

胰岛素信号、脑胰岛素抵抗与阿尔茨海默病相关性的研究进展

杨铭雪, 王浩臣, 谢运琦, 陈玉婷, 唐焕文, 孙倩

广东医科大学公共卫生学院东莞市环境医学重点实验室, 广东东莞 523808

摘要: 阿尔茨海默病(AD)作为一种渐进性神经退行性疾病,其发病机制复杂且尚无有效治愈手段,已成为全球公共卫生的重大挑战。研究揭示,胰岛素抵抗可能是AD的重要病理机制之一。本文聚焦脑胰岛素抵抗在代谢障碍与AD病理之间的枢纽地位,系统阐述胰岛素及胰岛素信号对大脑中神经元能量利用、突触可塑性以及神经胶质细胞群体的多维度调控作用,详细梳理胰岛素抵抗与AD核心病理特征,如 β -淀粉样蛋白、Tau蛋白病理之间的病理关联。同时,全面总结脑胰岛素抵抗评估方法和模型构建的最新进展,旨在为基于胰岛素信号的AD的早期诊断与干预策略提供理论支持与研究发向。

关键词: 阿尔茨海默病; 胰岛素; 胰岛素信号; 脑胰岛素抵抗

DOI: 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.03.012

Progress on the correlation between insulin signaling, brain insulin resistance Alzheimer's disease

YANG Mingxue, WANG Haochen, XIE Yunqi, CHEN Yuting, TANG Huanwen, SUN Qian

Dongguan Key Laboratory of Environmental Medicine, School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD), as a progressive neurodegenerative disease with complex pathogenesis and no effective cure, has become a major challenge for global public health. Recent studies have revealed that insulin resistance (IR) may be one of the important pathological mechanisms of AD. This article focuses on the pivotal position of brain insulin resistance (BIR) between metabolic disorders and AD pathology, systematically elucidate the multidimensional regulatory effects of insulin and insulin signaling on neuronal energy utilization, synaptic plasticity, and neuroglial cell populations in the brain, and investigate in detail the pathological associations between BIR and the core pathological features of AD, such as β -amyloid, and Tau protein pathology. Meanwhile, this review summarizes the latest progress of BIR assessment methods and model construction, aiming to provide theoretical support and research direction for the early diagnosis and intervention strategy of AD based on insulin signaling.

Key words: Alzheimer's disease; insulin; insulin signaling; brain insulin resistance

阿尔茨海默病(AD)是一种起病缓慢且逐步恶化,以大脑功能减退为主要特征的神经退行性变,其最常见的症状是记忆力逐渐丧失,因而又被形象地称为“脑海中的橡皮擦”。全球AD、前驱AD和临床前AD患者人数估计分别为3 200万、6 900万和3.15亿,占50岁及以上所有人口的22%^[1],由此产生的医疗成本将成为各个国家公共健康领域的巨大

负担,甚至有可能破坏全球社会的稳定和经济的发 展,并给医疗卫生机构和社会服务设施带来严峻挑战。

胰岛素是由胰腺内的胰岛 β 细胞受内源性或外源性刺激而分泌的一种蛋白激素,是机体内唯一降低血糖的激素。而遗传因素、环境因素、拮抗胰岛素激素增多和其他疾病可能会减弱胰岛素的生理

收稿日期: 2024-08-14

基金项目: 国家自然科学基金(82003501),广东医科大学博士学位人员科研启动项目(GDMUB2022039),广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515140169),广东医科大学学科建设项目(4SG23003G)

作者简介: 杨铭雪,在读硕士研究生,E-mail: mxyang97@163.com

通信作者: 孙倩,博士,助理研究员,E-mail: gwsunqian@gdmu.edu.cn

唐焕文,博士,教授,E-mail: thw@gdmu.edu.cn

作用而出现胰岛素抵抗(IR)。近些年来,越来越多的研究发现大脑中的胰岛素和胰岛素信号传导在认知和记忆中起着重要作用^[2]。中枢神经通路的胰岛素敏感性降低,即脑胰岛素抵抗(BIR),可能构成代谢和认知功能障碍的联合病理特征^[3]。越来越多的流行病学证据表明,IR与AD和帕金森病(PD)等神经退行性疾病的发生、发展存在关联^[4-5]。患有IR、2型糖尿病(T2D)或肥胖的个体出现认知功能障碍和痴呆的风险显著增加^[6-7]。

本文系统回顾了胰岛素相关信号传导,强调了它在神经元和神经胶质细胞中的作用并探讨了BIR相关的评估方法,进一步阐述了IR与AD病理关键分子 β -淀粉样蛋白(A β)和微管相关蛋白(Tau)的联系以及目前特异性BIR动物模型的研究进展,旨在增加人们对大脑中胰岛素和胰岛素信号的功能和重要性的理解,为完善AD的预防和研发新的潜在治疗方法开拓思路。

1 胰岛素和胰岛素信号传导

胰岛素作为机体唯一的降糖激素,最为人知的作用是调节血糖水平,促进合成代谢,抑制分解代谢。当血糖升高时,胰岛素释放并促使葡萄糖转运蛋白(GLUT)易位到细胞膜。GLUT的分布情况和生物学功能具有特异性。脑葡萄糖转运是通过不同的GLUT在脑毛细血管内皮(GLUT1)、神经元(GLUT3、GLUT4)和星形胶质细胞(GLUT1、GLUT2、GLUT3)等的质膜上协调活动实现的^[8]。

