

本文引文格式:李萍,韦华.胱抑素C与糖尿病认知功能障碍关系研究进展[J].
右江民族医学院学报,2022,44(2):293-296.

【医学综述】

胱抑素C与糖尿病认知功能障碍关系研究进展

李萍¹, 韦华²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院全科医学科, 广西 百色 533000)

摘要: 糖尿病认知功能障碍(DCI)逐渐成为热门话题,严重影响糖尿病患者的预后及生活质量,寻找其早期识别及严重程度标志物迫在眉睫。胱抑素C(cystatin C, Cys-C)水平与DCI发病存在明显关联,可通过各种机制,如异常聚集的蛋白质降解、诱导自噬反应、炎症反应、促进A β 沉积、加速Tau磷酸化等参与DCI的病理反应,并与2型糖尿病患者AGEs水平呈正相关关系。因此,重视Cys-C水平,对初步筛查和诊断DCI具有重要意义。本综述将对Cys-C与DCI的临床联系及参与DCI发生的病生机制进行综述,为Cys-C作为DCI早期识别工具提供理论依据。

关键词: 糖尿病; 认知功能障碍; 胱抑素C

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2022)02-0293-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.031

国际糖尿病联盟^[1]最新权威数据表示,截止至2019年,全世界已有4.63亿成年人(20~79岁)患糖尿病,该数值持续上升并将在2045年达到7亿。认知是指从感知环境中获取和理解信息并做出相应判断的生理过程。糖尿病患者发生认知功能障碍的概率明显高于普通人,近年来,糖尿病认知功能障碍(diabetic cognitive impairment, DCI)被视为是一种“新的”长期糖尿病并发症^[2],影响治疗依从性和糖尿病的自我管理,导致血糖控制不佳、重度低血糖发作率和住院增加,可引发或加重其他严重并发症,对医疗保健系统产生重大经济负担,这使早期筛查和诊断DCI具有重要意义。胱抑素C(cystatin C, Cys-C)目前已被证实与多种导致认知功能减退的神经退行性病变相关^[3],而DCI与神经退行性病变具有相似又独特的病理过程, Cys-C在DCI发病中可能起重要作用。本文将对Cys-C与DCI的临床联系及参与DCI发生的病生机制进行综述,为Cys-C作为DCI早期识别工具提供理论依据。

1 Cys-C的概述

Cys-C是一种无组织体异性的、具有恒定的产量、在人体有核细胞及体液中普遍存在的碱性蛋白,不受男女、年纪、食物、感染、炎症、BMI、肌肉质量等因素影响,仅通过肾脏代谢,近年被认为是比血肌酐更简便而敏感的诊断早期肾功能受损的生物学指标^[4]。Cys-C

可以自由穿过血脑屏障进入血管间隙,在脑脊液中含量最高,于各种脑细胞中丰富出现,并对各种脑血管损伤、脑神经损伤及炎症反应等紧密相关^[5]。血清Cys-C在大脑中具有独特性,且受外界影响极小,作为肾功能常规检测指标之一,其操作便捷,获得结果快速成熟,具备作为早期识别DCI生物学因子的可操作性。

2 Cys-C与DCI的临床联系

糖尿病引起的微血管病变中,肾小血管的损伤优先于大脑,肾功能受损使Cys-C排泄受阻而在体内堆积,使脑部发生慢性缺血,血脑屏障破坏及脑白质神经脱髓鞘,血清Cys-C大量进入脑内,与脑血管内皮细胞结合后产生炎症反应,引起DCI^[6-7]。一项荟萃分析数据表明,高Cys-C水平优于血清肌酐,可作为筛查社区或医院老年人认知功能受损的早期敏感标志物^[8-10],而糖尿病患者中Cys-C水平较正常人明显升高,老年DCI患者的Cys-C水平高于单纯的老年糖尿病患者^[11-12],说明Cys-C升高与糖尿病患者认知功能障碍的发生可能具有相互作用,这为Cys-C作为DCI早期筛查工具进一步提供了临床依据。而国内外学者^[13]证实了Cys-C在早期发现糖尿病患者脑微小血管病变中的价值,进一步提出二者的相互作用可能与独立于肾小球滤过率的认知相关。他们认为在2型糖尿病的正常白蛋白尿患者中,肾小球内皮功能与大脑中的内皮功能障碍是分离的,大脑具有另一在结构和功能上

