

**5.5 与小儿全身炎症反应综合征(SIRS)的关系** 小儿 SIRS 实际上是机体炎症反应和抗炎反应失衡的一种表现,如果这种炎症反应继续失控恶化,最后不可避免地引起 MODS<sup>[13]</sup>。SIRS 和 MODS 是危重患儿常见且难以治疗的复杂病症,可导致进行性器官功能衰竭,其较高的发病率和病死率是儿科急诊医学领域中重要的研究课题。因此对 SIRS 及 MODS 发生机制的研究愈来愈受到人们的重视,其中凝血系统紊乱在 MODS 中的作用日益引起学者的关注。目前已初步了解在 SIRS 及 MODS 时细胞及分子水平的炎症反应启动及发展过程,发现整个过程中凝血及抗凝系统的改变起着关键性作用。DIC 是一种以全身血管内凝血系统激活及血液循环中广泛纤维蛋白沉积为特征的综合征,而 DIC 引起的微循环障碍目前被认为是 MODS 的主要原因之一<sup>[14]</sup>。

有研究表明,SIRS 患儿血浆 AT-Ⅲ 活性明显减低,SIRS 合并 MODS 组 AT-Ⅲ 活性明显低于 SIRS 未合并 MODS 组,死亡组 AT-Ⅲ 活性明显低于存活组,从而说明 SIRS 时血液抗凝功能受损,消耗严重,随着病情的加重,血液抗凝功能受损愈来愈明显<sup>[6]</sup>。DIC 在 SIRS 发展成 MODS 中起着重要作用,SIRS 并发 DIC 时死亡率高,故早期发现 DIC 及时干预治疗,可降低 MODS 的病死率。国内任新生<sup>[15]</sup>对 AT-Ⅲ 防治内毒素血症致 MODS 的实验研究表明,AT-Ⅲ 对早期细胞功能受损和 MODS 有防治作用。这些结果表明 AT-Ⅲ 可能用于 SIRS 合并 DIC 的早期治疗,单用肝素效果可能不甚理想,从而降低 MODS 的发生率和病死率。临床医师应该加强对小儿 SIRS 时凝血和纤溶系统的检测,在有效抗感染的同时常规使用抗凝剂,以预防 DIC 的发生,提高疗效。

总之,AT-Ⅲ 是血浆生理性抑制物中最主要抗凝物质,其活性与各类疾病均有不同程度的联系。在临床应用中若能适时、恰当地对 AT-Ⅲ 活性进行检测,将有助于相关疾病的监测、诊断和治疗。

参考文献

[1] 中华医学会重症医学分会. 休克的发展[J]. 中国危重病急救医学,2007,19(3):129-133.  
[2] 苏学飞,黄秋莲. 凝血抑制物检测在血栓性疾病的价值[J]. 国际医药卫生导报,2007,12(7):80-81.  
[3] 王世俊. 胸腹水抗凝血酶和肝素辅因子Ⅱ检测的临床意

义[J]. 实验与检验医学,2008,26(2):201-204.  
[4] 孟涛,王建成. 观察肺炎支原体肺炎患儿血浆内皮素和抗凝血酶-Ⅲ的变化[J]. 实用医技杂志,2006,13(1):39-40.  
[5] 翟中良,汪宏良,蒋玉叶,等. 凝固时间法测定血浆抗凝血酶Ⅲ活性及在肝病诊断中的临床应用[J]. 重庆医学,2006,35(21):1983-1984.  
[6] Carr JM, Mckinney M, Donagh J, et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation roce of D-dimer[J]. AMJ Clin Pathol,2009,91(34):1020-1022.  
[7] Mehetuchison JG, Balk RA, Cerra FB, et al. Differential diagnosis of ascites in septic shock with disseminated intravascular coagulation[J]. Semin Liver Dis,2007,17(4):191-202.  
[8] Mammen EF. Antithrombin ;it s physiological importance and role in DIC[J]. Semin Thromb Hemost,2008,24(11):1119-1120.  
[9] Harjai KJ, Kamble MS, Ashar VJ, et al. Portal venous pressure and the surum-aseites albumin concentration gradient[J]. Cleve Clin J Med,1995,62(1):62-67.  
[10] Runyon BA. Care of patients wim ascites[J]. N Engl J Med,1994,330(5):337-341.  
[11] 董存岩,周志芳. 肝病患者血浆 AT-Ⅲ 活性检测及意义[J]. 实用预防医学,2008,11(8):264-265.  
[12] 商海涛. 急性心肌梗死患者发病后半年生存质量影响因素分析[J]. 中国现代医生,2009,47(24):119-120.  
[13] 李梅,姜莲. 小儿全身炎症反应综合征降钙素原水平的测定及其临床意义[J]. 河北医科大学学报,2009,30(3):292-293.  
[14] Margareta BC, Birger BC, Olsson PE, et al. The assay of antithrombin using asynthetic chromogenic subst rate for thrombin[J]. Thromb Res,2007,20(5):621-625.  
[15] 任新生. 抗凝血酶Ⅲ防治内毒素血症致多器官功能不全的实验研究[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(10):701-703.

