



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.024

帕金森病中胰岛素抵抗的研究进展

袁笑

[摘要] 帕金森病(PD)是常见的神经退行性疾病,胰岛素抵抗(IR)以往被认为是糖尿病在细胞水平的标志。但现有研究认为,IR在PD的发生发展中起到重要作用,用于治疗IR的药物也被证明可以应用于PD的治疗。本文对当前PD中IR的研究进展进行总结,并对抗IR药物在PD治疗中的应用进行展望。

[关键词] 帕金森病; 胰岛素抵抗; 2型糖尿病

[中图分类号] R742.5,R977.1+5 **[文献标识码]** A

帕金森病(PD)是以黑质多巴胺能神经元进行性丢失为特征的年龄相关的神经退行性疾病,是一种致残性疾病,其病理机制尚未完全阐明,目前临床可选择的治疗药物不能阻止PD进展,只能缓解症状,造成了很大的社会经济负担^[1-2]。胰岛素抵抗(IR)存在于2型糖尿病(T2DM)中,在细胞水平上被认为是T2DM的标志,与糖尿病前期病变有关,并最终导致T2DM发生^[3]。而T2DM已被确定为PD的危险因素,与PD有共同的潜在病理机制^[4]。研究发现,PD患者的大脑中出现了类似外周IR的过程,PD也可获益于治疗IR的药物。本文对PD中的IR相关研究进展进行综述。

一、IR

1. 外周IR的定义与流行病学

胰岛素是一种由胰腺分泌的多肽,在调节外周组织的葡萄糖代谢中起重要作用。外周IR主要发生在肌肉、肝脏和脂肪组织这3个部位,是目标组织对胰岛素刺激产生的生物学反应受损。IR可进一步导致代谢综合征、非酒精性脂肪性肝病和T2DM^[5-6]。IR会影响细胞对葡萄糖的摄取,导致β细胞胰岛素的代偿性增加和高胰岛素血症的产生^[7]。内源性胰岛素水平升高会导致体重增加,继而加剧IR,这种恶性循环一直持续到胰岛β细胞活性不能再满足IR所产生的胰岛素需求,从而导致高血糖症。随着胰岛素需求和生产之间持续的不匹配,血糖水平上升至与T2DM一致的水平。临床上常用的反映IR的指标为IR指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素}(\mu\text{IU/ml}) \times \text{空腹葡萄糖}(\text{mg/dl}) / 405$ ^[8]。我国一项大型队列研究结果显示,在糖耐量正常的人群中,外周胰岛素抵抗占17.4%^[9]。

2. 大脑中胰岛素的来源和作用

脑脊液中胰岛素的含量远低于外周血,但二者的浓度变化是相关的,这说明大脑中大部分胰岛素都来自于外周血,且胰岛素可以穿过血脑屏障。也有研究认为,胰岛素可在大脑的神

经元和胶质细胞中从头合成^[10]。胰岛素受体在大脑的所有细胞类型中均有表达,其中嗅球、下丘脑、海马、大脑皮层、纹状体和小脑中的胰岛素受体密度最高。受体的广泛分布表明,胰岛素信号传导在大脑中具有重要而多样的作用^[11]。大脑中胰岛素的作用为调节大脑的葡萄糖代谢,其通过影响能量代谢调节生殖能力,支持神经细胞的生长、分化和突触形成,在细胞凋亡、β淀粉样蛋白变性、氧化应激和局部缺血过程中保护神经细胞,调节神经系统电生理、某些神经递质的浓度和功能及调节记忆、认知等大脑功能^[12]。

3. 脑IR的定义

脑IR的定义与外周IR类似,可定义为脑细胞对胰岛素的反应失败。由于胰岛素对神经元的生长和修复很重要,IR则使神经元一直处于受损的风险中,神经元的损伤可能会随着时间的推移而积累,并在最后阶段表现为神经退行性疾病。从机制上讲,这可能是由于胰岛素受体的下调,胰岛素受体无法结合胰岛素或胰岛素信号级联反应的错误激活所致。在细胞水平上,这种功能障碍可能表现与胰岛素受体信号转导途径的损伤。在功能上,脑IR可表现为大脑或外周的新陈代谢调节能力受损,或是认知和情绪反应受损^[11]。