基金项目: 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA259018)

第一作者简介: 李萍(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:慢性病管理, E-mail:496408798@qq.com

通讯作者简介: 韦华(1971-),女,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:内分泌、代谢性疾病, E-mail:191798113@qq.com

与肾小球微血管化相似的脉管系统及与内皮功能障碍相关的遗传背景, Cys-C 可能依靠其自身作用对糖尿病患者的认知功能造成损害。我国宋雪、罗镛等^[14-15]学者也发现糖尿病患者的语言记忆和执行控制能力等认知功能受损有更高的 Cys-C 水平表达, 并率先提议应用 Cys-C 作为生物学标志物筛查 DCI。但目前我国 Cys-C 与 DCI 相关的临床试验数据仍较少, 需要进一步的大数据分析其可靠性及寻找适用于 DCI 的 Cys-C 分界值。

3 胱抑素参与 DCI 发病

3.1 氧化应激 糖尿病患者脑细胞慢性缺氧, 代偿的无氧代谢引发脑组织酸中毒, 糖脂代谢失调, 自由基增多, 产生强烈氧化应激, 使细胞内 ROS 或活性氮物质 (RNS) 堆积, 抗氧化功能受损, 细胞结构功能破坏, 最终血管纤维玻璃样物质代替正常微血管平滑肌, 脑血流量减少, 神经元损害、死亡, 大脑功能受损, 引起 DCI^[16-17]。氧化应激可使 Cys-C 表达增多^[18-19]。Cys-C 通过调整半胱氨酸蛋白酶活性, 激活 AMPK 的自噬作用促进突变型 SOD 的降解, 抑制组织蛋白酶作用, 介入细胞外基质生成和降解, 保护大脑神经细胞免受氧化应激等引起的细胞毒性反应, 提高细胞存活率。Cys-C 水平升高也可能是氧化应激的结果^[20]。Cys-C 的胞内运输及分泌, 可以被神经球蛋白调节以防止神经元被氧化应激而死亡。综上, DCI 患者明显增强的氧化应激反应使血清 Cys-C 较正常人有更高的浓度表达, 其检验结果与普通人的相比具有更高的敏感度; 除此之外, 高浓度的 Cys-C 似乎为高血糖环境中的大脑提供了保护作用, Cys-C 可能是氧化刺激下神经细胞释放出的防御因子, 这为 DCI 防治提供了一个新的研究方向。

3.2 炎症反应 糖尿病被认为是一种慢性炎症性疾病^[21]。高血糖直接促炎症因子释放, 导致外周慢性炎症, 血脑屏障通透性改变, 有毒物质及代谢产物进入脑组织, 海马区突触完整性降低并发生重组, 诱导大脑中星形胶质细胞及小胶质细胞激活增殖, 引发神经炎症; 同时持续高糖刺激引起下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱, 高浓度的糖皮质激素进一步加重神经炎症反应, 认知功能障碍因此发生^[22]。炎症因子持续刺激使脑血管平滑肌过度表达并分泌半胱氨酸蛋白酶, 导致血管损伤重构, 机体为达到血管平衡代偿性而合成更多的 Cys-C^[23]。Cys-C 具有调节蛋白和抗蛋白的水解和水解活性平衡的作用, 直接影响血管壁重塑, 防止其受到炎症损伤, 从而起到神经血管保护作用。但临床中却发现 Cys-C 在受损血管中的含量比正常血管减少, 且与血管直径呈负相关^[24]。原因可能是 Cys-C 通过影响粒细胞迁移、趋化浸润加剧炎症因子及细胞因子的

释放, 直接介导炎症反应, 加速脑血管病变; 其次, 研究表明, Cys-C 可能参与神经损伤诱发的小胶质细胞活化, 驱动神经损伤与炎症之间的恶性循环, 加重神经退行性变发展, 参与 DCI 的发病^[25-26]。Cys-C 同时存在的炎症保护及损伤作用, 说明其在大脑中可能存在一个阈值, 超过阈值时将加速大脑促炎和抗炎系统的不平衡, 最终结果是认知障碍的进一步发展; 血清 Cys-C 水平可能反映了 DCI 患者的大脑微炎症状态, 提示早期脑微血管病变的发生, 尽早找出该阈值将对 DCI 患者预防有重要作用。