胰岛素通过与靶细胞上的胰岛素受体(INSR)结合行使其生物学功能。当胰岛素与受体 α 亚基结合后,使得膜内结构域的酪氨酸残基发生自磷酸化,进一步活化在细胞内与酪氨酸蛋白激酶偶联的胰岛素受体底物(IRS),IRS与含有SH2结构域的信号分子作用,如磷酸肌醇3激酶(PI3K)、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)等,引发一系列蛋白酶的级联反应,最终引起生物学效应,胰岛素在大脑中的许多作用主要是通过这两个细胞信号转导分子介导的。另外,Nagao等^[9]最近发现了未被识别的不依赖酪氨酸激酶的第2条INSR信号通路,这些通路参与细胞周期进程、细胞凋亡和细胞衰老有关。INSR还可以易位到细胞核与RNA聚合酶II结合以直接调节基因表达^[10],参与细胞凋亡敏感性基因、某些印迹基因和miRNA簇的转录调控。除INSR之外,Ansarullah等^[11]确定了全新的胰岛素抑制受体(Inceptor),它通过促进INSR内化平衡胰岛素信号传导,Inceptor与

大脑中的INSR共定位,是脑胰岛素敏感性的调节剂^[12]。这些发现或许也为胰岛素在相关疾病中的作用研究提供新线索。

2 胰岛素和大脑

中枢神经系统(CNS)中胰岛素大部分依赖于循环系统的胰岛素通过受体蛋白介导的饱和转运机制穿过血脑屏障(BBB)。尽管大脑胰岛素的从头合成一直是一个备受争议的焦点,但INSR在大脑几乎所有类型细胞上表达,尤其主导认知功能的区域,如海马体、皮层、小脑等的密度最高^[13]。这些受体广泛而特殊的分布特征表明胰岛素信号在大脑中的作用具有多样性。

2.1 胰岛素与神经元

神经系统功能复杂,运动活跃,需要持续的能量供给。神经元主要通过表达胰岛素非依赖性的GLUT3进行葡萄糖摄取^[14]。然而研究发现,外源性增强胰岛素信号转导可增加海马神经元中葡萄糖代谢和GLUT3的表达^[15],这表明神经元会因胰岛素刺激而促进葡萄糖的摄取、转运和利用。另外,胰岛素依赖性的GLUT4通常和GLUT3在具有高能量需求的区域共表达,显示出神经元特异性定位^[16]。大脑从循环中摄取葡萄糖是由激活的神经元的能量需求驱动,而GLUT4在脑组织区域特异性分布表明胰岛素敏感性葡萄糖摄取可能只发生在大脑的特定部位,它能在高能量需求条件下快速向神经元提供葡萄糖,并且GLUT4的这种作用可能是神经元特有的。当动物完成一系列学习记忆任务后,海马GLUT4易位特异性上调,神经元葡萄糖通量增加^[17]。在T2D动物模型中,海马质膜上的GLUT4比例不及对照动物的一半,GLUT4易位受损,伴有海马代谢减退和认知障碍^[18]。胰岛素调节的GLUT4是BIR和神经元活动的关键参与者,这也解释了为什么在AD等神经变性疾病中BIR通常以神经元葡萄糖摄取率降低为主要特征。神经元IR会降低葡萄糖代谢的关键酶——己糖激酶2,从而过度激活糖原合成酶GSK-3 β 和细胞周期蛋白激酶CDK5,并重新激活细胞周期机制,导致神经元衰老和死亡,表现出神经突触功能紊乱等损伤特征^[19]。细胞周期再进入是导致AD神经元丢失的早期关键事件^[20]。

胰岛素信号调节突触发育,维持突触数量和结构可塑性,促进突触传递,在大脑回路的正常运行中起到关键作用。它刺激突触前标志物SNAP25生

成,增加树突棘的密度以及微小突触后电位频率^[21]。当轴突损伤时,树突回缩,大量突触丢失,外源给予胰岛素可救兴奋性突触后密度蛋白 PSD95 的表达,促进树突和突触再生,并恢复电路功能^[22]。而另一种突触后蛋白—神经颗粒蛋白,在高脂饮食喂养小鼠的海马体中下调,并特定增加于 AD 患者的脑脊液,与突触丢失和预测认知能力下降密切相关^[23]。除此之外,胰岛素增加突触后 N-甲基-D-天冬氨酸受体的细胞膜呈递和活性^[24],调节突触长期增强和长期抑制(LTP/LTD),并通过 GSK-3 β 维持其平衡状态^[25]。突触的强弱影响学习、记忆等认知水平,而胰岛素是其中的重要介质。

神经元突触之间传递信息依赖神经递质,认知过程依赖兴奋性的谷氨酸能系统,而抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)是其中的重要调节剂,适当的兴奋(E)和抑制(I)之间的平衡是认知功能的基础。胰岛素可调节突触 GABA 和谷氨酸的转运^[26],海马体特定的 GABA 能神经元和谷氨酸能神经元上的 INSR 能够维持 E/I 平衡并参与海马回路的正常运行^[27]。当突触间隙谷氨酸水平失调导致兴奋性毒性时,胰岛素可以通过恢复谷氨酸转运蛋白的表达、减少脑脊液谷氨酸以及募集 GABA 受体到突触后膜并打开 GABA 受体通道^[28]来降低神经元兴奋性,发挥大脑保护作用。

另外,胰岛素对成人海马神经发生(AHN)也有所影响,AHN 是指海马体齿状回亚颗粒区中的神经干细胞产生新生神经元的现象。在 AD 中,这不仅表现为正常 AHN 降低,还表现为异常 AHN 增加,并且两者并不互斥^[29]。研究发现,当成年大鼠脑室暴露链脲佐菌素,胰岛素信号传导发生障碍,AHN 受损^[30]。而利用光遗传学刺激成年大鼠内嗅皮层区域的胰岛素 mRNA 和 PI3K/AKT 表达增加后,AHN 相关标志物水平升高,突触生长^[31],这说明胰岛素参与调节 AHN,与认知功能之间存在潜在相关性。然而目前尚缺乏胰岛素水平异常通过影响 AHN 促进 AD 发生发展的直接证据,需要更多的研究补充这一领域的空白。

