

# 中医药防治糖尿病认知功能障碍研究进展

张桂仙, 袁娅金, 熊薇, 刘丽俊, 周宁娜\*  
(云南中医药大学, 昆明 650500)

**[摘要]** 糖尿病是一种持续高血糖引发的终身非传染性疾病,对人们的健康造成了巨大的威胁。糖尿病认知功能障碍是糖尿病糖脂代谢紊乱导致的神经功能损伤,表现为注意力不集中,学习记忆能力下降,继而发展为阿尔茨海默症。其发病机理尚未完全清楚。目前,临床上对糖尿病认知功能障碍的治疗以降糖药为主,没有专门预防治疗糖尿病认知功能障碍的药物,且大多数西药在发挥治疗作用的同时也伴随着严重的不良反应,极易出现耐药性和肝损伤。近年来,中医药在糖尿病认知功能障碍方面的基础研究越来越多且取得显著效果。现代医学认为糖尿病属于中医“消渴”范畴,糖尿病认知功能障碍是“消渴”合并“痴呆”“健忘”。“气阴两虚”贯穿于“消渴”全过程,若“气阴两虚”不能有效控制则发生“气不行血”“瘀血阻滞”,败血内蕴化为毒,损伤脑络导致脑病发生。中药可通过降低血糖,抑制神经元损伤, $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积及Tau蛋白异常磷酸化程度等方面改善糖尿病认知功能障碍。本文从糖尿病状态下的糖脂代谢紊乱、血脑屏障损伤、炎症反应、氧化应激和非酶糖基化、胰岛素抵抗等方面对其发病机制进行综述,同时探讨有关中医对糖尿病认知功能障碍的认识及中药对其的预防治疗,以期能够为中药防治糖尿病认知功能障碍的研究提供参考。

**[关键词]** 糖尿病; 认知功能障碍; 发病机制; 中医药

**[中图分类号]** R2-0;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)23-0215-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192339

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190816.1307.006.html>

**[网络出版时间]** 2019-08-16 15:00

## Research Progress on Prevention and Treatment of Cognitive Dysfunction in Diabetes Mellitus with Traditional Chinese Medicine

ZHANG Gui-xian, YUAN Ya-jin, XIONG Wei, LIU Li-jun, ZHOU Ning-na\*  
(Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

**[Abstract]** Diabetes is a lifelong non-communicable disease caused by continuous high blood sugar, which poses a great threat to people's health. Diabetic cognitive dysfunction is the neurological impairment caused by the disorder of glucose and lipid metabolism in diabetes mellitus, which is characterized by inattention, decreased learning and memory ability, and then developed into alzheimer's disease. The pathogenesis of diabetic cognitive dysfunction is not fully understood. there are no effective drugs for this disease, hypoglycemic drugs are mainly used in the clinical treatment of diabetic cognitive dysfunction, and most drugs are accompanied by serious adverse reactions while playing a therapeutic role, drug resistance and liver injury are easy to occur. In recent years, there have been a lot of research achievements on the prevention and treatment of cognitive dysfunction in diabetes mellitus with traditional Chinese medicine (TCM). Modern medicine believes that diabetes belongs to the category of consumptive thirst of TCM, and the diabetic cognitive dysfunction is consumptive thirst combined with dementia and forgetfulness. Qi and Yin deficiency runs through the whole process of consumptive thirst, the Qi

**[收稿日期]** 20190704(011)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81860714);云南省中医药领军人才项目(10470101829);云南省科技计划项目(2016FA035)

**[第一作者]** 张桂仙,在读硕士,从事中药对2型糖尿病的作用及其分子机制研究,E-mail:1793420468@qq.com

**[通信作者]** \*周宁娜,硕士,教授,从事中药药理学研究,E-mail:zhouningna@126.com

injured, Then the Qi deficiency would cause blood circulation malfunction, long-time poor blood condition would cause blood stagnating in the brain and blocking the brain, which would lead to the brain disease. TCM can improve the diabetic cognitive dysfunction by lowering blood sugar, inhibiting neuron damage, deposition of Amyloid beta ( $A\beta$ ) and abnormal phosphorylation of Tau protein. This article reviews the pathogenesis of diabetic cognitive dysfunction from glucolipid metabolic disorders, disruption of blood brain barrier, inflammation, oxidative stress and non enzymatic glycosylation, insulin resistance in diabetes etc., and explores the prevention and treatment of diabetic cognitive dysfunction by Chinese medicine, to provide a reference for the research and development of drug prevention and treatment of diabetic cognitive dysfunction.

