$ 的关系作一研究。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

选取2020年5月2日-2021年7月31日T2DM

收稿日期: 2021-12-19

作者简介: 贾真(1981-),女,硕士,主治医师, E-mail:1064934978@qq.com

并AD患者(A组)、单纯AD患者(B组)、单纯T2DM患者(C组)各40例,同时选取40例体检健康人群作对照(D组)。其中A组男23例,女17例,年龄(71.5±5.7)岁;B组男21例,女19例,年龄(71.9±6.3)岁;C组男22例,女18例,年龄(72.2±6.4)岁;D组男24例,女16例,年龄(71.6±6.1)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)符合T2DM诊断标准;(2)符合AD诊断标准。排除标准:(1)严重肝肾功能损伤;(2)合并其他慢性疾病;(3)患者家属不愿配合。本研究经我院伦理委员会批准,且研究对象及其家属均签字同意。

## 1.2 方法

抽取研究对象空腹周静脉血5 mL,将其置入真空抗凝管中,4 000 r/min离心10 min,取上清液将其保存于-20 °C,随后采用全自动生化分析仪(PUZZ-300型)进行检测。酶联免疫比浊法检测血脂水平,葡萄糖氧化酶法检测血糖水平,罗氏电化学发光法检测胰岛素相关水平。

## 1.3 观察指标

(1)GSK-3 $\beta$ 、磷酸化葡萄糖合成激酶(P-GSK-3 $\beta$ )水平,采用免疫组织化学法分析;(2)血糖水平,包括空腹血糖(FBG)和餐后2 h血糖(2hPBG);(3)血脂水平,包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)等;(4)胰岛素水平,包括空腹胰岛素(FINS)、餐后2 h胰岛素(2hINS)、IR指数(HOMA2-IR)。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析及 $q$ 检验;计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;IR与GSK-3 $\beta$ 关系采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GSK-3 $\beta$ 水平

A、B、C组的GSK-3 $\beta$ 水平显著高于D组,P-GSK-3 $\beta$ 水平低于D组,且A组表现更显著( $P<0.01$ ),见表1。

表1 4组GSK-3 $\beta$ 水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ ,  $n=40$ )

组别	GSK-3 $\beta$	P-GSK-3 $\beta$
A组	1.47±0.07 <sup>abc</sup>	0.39±0.01 <sup>abc</sup>
B组	1.03±0.04 <sup>ab</sup>	0.53±0.02 <sup>a</sup>
C组	1.11±0.07 <sup>a</sup>	0.54±0.04 <sup>a</sup>
D组	0.24±0.01	1.12±0.05

与D组比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与C组比较:<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与B组比较:<sup>c</sup> $P<0.01$

### 2.2 血糖水平

A、B、C组的FBG、2hPBG水平显著高于D组,B组FBG、2hPBG水平低于A、C组( $P<0.01$ ),见表2。

表2 4组血糖水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L,  $n=40$ )

组别	FBG	2hPBG
A组	14.28±3.16 <sup>ac</sup>	17.82±3.52 <sup>ac</sup>
B组	6.47±1.18 <sup>ab</sup>	9.23±2.27 <sup>ab</sup>
C组	14.73±3.24 <sup>a</sup>	18.06±3.39 <sup>a</sup>
D组	4.37±1.25	6.86±1.63

与D组比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与C组比较:<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与B组比较:<sup>c</sup> $P<0.01$

### 2.3 血脂水平

4组的LDL-C、TG、TC、HDL-C水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表3 4组血脂水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L,  $n=40$ )

组别	TC	TG	LDL-D	HDL-C
A组	5.28±1.04	2.38±1.04	3.37±0.72	1.42±0.74
B组	5.03±0.95	2.47±0.86	3.59±0.58	1.49±0.53
C组	5.17±1.25	2.59±1.14	3.41±0.93	1.41±0.76
D组	5.23±1.63	2.37±1.26	3.47±0.63	1.42±0.63

### 2.4 胰岛素水平

A、B、C组FINS和HOMA2-IR高于D组,且B组表现更显著( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),4组的2hINS水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4。