2.2 胰岛素和胶质细胞

胰岛素对星形胶质细胞的作用已被广泛研究,星形胶质细胞是 CNS 稳态的主要支持细胞。当神经元被激活,星形胶质细胞糖酵解程度迅速增加,随后将代谢形成的乳酸输送到活跃神经元,作为神经元的能量来源之一,这个过程被称为星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭。Henri 等^[32]发现,尽管人类星

形胶质细胞中非胰岛素依赖性的葡萄糖转运蛋白如 GLUT1 和 GLUT3 表达量更高,但星形胶质细胞仍胰岛素剂量依赖性的促进脑糖原合成为神经元供应葡萄糖,这与外周依赖 GLUT4 介导糖原合成的策略似乎不同。另外,星形胶质细胞表达活性 INSR,维持其自身和周围神经元的正常细胞形态和细胞内线粒体功能,调节中脑多巴胺能神经元的活性和多巴胺信号转导^[33]以及全身葡萄糖代谢^[34],调控线粒体自噬和大脑中 A β 的摄取^[35]。而当胰岛素信号紊乱导致 A β 清除受损时,毒性 A β 或 Tau 寡聚体增多,星形胶质细胞糖酵解减弱,乳酸产出减少,进一步推动 AD 症状的进展^[36]。除此之外,胰岛素可调控星形胶质细胞中胆固醇合成和代谢,在胰岛素缺乏的糖尿病小鼠中,脑胆固醇和突触体胆固醇含量降低^[37],这证明了 IR 和胆固醇载体 APOE 与大脑功能改变之间的相互作用。

小胶质细胞是 CNS 的常驻巨噬细胞,胰岛素以复杂的方式调节其炎症反应。在 AD 大脑中,反应性小胶质细胞聚集在淀粉样蛋白斑块周围^[38]。在体外小胶质细胞系的研究表明,胰岛素维持其生长稳态,驱动 M2 型细胞极化,增加吞噬活性^[39],而这将控制 A β 的聚集和累积。然而 Spielman 等^[40]发现培养物中不同浓度胰岛素对小胶质细胞炎性细胞因子的分泌和抑制作用不尽相同。体内研究中,脑室内注射胰岛素会诱导 Wistar 大鼠海马体中小胶质细胞活化(Iba-1/CD68⁺)^[41],但这又可以减少肥胖小鼠海马区炎症标志物^[42]。胰岛素可以通过调节其细胞的功能选择以响应炎性刺激,反过来又可以影响神经元的存活。并且当葡萄糖利用发生障碍时,活化的小胶质细胞的高能量需求会限制神经元的能量利用^[43]。有趣的是,Wiedemann 等^[44]认为小胶质细胞分泌的 IL-1 β 介导头相胰岛素释放,而且在肥胖症小鼠中发现了 IL-1 β 信号失调所致的头相胰岛素释放受损。另外,Douglass 等^[45]在对高脂饮食喂养的小鼠研究中发现,小胶质细胞以与体重非依赖的方式调节葡萄糖稳态,以限制与肥胖相关的葡萄糖耐量恶化。

胰岛素对少突胶质细胞的作用研究有限。胰岛素和胰岛素样生长因子是少突胶质细胞的存活因子,也是发生应激时的保护因子。体外使用高浓度胰岛素可以刺激大鼠脑细胞单层培养物中的少突胶质细胞数量的增加^[46]。mTOR 和 p70S6K 作为 PI3K/AKT 信号通路的下游介质,促进啮齿动物少突胶质细胞前体细胞中髓鞘碱性蛋白的表达,调节

少突胶质细胞发育、分化和髓鞘形成^[47]。最近的一项研究首次证实少突胶质细胞也是A β 的重要来源,同时表明少突胶质细胞功能障碍和髓鞘的结构完整性损伤是A β 沉积的有效驱动因素^[48]。

综上所述,胰岛素在大脑不同类型细胞中的作用是多方面的。它是维持正常神经功能和应对神经退行性疾病的重要调节因子,而AD作为一个多病理生理特征的复杂疾病,其发生、发展和临床表现的直接基础是进行性神经元/突触丢失,这些研究发现为揭示胰岛素在神经科学领域的潜在应用价值和探索相关治疗策略提供了新的见解。

3 胰岛素抵抗与AD病理学

IR作为一种代谢紊乱,不仅与T2D密切相关,也被认为是AD几种关键病理特征的潜在驱动因素。IR与AD病理联系的相关内容已有较详尽的介绍^[49],因此,本节将重点关注IR与A β 和Tau蛋白病理相关的最新研究对其进行部分补充。

3.1 胰岛素抵抗和 β -淀粉样蛋白

Willette等^[50]首次进行了IR是否与有AD风险的中晚年受试者脑中淀粉样蛋白水平相关的研究,他们发现IR与额叶和颞叶区域的A β 沉积呈现正相关性。而BACE1作为A β 生成过程中的限速酶,伴或不伴认知障碍的T2D患者的血浆BACE1的表达水平及其酶活性均异常升高,这不仅使A β 产生增加,BACE1还会过度切割细胞膜上的INSR,将其释放到血液中,进而影响胰岛素信号传递^[51]。另有研究发现,在外周,A β 在葡萄糖刺激时与胰岛素一起从胰腺 β 细胞分泌,并且在胰岛素作用下,A β 从胰岛素靶器官的细胞(如脂肪细胞、肌细胞和肝细胞)分泌,研究人员将葡萄糖依赖性的A β 分泌和胰岛素介导的A β 分泌分别命名为“原代分泌”和“二次分泌”^[52],糖尿病患者的高血糖和高胰岛素血症时期会导致外周A β 的产生时间延长,由此引起的高水平血浆A β 可能会影响大脑A β 和外周A β 之间的平衡,从而抑制A β 从大脑流出;同时,高胰岛素血症期间也可能促进胰岛素从循环流入大脑,由此产生的大脑中高水平的胰岛素可能与A β 竞争胰岛素降解酶,从而导致A β 清除不足。除此之外,胰岛素信号传导差异地调节A β 和胰岛素在BBB运输,在T2D和AD患者的大脑中观察到的INSR信号传导缺陷,增加A β 的积累,同时减少胰岛素进入大脑^[53]。