**[Key words]** diabetes mellitus; cognitive dysfunction; pathogenesis; traditional Chinese medicine

糖脂代谢紊乱 (GLMD) 是血糖、血脂代谢异常, 可导致超重、脂肪肝、糖尿病 (DM), 动脉粥样硬化性心脑血管疾病等<sup>[1]</sup>。糖脂代谢紊乱性疾病的危害在于长期糖、脂、血压水平异常损害全身脏器, 使其功能逐渐减退, 其中大血管和微血管损伤危害极大, 患者致残、致死率高<sup>[2]</sup>。大血管病变即中等以上动脉的粥样硬化, 包括高血压、冠心病以及脑血管病变, 其中如缺血性脑卒中、出血性脑卒中等脑血管疾病是最严重的大血管病变结果<sup>[3]</sup>。微血管直径小于 100  $\mu\text{m}$ , 是微小动脉和微小静脉之间的毛细血管网络, 机体交换营养物质、代谢产物时微血管内血液流速减慢可导致微血管病变。糖尿病脑病 (DE) 是 GLMD 导致的微血管病变, 是 DM 严重的并发症之一<sup>[4]</sup>, 主要表现为轻度认知功能障碍, 是诱发或加重血管性痴呆 (VD) 和阿尔茨海默症 (AD) 的危险因素<sup>[5]</sup>。DM 发病率随着肥胖和超重人群比例的增加而增大, 其对中枢神经系统的损害越来越受国内外学者的关注, 有研究者甚至将 AD 定义为 3 型 DM<sup>[6]</sup>。经调研得 25% ~ 36% 的 DM 患者伴有轻度认知功能障碍<sup>[7]</sup>。糖尿病认知功能障碍 (DCI) 的发病机制尚未完全阐明, 但有研究发现 DCI 的神经生物学和神经放射影像学特征与脑老化非常相似, 提示 DCI 可能与脑老化过程具有相似的机制, GLMD, 氧化应激, 血脑屏障 (BBB) 损伤, 非酶糖基化, 炎症反应, 胰岛素抵抗 (IR) 等可能与 DCI 的引发关系密切<sup>[8]</sup>, 中医对 DCI 有独特的认识, 认为 DCI 是“消渴”合并“痴呆”“健忘”, 是脾胃肝肾同病, 病程日久导致伤精耗气、气阴两虚、气滞不畅, 瘀血阻滞<sup>[9]</sup>, 败血内蕴化为毒, 损伤脑络导致脑病发生<sup>[10]</sup>。杨丽等研究表明金芪降糖片可明显降低 DM 小鼠空腹血糖, 增加海马组织突触素 (SYN) mRNA 表达, 升高血清脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平, 改善小鼠海马神经元损伤情况<sup>[11]</sup>。袁有才研究发现葛根芩连汤明显增加了 BBB 中紧密连接 (TJ) 蛋白的表达水

平, 维持大脑内环境稳定, 保护 BBB, 防治 DCI<sup>[12]</sup>。本文将从 DM 状态下 GLMD 引起 BBB 破坏、氧化应激和非酶糖基化及 IR 导致导致神经损伤等方面对 DCI 的发病机制进行综述, 并探讨中医药在 DCI 治疗中的特点, 为临床预防和治疗 DCI 提供新思路和新方法。

## 1 DCI 的发病机制

### 1.1 BBB 损伤

BBB 破坏导致神经损伤 BBB 是血液与脑组织之间维持脑内环境稳定的动态屏障, 控制着脑内营养及有害物质的进出, 是一种高度专业化保护大脑的独特微环境结构<sup>[13]</sup>。BBB 的结构主要包括: ①第一道屏障是血管内皮细胞 (VEC) 及其间的 TJ; ②第二道屏障主要是 VEC 外连接具有支持和调节功能的基膜 (BM) 及非特异性胆碱酯酶; ③第三道屏障为 BM 下星形胶质细胞终足<sup>[14]</sup>。TJ 由胞质紧密黏连蛋白 (ZO-1, ZO-2, ZO-3), 紧密连接蛋白-5 (claudin-5), 闭合蛋白 (occludin) 等膜相关蛋白构成, 是维持 BBB 结构、功能的重要因素之一, TJ 的开放闭合决定了 BBB 的完整性与渗透性, 而 TJ 的开放闭合受 TJ 相关蛋白的表达、转录及结构重排的控制, TJ 相关蛋白 ZO-1, claudin-5, occludin 表达降低均会破坏 TJ 的结构, 从而增加 BBB 的通透性<sup>[15]</sup>。

BBB 损伤被认为是 DCI 的关键因素, DM 患者持续高血糖、高血脂引起的局部和全身炎症等相关的病理改变可损伤 BBB, 表现为 BBB 通透性增加及结构完整性的渐进性破坏, 造成脑内代谢废物清除减少, 最终导致 DCI<sup>[16-18]</sup>。BBB 损伤诱发 DCI 的具体原因可能有 ① BBB 微血管结构改变。高血糖增加血管通透性, 病理性血管生成数量增多、毛细血管数目减少, 阻碍营养物质向脑组织运输, 诱发 DCI<sup>[19]</sup>。② TJ 相关蛋白表达的变化。白细胞外渗受 TJ 相关蛋白的调控, 白细胞外渗使 BBB 中星形胶质细胞的基因表达从稳定因子向血管内皮生长因子和促炎细胞因子转化, 介导过量产生基质金属蛋

