综述

Research progresses on brain glucose metabolism induced by changes of neurons and astrocytes under hyperglycemia

PENG Wanshu，*FENG Wei*，*WANG Ge*，*ZHANG Yanjun**

（*Department of Nuclear Medicine*，*the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University*，*Dalian* 116011，*China*）

[**Abstract**] Diabetes is a common clinical metabolic disease，which can affect cardiovacular，cerebrovascular，eye，kidney and other organs，among which the clinical manifestations of diabetes-associated cognitive decline are not obvious and difficult to diagnose. ^{18}F-FDG PET/CT has the ability to early identify metabolic changes and is widely used to diagnose neurological diseases，also can be used to evaluate abnormal brain glucose metabolism in diabetic patients. Neurons and astrocytes are closely related to brain glucose metabolism，and abnormal changes of cell number，function and metabolic activity may lead to cognitive decline in diabetes. The effects of abnormal changes of neuronal and astrocytes under hyperglycemia on cerebral glucose metabolism were reviewed，and the causes of brain glucose metabolism changed in diabetic were analyzed in this article，in order to provide theoretical basis for diagnosing diabetes-related neurological diseases.

[**Keywords**] diabetes mellitus；brain；glucose metabolism disorders；neurons；astrocytes

DOI：10.13929/j.issn.1003-3289.2020.01.038

高糖下神经元及星形胶质细胞变化导致脑葡萄糖代谢改变研究进展

彭婉舒，冯　伟，王　戈，张延军*

（大连医科大学附属第一医院核医学科，辽宁 大连　116011）

[**摘　要**] 糖尿病为临床常见代谢性疾病，可影响心脑血管、眼、肾等多种脏器。糖尿病相关认知减退临床表现隐匿，诊断困难。^{18}F-FDG PET/CT 具有早期识别代谢变化的能力，广泛用于诊断神经系统疾病，可评估糖尿病患者脑葡萄糖代谢异常改变。神经元和星形胶质细胞与脑葡萄糖代谢紧密相关，其数量、功能及代谢活性等异常改变可致糖尿病认知功能减退。本文对高糖环境神经元及星形胶质细胞代谢改变对脑葡萄糖代谢的影响进行综述，分析糖尿病脑葡萄糖代谢改变的原因，以期为诊断糖尿病相关神经系统疾病提供理论依据。

[**关键词**] 糖尿病；脑；葡萄糖代谢障碍；神经元；星形胶质细胞

[**中图分类号**] R587.1；R730.44　[**文献标识码**] A　[**文章编号**] 1003-3289(2020)01-0138-04

糖尿病是以慢性血葡萄糖浓度升高为主要症状的代谢性疾病，其发病率逐年增加，过去 3 年患病人数增长了 2 倍，其中成年人约占 1/11[1]。研究[2]表明，伴随 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）病程进展，中枢神经系统疾病增加，可出现不同程度的认知功能损害，包括糖尿病相关认知减退（diabetes-associated cognitive decline，DACD）、轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）和痴呆；其临床表

[**第一作者**] 彭婉舒（1993—），女，山西大同人，硕士，医师。研究方向：神经影像学。E-mail：1982756452@qq.com

[**通信作者**] 张延军，大连医科大学附属第一医院核医学科，116011。E-mail：yjzhang78@163.com

[**收稿日期**] 2019-03-20　[**修回日期**] 2019-07-23

现不尽相同,主要表现为言语表述力、记忆注意力等减退[3],65 岁以上老年 T2DM 患者更易出现 MCI 和痴呆[4]。^{18}F-FDG PET/CT 可识别早期代谢变化,已广泛用于诊断痴呆。糖尿病前期患者部分额叶葡萄糖代谢降低[5];链脲佐菌素(streptozocin,STZ)诱导 T2DM 大鼠海马、下丘脑、丘脑等脑区葡萄糖代谢减低[6];而神经元、星形胶质细胞功能与代谢活性改变可能是脑葡萄糖代谢改变的原因之一。高脂饮食联合腹腔注射 STZ 诱导的糖尿病动物模型可最大程度地模拟人类 T2DM,广泛用于基础研究。STZ 通过葡萄糖转运蛋白进入胰岛 β 细胞,使其坏死,胰岛素分泌受限,致体内血糖失调发生 T2DM;但血脑屏障缺乏此转运蛋白,故此造模方式不会直接对 T2DM 相关认知障碍造成影响[7]。本文对糖尿病脑葡萄糖代谢变化与神经元和星形胶质细胞关系的研究进展进行综述。