3.2 胰岛素抵抗和Tau蛋白病理

胰岛素信号参与Tau蛋白的磷酸化过程。Stefanoska等^[54]提出“位点相互依赖”的概念,即Tau蛋白一个位点的初始磷酸化调节另一个位点的磷酸化状态,并将苏氨酸-50(T50)、苏氨酸-69(T69)、苏氨酸-181(T181)、苏氨酸-205(T205)称为可以调控其他位点磷酸化的“主位点”,而p38a、GSK-3 β 等激酶介导这一调节过程,其中p38a与多个磷酸化位点直接相互作用,GSK-3 β 与磷酸化位点并不直接结合,属于间接工作方式激酶。研究揭示了Tau特异性位点和过度磷酸化之间的关系,为IR和AD的病理联系提供了新的可能性,最重要的是,利用消融单个主位点或联合靶向消融主位点和激酶以阻断Tau磷酸化可能适用于AD的靶向治疗。

另外,研究人员发现Tau可以调节大脑胰岛素信号传导。在敲除Tau后,小鼠下丘脑表现出胰岛素相关的厌食作用受损,海马区表现出胰岛素诱导的IRS-1磷酸化和PTEN活性的改变,损害了海马对胰岛素的反应^[55],导致短期记忆缺陷和突触可塑性缺陷^[56],这与AD患者的认知障碍和代谢紊乱密切相关。研究还发现了一个出乎意料的现象,在死后T2D患者的胰腺组织中,胰岛中的Tau蛋白与胰岛素共定位,含量显著增加,并且在db/db小鼠模型中观察到了与T2D尸检患者一致的病理结果^[57],然后研究人员利用不同动物模型敲除Tau后,胰岛素分泌增加,葡萄糖水平降低,这表明Tau抑制胰腺内胰岛素的释放,并且在临床研究中,健康对照者的血清Tau与血糖水平呈正相关,而在AD中,这种相关性消失。这表明Tau是T2D和AD的共同靶点及潜在联系,而Tau和胰岛素之间的这种相互作用可能导致恶性循环,亟待进一步探索其具体的分子机制。

4 脑胰岛素抵抗

4.1 AD相关糖尿病

AD相关糖尿病是一种涉及BIR和胰岛素信号传导紊乱的疾病。BIR,即大脑中的胰岛素减少或脑组织各类型细胞对胰岛素敏感性降低。在细胞水平上,这种功能障碍可能表现为神经元和突触可塑性受损或神经递质释放失衡,或与胰岛素代谢更直接相关的过程受损,例如表达GLUT4的神经元中葡萄糖摄取减少^[17]。在功能上,BIR可能表现为新陈代谢的中枢调节受损、认知和情绪功能障碍以及脑特异性神经病理学和神经退化。

BIR目前被认为是认知功能障碍的独立危险因

素^[58]。CNS 和 IR 之间的相互作用可能与 AD 和糖尿病认知障碍的发展有关。与年龄匹配的健康对照组相比,老年糖尿病患者更可能出现显著认知障碍的症状,认知受损的风险高出 1.5~2.0 倍^[59]。与之研究一致的多项荟萃分析和临床研究报告称,糖尿病使认知障碍的风险增加 1.25~1.91 倍,而因轻度认知障碍患痴呆的可能性也高出 1.53 倍^[7],发生血管性痴呆的风险增加了 1.0~1.5 倍,发生 AD 风险增加了 0.5~1.0 倍^[60],并且糖尿病前期受试者患痴呆的风险也更高^[61]。目前已将糖尿病列为引起 AD 的具有 A 级强证据的风险因素之一。此外,IR 患者的脑成像研究表明,白质的组织完整性改变,轴突广泛损伤,这可能导致认知障碍^[62]。对患有糖尿病前期或 T2D 的认知正常成年人进行的一项研究中发现,大脑部分区域的葡萄糖代谢率降低,并表现出回忆困难^[63]。这样的联系为利用抗糖尿病药物降低 AD 风险和治疗相关疾病开辟了途径。研究发现,使用外源性鼻内胰岛素给药直接作用于大脑区域而缓解 BIR 后,可减少食物摄入和体重发育,激活 PI3K/AKT 信号通路,持续改善认知功能^[64]。另外,一种广泛用于治疗 T2D 的口服药物—二甲双胍,被认为是针对 AD 等认知障碍疾病的最有前途的药物之一,它可以有效减少 AD 小鼠模型中海马区和皮层的反应性星形胶质细胞和小胶质细胞以及垂死的神经元^[65],降低积累的脑 A β 斑块水平和 Tau 蛋白的磷酸化程度,并逆转 AD 的分子和行为表型,改善认知能力^[66]。在临床试验中,二甲双胍延缓患有糖尿

病的非痴呆老年患者的脑萎缩和整体认知评分的下降速度^[67-68]。目前的研究支持抗糖尿病药物治疗 AD 的潜力,但是对于胰岛素或抗糖尿病药物通过何种机制发挥作用尚不能确定,仍有待阐明。