白酶,大量降解细胞外基质,星形胶质细胞和 BM 的结构完整性受到破坏, BBB 通透性增加,病原体和毒素在 BBB 中扩散,并进入中枢神经系统,诱发 DCI<sup>[8]</sup>。白细胞与 VEC 上的黏附分子相互作用引发外渗, VEC 上高表达的黏附分子包括 p-选择素 (p-selectin), e-选择素 (e-selectin), 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 等<sup>[20]</sup>。p-selectin, ICAM-1, VCAM-1 等与白细胞上的细胞表面受体  $\alpha 4$ -整合素 ( $\alpha 4$ -Integrin) 结合后导致白细胞外渗发生<sup>[21]</sup>。炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 白细胞介素-6 (IL-6), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等,通过上调 p-selectin, ICAM-1, VCAM-1, 下调 BBB 紧密连接 claudin-5, occludin, ZO-1 等来打开 BBB, 使白细胞外渗增加<sup>[8, 21]</sup>。反之, 阻断 ICAM-1, VCAM-1 等与白细胞的相互作用, 上调 claudin-5, occludin, ZO-1 则可抑制白细胞外渗<sup>[22]</sup>。

③BBB 上受体的变化。P-糖蛋白 (P-gp), 低密度脂蛋白受体 (LRP1) 是  $A\beta$  的外向转运体, 控制着脑内  $A\beta$  的清除过程, P-gp 位于脑毛细血管内皮细胞的管腔膜上, 可将底物排泄入循环。有研究报道,  $A\beta_{1-42}$  可能是 P-gp 的底物, LRP1 与脑内  $A\beta_{1-40}$  的清除有关, DM 状态下 BBB 上的 P-gp 及 LRP1 下调导致  $A\beta$  沉积, 诱发 DCI<sup>[23]</sup>。BBB 受损后, 脱落到循环中的一种特殊的脑毛细血管内皮细胞 (BMECs) 可作为 BBB 损伤的标志, BMECs 表达脑特异性蛋白 S100B, 高浓度的 S100B 具有神经毒性, 胶质细胞损伤时大量释放 S100B, 刺激致炎因子和一氧化氮 (NO) 生成, 导致神经元功能障碍或死亡<sup>[24]</sup>。另外, 这些变化还可损害神经血管耦合, 导致神经血管解耦, 是造成认知功能障碍的一个主要诱因<sup>[25]</sup>。

**1.2 氧化应激和非酶糖基化** 氧化应激和非酶糖基化导致神经损伤海马区位于大脑边缘颞叶内, 是大脑中参与学习、记忆以及空间定位的基本结构, 通过脑干网状结构系统和皮质纤维接受来自视觉、听觉、触觉等信息。大脑缺氧、炎症等导致海马区损伤、神经元凋亡, 造成学习记忆能力显著下降及认知功能障碍<sup>[26]</sup>。大脑主要靠葡萄糖供能, 线粒体是大脑中葡萄糖有氧化最重要的场所。在长期持续的高糖状态下, 线粒体会产生大量活性氧 (ROS), 导致氧化应激, 损伤线粒体功能, 最终影响大脑功能<sup>[27]</sup>。有报道证实海马和大脑皮层在 DCI 中表现出明显的氧化应激<sup>[28]</sup>。神经元的凋亡与 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2), Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 及半胱氨酸蛋白酶 (Caspase) 家族成员关系密切<sup>[29]</sup>。Caspase-3 控制

着凋亡的过程, 是细胞凋亡的总开关, 其活化后作用于其他 Caspase 成员, 细胞凋亡程度加剧<sup>[30]</sup>。慢性持续高糖 ROS 刺激可直接导致神经元细胞凋亡, 表现为基因 Bax 上调和 Bcl-2 下调。Bcl-2 和 Bax 是一对正负调节凋亡的基因, 二者表达的相对水平调控着细胞凋亡的速度和程度<sup>[31]</sup>。海马区的胆碱能神经元释放的神经递质乙酰胆碱 (ACh) 控制着记忆的形成和存储, DM 患者海马区胆碱能神经元退化可诱发 DCI<sup>[32-33]</sup>。乙酰胆碱转移酶 (ChAT), 乙酰胆碱酯酶 (AChE) 参与 ACh 的合成过程, 脑内 ChAT, AChE 的水平是判断 ACh 含量的重要指标, 具有维持中枢神经系统中 ACh 稳态的作用, ChAT, AChE 的水平及活性与 DCI 呈正相关, 研究发现, 改善海马区胆碱能神经元可通过下调 Bax, 上调 Bcl-2 的基因表达实现<sup>[34]</sup>。