(收稿日期:2010-03-23)

糖尿病与阿尔茨海默病相关性的研究进展

周 翔 综述,魏倩萍 审校(重庆医科大学附属第一医院老年科 400016)

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 胰岛素; 糖尿病; β淀粉样蛋白; 老年斑  
DIO:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.16.066  
**中图分类号:**R749.16;R587.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2010)16-1770-03

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性发展的神经退行性疾病,临床表现为认知和记忆功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,并有各种神经精神症状和行为障碍。在病理方面,该病有3大特征:大脑皮层及海马区的β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)在胞外积累并形成老年斑(senile plaques, SP)、脑神经细胞内 tau 蛋白异常聚集形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)、神经元突触功能异常及锥体神经细胞丢失。近年来许多研究结果提示,糖尿病与 AD 的发病有内在

联系。以下就糖尿病与 AD 相互关系的研究进展作一综述。

1 胰岛素与脑功能损害

**1.1 胰岛素与 tau 蛋白过度磷酸化** tau 蛋白是神经细胞中含量最高的微管相关蛋白,在合成和稳定微管、维持神经功能方面起重要作用。tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 最早出现的病理改变之一,过度磷酸化的 tau 蛋白在脑内形成各种沉积物,沉积在神经元细胞内,引起神经元损伤、变性。tau 蛋白的磷酸化受蛋白激酶和蛋白磷酸酶的调节,相关的激酶主要包括糖原

合成激酶(glycogen synthase kinase, GSK)、有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)与周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)。Gong 等<sup>[1]</sup>提出由于 GSK-3 $\beta$  位于胰岛素信号转导途径中,并且是导致 tau 蛋白磷酸化的重要激酶,当实验小鼠胰岛素受体被敲除掉后,大脑内 GSK-3 $\beta$  活性会显著升高,从而导致 tau 蛋白过度磷酸化。Chu 和 Qian<sup>[2]</sup>发现脑室注射链脲佐菌素后,大鼠海马和皮层  $\beta$  淀粉样肽 A $\beta$ 1-40、A $\beta$ 1-42 表达增加,tau 蛋白过度磷酸化,包括 tau202、tau396 和 tau404,与 AD 的病理改变极为相似;胰岛素与细胞膜上胰岛素受体结合段  $\alpha$  亚单位结合,形成胰岛素-受体复合物,引起功能段  $\beta$  亚单位酪氨酸(Tyr)激酶的自身磷酸化,当胰岛素缺乏时,将导致 Tyr 激酶活性下降,而导致磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI-3K)下降,而 PI-3K 的下降可导致 GSK-3 $\beta$  由非活性转为活性形式,从而 tau 蛋白在苏氨酸(Thr)181、丝氨酸(Ser)199、Ser202、Thr212、Thr217、Ser396 等位点发生磷酸化<sup>[3]</sup>。