4.2 脑胰岛素抵抗的评估

目前,实验研究和临床上主要通过高胰岛素-正常血糖 (HI-EG) 钳夹和注射放射性示踪剂 18F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)等,与电子发射断层扫描/单光子发射断层扫描 (PET/SPECT)、磁共振成像 (MRI)、脑电图 (EEG) 和脑磁图 (MEG) 等技术配对,以检查胰岛素对大脑的影响以及大脑和外周胰岛素敏感性的关系^[69],详见表 1。HI-EG 钳夹期间,采集脑脊液样本,测量其中的胰岛素浓度和其他相关生物标志物(如葡萄糖、IRS)水平可以帮助评估大脑对胰岛素的反应;结合神经影像学分析,观察大脑在胰岛素刺激下的反应和大脑特定区域的血流变化,从而间接反映胰岛素敏感性;结合神经电生理学测量,可观察胰岛素对神经元活动的影响。另外,PET 配合采用葡萄糖的类似物 ¹⁸F-FDG 处理,可评估不同脑区葡萄糖代谢变化,进而反映其功能活动状态,有助于 AD 早期诊断并与其他类型的痴呆区分开来^[70],该技术被认为比 MRI 脑体积测定结果更能预测 AD 的进展。而最近开发的用于 A β 和 Tau 成像的放射性示踪剂^[71],也逐渐与评估胰岛素敏感性的方法联合使用,用于检测神经退行性疾病的主要病理特征并确定疾病进展的严重程度。

除此之外,还可以利用胰岛素信号通路关键分

表 1 部分脑胰岛素抵抗评估方法的原理以及优缺点比较

方法	原理	优点	缺点
HI-EG 钳夹	通过持续静脉注射胰岛素和葡萄糖以维持正常血糖水平,从而评估胰岛素敏感性。	准确评估全身和脑胰岛素敏感性;可同时测量胰岛素和葡萄糖水平。	实施复杂且侵入性较强;需要大量时间和技术支持。
¹⁸ F-FDG 与 PET/SPECT	通过注射葡萄糖类似物 ¹⁸ F-FDG,经 PET/SPECT 成像技术测量不同脑区的葡萄糖代谢变化。	可评估脑内葡萄糖代谢的状态,有助于早期诊断阿尔茨海默症。	需要放射性示踪剂,患者接受的辐射量较高;成本较高。
HI-EG 与 PET/SPECT	结合 HI-EG 钳夹,利用 PET/SPECT 成像测量胰岛素刺激下的脑代谢反应。	能够直接观察胰岛素对脑代谢的影响,准确评估胰岛素敏感性。	需要复杂的设备和技术,操作费用高,患者接受的辐射量较高。
HI-EG 与 MRI	结合 HI-EG 钳夹,使用 MRI 成像技术观察胰岛素刺激下的脑血流变化。	无辐射风险;适合评估脑特定区域的血流反应。	费用较高;不能直接测量葡萄糖代谢,需要间接推测。
HI-EG 与 EEG/MEG	结合 HI-EG 钳夹,使用 EEG/MEG 技术评估胰岛素对神经元活动的影响。	可实时测量神经活动,时间分辨率高;无辐射风险。	空间分辨率较低,无法提供特定脑区的详细信息;EEG/MEG 信号易受外界干扰。

子水平的变化以评估 CNS 胰岛素敏感性改变。Cusi 等^[72]和 Carvalheira 等^[73]分别通过糖尿病人群和糖尿病动物模型研究 BIR,二者都表现出 IRS 的磷酸化和激活的 PI3K 通路在 IR 状态下减少。除了经典胰岛素信号通路分子,该通路还调节许多细胞内蛋白质的磷酸化(如 mTOR、IKK 等),控制多种转录因子和元件(如 CREB、JUN 等),这些相关分子的变化也被认为间接反映了脑胰岛素敏感性的改变和 AD^[74]。值得注意的是,如前所述,尽管胰岛素在脑中可能以从头合成的形式存在,但脑中大部分的胰岛素仍来自于外周循环系统的跨 BBB 转运,胰岛素转运缺陷或许是 BIR 的另一种表现^[75]。

然而,目前的方法多为间接评估,缺乏直接测量脑胰岛素敏感性的手段,国际上也没有建立评估 BIR 的金标准,因此,亟待整合神经科学、内分泌学、影像学和生物信息学等多学科的知识和技术,有效评估脑胰岛素敏感性的变化,以应用于 AD 的早期诊断及新药物、新疗法的开发。

4.3 脑胰岛素抵抗模型的进展

为了表征胰岛素信号传导在大脑中的作用,并且进一步证明 BIR 的影响,Bruning 等^[76]创造了具有 INSR 基因神经元特异性失活的小鼠(NIRKO 小鼠),这是一种用于研究 CNS 独立的特异性胰岛素信号中断对大脑生物化学和功能的影响的独特的模型,他们发现 NIRKO 小鼠出现饮食敏感性肥胖、轻度 IR、血浆胰岛素水平升高和高甘油三酯血症,但并未发现 INSR 失活对大脑发育或神经元存活的不利影响。在另一项关于 NIRKO 小鼠的研究中发现,在完整的动物中,胰岛素刺激的 INSR 和 IRS 蛋白的酪氨酸磷酸化被消除,几乎完全无法刺激 PI3K 活性,导致 AKT 和 GSK-3 β 的磷酸化减少, Tau (T231)磷酸化增加 3.5 倍,通过 NIRKO 小鼠的 PET 成像发现基础脑葡萄糖代谢并没有受到神经元 INSR 缺乏的影响,但在 HI-EG 钳夹期间 NIRKO 小鼠大脑中的葡萄糖摄取减少^[77]。另外,研究者从 NIRKO 小鼠分离神经元进行体外培养,发现胰岛素几乎完全无法抑制低钾诱导的细胞凋亡,而来自 NIRKO 小鼠的大脑结构上并没有表现出改变,体内细胞凋亡也没有增加,NIRKO 小鼠在短期和长期的空间学习和记忆方面正常运行,且与年龄无关。作者认为,胰岛素可以通过 INSR 介导其抗凋亡作用和认知功能,但是 INSR 在体内的作用并不是孤立的。