二、PD与IR

1. PD与T2DM的流行病学联系

T2DM是否增加PD风险仍是一个存在争论的问题。韩国一项队列研究显示,T2DM患者未来发生PD的风险显著增加^[13],但也有研究表明糖尿病并不增加患者发生PD的风险^[14]。PD合并T2DM的患者临床表现更严重,包括更严重的轴向运动症状、更快的疾病进展和认知障碍^[15]。一项针对72例PD患者的病例对照研究结果显示,PD合并T2DM的患者平均在12个月内出现运动并发症,而与药物治疗或其他疾病因素无关^[16]。脑脊液中的tau蛋白(tau CSF)作为一种生物标志物,其水平在多种神经退行性疾病中升高并指示神经元丢失,是反映神经变性严重程度而非特异性标记。最近一项横断面研究结果发现,伴T2DM的PD患者tau CSF水平高于无T2DM的PD患者,这表明伴T2DM的PD患者的神经变性程度比单纯的PD患者严重^[15]。

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

2. PD 与外周 IR

相关研究结果显示,在不伴 T2DM 的 PD 患者中发生外周 IR 的比例高达 58.4%^[17]。尽管其他研究报道显示 PD 患者的空腹血浆胰岛素水平与对照组比较无明显变化,但 Sanchez 等^[18]研究发现,PD 患者具有较低的空腹血浆胰岛素水平,这可能与老年 PD 患者的细胞衰老及 β 细胞功能受损有关。老年 PD 亚组患者空腹血浆胰岛素样多肽升高,且 IR 越严重,非运动症状评分越高。另有临床试验研究显示,在排除了体重的影响后,PD 患者伴 IR 的百分比比健康成年人高,且 PD 患者的内脏与皮下脂肪率较高^[19],这一特征与 IR 相关。

3. PD 与脑 IR

在 PD 患者脑中发现了与外周 IR 无关的脑 IR,主要特点是脑组织中的胰岛素信号传导表现出严重异常,与同年龄对照组相比,PD 患者主要表现为黑质致密部胰岛素受体 mRNA 显著丢失、IR 增加、胰岛素代谢通路中分子[如胰岛素受体底物 1 (IRS1) 和蛋白激酶 B (AKT)] 的激活降低^[20]。一方面,IR 通过引起葡萄糖摄取和氧化异常,减少糖原的合成,降低抑制脂质代谢的能力,从而导致葡萄糖代谢失衡(内皮屏障完整性破坏)。糖稳态异常会导致慢性高血糖,从而导致氧化应激。氧化应激反应通过激活小胶质细胞和反应性星形胶质细胞导致炎症反应,进而导致细胞损伤^[21]。简而言之,在 PD 中,脑 IR 通过影响能量代谢最终导致多巴胺能细胞损伤。另一方面,PD 的主要病理改变包括异常蛋白质聚集、线粒体功能障碍、氧化应激、谷氨酸毒性、钙负荷、胶质细胞功能损伤^[22]。线粒体功能障碍、蛋白质处理不当和氧化应激是代谢异常的直接后果;氧化应激、谷氨酸毒性和钙负荷过多也可能引发能量缺乏, α -突触核蛋白沉积也会和 IR 形成恶性循环。在 PD 患者的尸检结果中可以发现,黑质致密部的多巴胺能神经元大量丢失,而腹侧被盖区和嗅球的多巴胺能神经元受到的影响较小,其原因可能正是黑质致密区的多巴胺能神经元具有更高的基础代谢率和更高的氧化应激。总之,相关研究结果显示能量代谢异常可能是 PD 患者的黑质区多巴胺能神经元易感性的原因^[22]。

三、PD 的 IR 治疗

由于发病机制的相似性,IR 的药物治疗和非药物治疗方法均可应用于 PD,为 PD 治疗提供新的研究方向。

1. 治疗 IR 药物在 PD 中的应用

胰岛素、二甲双胍、以艾塞那肽为代表的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、以吡格列酮为代表的噻烷二酮类 (TZDs) 药物等治疗 IR 的药物都给 PD 研究者带来了希望^[23],但它们的实际疗效和预计并不完全一致。相关研究表明,连用 4 周的经鼻胰岛素治疗能够改善 PD 患者的运动症状,并有望保持其认知能力水平^[24];艾塞那肽对改善健康相关生活质量、非运动性症状、日常生活能力和心理结局的有效性尚不清楚^[25]。二甲双胍的神经保护作用只有在动物模型上的报道,最新的 Meta 分析研究表明,二甲双胍暴露使 PD 的风险增加了 66%,因此将二甲双胍作为患有 PD 或被认为具有 PD 高风险的糖尿病患者的一线治疗药物前,应仔细评估二甲双胍的风险-收益平衡;吡格列酮在 2 期试验中未能改变早期 PD 的进展,在回顾性