长期持续高血糖促进大量炎症因子及自由基产生, 糖基化终末产物 (AGEs) 及糖基化中间产物甲基乙二醛大量生成, 引发中枢组织损伤及脑血管结构改变, 导致中枢神经退行性变化, 学习记忆功能减退<sup>[8]</sup>。AGEs 主要分布于巨噬细胞及神经细胞中, 具有细胞毒性, 可直接作用于神经细胞加速神经细胞凋亡, 是免疫球蛋白家族成员之一<sup>[35]</sup>。当 AGEs 大量聚集时, 上调 AGEs 受体, AGEs 受体与神经胶质细胞发生相互作用, 刺激神经胶质细胞产生大量的 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  等, 从而导致神经胶质细胞增生, 轴突、树突分支减少。

$Ca^{2+}$  稳态失衡普遍存在于氧化应激、非酶糖基化全过程, 可造成神经退行性改变。DM 状态下  $Ca^{2+}$  内流的机制有钙通道兴奋性增强。钙通道通常通过激活 G 蛋白而被激活, G 蛋白介导的  $Ca^{2+}$  通道功能障碍是导致 DM  $Ca^{2+}$  内流的重要机制<sup>[36]</sup>;  $Ca^{2+}$ -Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶是细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的重要调节因子, DM 神经病变患者该酶活性异常增强<sup>[37]</sup>。异常  $Ca^{2+}$  内流导致  $Ca^{2+}$  超载, 最终诱导细胞凋亡; 还可激活磷脂酶, 阻止线粒体电子传递, 释放自由基, 导致细胞死亡。有研究显示小鼠学习记忆能力明显下降时脑内钙通道蛋白表达显著增加, 突触对  $Ca^{2+}$  摄取能力增强, 钙通道阻滞剂如尼莫地平等可逆转其异常表达, 改善突触可塑性, 有效缓解 DCI<sup>[38]</sup>。

**1.3 IR 导致神经损伤** IR 导致神经损伤胰岛素是在葡萄糖等刺激下由胰岛  $\beta$  细胞分泌的蛋白质激素, 在降低血糖水平的同时还是神经营养因子, 对于神经元生存和生长具有明显的作用, 参与认知功能和神经元可塑性调节<sup>[39]</sup>。IR 是 DM 的特征之一, 即

机体为维持血糖平衡而分泌过多的胰岛素,血浆中胰岛素水平过高造成机体对胰岛素不敏感的现象。IR 诱发 DCI 的原因可能有①IR 使海马区大量的  $A\beta$  沉积。 $A\beta$  是大脑皮质老年斑的主要成分,具有神经毒性,大量的  $A\beta$  沉积于突触,不利于突触功能的正常发挥,导致突触传导障碍是引起神经元变性和死亡的主要原因<sup>[40-41]</sup>。IR 状态下  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶的活性明显增强,导致脑内  $A\beta$  生成增加;胰岛素降解酶(IDE),中性溶酶(NEP)等  $A\beta$  降解酶大量的与胰岛素结合,对  $A\beta$  降解减少,最终导致  $A\beta$  沉积<sup>[42]</sup>。Alasia 等体外培养小脑颗粒细胞,研究 AD 相关的细胞凋亡分子机制,发现  $A\beta$  的沉积直接导致脑细胞凋亡<sup>[43]</sup>。②IR 导致糖毒性产生。IR 可抑制糖原合成酶,糖原合成减少,血糖升高,AGEs 含量上升及糖毒性的产生造成局部神经元损伤,影响大脑语言和记忆功能<sup>[44]</sup>。③IR 使海马区大量的 Tau 蛋白沉积。Tau 蛋白是神经元胞浆中的微管蛋白,每分子平均含 2~3 个磷酸基团,在体内具有参与轴突信息传递、维持细胞形态等作用,Tau 蛋白磷酸化是发生 AD 的重要机制<sup>[41]</sup>。机体中循环的胰岛素可以穿过 BBB,胰岛素受体在海马区及突触中高表达,当发生 IR 时,胰岛素转运功能异常,胰岛素受体后信号通路磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 传导障碍,糖原合成激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 位于 PI3K/Akt 的下游,是 Tau 蛋白磷酸化的主要激酶。IR 可引起 PI3K 活性下降,GSK-3 $\beta$  活化增加,造成 Tau 蛋白高度磷酸化<sup>[42,45]</sup>。大量的 Tau 蛋白沉积使脑组织出现了神经生理功能改变,老化加速,促进了 DCI 的发生与发展<sup>[46]</sup>。