1 神经元代谢改变对脑葡萄糖代谢的影响

1.1 神经元的能量代谢 大脑所需能量物质以葡萄糖为主。脑组织占人体质量的 2%,却需要人体消耗葡萄糖的 25%来维持其功能[8]。神经元周围包绕的星形胶质细胞是其最好的能量供给站。研究[9]发现乳酸是神经元潜在的能量底物,由星形胶质细胞释放,参与三羧酸循环而产生能量,这表明神经胶质细胞与神经元之间存在代谢偶联。氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)可反映神经元活性,亦可反映神经胶质细胞活性,故 FDG 代谢表现为不同细胞活性的总和,而每种细胞摄取葡萄糖的能力均不相同[10]。

1.2 高血糖环境神经元改变对脑葡萄糖代谢的影响 神经元功能及活性影响脑葡萄糖代谢的变化。生理状态下,人脑内 90%以上的能量被神经元用于维持细胞膜的离子泵和神经传递及其他必要生理活动,^{18}F-FDG PET/CT 显示脑葡萄糖代谢减低与神经元变性或数量减少有关。研究[11]发现,STZ 诱导糖尿病大鼠的基本病理改变之一是存活神经元明显减少、变性及其兴奋性减低。人体内高血糖环境可诱导神经祖细胞受损,致 T2DM 患者认知记忆功能减退[12]。WALDRON 等[13]发现 13.5 月龄的阿尔兹海默病(Alzheimer's disease,AD)小鼠丘脑葡萄糖代谢减低与神经元损伤相关。侧脑室注射 STZ 的 AD 大鼠海马和纹状体 FDG 代谢减低则与神经元丢失相关[14]。

正常生理条件下,当乳酸和葡萄糖同时存在时,神经元更倾向于将乳酸作为潜在的能量底物[15];但高糖环境下神经元和星形胶质细胞的代谢方式发生异常改变。研究[16]发现 STZ 诱导的糖尿病大鼠脑内星形胶质细胞产生的乳酸增加;而脑葡萄糖利用率随血浆乳酸含量增加而减低[17],提示糖尿病患者脑葡萄糖代谢减低可能与乳酸含量增加相关。另外,糖尿病患者体内葡萄糖代谢不足以满足机体能量需求,产生过多的酮体和乳酸,致神经元变性,这也是糖尿病痴呆的重要致病原因之一[18]。

2 星形胶质细胞的代谢对脑葡萄糖代谢的影响

2.1 星形胶质细胞的能量代谢 大脑对能量的需求很高,以维持和恢复突触后电位和动作电位等信号传导过程及神经递质的摄取和循环利用[8],兴奋性神经传递消耗皮质水平大部分的能量,仅谷氨酸介导的神经传递即需消耗灰质约 80%的能量。既往认为维持大脑活动的主要能量来源是神经元,但许多新发现[8]使神经能量代谢的观点正从"神经中心"向星形胶质细胞与神经元代谢的相互作用方向转变。除了神经元,人脑内还存在大量神经胶质细胞,其中星形胶质细胞不仅维持神经元正常的生理功能和活动,支持和促进神经元生长,维护血脑屏障,还可贮存糖原,参与葡萄糖代谢等[19]。实验[20-21]证实,神经胶质细胞对脑葡萄糖代谢的改变具有极大作用。据报道[22],大脑活动期间,并非神经元而是星形胶质细胞优先摄取葡萄糖。JAKOBY 等[20]通过 2 种荧光葡萄糖类似物(2-Deoxy-2-[(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl) amino]-D-glucose,2-NBD-glucose)和[6-(N-(7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl) amino)-6-deoxyglucose,6-NBD-glucose]证实,静息状态下,海马及小脑星形胶质细胞摄取和转运葡萄糖的能力高于神经元。大脑内突触释放的谷氨酸须通过谷氨酸转运体-1(glutamate transporter-1,GLT-1)和谷氨酸-天冬氨酸转运体(glutamate aspartatetransporter,GLAST),从突触间隙转运到细胞内代谢为无毒的谷氨酰胺,而 GLT-1 存在于星形胶质细胞膜,主要负责谷氨酸转运[21]。GLT-1 和 GLAST 转运谷氨酸的过程可引起 Na^+ 内流,是星形胶质细胞摄取葡萄糖最为关键的步骤;GLAST 或 GLT-1 基因敲除小鼠经外界刺激后皮质葡萄糖代谢降低[21]。利用 GLT-1 激活剂头孢曲松,可增加小鼠脑组织 GLT-1 表达,也增加了全脑、皮质和海马等脑区 FDG 代谢[10]。脑葡萄糖代谢在很大程度上取决于神经胶质细胞谷氨酸的转运,从而增强有氧糖酵解,即增加葡萄糖利用和乳酸释放的能力[21]。