3.3 胰岛素抵抗 (IR) 胰岛素因胰岛素敏感细胞对其发生抵抗效应, 使正常胰岛细胞生物学效应低于正常的一种状态称为 IR。胰岛素受体广泛表达在整个大脑神经元和神经胶质细胞, 表达及活性降低导致胰岛素信号通路改变, 中枢系统 IR 发生。IR 与认知障碍程度相关, IR 及其引起代偿性高胰岛素血症, 引起海马与皮质神经凋亡和能量代谢变化, 加剧小胶质细胞介导的突触可塑性认知功能障碍^[27], 导致大脑中出现 β -淀粉样蛋白 (A β) 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 这恰好是阿尔茨海默症 (AD) 特征性病变, 可能是糖尿病和 AD 引起认知功能减退的共同机制, 也是预防 DCI 有希望的治疗靶点^[28-31]。目前已经证明 Cys-C 是 IR 的阳性指征, 血清高浓度 Cys-C 使细胞胰岛素信号通路传导下调, 导致内质网应激反应, 损害胰岛素敏感性, 是 IR 的致病因素。由此可以合理地推测 Cys-C 水平升高通过促进 IR 导致认知障碍, 海马区 IR 是导致 DCI 的重要原因之一^[15, 32-35]。

大脑中 A β 斑块形成增加, 使神经轴突退行性变, 神经元丢失, 神经退行性病变发生。细胞实验发现 A β 可直接引起脑细胞凋亡。Cys-C 与 A β 共定位于富含淀粉样蛋白的血管壁和淀粉样蛋白的老年斑核心。动物研究表明^[36-37], CysC 抑制半胱氨酸蛋白酶, 减少 A β 生成和集聚, 诱导自噬和诱导细胞分裂来预防神经变性, 对认知功能起到保护作用, 较低的 CysC 水平可能是具有特征性淀粉样蛋白沉积物的痴呆症的常见特征。但学者^[38-39]却在退行性神经病变患者尸检中发现大脑内 Cys-C 沉积, A β 含量增加, 两者于脑微动脉管壁及神经元内聚集结合为淀粉样沉积物, 生成细胞因子和炎性介质, 致使神经元变性, 且随病情加重, Cys-C 呈升高趋势, 这与先前动物实验结果完全相反^[40]。除此之外, 国内外许多研究也出现了结论相悖的结果, Cys-C 究竟是 A β 斑块形成的保护因子还是危险因子, 虽然相关方面仍无一致结论, 但证实了 Cys-C 浓度高低通过作用于 A β 斑块与神经退行性变有着某种相关性, DCI 患者大脑中明显的 A β 沉积与显著高水平的 Cys-C, 将其作为研究对象可以使二者的相关性结论更

加清晰可靠。Tau 蛋白是神经元中重要的细胞骨架,过度磷酸化直接导致神经元扭曲、突触连接断裂甚至神经细胞死亡,引起认知功能损伤。国外研究发现糖尿病患者 Cys-C 在神经元中的高表达可以使 Tau 蛋白聚集和 NFTs 形成,微管不稳定和神经变性是其最终结果^[41-42]。

3.4 晚期糖基化终产物产生 糖尿病的高糖状态、D-核糖增加及蛋白质、脂肪等发生非酶糖基化反应增加产生大量的晚期糖基化终产物(AGEs),并导致晚期糖基化终末产物受体(RAGE)表达上调。AGEs 大量积聚可引起脑内微循环障碍,改变脑内蛋白质糖基化修饰功能,参与诱导 NO 抗性相关的血管功能障碍,对脑细胞产生直接细胞毒性反应,导致血管舒张能力受损和认知功能障碍发展。国内研究结果^[43]提示血浆 AGEs 及 Cys-C 均与脑血管病变及内皮功能障碍显著相关,血清肌酐和基于血清肌酐的估计肾小球滤过率都不是脑血管不良预后的重要预测指标,再次表明了血清 Cys-C 对大脑微血管的影响可能独立于肾脏之外。国外研究^[44]也发现,AGEs 水平与 2 型糖尿病患者血清 Cys-C 呈正相关关系,而 log 肌酐、尿蛋白肌酐比在进行矫正之后,发现与 AGEs 之间相关性无统计学意义。这提示了胱抑素作为 DCI 的早期识别因子具有比血清肌酐更高的准确度和敏感性^[45]。