## 2 中医药治疗 DCI 的研究进展

“消渴”一词最早出自《黄帝内经·素问·奇病论》,现代医学认为 DM 属于中医“消渴”范畴。“消渴”一证起于中焦,“中焦之病累积于脾”<sup>[47]</sup>。DM 病位在胰,但中医中胰归属于脾,胰的功能包含于脾的“传输”和“散精”之中,大多数 DM 患者应从脾论治<sup>[48]</sup>,中医将 DCI 归属于“消渴”合并“痴呆”“健忘”。“消渴”是脾胃肝肾同病,病程日久导致“气阴两虚”“阴阳俱虚”,临床常见“阴阳俱虚”情况。“痴呆”具有“本虚标实”的特点,即“气血亏虚,气滞不畅,瘀血阻滞,诛邪兼夹”<sup>[9]</sup>。中医对于“健忘”主要从外邪,气机、情志等方面探讨。王永炎院士认为“气阴两虚”贯穿于“消渴”全过程<sup>[10]</sup>,若“气阴两虚”不能有效控制则发生“气不行血”“瘀血阻滞”,败血内蕴化为毒,脑失所养,脑络损伤导致脑病发

生,并由此提出“毒损脑络”学说。岳仁宋认为肾虚是 DCI 发病的本质,而发病的源头在脾,并提出“脾-脑-肾轴”学说<sup>[49]</sup>。

中药包括中药提取物及中药复方现已被广泛用于 DCI 的预防治疗。曾媛等<sup>[50]</sup>采用荔枝核提取物治疗 DM 大鼠,发现治疗后大鼠血糖降低,IR,神经元损伤, $A\beta$  沉积及 Tau 蛋白异常磷酸化程度均得到改善。李娜等<sup>[51]</sup>研究发现黄芪多糖可抗氧化应激和抗凋亡,增强 DCI 大鼠海马组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)含量。李九席等<sup>[52]</sup>采用银杏叶提取物治疗 DM 大鼠学习记忆功能障碍,发现银杏叶提取物可降低脑组织中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  及 AChE 水平,增强 ChAT 活性。高晓斐等<sup>[53]</sup>研究得人参皂苷通过激活 PI3K 蛋白,抑制 GSK-3 $\beta$  表达,减轻 Tau 蛋白过度磷酸化,改善小鼠 DCI。高超等<sup>[54]</sup>发现制何首乌可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路改善 DCI 大鼠海马神经元结构,提高 DCI 大鼠学习记忆能力。明淑萍<sup>[55]</sup>研究得涤痰汤能改善 DCI 小鼠糖脂代谢,氧化应激及炎症反应,调节海马组织 Bcl-2, Bax, 胰岛素样生长因子(IGF)-1 等基因表达情况。赵厚睿等<sup>[56]</sup>研究发现补肾化痰方可降低血清 3-脱氧葡萄糖醛酮(3-DG)含量,降低血糖,改善 DCI。刘继平<sup>[57]</sup>采用六味地黄汤治疗 DM 大鼠认知障碍和神经病理改变的作用,发现六味地黄汤可降血糖,抗氧化,调节胆碱能神经功能,增强神经营养因子 BDNF 和 IGF-1 的表达,减少  $A\beta$  沉积。应娜等<sup>[58]</sup>研究发现当归芍药散可降血糖,减少海马组织中 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  和 NO 释放,抑制炎症反应。李斌等<sup>[59]</sup>研究发现黄连解毒汤可抑制 Tau 蛋白在多位点的过度磷酸化,改善 DM 大鼠学习记忆能力。张静等<sup>[60]</sup>研究醒脑益智剂对 DCI 小鼠的保护作用,发现醒脑益智剂可提升小鼠海马内 ChAT mRNA 表达水平,纠正性激素水平紊乱,改善 DCI。

杨积平等<sup>[61]</sup>研究白藜芦醇对四氧嘧啶诱导的 DM 小鼠 BBB 的保护作用,发现白藜芦醇可增加 BBB 上 P-gp 表达水平,改善其转运功能,降低脑内氧化应激,保护 BBB 结构功能。吴晓黎等<sup>[62]</sup>研究姜黄素对 STZ 诱导的 DM 大鼠 BBB 的作用,发现姜黄素抑制了 DM 大鼠核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的激活,升高 BBB 中 claudin-5, occludin 的表达,降低 BBB 通透性,保护 BBB 结构和功能的完整性。杨蕙等<sup>[63]</sup>发现左归降糖解郁方可升高大鼠 BBB 的 ZO-1, 周细胞蛋白表达,降低基底膜蛋白水平,抑制 BBB 损伤。中药防治糖尿病认知功能障碍的总结见表 1。

表 1 中药防治糖尿病认知功能障碍总结

Table 1 Summary on prevention and treatment of diabetic cognitive dysfunction by traditional Chinese medicine