而近些年来,对 NIRKO 小鼠以及星形胶质细胞 INSR 敲除小鼠的研究发现,它们都出现线粒体功能障碍和多巴胺的周转的改变,诱发了与年龄相关的焦虑和抑郁样行为^[33,78]。Garcia-caeres 等^[34]提出了一种新的模型,靶向红外消融下丘脑星形胶质细胞中的 INSR,INSR 的缺失减少了其胰岛素信号激活,降低了下丘脑前阿黑皮素原神经元上的神经胶质覆盖率,改变了神经元突触数量和类型,损害了下丘脑对葡萄糖可用性变化的生理反应,这种 CNS 葡萄糖感应和葡萄糖代谢稳态调节反应的损伤情况在 NIRKO 小鼠中观察到相似的表征^[79]。除此之外,靶向红外消融 5xFAD 模型小鼠的星形胶质细胞中的 INSR,使得小鼠大脑中 Tau (T231)磷酸化和 A β 斑块均增加,并且在筑巢、Y 迷宫和恐惧反应等行为学方面表现出比对照 5xFAD 小鼠更大的改变^[35]。而特异性敲除海马(Hippo-DKO)或中央杏仁核(CeA-DKO)中的 INSR 后,两种小鼠表现出焦虑样行为、认知障碍和代谢异常^[80],Hippo-DKO 小鼠的情景和空间记忆受损^[27,80]。

目前,大多数动物模型是针对 INSR 的研究,而特异性敲除脑 IRS 和 GLUT 等导致胰岛素信号紊乱的研究甚少,需要进一步扩展其更多的作用机制。

5 小结

现有证据表明胰岛素、IR 和 AD 之间存在共同的且相互影响的病理生理机制,将 IR 视为 AD 发生的重要致病因素是毋庸置疑的。虽然一些临床前和临床研究发现抗糖尿病药物可能会减少 AD 标志物的产生,在一定程度上增强认知,但在临床检测中,T2D 患者不会评估认知功能,AD 患者也不会评估脑胰岛素抵抗情况。面对 AD 的发展态势,急需建立健全的检测手段,实现由实验研究向临床转化的新的诊断框架,更新研究中有前景但尚未标准化和量化的生物标志物,验证其在临床中的诊断和预测效能;同时,基于 BIR 的概念,继续拓展相关检测技术、动物模型的开发,为寻找新的治疗策略提供理论基础和研究方向。

参考文献:

- [1] GUSTAVSSON A, NORTON N, FAST T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum[J]. *Alzheimers Dement*, 2023,19(2): 658-670.
- [2] FERNANDEZ A M, TORRES-ALEMAN I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain[J].

- Nat Rev Neurosci, 2012,13(4): 225-239.
- [3] KULLMANN S, HENI M, HALLSCHMID M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans[J]. *Physiol Rev*, 2016,96(4): 1169-1209.
- [4] BASSIL F, DELAMARRE A, CANRON M H, et al. Impaired brain insulin signalling in Parkinson's disease [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022,48(1): e12760.
- [5] AN Y, VARMA V R, VARMA S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018,14(3): 318-329.
- [6] ARVANITAKIS Z, WANG H Y, CAPUANO A W, et al. Brain insulin signaling, alzheimer disease pathology, and cognitive function[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 513-525.
- [7] XUE M, XU W, OU Y N, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2019,55: 100944.
- [8] KOEPESELL H. Glucose transporters in brain in health and disease[J]. *Pflugers Arch*, 2020,472(9): 1299-1343.
- [9] NAGAO H, JAYAVELU A K, CAI W, et al. Unique ligand and kinase-independent roles of the insulin receptor in regulation of cell cycle, senescence and apoptosis[J]. *Nat Commun*, 2023,14(1): 57.
- [10] HANCOCK M L, MEYER R C, MISTRY M, et al. Insulin receptor associates with promoters genome-wide and regulates gene expression[J]. *Cell*, 2019,177(3): 722-736.
- [11] ANSARULLAH, JAIN C, FAR F F, et al. Inceptor counteracts insulin signalling in beta-cells to control glycaemia[J]. *Nature*, 2021,590(7845): 326-331.
- [12] POST L A, KULAS J A, MILSTEIN J L, et al. Inceptor as a regulator of brain insulin sensitivity[J]. *Sci Rep*, 2023,13(1): 11582.
- [13] MARKS J L, PORTE D J, STAHL W L, et al. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization[J]. *Endocrinology*, 1990,127(6): 3234-3236.
- [14] BELL G I, KAYANO T, BUSE J B, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters[J]. *Diabetes Care*, 1990,13(3): 198-208.
- [15] FRAZIER H N, GHOWERI A O, ANDERSON K L, et al. Elevating insulin signaling using a constitutively active insulin receptor increases glucose metabolism and expression of GLUT3 in hippocampal neurons[J]. *Front Neurosci*, 2020,14: 668.
- [16] APELT J, MEHLHORN G, SCHLIEBS R. Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with GLUT3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neuron-specific localization in rat brain[J]. *J Neurosci Res*, 1999,57(5): 693-705.
- [17] PEARSON-LEARY J, JAHAGIRDAR V, SAGE J, et al. Insulin modulates hippocampally-mediated spatial working memory via glucose transporter-4[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 338: 32-39.
- [18] MCNAY E C, PEARSON-LEARY J. GluT4: a central player in hippocampal memory and brain insulin resistance[J]. *Exp Neurol*, 2020,323: 113076.
- [19] CHOW H M, SHI M, CHENG A, et al. Age-related hyperinsulinemia leads to insulin resistance in neurons and cell-cycle-induced senescence[J]. *Nat Neurosci*, 2019,22(11): 1806-1819.
- [20] FRICKER M, TOLKOVSKY A M, BORUTAITE V, et al. Neuronal cell death[J]. *Physiol Rev*, 2018,98(2): 813-880.
- [21] LEE C C, HUANG C C, HSU K S. Insulin promotes dendritic spine and synapse formation by the PI3K/Akt/mTOR and Rac1 signaling pathways[J]. *Neuropharmacology*, 2011,61(4): 867-879.
- [22] AGOSTINONE J, ALARCON-MARTINEZ L, GAMLIN C, et al. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury[J]. *Brain*, 2018,141(7): 1963-1980.
- [23] YOONG S Q, LU J, XING H, et al. The prognostic utility of CSF neurogranin in predicting future cognitive decline in the Alzheimer's disease continuum: a systematic review and meta-analysis with narrative synthesis[J]. *Ageing Res Rev*, 2021,72: 101491.
- [24] SKEBERDIS V A, LAN J, ZHENG X, et al. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001,98(6): 3561-3566.
- [25] PEINEAU S, TAGHIBIGLOU C, BRADLEY C, et al. LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta [J]. *Neuron*, 2007,53(5): 703-717.
- [26] DUARTE A I, SANTOS M S, SEICA R, et al. Oxidative stress affects synaptosomal gamma-aminobutyric acid and glutamate transport in diabetic rats: the role of insulin[J]. *Diabetes*, 2004,53(8): 2110-2116.
- [27] XUE C Y, GAO T, MAO E, et al. Hippocampus insulin receptors regulate episodic and spatial memory through excitatory/inhibitory balance[J]. *ASN Neuro*, 2023,15: 502889727.
- [28] YU L Y, PEI Y. Insulin neuroprotection and the mechanisms [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015,128(7): 976-981.
- [29] ZHANG X, WEI X, MEI Y, et al. Modulating adult neurogenesis affects synaptic plasticity and cognitive functions in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Stem Cell Reports*, 2021,16(12): 3005-3019.
- [30] MISHRA S K, SINGH S, SHUKLA S, et al. Intracerebroventricular streptozotocin impairs adult neurogenesis and cognitive functions via regulating neuroinflammation and insulin