3.5 Cys-C 基因(CST3)的基因多态性 糖尿病患者身上发现了 Cys-C 基因(CST3)的基因多态性,与认知障碍的发生风险相关,CST3 可能是 DCI 的风险等位基因,将导致细胞内 Cys-C 保护作用减弱,血清 Cys-C 水平升高,炎症作用、氧化刺激等负性刺激增加,促进 DCI 发生^[46]。这表示检测 CST3 基因多态性有助于早期发现老年 DCI。

4 总结

由于糖尿病的大流行和随之而来的全球老龄化人口的增加,DCI 患者的数量也会增长。一项大型社区研究证据表明,在调整了其他潜在风险因素后,老年人在发生轻度认知障碍后进展为痴呆症的风险极高,尤其是糖尿病患者,更应重视^[47]。因此,使用生物标志物检测早期 DCI,对提高糖尿病患者诊疗依从性和血糖控制具有重大意义,进而减少其他严重并发症的发生。Cys-C 与 DCI 的各种危险因素存在紧密联系,可能通过氧化应激、炎症反应、促进 A β 沉积、加速 Tau 磷酸化等参与 DCI 发病,并独立于肾脏之外,对脑血管病变提示具有重要意义,可能成为早期识别 DCI 的重要生物学因子。对糖尿病患者的血清 Cys-C 给予重视,加强血糖控制或方案调整,减少 DCI 的发病率,将使糖尿病进一步得到有效控制。

参考文献:

- [1] 晏丕军,张志红,徐勇,等. 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与振动感觉阈值的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2016,41(1):58-64.
- [2] Simo R,Ciudin A,Simo-Servat O, et al. Cognitive impairment and dementia;a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective[J]. Acta Diabetol,2017,54(5):417-424.
- [3] Jahić A,Tušek Žnidarič MT,Pintar S,et al. The effect of three polyphenols and some other antioxidant substances on amyloid fibril formation by human cystatin C[J]. Neurochem Int,2020,140:104806.
- [4] 李志乐,言纬,黄照河,等. 急性冠脉综合征患者血清胱抑素 C 与冠脉危险严重程度的相关性分析[J]. 右江民族医学院学报,2021,43(4):507-511,527.
- [5] 刘嫚,林禹,丰宏林. 胱抑素 C 与脑血管疾病相关性的研究进展[J]. 现代医学,2016,44(2):273-276.
- [6] 徐旭然,王小娜,刘赞华. 糖尿病病人胱抑素 C 水平与脑白质疏松相关性的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(21):3592-3594.
- [7] 陈蕊华,蒋晓真,隋海晶,等. 2 型糖尿病患者脑白质病变与轻度认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020,28(5):331-335.
- [8] Wei YD,Wei Y K,Zhu JM. Early markers of kidney dysfunction and cognitive impairment among older adults[J]. J Neurol Sci,2017,375:209-214.
- [9] Nair P,Misra S,Nath M, et al. Cystatin C and Risk of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Dement Geriatr Cogn Disord,2020,49(5):471-482.
- [10] Cui ZZ,Cao GZ,Wang YY, et al. Effects of Cystatin C on Cognitive Impairment in Older Chinese Adults[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen,2020,35:1533317520965101.
- [11] Ma CC,Duan CC,Huang RC, et al. Association of circulating cystatin C levels with type 2 diabetes mellitus:a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Med Sci: AMS,2019,16(3):648-656.
- [12] 张利楠. 153 例老年 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与轻度认知功能障碍的关系探讨[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学内科学,2020.
- [13] Petrica L,Vlad A,Gluhovschi G, et al. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients:a cross-sectional study[J]. J Diabetes Complications,2015,29(2):230-237.
- [14] 宋雪,史尊基. 糖尿病患者肾功能生物标志物检测和认知损害之间的联系[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(11):1532-1535.
- [15] 季小琳,罗镞,孙诚,等. 老年 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(6):660-664.
- [16] Zheng FF,Yan L,Yang ZC, et al. HbA1c, diabetes and

- cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 839-848.
- [17] Chio IIC, Tuveson DA. ROS in Cancer: The Burning Question[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(5): 411-429.
- [18] 王倩, 秦伟伟, 龙治华, 等. 帕金森病患者血清 Cys C 与炎症因子氧化应激反应的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(2): 149-153.
- [19] Mathews PM, Levy E. Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 32: 38-50.
- [20] 赵真聪, 张孝东. 脑梗死患者认知功能障碍与血清胱抑素 C、尿酸水平关系研究[J]. *名医*, 2020, 82(3): 102-103.
- [21] Yuan XY, Wang XG. Mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus and related risk factors: a review[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(7): 715-723.
- [22] Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes: Unrecognized Effects on Brain and Cognition[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(4): 593-601.
- [23] Weiss-Sadan T, Gotsman I, Blum G. Cysteine proteases in atherosclerosis [J]. *FEBS J*, 2017, 284(10): 1455-1472.
- [24] Schulte S, Sun J, Libby P, et al. Cystatin C deficiency promotes inflammation in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms in atherosclerotic mice[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1): 456-463.
- [25] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(6): 652-660.
- [26] Dutta G, Barber DS, Zhang P, et al. Involvement of dopaminergic neuronal cystatin C in neuronal injury-induced microglial activation and neurotoxicity[J]. *J Neurochem*, 2012, 122(4): 752-763.
- [27] Huang NQ, Jin H, Zhou SY, et al. TLR4 is a link between diabetes and Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 316: 234-244.
- [28] Li XH, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 549-560.
- [29] Kimura N. Diabetes Mellitus Induces Alzheimer's Disease Pathology: Histopathological Evidence from Animal Models[J]. *Int J Mole Sci*, 2016, 17(4): 503.
- [30] 陈子斌, 陆士娟, 李强. 同型半胱氨酸血症、胰岛素抵抗和超敏 C-反应蛋白与高血压前期相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(6): 90-93.
- [31] 赵俊丽, 丁发贤, 王娟丽. 非糖尿病腹膜透析患者胰岛素抵抗与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4): 401-404.
- [32] Shankar A, Teppala S. Relationship between body mass index and high cystatin levels among US adults[J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2011, 13(12): 925-930.
- [33] Uruska A, Araszkiwicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, et al. Does serum cystatin C level reflect insulin resistance in patients with type 1 diabetes? [J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(13-14): 1235-1238.
- [34] 季小琳. 胱抑素 C 与胰岛素抵抗的相关性研究[D]. 南通: 南通大学, 2017.
- [35] Ji XL, Yao LL, Wang MH, et al. Cystatin C attenuates insulin signaling transduction by promoting endoplasmic reticulum stress in hepatocytes[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(24 Pt B): 3938-3944.
- [36] Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, et al. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2016, 241(15): 1676-1683.
- [37] 张志慧, 贾振华, 康健生, 等. A β 损伤人脑微血管内皮细胞培养液对正常神经元凋亡的影响及通心络胶囊的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(17): 166-171.
- [38] 梁若冰, 雷晶, 张小宁. 帕金森病患者合并认知功能障碍与血清 A β 1-42、胱抑素 C、尿酸水平的关系[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(2): 131-134.
- [39] Zhong XM, Hou L, Luo XM, et al. Alterations of CSF cystatin C levels and their correlations with CSF A β 40 and A β 42 levels in patients with Alzheimer's Disease, dementia with lewy bodies and the atrophic form of general paresis[J]. *Plos One*, 2013, 8(1): e55328.
- [40] 刘利红, 张正伟, Liu, 等. 血清胱抑素 C 水平与血管性认知功能障碍的相关性[J]. *临床医学*, 2017, 37(10): 14-16.
- [41] Duan J, Marcellus KA, Qin X, et al. Cystatin C promotes tau protein phosphorylation and causes microtubule instability by inhibiting intracellular turnover of GSK3 β in neurons[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 89: 1-8.
- [42] Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Basis Dis*, 2017, 1863(5): 1037-1045.
- [43] 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.
- [44] Patrica L, Vlad A, Gluhovschi G, et al. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(2): 230-237.
- [45] 柴贺贺. 2 型糖尿病患者晚期糖基化终产物与肾功能的关系[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [46] 罗澜, 拓西平, 胡毓洪. 胱抑素 C 基因多态性与 2 型糖尿病轻度认知损害的相关性研究[C]//. *中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编*, 2013: 506-507.
- [47] Rakesh G, Szabo ST, Alexopoulos GS, et al. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2017, 8(8-9): 121-136.

收稿日期: 2021-10-11; 修回日期: 2021-12-30