**1.2 胰岛素与 A $\beta$  SP 的形成也是 AD 的主要病理表现之一**,而 A $\beta$  是 SP 的主要成分, A $\beta$  分子具有自发聚合的能力,它能够在细胞外聚集成寡聚体、纤维和斑块等淀粉样沉积物。A $\beta$  可以诱导神经元变性甚至凋亡,神经元凋亡的机制一方面是通过半胱氨酸、天冬氨酸特异性蛋白酶起作用;另一方面 A $\beta$  对凋亡基因部位有影响, Bcl-2 蛋白家族在细胞内凋亡信号转导中起关键作用<sup>[4]</sup>。A $\beta$  可以引起氧化应激和 Ca<sup>2+</sup> 超载,从而激活细胞内凋亡因子,同时可以损伤线粒体,使细胞的供能系统障碍,引起细胞功能紊乱,最终造成凋亡<sup>[5]</sup>。A $\beta$  在正常神经细胞及非神经细胞中不断分泌,并向细胞外释放,进入脑脊液和血流,当 A $\beta$  的清除机制发生障碍后,将导致 A $\beta$  聚集,而中枢神经系统内胰岛素可以通过调节 A $\beta$  的产生和清除来调节其水平。A $\beta$  来源于其前体物质淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP),胰岛素能促进  $\alpha$  分泌酶的活性,使 APP 形成可溶性的 APP(sAPP),减少  $\beta$ -淀粉样肽的产生,胰岛素缺乏使具有神经营养作用的 sAPP 减少,有神经毒性的  $\beta$ -淀粉样肽增加,促进 SP 形成和神经元退行性变<sup>[6]</sup>。

**1.3 胰岛素与神经元突触功能** 学习记忆功能的形成不仅需要足够数量的神经元,而且需要神经元之间形成复杂的突触联系。突触的动态变化被认为是一种脑内信息储存的细胞基础,大脑具有将短时的经历转化为长期记忆的能力,是因为神经突触间的传递效率发生了活动依赖性的改变,即突触可塑性。突触可塑性减弱主要源于突触后膜兴奋性和(或)细胞间信号传导的变化。 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)与 N-甲基-D-门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体在认知形成过程中有着重要作用。Nelson 和 Aikar<sup>[7]</sup>证实胰岛素可以通过调节 GABA 受体活性改善突触可塑性。胰岛素能够激活细胞膜表面 NMDA 受体,从而促进长时程强化作用(long term potentiation, LTP)——学习时表现的一种细胞间信号传导,而改善学习和记忆功能, NMDA 受体还可以增加神经元 Ca<sup>2+</sup> 内流,这个级联反应可能增加  $\alpha$  钙调蛋白激酶和其他钙依赖性酶,从而加强神经元之间的突触联系<sup>[8]</sup>。

**1.4 胰岛素信号传导通路**与 AD 目前学术界较一致的观点认为中枢胰岛素主要来自于外周胰岛素,胰岛素经载体运载穿越血脑屏障后与受体相结合,胰岛素可以通过血脑屏障,其受体广泛分布于脑组织,并且主要集中在部分大脑区域,如海马、内嗅区、大脑皮层等与认知功能相关的结构。胰岛素信号转导途径目前已知至少有两条:一是通过胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)激活 PI-3K 途径;另一条是通过 Grb2/

SOS 和 RAS 蛋白活化 MAPK 途径。PI-3K 信号出现障碍后,一方面将导致 GSK-3 $\alpha$  活性增加,而 GSK-3 $\alpha$  被证实可通过调节  $\gamma$ -分泌酶的活性而促进 A $\beta$ 40、A $\beta$ 42 的合成,从而导致 A $\beta$  合成增加<sup>[9]</sup>。另一方面将导致 GSK-3 $\beta$  的活性增强,而 GSK-3 $\beta$  参与了 tau 蛋白过度磷酸化<sup>[3]</sup>,从而导致 tau 蛋白过度磷酸化。已经证实 2 型糖尿病小鼠海马神经元存在超微结构改变和胰岛素信号传导途径障碍,主要表现为海马神经元存活信号传导通路起始步骤胰岛素受体和 IRS-1 表达下调<sup>[9]</sup>。由于胰岛素受体和 IRS-1 主要位于海马和皮层,而这里是 AD 易损神经元最早损伤的部位,从此角度看糖尿病是 AD 的危险因素,对 AD 发病起促进作用。另 Messier 和 Teutenberg<sup>[10]</sup>指出年龄匹配的痴呆个体与非痴呆个体比较,痴呆个体脑组织中作为胰岛素受体信号传递机制的胰岛素降解酶活性降低。脑内的神经元糖代谢受胰岛素信号的调控,而胰岛素分泌不足引起的血糖紊乱可使脑的物质转运及能量代谢出现障碍,导致认知功能下降和脑的神经生理及结构改变<sup>[11]</sup>。