表4 4组胰岛素水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=40$ )

组别	FINS/( $\mu\text{IU/L}$ )	2hINS/( $\mu\text{IU/L}$ )	HOMA2-IR
A组	97.52±7.63 <sup>ac</sup>	446.82±49.52	3.42±0.43 <sup>ad</sup>
B组	89.57±7.15 <sup>ac</sup>	442.96±50.84	3.17±0.32 <sup>ab</sup>
C组	96.85±6.94 <sup>a</sup>	446.72±51.68	3.39±0.46 <sup>a</sup>
D组	62.47±5.37	435.63±52.17	2.41±0.57

与D组比较:<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与C组比较:<sup>b</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.01$ ;与B组比较:<sup>d</sup> $P<0.05$ ,<sup>e</sup> $P<0.01$

### 2.5 T2DM并AD患者IR与GSK-3 $\beta$ 的关系

T2DM并AD患者IR与GSK-3 $\beta$ 呈正相关( $r=0.437$ ,  $P<0.01$ ),与P-GSK-3 $\beta$ 呈负相关( $r=-0.516$ ,  $P<0.01$ )。

## 3 讨论

AD是临床中较为常见的疾病,多发于老年群体,对患者健康、生活造成严重的影响。当前临床对AD患者的发病机制尚未明确,有研究认为,该病与患者机体糖代谢障碍存在较为密切的关联,60%~70%糖尿病患者存在不同程度的认知功能障碍<sup>[8-9]</sup>。脑内胰岛素除调节新陈代谢、影响摄食、促进神经组织生长发育、

参与神经递质的释放调节外,还在学习和记忆等高级智能活动中发挥重要作用。宋晓环等<sup>[10]</sup>研究发现,散发性AD患者空腹血糖和空腹胰岛素水平均显著高于同龄非痴呆健康对照者,且这一现象不受性别影响,提示胰岛素对分子和细胞的作用失常可能是AD的病理基础。因此AD又被称为T2DM脑病,长期高胰岛素水平即高胰岛素血症可引起大脑中A $\beta$ 聚集,胰岛素和IGF-1可以直接影响A $\beta$ 的代谢和清除<sup>[11]</sup>。

陈方方等<sup>[12]</sup>研究认为,A $\beta$ 可通过大量激活GSK-3 $\beta$ 导致tau蛋白过度磷酸化,当A $\beta$ 聚集并形成具有不可溶性的神经毒性后,通过对蛋白激酶C活性进行抑制,破坏Wnt信号转导途径,导致GSK-3 $\beta$ 活性增强,蛋白异常磷酸化。GSK-3 $\beta$ 是一种复函丝氨酸的激酶,其活性受丝氨酸与酪氨酸的调节,当Ser9位点出现磷酸化后,GSK-3 $\beta$ 活性降低<sup>[13]</sup>。有研究指出,当AD患者出现磷酸化GSK-3 $\beta$ 水平增高时,会导致抑制tau蛋白的过度磷酸化,且NFTs与A $\beta$ 聚集情况可得到改善<sup>[14]</sup>。因此,患者机体内GSK-3 $\beta$ 与磷酸化GSK-3 $\beta$ 的比值可对AD患者病理发展造成密切的影响<sup>[15]</sup>。

本研究发现,T2DM并AD患者的GSK-3 $\beta$ 水平显著低于健康者及单纯T2DM和AD患者。熊静等<sup>[16]</sup>研究显示,IR时可使PKB活性降低,并使GSK3 $\beta$ 活性增强,tau磷酸化。本研究结果显示T2DM并AD患者IR与GSK-3 $\beta$ 呈正相关,与P-GSK-3 $\beta$ 呈负相关,说明随着老年T2DM并AD患者病情的不断发展,IR抵抗指数逐渐升高,GSK-3 $\beta$ 水平增加,在疾病发病中具有重要作用。因此,我们认为在对T2DM并AD患者的诊断中,通过分析GSK-3 $\beta$ 水平和HOMA2-IR指数的变化,对患者的症状及疾病程度的诊疗具有重要的指导意义<sup>[17]</sup>。