- signaling in adult rats[J]. *Neurochem Int*, 2018,113: 56-68.
- [31] CHAVOSHINEZHAD S, ZIBAI M I, SEYED N M, et al. Optogenetic stimulation of entorhinal cortex reveals the implication of insulin signaling in adult rat's hippocampal neurogenesis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021,111: 110344.
- [32] HENI M, HENNIGE A M, PETER A, et al. Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes[J]. *PLoS One*, 2011,6(6): e21594.
- [33] CAI W, XUE C, SAKAGUCHI M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior[J]. *J Clin Invest*, 2018,128(7): 2914-2926.
- [34] GARCIA-CACERES C, QUARTA C, VARELA L, et al. Astrocytic insulin signaling couples brain glucose uptake with nutrient availability[J]. *Cell*, 2016,166(4): 867-880.
- [35] CHEN W, HUANG Q, LAZDON E K, et al. Loss of insulin signaling in astrocytes exacerbates Alzheimer-like phenotypes in a 5xFAD mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(21): e2074283176.
- [36] MINHAS P S, JONES J R, LATIF-HERNANDEZ A, et al. Restoring hippocampal glucose metabolism rescues cognition across Alzheimer's disease pathologies[J]. *Science*, 2024,385 (6711): eabm6131.
- [37] SUZUKI R, LEE K, JING E, et al. Diabetes and insulin in regulation of brain cholesterol metabolism[J]. *Cell Metab*, 2010,12(6): 567-579.
- [38] MCGEER P L, ITAGAKI S, TAGO H, et al. Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR [J]. *Neurosci Lett*, 1987,79(1-2): 195-200.
- [39] 龚朴双, 赵代国, 段长松, 等. 胰岛素受体对小胶质细胞生长稳态维系和功能的调节作用[J]. *中国老年学杂志*, 2024(8): 1901-1906.
- [40] SPIELMAN L J, BAHNIWAL M, LITTLE J P, et al. Insulin modulates in vitro secretion of cytokines and cytotoxins by human glial cells[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015,12(7): 684-693.
- [41] HAAS C B, DE CARVALHO A K, MULLER A P, et al. Insulin activates microglia and increases COX-2/IL-1 β expression in young but not in aged hippocampus[J]. *Brain Res*, 2020,1741: 146884.
- [42] GLADDING J M, ABBOTT K N, ANTONIADIS C P, et al. The effect of intrahippocampal insulin infusion on spatial cognitive function and markers of neuroinflammation in diet-induced obesity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018(9): 752.
- [43] DECZKOWSKA A, KEREN-SHAUL H, WEINER A, et al. Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration[J]. *Cell*, 2018,173(5): 1073-1081.
- [44] WIEDEMANN S J, TRIMIGLIOZZI K, DROR E, et al. The cephalic phase of insulin release is modulated by IL-1 β [J]. *Cell Metab*, 2022,34(7): 991-1003.
- [45] DOUGLASS J D, NESS K M, VALDEARCOS M, et al. Obesity-associated microglial inflammatory activation paradoxically improves glucose tolerance[J]. *Cell Metab*, 2023,35(9): 1613-1629.
- [46] VAN DER PAL R H, KOPER J W, VAN GOLDE L M, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor (IGF-I) on oligodendrocyte-enriched glial cultures[J]. *J Neurosci Res*, 1988,19(4): 483-490.
- [47] BENARDAIS K, ORNELAS I M, FAUVEAU M, et al. p70S6 kinase regulates oligodendrocyte differentiation and is active in remyelinating lesions[J]. *Brain Commun*, 2022,4(1): fcac25.
- [48] DEPP C, SUN T, SASMITA A O, et al. Myelin dysfunction drives amyloid-beta deposition in models of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2023,618(7964): 349-357.
- [49] YOON J H, HWANG J, SON S U, et al. How can insulin resistance cause Alzheimer's disease?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3506.
- [50] WILLETTE A A, JOHNSON S C, BIRDSILL A C, et al. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2015,11(5): 504-510.
- [51] BAO H, LIU Y, ZHANG M, et al. Increased beta-site APP cleaving enzyme 1-mediated insulin receptor cleavage in type 2 diabetes mellitus with cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2021,17(7): 1097-1108.
- [52] SHIGEMORI K, NOMURA S, UMEDA T, et al. Peripheral A β acts as a negative modulator of insulin secretion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022,119(12): e2117723119.
- [53] ZHOU A L, SWAMINATHAN S K, SALIAN V S, et al. Insulin signaling differentially regulates the trafficking of insulin and amyloid beta peptides at the blood-brain barrier[J]. *Mol Pharm*, 2024,21(5): 2176-2186.
- [54] STEFANOSKA K, GAJWANI M, TAN A, et al. Alzheimer's disease: ablating single master site abolishes tau hyperphosphorylation[J]. *Sci Adv*, 2022,8(27): eabl8809.
- [55] MARCINIAK E, LEBOUCHER A, CARON E, et al. Tau deletion promotes brain insulin resistance[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(8): 2257-2269.
- [56] BIUNDO F, DEL P D, ZHANG H, et al. A role for tau in learning, memory and synaptic plasticity[J]. *Sci Rep*, 2018,8 (1): 3184.
- [57] MANGIAFICO S P, TUO Q Z, LI X L, et al. Tau suppresses microtubule-regulated pancreatic insulin secretion[J]. *Mol Psychiatry*, 2023,28(9): 3982-3993.
- [58] MA L, WANG J, LI Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction[J]. *Clin Chim Acta*, 2015,444: 18-23.