队列研究中也未能表现出降低 PD 风险的作用^[26]。而另一项研究结果表明,在糖尿病患者中,与仅使用二甲双胍比较,使用格列酮可降低患者发生 PD 的风险^[27]。

2. IR 非药物治疗在 PD 中的应用

地中海饮食 (MedDiet) 已被证明可以改善 IR^[28]。MedDiet 反映了 1960 年代初地中海人口的典型食物组合,它以蔬菜为基础,其特点是富含蔬菜、豆类、全麦面包和其他谷物、坚果和种子,以新鲜水果作为典型的甜点,以特级初榨橄榄油 (EVOO) 作为主要的脂肪来源,少量摄入鱼、家禽和蛋,较少摄入红肉和红酒。这种饮食方式的饱和脂肪含量低且富含维生素、类胡萝卜素、不饱和脂肪酸及各种生物活性的植物来源的酚类化合物,具有抗氧化和抗炎的特性。相关研究结果指出,PD 也可获益于 MedDiet,坚持 MedDiet 可降低老年人群患 PD 的风险,显著改善 PD 患者的认知^[29]。这为 PD 患者的饮食建议提供了一个参考。

IR 与 PD 的发病机制有许多共同的地方,本文综述了 PD 中存在的外周 IR 与脑 IR,但对 PD 患者中外周 IR 与脑 IR 相关性的临床和基础研究仍较少,未来的研究应集中在 PD 患者脑脊液和外周血中胰岛素信号通路的代谢组学变化与相关性方面,争取早日将更多的 IR 治疗药物和方法应用于 PD 的临床治疗。

参 考 文 献

- [1] 田华,潘希丁,田有勇. 帕金森病药物基因组学研究进展[J]. 临床内科杂志,2019,36(9):646-648.
- [2] 杜广清,方伯言,刘爱贤,等. 帕金森病患者康复治疗药物利用研究[J]. 中国医药,2020,15(11):1790-1794.
- [3] Hong CT, Chen KY, Wang W, et al. Insulin Resistance Promotes Parkinson's Disease through Aberrant Expression of α -Synuclein, Mitochondrial Dysfunction, and Deregulation of the Polo-Like Kinase 2 Signaling[J]. Cells,2020,9(3):740.
- [4] Cheong JLY, de Pablo-Fernandez E, Foltynic T, et al. The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease [J]. J Parkinsons Dis,2020,10(3):775-789.
- [5] 权海侠,闫妮,戚仁娟,等. 肥胖的非糖尿病患者胰岛素抵抗与促甲状腺激素水平的关系[J]. 临床内科杂志,2019,36(4):243-246.
- [6] 曹雯,孙洪平,范尧夫,等. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 国际内分泌代谢杂志,2020,40(3):145-149.
- [7] Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:80.
- [8] Meng LH, Huang Y, Zhou J, et al. Use of First-phase Insulin Secretion in Early Diagnosis of Thyroid Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Chin Med J (Engl),2017,130(7):798-804.
- [9] Wang T, Lu J, Shi L, et al. Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2020,8(2):115-124.
- [10] Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications [J]. Int J Mol Sci,2018,19(11):3306.
- [11] Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums [J]. Nat Rev Neurol,2018,14(3):168-181.
- [12] Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, et al. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2014,5:161.
- [13] Jeong SM, Han K, Kim D, et al. Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease [J]. Mov Disord,2020,35(2):236-244.
- [14] Kizza J, Lewington S, Mappin-Kasirer B, et al. Cardiovascular risk factors and Parkinson's disease in 500,000 Chinese adults [J]. Ann Clin Transl Neurol,2019,6(4):624-632.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.025

· 继续教育园地 ·

程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂治疗复发/难治淋巴瘤的研究进展

范潞艳 张伟华

【摘要】 目前治疗复发/难治淋巴瘤的临床试验药物繁多,程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制剂即为目前正在进行的临床试验药物之一。为更好地指导临床,本文对 PD-1/程序性细胞死亡蛋白配体 (PD-Ls) 表达、PD-1 抑制剂作用机制及临床疗效、不良反应进行综述。

【关键词】 免疫治疗; 程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂; 复发/难治淋巴瘤

【中图分类号】 R733.4 **【文献标识码】** A

淋巴瘤为起源于淋巴结或其他淋巴组织的血液系统恶性肿瘤,目前治疗复发/难治淋巴瘤的临床试验药物繁多,程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制剂即为目前正在进行的临床试验药物之一。美国食品药品监督管理局于 2016 年、2017 年分别批准 nivolumab、pembrolizumab 治疗经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL),后又批准 pembrolizumab 治疗原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL),我国于 2018 年 12 月 27 日上市了第一个治疗 cHL 的 PD-1 抑制剂——信迪利单抗注射液 (sintilimab)。我们现对淋巴瘤细胞 PD-1/程序性细胞死亡蛋白配体 (PD-Ls) 表达、PD-1 抑制剂作用机制及临床疗效、不良反应进行综述。