中药及中药复方	动物模型	作用机制
荔枝核提取物	链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 DM 大鼠模型	降血糖, 改善 IR, 减轻神经元损伤, A $\beta$ 沉积及 Tau 蛋白异常磷酸化程度
黄芪多糖	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	改善氧化应激, 增强海马组织中 SOD 活性, 降低 MDA 含量
银杏叶提取物	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	降低脑组织中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , AChE 水平, 增强 ChAT 活性
人参皂苷	Kkay 小鼠 DM 模型	减轻 Tau 蛋白过度磷酸化
制何首乌	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 改善海马神经元结构
涤痰汤	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	改善糖脂代谢, 氧化应激及炎症反应, 调节海马组织 Bel-2, Bax, IGF-1 等表达
补肾化痰方	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	降血糖, 降低血清 3-DG 含量
六味地黄汤	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	降血糖, 抗氧化, 调节胆碱能神经功能, 减少 A $\beta$ 沉积
当归芍药散	STZ 诱导的 DM 小鼠模型	降血糖, 减少海马组织中 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 和 NO 释放, 抑制炎症反应
黄连解毒汤	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	抑制 Tau 蛋白过度磷酸化
醒脑益智剂	Kkay 小鼠 DM 模型	升高海马组织内 ChAT mRNA 表达
金芪降糖片	STZ 诱导的 DM 小鼠模型	降血糖, 增加海马组织 SYN mRNA 表达, 升高血清脑源性 BDNF 水平, 减轻神经元损伤
白藜芦醇	四氧嘧啶诱导的 DM 小鼠模型	增加 BBB 上 P-gp 表达水平, 改善其转运功能, 降低脑内氧化应激
姜黄素	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	升高 BBB 中 claudin-5, occludin 的表达, 降低 BBB 通透性
左归降糖解郁方	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	升高 BBB 的 ZO-1, $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 表达, 降低基底膜蛋白 (CoIV) 水平
葛根芩连汤	STZ 诱导的 DM 大鼠模型	增加 BBB 中 claudin-5, occludin 及 ZO-1 的表达水平

### 3 小结

DCI 的病理过程是多因素、多环节、多靶点共同作用的结果, 与 GLMD, 氧化应激, Tau 蛋白及 A $\beta$  沉积, IR, 胆碱能系统损伤, 神经元细胞凋亡及 BBB 破坏等关系密切。目前对 DCI 的研究还处于初级阶段, 病因及发病机制尚未完全清楚, 临床上对 DCI 无特异性诊断及特效药治疗。大多数西药均以降血糖, 改善 IR 为主, 极易出现耐药性和肝损伤。随着社会老龄化进程的发展, DM 发病率逐年升高, DCI 作为 DM 的严重并发症影响着人们的生活质量, 临床上对 DCI 应从单纯降糖外的各个环节进行综合治疗, 因此积极寻找预防治疗 DCI 的药物刻不容缓。

中医整体观念及中药多环节在 DCI 治疗中具有独特的优势, 其主要从降低血糖, 改善 IR, 抑制 Tau, A $\beta$  沉积, 抗氧化应激、炎症反应, 改善胆碱能神经功能, 抑制神经元细胞凋亡及保护 BBB 等多个方面发挥作用。但中医药在预防治疗 DCI 方面仍存在一些问题, 第一, 单味中药及中药复方防治 DCI 的具体分子机制尚未完全阐明; 第二, 中医对 DCI 尚无明确的诊断标准及治疗方法; 第三, 临床上使用的中药复方众多, 难以进行统一推广。近年来, 中医

药预防治疗 DCI 从保护 BBB 结构、功能方面的研究较少, 且研究均集中在 BBB 的通透性、结构完整性及 P-gp 受体等方面, 鉴于 BBB 的复杂性以及 BBB 在 DCI 中的重要性, 未来对 DCI 的研究应侧重于 BBB 的具体组成部分及其分子转运机制。

#### [参考文献]

[1] Wood W G, LI L, Müller W E, et al. Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis[J]. J Neurochem, 2014, 129(4): 14.

[2] 夏中高, 杜正彩, 侯小涛, 等. 基于 755 首中药处方治疗糖尿病用药规律的研究[J]. 中草药, 2018, 49(3): 739-744.

[3] Salameh T S, Shah G N, Price T O, et al. Blood-brain barrier disruption and neurovascular unit dysfunction in diabetic mice: protection with the mitochondrial carbonic anhydrase inhibitor topiramate [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 359(3): 452-459.

[4] Stehouwer C D A. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: a vicious cycle with widespread consequences[J]. Diabetes, 2018, 67(9): 1729-1741.

[5] Xourgia E, Papazafropoulou A, Melidonis A. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: from the pancreas to the neuron[J]. World J Diabetes, 2019, 10(12): 1915-1925.