综上所述,GSK-3 $\beta$ 是T2DM并AD间的潜在联系,对疾病的诊断具有重要的指导作用,可进一步开发新型药物通过作用于胰岛素信号通路控制DM患者的血糖、改善认知功能、延缓AD进展。

#### 参考文献:

[1]李汉文,武衡.金帕龙对阿尔茨海默病大鼠记忆功能的改善作用及分子机制研究[J].中华神经医学杂志,2019,18(4):331-336.  
[2]何丽玲,龙清华,胡慧,等.基于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路探讨大补元煎促进APP/PS1双转基因阿尔茨海默病小鼠海马神经发

生的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(7):8-14.  
[3]吴红彦,马春林,崔淑梅,等.黑逍遥散对AD模型小鼠海马区A $\beta$ 1-42,GSK-3 $\beta$ ,NEP,IDE表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(5):36-42.  
[4]刘敏,谭丽阳,张军,等.2型糖尿病与阿尔茨海默病相关性机制的研究进展[J].中国老年医学杂志,2019,39(3):746-749.  
[5]姜腾,胡蜀红,杨雁,等.吡格列酮改善2型糖尿病大鼠脑内胰岛素抵抗及阿尔茨海默病样Tau蛋白磷酸化[J].华中科技大学学报(医学版),2013,42(2):137-142.  
[6]刘雪芹,梁芙茹,王宝军,等.胰岛素信号通路对糖尿病认知功能障碍与阿尔茨海默病影响的研究进展[J].现代医学与健康研究,2021,5(1):121-122.  
[7]王清,谢春明,张志珺,等.糖尿病与阿尔茨海默病研究关系进展[J].东南大学学报(医学版),2018,37(3):510-514.  
[8]廖敏,杨洛,王珍,等.抗糖尿病药物治疗阿尔茨海默病的研究进展[J].生物技术进展,2021,11(3):311-315.  
[9]伍艳君,邬开会,姜蓉,等.电针对阿尔茨海默病小鼠海马胰岛素信号通路相关蛋白表达的影响[J].中国针灸,2020,40(5):513-518.  
[10]宋晓环,姚晓媛,王忠超,等.姜黄素对淀粉样前体蛋白/早衰素1双转基因小鼠学习记忆能力及Wnt信号通路相关蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(21):5350-5353.  
[11]李妍,时悦,李巍,等.开心散调控PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ 信号通路促进AD模型小鼠脑内神经再生[J].中药药理与临床,2020,36(5):73-78.  
[12]陈方方,白杨,王萍,等.阿尔茨海默病小鼠Wnt信号通路相关蛋白表达水平及意义[J].中国现代医学杂志,2019,29(15):1-6.  
[13]杨文育,李燕,林坚炜,等.清心开窍方对APP/PS1双转基因小鼠海马区AKT/GSK3 $\alpha$ / $\beta$ APP/A $\beta$ 表达的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(6):1431-1434.  
[14]李燕,王天琪,林坚炜,等.清心开窍方对APP/PS1双转基因小鼠学习记忆及海马CA1区Akt、GSK3 $\alpha$ 、 $\beta$ APP、A $\beta$ 表达的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(5):1128-1132.  
[15]王静芝,杜艳军,陈丽,等.电针对高脂饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠下丘脑 $\beta$ 淀粉样蛋白、Tau蛋白磷酸化水平与糖原合成酶激酶-3的影响[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(5):760-764.  
[16]熊静,韩剑虹,殷梅,等.阿尔茨海默病和2型糖尿病相关联的病理和机制研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2018,26(7):550-553.  
[17]郭帅,孙聪,王昌图,等.糖原合成酶激酶3 $\beta$ 活性增加参与 $\beta$ 淀粉样蛋白31~35诱导的HT22海马神经细胞Bmal1表达降低[J].中华神经科杂志,2020,53(2):96-102.