2.2 高糖环境星形胶质细胞代谢改变对脑葡萄糖代谢的影响 研究[23-24]发现,神经胶质细胞亦以葡萄糖

为能量供应源,同样对脑葡萄糖代谢做出巨大贡献。BRENDEL 等[23]发现,C57Bl/6J 衰老小鼠脑内 FDG 代谢较年轻鼠增加,与激活神经炎症相关的小胶质细胞相关。研究[24]显示老年猴脑 FDG 摄取与小胶质细胞标志物^{11}C DPA-713 结合呈正相关。糖尿病、老龄化、AD 等神经退行性疾病患者脑内神经胶质细胞表达变化亦会影响脑部葡萄糖代谢。胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和中枢神经特异性蛋白(S100 proteins, S100β)是检测神经胶质细胞分布的生物标志物。研究[25]发现,STZ 诱导的糖尿病大鼠发病 2 周后海马 GFAP 和 S100β 表达增强,星形胶质细胞被激活;另有研究[26-27]显示,糖尿病发病 6 周和 8 周时,海马 GFAP 表达增多,并随着病程进展增加。高糖环境改变了星形胶质细胞的形态数量和相关标记物,也影响了 GLT-1 的表达和细胞代谢方式。糖尿病大鼠建模后第 10 天脑皮质 GLT-1 功能显著下降,建模后第 16 天脑皮质 GLAST 表达显著减低[28-29];而 STZ 诱导的糖尿病大鼠皮质 GLT-1 表达减低与脑葡萄糖代谢降低的相关性有待进一步研究。正常生理状态,星形胶质细胞具有较高的葡萄糖代谢速率,但高糖环境下星形胶质细胞摄取糖原减少。SICKMANN 等[30]发现肥胖和糖尿病大鼠模型星形胶质细胞糖原水平减低,糖酵解和三羧酸循环速率减慢,葡萄糖能量代谢紊乱,致其脑葡萄糖代谢均减低。但 LI 等[31]研究显示高血糖增强星形胶质细胞糖酵解,初级星形胶质细胞 ATP、糖原含量增加。总之,糖尿病患者星形胶质细胞被激活,其功能代谢方式异常改变,可分解星形胶质细胞-神经元偶联,降低糖尿病脑葡萄糖代谢,致糖尿病脑认知功能损伤发生、发展。

综上所述,神经元及星形胶质细胞为参与脑葡萄糖代谢的重要细胞,在高糖环境下其功能及代谢活性改变与脑葡萄糖代谢减低密切相关,可致糖尿病相关认知障碍。随着研究的深入,未来可针对生理和病理状态下不同细胞摄取 FDG 的差异,从高血糖环境细胞形态及活性变化的角度进一步分析糖尿病患者脑葡萄代谢的变化趋势,为诊断和缓解糖尿病认知功能减退构筑理论基础,并提供解决途径。

[参考文献]

[1] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018,14(2):88-98.

[2] MCCRIMMON R J, RYAN C M, FRIER B M. Diabetes and cognitive dysfunction[J]. Lancet, 2012,379(9833):2291-2299.

[3] SADANAND S, BALACHANDAR R, BHARATH S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: A meta-analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016,32(2):132-142.

[4] 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.

[5] 姜东朗,冯洪波,邱湘哲,等.^{18}F-FDG PET/CT 评价糖尿病前期患者脑葡萄糖代谢的改变[J].中国医学影像技术,2016,32(8):1184-1188.

[6] BARRIERE D A, NOLL C, ROUSSY G, et al. Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model long-term type-2 diabetes complications[J]. Sci Rep, 2018,8(1):424.

[7] GRIEB P. Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: In search of a relevant mechanism [J]. Mol Neurobiol, 2016,53(3):1741-1752.

[8] BELANGER M, ALLAMAN I, MAGISTRETTI P J. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation[J]. Cell Metab, 2011,14(6):724-738.

[9] WYSS M T, JOLIVET R, BUCK A, et al. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source[J]. J Neurosci, 2011,31(20):7477-7485.

[10] ZIMMER E R, PARENT M J, SOUZA D G, et al. [(18)F] FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport[J]. Nat Neurosci, 2017,20(3):393-395.

[11] ZHANG W J, TAN Y F, YUE J T, et al. Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin-treated diabetic rats [J]. Acta Neurol Scand, 2008,117(3):205-210.

[12] LANG B T, YAN Y, DEMPSEY R J, et al. Impaired neurogenesis in adult type-2 diabetic rats[J]. Brain Res, 2009,1258:25-33.