- 2019,10(3):169-180.
- [ 6 ] Domínguez R O, Pagano M A, Marschoff E R, et al. Alzheimer's disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis[J]. *Neurologia*, 2014, 29(9):567-572.
- [ 7 ] SONG L, ZHUANG P, LIN M, et al. Urine metabolomics reveals early biomarkers in diabetic cognitive dysfunction [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(9):3180-3189.
- [ 8 ] XU Y, ZHOU H, ZHU Q. The impact of microbiota-gut-brain axis on diabetic cognition impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:106.
- [ 9 ] 毛黎黎, 高晓斐, 岳仁宋. 中医药防治糖尿病认知功能障碍研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(1):47-48.
- [ 10 ] 张锦, 张允岭, 郭蓉娟, 等. 从“毒损脑络”到“毒损络脉”的理论探讨 [J]. *北京中医药*, 2013, 32(7):483-486.
- [ 11 ] 杨丽, 徐利满, 朱晓丹, 等. 金芪降糖片对糖尿病引发的认知功能障碍的影响及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1):146-152.
- [ 12 ] 袁有才, 张效科, 问莉娜, 等. 新葛根苓连汤对糖尿病脑病大鼠血脑屏障通透性及 occludin/claudins-5 蛋白表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(9):2108-2111.
- [ 13 ] WANG B, LI S, CAO X, et al. Blood-brain barrier disruption leads to postoperative cognitive dysfunction [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(4):359-367.
- [ 14 ] Andreone B J, Lacoste B, GU C. Neuronal and vascular interactions [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 8(38):25-46.
- [ 15 ] Elkeles A. The blood-brain barrier [J]. *Lancet*, 1986, 279(7220):105-105.
- [ 16 ] Van d H H J, Burgmans S, Hofman P A M, et al. Blood-brain barrier impairment in dementia: current and future *in vivo* assessments [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 49:71-81.
- [ 17 ] Yoo D Y, Yim H S, Jung H Y, et al. Chronic type 2 diabetes reduces the integrity of the blood-brain barrier by reducing tight junction proteins in the hippocampus [J]. *J Vet Med Sci*, 2016, 78(6):957-962.
- [ 18 ] Bogush M, Heldt N A, Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes; unrecognized effects on brain and cognition [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(4):593-601.
- [ 19 ] Soares E, Prediger R D, Nunes S, et al. Spatial memory impairments in a prediabetic rat model [J]. *Neuroscience*, 2013, 250:565-577.
- [ 20 ] SU Y, LEI X, WU L, et al. The role of endothelial cell adhesion molecules p-selectin, e-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in leucocyte recruitment induced by exogenous methylglyoxal [J]. *Immunology*, 2012, 137(1):65-79.
- [ 21 ] Van D P, Lacoste B. Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood-brain barrier [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:930.
- [ 22 ] Tietz S, Périnat T, Greene G, et al. Lack of junctional adhesion molecule (JAM)-B ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73:3-20.
- [ 23 ] Ito S, Ohtsuki S, Terasaki T. Functional characterization of the brain-to-blood efflux clearance of human amyloid-beta peptide (1-40) across the rat blood-brain barrier [J]. *Neurosci Res*, 2006, 56(3):246-252.
- [ 24 ] Blyth B J, Farahvar A, HE H, et al. Elevated serum ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 is associated with abnormal blood-brain barrier function after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(12):2453-2462.
- [ 25 ] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age; a journey through neurovascular coupling in health and disease [J]. *Neuron*, 2017, 96(1):17-42.
- [ 26 ] Sadeghi A, Hami J, Razavi S, et al. The effect of diabetes mellitus on apoptosis in hippocampus: cellular and molecular aspects [J]. *Int J Prev Med*, 2016, 7(1):57.
- [ 27 ] Cardoso S, Correia S C, Santos R X, et al. Hyperglycemia, hypoglycemia and dementia: role of mitochondria and uncoupling proteins [J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(4):586-601.
- [ 28 ] Mastrocola R, Restivo F, Vercellinato I, et al. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats [J]. *J Endocrinol*, 2005, 187(1):37-44.
- [ 29 ] ZHAN Y, Bob V D W, WANG Y, et al. The roles of Caspase-3 and Bcl-2 in chemically-induced apoptosis but not necrosis of renal epithelial cells [J]. *Oncogene*, 1999, 18(47):6505-6512.
- [ 30 ] Venero J L, Burguillos M A, Joseph B. Caspases playing in the field of neuroinflammation: old and new players [J]. *Dev Neurosci*, 2013, 35(2/3):88-101.
- [ 31 ] Dorszewska J. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity-cell death [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2013, 25(1):25-34.
- [ 32 ] Rawal N, Corti O, Sacchetti P, et al. Parkin protects dopaminergic neurons from excessive Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(3):473-478.
- [ 33 ] Caricasole A, Copani A, Caraci F, et al. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's