## 2 糖基化终末产物对认知功能的影响

糖基化终末产物(advanced glycoxidation end products, AGEs)是指在非酶促条件下,蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等的游离氨基与葡萄糖或其他还原糖的醛基通过 Maillard 反应系列产生一组稳定的终末产物<sup>[12]</sup>。AGEs 在糖尿病患者体内的不断累积,可通过诱导血管舒缩调节异常,增强氧化应激,与 AGE 受体(RAGE)结合等多种直接及间接的病理机制发挥作用。RAGE 是 AGEs 的一种特征性细胞表面受体,在中枢神经系统, RAGE 主要在神经元、小胶质细胞及血管内皮细胞上表达。AD 患者脑中 RAGE 的表达可被 A $\beta$  上调,上调的 RAGE 进一步促进了 AD 的发展,神经元、小胶质细胞和血管内皮细胞膜上 RAGE 和 A $\beta$  结合,引起神经毒性、持久性的炎症反应及血管功能紊乱<sup>[13]</sup>。在 AD 中,认知能力的减退常常和神经元突触功能障碍相关联。可溶性 A $\beta$ 42 单体可导致小鼠 LTP 反应障碍,用抗体抑制 RAGE 的活性, A $\beta$ 42 便不能诱导 LTP 损伤的发生, RAGE 的过度表达将加重 A $\beta$  诱导的突触功能障碍,导致突触可塑性降低, RAGE 的这种作用在老龄时表现得尤为明显<sup>[14]</sup>。RAGE 在正常老年人的微血管上表达量极少,在 AD 患者 AB 沉积区域的血管内皮细胞中, RAGE 的免疫活性明显增强<sup>[15]</sup>。

## 3 降血糖药物对脑功能的影响

AD 患者脑内胰岛素抵抗增加,存在与 2 型糖尿病相似的信号转导途径障碍,影响胰岛素作用的发挥,导致葡萄糖能量代谢障碍、氧化应激增加。罗格列酮为一新型的噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂,主要通过结合和活化过氧化物酶体增殖物激活的受体  $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )而增强细胞对胰岛素作用的敏感性,减轻胰岛素抵抗。Inestrosa 和 Geddy<sup>[16]</sup>研究证实,罗格列酮可通过激活 PPAR $\gamma$  保护大鼠海马神经元免受 A $\beta$  所致的神经退化。张玉霖等<sup>[17]</sup>在脑室注射链脲佐菌素制备 AD 大鼠模型中,使用罗格列酮后, AD 大鼠在 Morris 水迷宫试验中逃避潜伏期明显缩短,过平台次数明显增加,证明其具有明显的改善认知功能的作用。Lnestmsa 等<sup>[18]</sup>认为 PPAR $\gamma$  能通过降低 A $\beta$  的分泌从而改善 AD 患者的认知功能。这些研究结果提示,从胰岛素抵抗的角度治疗 AD 可以取得一定的疗效,从而为治疗 AD 提供了新的思路。

综上所述,目前仍无法完整阐述 AD 的发病机制,但无论从糖尿病对认知功能影响的基础研究,还是从胰岛素抵抗的角度治疗 AD 的药物研究初步结果都提示糖尿病在 AD 的发生、

发展过程中起着重要作用。希望不久的将来,从针对糖尿病的角度治疗 AD 将会有更大的进展。

## 参考文献

- [1] Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al. Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm, 2005, 112(6): 813-838.
- [2] Chu WZ, Qian CY. Expressions of A beta1-40, A beta1-42, tau202, tau396 and tau404 after intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats[J]. J First Mil Med Univ, 2005, 25: 168-170.
- [3] Dominici FP, Argentino DP, Munoz MC, et al. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity [J]. Growth Horm IGF Res, 2005, 15: 324-336.
- [4] Deng SW, Dennis WD, James SM.  $\beta$ -amyloid degradation and Alzheimer's disease[J]. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2006, 2006(3): 58406.
- [5] Lotz M, Ebert S, Esselmann H, et al. Amyloid beta peptide 40 enhances the action of Toll like receptor 2 and 4 agonists but antagonizes Toll like receptor 9 induced inflammation in primary mouse microglial cell cultures[J]. Neurochem Stry, 2005, 94(2): 289-298.
- [6] Priller C, Bauer T, Mitteregger G, et al. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein[J]. Neuroscience, 2006, 26(27): 7212-7221.
- [7] Nelson TJ, Aikon DL. Insulin and cholesterol pathways in neuronal function, memory and neurodegeneration [J]. Biochem Soc Trans, 2005, 33: 1033-1036.
- [8] Berberich S, Punnakkal P, Lensen V, et al. Lack of NMDA receptor subtype selectivity for hippocampal long-term potentiation[J]. J Neurosci, 2005, 25: 6907-6910.
- [9] Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, et al. GSK-3 $\alpha$  regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides [J]. Nature, 2003, 423: 435-439.
- [10] Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin

growth factor and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease[J]. Neural Plast, 2005, 12: 311-328.

- [11] Thong FS, Dugani CB, Klip A. Turning signals on and off: GLUT4 traffic in the insulin-signaling highway[J]. Physiology (Bethesda), 2005, 20: 271-284.
- [12] Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, et al. Diabetes and advanced glycoxidation end products[J]. Diabetes Car, 2006, 29(6): 1420-1432.
- [13] Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2006, 112(4): 405-415.
- [14] Origlia N, Righi M, Capsoni S, et al. Receptor for advanced glycation end product-dependent activation of p38 mitogen-activated protein kinase contributes to amyloid-beta-mediated cortical synaptic dysfunction[J]. J Neurosci, 2008, 28(13): 3521.
- [15] Miller MC, Tavares R, Johanson CE, et al. Hippocampal RAGE immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease[J]. Brain Res, 2008, 1230: 273-280.
- [16] Inestrosa NC, Gedoy JA. Pemxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in hippocampal neurons and its activation prevents beta-amyloid neurodegeneration; role of wnt signaling[J]. Exp Cell Res, 2005, 304(1): 91.
- [17] 张玉霖, 欧阳昌汉, 吴基良, 等. 罗格列酮对散发性老年痴呆模型大鼠认知功能的影响[J]. 咸宁学院学报(医学版), 2008, 22(2): 96-99.
- [18] Lnestmsa NC, Gedoy JA, Quintanilla RA, et al. Pemxisome pmliferator-activated receptor garmrm is expressed in hippocampol neurons and its activation prevents beta-amyloid neurodegeneration; role of Wnt signaling[J]. Exp Cell Res, 2005, 304(1): 91.

(收稿日期: 2010-02-24)

## 临床中胱抑素 C 的检测与应用

罗 威<sup>1</sup>综述, 黄永宁<sup>2</sup>审校(1. 广西壮族自治区玉林市第二人民医院检验科 537000; 2. 广西壮族自治区玉林市第一人民医院检验科 537000)

【关键词】 胱抑素 C; 肾小球滤过率; 肾疾病

DIO: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2010. 16. 067

中图分类号: R446. 61

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)16-1772-03

胱抑素 C(cystatin C)是一种低相对分子质量的非糖化碱性蛋白质,自 20 世纪 80 年代中期以来,通过大量研究表明,其是一种影响因素少、特异性高、准确性好、更能及时反映肾小球滤过率变化的理想的内源性标志物。它存在于各种体液之中,对其检测有多种方法,在肾功能、肿瘤、肝硬化、类风湿、肾移植及儿科领域具有广泛的临床价值,现作一综述。

血清胱抑素 C 是 Anastasi 等首次在鸡蛋清中分离纯化得到高纯度的半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cysine peroteinase inse

inhibior, CPI),后被命名为胱抑素 C;属于 CPI 超家族,是一种非糖基化的碱性低分子蛋白,相对分子质量为 13 559,由 122 个氨基酸组成,带正电荷,等电点为 9.3,编码基因位于 20 号染色体短臂,长约 615 kb。胱抑素 C 是一种分泌性蛋白,广泛存在于各种体液中,如脑脊液、唾液、尿液、精液等,其中精液和脑脊液中的浓度最高,尿液中最低。Grubb 等<sup>[1]</sup>于 1985 年首先报道了血清胱抑素 C 与肾小球滤过率(GFR)密切相关,可以作为 GFR 功能的指标。胱抑素 C 基因是“看家基因”(house