[13] WALDRON A M, WYFFELS L, VERHAEGHE J, et al. Quantitative μPET imaging of cerebral glucose metabolism and amyloidosis in the TASTPM double transgenic mouse model of Alzheimer's Disease[J]. Current Alzheimer Research, 2015,12:694-703.

[14] CHEN Y, GUO Z, MAO Y F, et al. Intranasal insulin ameliorates cerebral hypometabolism, neuronal loss, and astrogliosis in streptozotocin-induced Alzheimer's rat model[J]. Neurotox Res, 2018,33(4):716-724.

[15] BOUZIER-SORE A K, VOISIN P, BOUCHAUD V, et al. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: A comparative NMR study[J]. Eur J Neurosci, 2006,24(6):1687-1694.

[16] ZHAO L, DONG M, WANG D, et al. Characteristic metabolic alterations identified in primary neurons under high glucose exposure[J]. Front Cell Neurosci, 2018,12:207.

[17] WYSS M T, JOLIVET R, BUCK A, et al. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source[J]. J Neurosci, 2011,31

(20):7477-7485.

[18] ZHAO L, DONG M, REN M, et al. Metabolomic analysis identifies lactate as an important pathogenic factor in diabetes-associated cognitive decline rats[J]. Mol Cell Proteomics, 2018, 17(12):2335-2346.

[19] OJO J O, REZAIE P, GABBOTT P L, et al. Impact of age-related neuroglial cell responses on hippocampal deterioration [J]. Front Aging Neurosci, 2015,7:57.

[20] JAKOBY P, SCHMIDT E, RUMINOT I, et al. Higher transport and metabolism of glucose in astrocytes compared with neurons: A multiphoton study of hippocampal and cerebellar tissue slices[J]. Cereb Cortex, 2014,24(1):222-231.

[21] VOUTSINOU-PORCHE B, BONVENTO G, TANAKA K, et al. Glial glutamate transporters mediate a functional metabolic crosstalk between neurons and astrocytes in the mouse developing cortex[J]. Neuron, 2003,37(2):275-286.

[22] FIGLEY C R, STROMAN P W. The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals[J]. Eur J Neurosci, 2011,33(4):577-588.

[23] BRENDEL M, FOCKE C, BLUME T, et al. Time courses of cortical glucose metabolism and microglial activity across the life span of wild-type mice: A PET study[J]. J Nucl Med, 2017,58 (12):1984-1990.

[24] TSUKADA H, NISHIYAMA S, OHBA H, et al. Comparing amyloid-beta deposition, neuroinflammation, glucose metabolism, and mitochondrial complex I activity in brain: A PET study in aged monkeys[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014,41(11):2127-2136.

[25] NAGAYACH A, PATRO N, PATRO I. Astrocytic and microglial response in experimentally induced diabetic rat brain [J]. Metab Brain Dis, 2014,29(3):747-761.

[26] BAYDAS G, REITER R J, YASAR A, et al. Melatonin reduces glial reactivity in the hippocampus, cortex, and cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Free Radic Biol Med, 2003,35(7):797-804.

[27] MOGHADDAM H K, BALUCHNEJADMOJARAD T, ROGHANI M, et al. Berberine ameliorate oxidative stress and astrogliosis in the hippocampus of STZ-induced diabetic rats[J]. Mol Neurobiol, 2014,49(2):820-826.

[28] 曲忠森,田青,周新文,等.糖尿病鼠脑中 β-淀粉样蛋白和谷氨酸转运体的改变及其机制[J].中国医学科学院学报,2005,(6):708-711.

[29] JAYANARAYANAN S, SMIJIN S, PEEYUSH K T, et al. NMDA and AMPA receptor mediated excitotoxicity in cerebral cortex of streptozotocin induced diabetic rat: Ameliorating effects of curcumin[J]. Chem Biol Interact, 2013, 201(1-3): 39-48.

[30] SICKMANN H M, WAAGEPETERSEN H S, SCHOUSBOE A, et al. Obesity and type 2 diabetes in rats are associated with altered brain glycogen and amino-acid homeostasis[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010,30(8):1527-1537.

[31] LI W, ROY C G, WINTERS A, et al. Hyperglycemia alters astrocyte metabolism and inhibits astrocyte proliferation [J]. Aging Dis, 2018,9(4):674-684.

2019 年中国学术期刊影响因子年报
——《中国医学影像技术》

“2019 年中国学术期刊影响因子年报”于 2019 年 10 月 28 日由中国科学文献计量评价研究中心在北京会议中心发布。《中国医学影像技术》杂志在期刊综合类的相关数据为：

1 影响力指数 CI 值:418.509;

2 总被引:3817;

3 影响因子:0.962;

4 他引影响因子:0.730;

5 5 年影响因子:0.723;

6 即年指标:0.148。