- brain[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(26):6021-6027.
- [34] Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 724:258-265.
- [35] SHI C, YI D, LI Z, et al. Anti-RAGE antibody attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged rats [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A):167-176.
- [36] Hall K E, LIU J, Sima A A, et al. Impaired inhibitory G-protein function contributes to increased calcium currents in rats with diabetic neuropathy [J]. *J Neurophysiol*, 2001, 86(2):760-770.
- [37] Migdalis I N, Xenos K, Chairopoulos K, et al.  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ -ATPase activity and ionized calcium in Type 2 diabetic patients with neuropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, 49(2/3):113-118.
- [38] Singhal K, Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis [J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(2):296-308.
- [39] Biessels G J, Reagan L P. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(11):660-671.
- [40] HONG S, Beja-Glasser V F, Nfonoyim B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models [J]. *Science*, 2016, 352(6286):712-716.
- [41] Dopfer E G, Rombouts S A, Jiskoot L C, et al. Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia [J]. *Neurology*, 2014, 83(2):e19-26.
- [42] Zilliox L A, Chadrasekaran K, Kwan J Y, et al. Diabetes and cognitive impairment [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(9):87.
- [43] Alasia S, Aimar P, Merighi A, et al. Context-dependent toxicity of amyloid- $\beta$  peptides on mouse cerebellar cells [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(1):41-51.
- [44] 吴林秀, 覃小双. 2 型糖尿病相关认知障碍发生机制的研究进展 [J]. *糖尿病新世界*, 2018, 21(15):194-196.
- [45] Lee C H, Won M H. Change of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression pattern in the gerbil dentate gyrus after transient global cerebral ischemia [J]. *Anat Cell Biol*, 2014, 47(2):111-116.
- [46] Havrankova J, Schmechel D, Roth J, et al. Identification of insulin in rat brain [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1978, 75(11):5737-5741.
- [47] 晁俊, 刘桢, 钟文, 等. 基于“脾胰同源”理论从脾论治糖尿病 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(17):1458-1461.
- [48] 胡佳卉, 谢晴宇, 孟庆刚. 从脾论治糖尿病及其并发症的文献计量分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2):713-717.
- [49] 李娟. 糖尿病合并轻度认知功能障碍的证候规律与病机的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [50] 曾媛, 包春容, 唐勇, 等. 荔枝核提取物对 2 型糖尿病大鼠认知障碍的改善 [J]. *中成药*, 2016, 38(3):672-676.
- [51] 李娜, 李慧丽, 刘德山. 黄芪多糖对糖尿病大鼠认知功能障碍的改善作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9):2098-2100.
- [52] 李九席, 焦红军, 任明. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠学习记忆功能障碍的影响及其机制探讨 [J]. *山东医药*, 2016, 56(14):28-30.
- [53] 高晓斐, 毛黎黎, 孙子微, 等. 人参皂苷 Rb1 与罗格列酮联合给药对 2 型糖尿病记忆障碍小鼠海马胰岛素信号传导通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(8):137-141.
- [54] 高超. 制何首乌基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路改善糖尿病脑病认知功能障碍机制的研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2019.
- [55] 明淑萍. 涤痰汤对糖尿病认知功能障碍大鼠干预作用及其机制的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [56] 赵厚睿, 戴红, 杨旻. 补肾化痰方干预糖尿病认知障碍大鼠血清 3-DG 的研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(10):2039-2043.
- [57] 刘继平. 六味地黄汤有效部位/成分防治糖尿病脑病作用及机制研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2013.
- [58] 应娜, 马世平, 孙晓旭, 等. 当归芍药散对糖尿病模型鼠学习记忆功能和脑内炎症因子的实验研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(10):1406-1408.
- [59] 李斌, 伍文彬, 谢淑玲, 等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠学习记忆能力及脑内 Alzheimer 病样 tau 蛋白磷酸化途径的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5):1421-1425.
- [60] 张静, 高晓斐, 徐萌, 等. 醒脑益智剂对 2 型糖尿病认知功能障碍小鼠性激素及 ChAT、ApoE mRNA 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4):1598-1601.
- [61] 杨积平, 吴晶, 洪浩. 白藜芦醇对糖尿病小鼠血脑屏障上 P-糖蛋白表达和转运功能的影响 [J]. *安徽医药*, 2009, 13(5):483-485.
- [62] 吴晓黎, 王智敏, 郝颖, 等. 姜黄素对糖尿病大鼠血脑屏障的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(4):298-301, 306.
- [63] 杨蕙, 杜青, 赵洪庆, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马血脑屏障紧密连接蛋白、IV 型胶原蛋白和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达的影响 [J]. *中草药*, 2015, 46(21):3214-3218.

[责任编辑 孙丛丛]