一、淋巴瘤细胞 PD-1/PD-Ls 表达

2018 年诺贝尔医学奖被授予两位免疫学家,表彰其在“抑制

免疫负调节治疗癌症”方面的贡献,其中具有淋巴 T 细胞“刹车”功能的 PD-1 由 Tasuku Honjo 于 1992 年发现。PD-1 有两个配体——PD-L1 和 PD-L2,PD-L1 由陈列平于 1999 年在肿瘤细胞表面发现,直到 2000 年之后才由 Gordon Freeman 发现了 PD-L2。PD-1 是表达在 T 淋巴细胞表面的一种免疫抑制性跨膜蛋白,肿瘤细胞能够表达 PD-L1/L2,且 PD-L1 比 PD-L2 表达更为广泛^[1]。多种淋巴瘤均有 PD-1/Ls 表达,不同淋巴瘤表达程度不同^[2]。Geng 等^[3]使用 PD-1 抑制剂治疗复发/难治淋巴瘤的研究结果显示,PD-L1 阳性组的总反应率 (ORR)、完全缓解率 (CRR)、6 个月无进展生存率 (PFSR)、总生存率 (OSR) 均高于 PD-L1 阴性组,提示 PD-1/PD-Ls 表达可能影响治疗效果。影响 PD-1/PD-Ls 表达原因之一为染色体 9p24.1 区域包含编码 PD-1 配体的基因,70% 的 PMBL 和 30% 的 cHL 有染色体 9p24.1 扩增^[4]。此外还与 Toll 样受体 4 (TLR4)、EB 病毒、活化蛋白-1 (AP-1)、CIITA 基因重排、细胞因子等有关^[2,5-6]。

二、PD-1 抑制剂作用机制

病理情况下,PD-1/PD-Ls 为肿瘤免疫抑制通路之一,PD-1

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一临床医学院 (范潞艳);

山西医科大学第一医院血液科 (张伟华)

通讯作者:张伟华,E-mail:zwhlzh@126.com

[15] Pagano G, Polychronis S, Wilson H, et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2018, 90(19): e1654-e1662.

[16] Mohamed Ibrahim N, Ramli R, Koya Kutty S, et al. Earlier onset of motor complications in Parkinson's patients with comorbid diabetes mellitus [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(12): 1967-1968.

[17] Hogg E, Athreya K, Basile C, et al. High Prevalence of Undiagnosed Insulin Resistance in Non-Diabetic Subjects with Parkinson's Disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(2): 259-265.

[18] Sánchez-Gómez A, Alcarraz-Vizán G, Fernández M, et al. Peripheral insulin and amylin levels in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 79: 91-96.

[19] Bernhardt D, Müller HP, Ludolph AC, et al. Body fat distribution in Parkinson's disease: An MRI-based body fat quantification study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 33: 84-89.

[20] Lee Y, Chakraborty S, Meininger CJ, et al. Insulin resistance disrupts cell integrity, mitochondrial function, and inflammatory signaling in lymphatic endothelium [J]. *Microcirculation*, 2018, 25(7): e12492.

[21] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17013.

[22] Muddapu VR, Dharshini SAP, Chakravarthy VS, et al. Neurodegenerative Diseases-Is Metabolic Deficiency the Root Cause? [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 213.

[23] Cardoso S, Moreira PI. Antidiabetic drugs for Alzheimer's and Parkinson's diseases: Repurposing insulin, metformin, and thiazolidinediones [J]. *Int*

Rev Neurobiol, 2020, 155: 37-64.

[24] Novak P, Pimentel Maldonado DA, Novak V. Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: A double-blinded placebo-controlled pilot study [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214364.

[25] Mulvaney CA, Duarte GS, Handley J, et al. GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 23, 7(7): CD012990.

[26] Wu HF, Kao LT, Shih JH, et al. Pioglitazone use and Parkinson's disease: a retrospective cohort study in Taiwan [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(8): e023302.

[27] Brakedal B, Flønes I, Reiter SF, et al. Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(11): 1594-1599.

[28] Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1066.

[29] Murphy KJ, Parletta N. Implementing a Mediterranean-Style Diet Outside the Mediterranean Region [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(6): 28.

(收稿日期:2020-12-04)

(本文编辑:余晓曼)