- [59] BIESSELS G J, DESPA F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10): 591-604.
- [60] GUDALA K, BANSAL D, SCHIFANO F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(6): 640-650.
- [61] SCHLESINGER S, NEUENSCHWANDER M, BARBARESCO J, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(2): 275-285.
- [62] RYU S Y, COUTU J P, ROSAS H D, et al. Effects of insulin resistance on white matter microstructure in middle-aged and older adults[J]. *Neurology*, 2014, 82(21): 1862-1870.
- [63] BAKER L D, CROSS D J, MINOSHIMA S, et al. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(1): 51-57.
- [64] HALLSCHMID M. Intranasal insulin[J]. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(4): e12934.
- [65] RABIEIPOOR S, ZARE M, ETTCHETO M, et al. Metformin restores cognitive dysfunction and histopathological deficits in an animal model of sporadic Alzheimer's disease[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17873.
- [66] XU X, SUN Y, CEN X, et al. Metformin activates chaperone-mediated autophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer disease mouse model[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(10): 769-787.
- [67] SOOD A, CAPUANO A W, WILSON R S, et al. Metformin, age-related cognitive decline, and brain pathology[J]. *Neurobiol Aging*, 2024, 133: 99-106.
- [68] NABIZADEH F, KANKAM S B, BALABANDIAN M, et al. Metformin use and brain atrophy in nondemented elderly individuals with diabetes[J]. *Exp Gerontol*, 2022, 166: 111890.
- [69] HNILICOVA P, KANTOROVA E, SUTOVSKY S, et al. Imaging methods applicable in the diagnostics of Alzheimer's disease, considering the involvement of insulin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3325.
- [70] MINOSHIMA S, MOSCI K, CROSS D, et al. Brain [F-18] FDG PET for clinical dementia workup: differential diagnosis of Alzheimer's disease and other types of dementing disorders[J]. *Semin Nucl Med*, 2021, 51(3): 230-240.
- [71] ROWLEY P A, SAMSONOV A A, BETTHAUSER T J, et al. Amyloid and tau PET imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative conditions[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2020, 41(6): 572-583.
- [72] CUSI K, MAEZONO K, OSMAN A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(3): 311-320.
- [73] CARVALHEIRA J B, RIBEIRO E B, ARAUJO E P, et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(12): 1629-1640.
- [74] AKHTAR A, SAH S P. Insulin signaling pathway and related molecules: role in neurodegeneration and Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104707.
- [75] NGUYEN V, THOMAS P, PEMBERTON S, et al. Central nervous system insulin signaling can influence the rate of insulin influx into brain[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 28.
- [76] BRUNING J C, GAUTAM D, BURKS D J, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction[J]. *Science*, 2000, 289(5487): 2122-2125.
- [77] SCHUBERT M, GAUTAM D, SURJO D, et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9): 3100-3105.
- [78] KLEINRIDDER A, CAI W, CAPPELLUCCI L, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11): 3463-3468.
- [79] DIGGS-ANDREWS K A, ZHANG X, SONG Z, et al. Brain insulin action regulates hypothalamic glucose sensing and the counterregulatory response to hypoglycemia [J]. *Diabetes*, 2010, 59(9): 2271-2280.
- [80] SOTO M, CAI W, KONISHI M, et al. Insulin signaling in the hippocampus and amygdala regulates metabolism and neurobehavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(13): 6379-6384.

(责任编辑:林加西)