

NMDA 受体及其亚基 NR2 与糖尿病认知功能障碍发病关系的研究进展

王晓鹏¹⁾, 黄永杰²⁾, 王芳¹⁾, 邹英鹰¹⁾

(1) 昆明医科大学基础医学院病理学与病理生理学系, 云南昆明 650500; 2) 昆明医科大学基础医学院 2011 级临床 7 班, 云南昆明 650500)

[摘要] 糖尿病认知功能障碍 (cognitive impairment in diabetes, CID) 是糖尿病的慢性并发症之一, 其发病机制目前尚未完全清楚. 近年来随着人们对 CID 研究的深入, 发现在糖尿病整个时期, N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 及其亚基 NR2A 与 NR2B 的变化与 CID 的发病机制有着密切的联系, 现就此作一综述, 为以后进一步研究 CID 打下基础.

[关键词] 糖尿病; 认知功能障碍; NMDA; NR2A; NR2B

[中图分类号] R587.1; R338.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 12-0149-04

Research Progress of the Relationship between Cognitive Impairment in Diabetes and NMDA Receptor and Subunits NR2

WANG Xiao-peng¹⁾, HUANG Yong-jie²⁾, WANG Fang¹⁾, ZOU Ying-ying¹⁾

(1) Department of Pathology and Pathophysiology, Faculty of Basic Medical Science, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Class Seven of Clinical Medicine Major of Grade 2011, Faculty of Basic Medical Sciences of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Diabetic cognitive impairment is one of the chronic complications of diabetes, and the pathogenesis has not yet been fully clarified. In recent years, more and more studies of CID showed that the changes of NMDA receptor and subunits NR2A and NR2B might be important during the period of the diabetes, and they are associated with the mechanism of cognitive impairment. This article makes a summary on these researches so as to lay the foundation for a further study.

[Key words] Diabetes; Cognitive Impairment; NMDA; NR2

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以血糖增高为主要特征的多因素疾病, 其发病率高, 危害性巨大. 糖尿病认知功能障碍 (cognitive impairment in diabetes, CID) 是糖尿病的慢性并发症之一, 临床表现主要为轻、中度的认知功能障碍, 以及学习和记忆能力下降^[1], 有资料显示, 在糖尿病患者中 CID 的发病率是非糖尿病患者的 1.5 倍以上^[2], 它与脑氧化及阿尔兹海默病 (alzheimerdisease, AD) 均有密切联系^[3]. 有研究发现, 由于糖尿病长期代谢异常从而导致微血管发生病变以及

能量代谢异常而引起突触前神经元释放的谷氨酸 (glutamate acid, Glu) 增加, 由此过度激活离子型 Glu 受体 NMDA 受体 (N-methyl-D-aspartate receptor).

NMDA 受体作为离子型 Glu 受体的一种, 在中枢神经系统中广泛参与学习记忆、突触可塑性、神经发育、缺血性脑损伤、神经退行性病变、癫痫等许多重要的生理病理过程. 本文就 NMDA 受体及其亚基 NR2A 及 NR2B 与糖尿病认知功能障碍发病机制的关系作一综述.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81200840, 81360176); 云南省科技厅资助项目 (2009CD212, 2013FZ055)

[作者简介] 王晓鹏 (1987~), 女, 山西朔州市人, 在读硕士研究生, 主要从事糖尿病中枢神经系统病变的研究工作.

[通讯作者] 邹英鹰. E-mail: zouyingyingzyy@126.com; 王芳. E-mail: wangfang_01@126.com

1 海马突触可塑性与 CID

海马是中枢神经系统中记忆回路的重要结构。海马的突触可塑性增强现象,即长时程增强(long term potentiation, LTP)的诱导和维持是学习和记忆基础的主要分子机制^[4]。Magarinos 等^[5]的研究证实了糖尿病大鼠海马突触前后的变化,提示海马的突触可塑性在糖尿病认知功能障碍的发生、发展过程中发挥着重要的作用。吕丹丹等^[6]实验研究发现 4 个月的 DM 小鼠海马中锥体细胞树突棘的密度明显下降,树突棘的这种显著性减少可能是由于 DM 小鼠学习记忆减退的结构基础。树突棘的数量受环境变化,年龄,代谢异常等多种因素的影响。有研究认为海马区存在胰岛素敏感性的葡萄糖转运体 4 (glucose transporter type 4, GLUT4), GLUT4 在海马区的作用除了经典的促进葡萄糖利用外,也参与了突触效能的调节,这一作用可能和 NMDA 受体的分布有关^[7]。研究表明,糖尿病认知功能障碍与海马突触可塑性改变密切相关,包括突触结构和功能的可塑性,结构方面主要表现为突触变性,突触数量、突触小泡与突触后致密物厚度减少,突触间隙增宽;功能方面主要表现为 LTP 效应降低或长时程抑制效应易化^[4-6]。

胰岛素分泌不足导致血糖增高,血糖增高是早期认知障碍的独立危险因素。Ebady 等^[8]人对 60 例糖尿病患者(其中 30 例患者血糖控制良好,30 例患者血糖控制不良)和 60 例非糖尿病患者进行配对分析,发现糖尿病组患者的认知功能较非糖尿病组低,此外,糖尿病组患者中血糖控制不良者的认知功能较血糖控制良好者的认知功能降低。另外,也有研究表明,无论是短时的急性高血糖状态,或持续的慢性高血糖状态都会造成认知功能的损伤。Andrew 等^[9]的研究显示,高血糖状态 $[(16.7 \pm 0.6) \text{ mmol/L}]$ [与正常血糖 $[(4.5 \pm 0.2) \text{ mmol/L}]$ 相比,急性高血糖对认知功能有显著影响。而 Luchsinger 等^[10]的研究表明,慢性持续的高血糖主要通过氧化应激、糖基化终末产物(AGEs)的蓄积等途径对中枢神经产生直接的毒性作用导致糖尿病患者的中枢神经系统功能损伤而影响认知功能,甚至发生痴呆,降低患者的生活自理能力及生活质量。此外,由于糖尿病长期血糖增高导致代谢异常,并导致微血管病变、能量代谢异常,由此引起突触前神经元释放的谷氨酸增加,从而过度激活 NMDA 受体^[7]。

2 NMDA 受体与 CID

NMDA 受体是广泛分布于中枢神经系统的谷氨酸敏感离子通道受体,它通过调节钙离子内流而保持神经元正常的生理功能,同时与中枢神经系统的发育及学习记忆功能密切相关^[11,12]并且参与突触可塑性、神经退行性变等许多重要的生理病理过程。LTP 的诱导有赖于 NMDA 受体的激活。在突触传递的过程中,NMDA 受体的激活需要非 NMDA 受体的参与,其中主要包括 AMPA 受体(a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxa-zolep-propionate receptor, AMPAR)。在树突中,AMPA 受体的分布位于 NMDA 受体的附近,在一般的突触传递过程中,谷氨酸从突触前膜释放,并且同时作用于这两个受体。但是由于 Mg^{2+} 阻断了 NMDA 受体通道,所以此通道处于非激活状态, Na^+ 和 K^+ 只能通过 AMPA 受体通道,当刺激达到一定的强度时,通过 AMPA 受体通道的离子流增强,从而使临近于 NMDA 受体的突触后膜局部快速去极化,进而导致 NMDA 受体通道中的 Mg^{2+} 被移除,进一步促进谷氨酸激活 NMDA 受体,开放 NMDA 受体通道,引起 Ca^{2+} 内流进入突触后膜细胞,突触后神经 Ca^{2+} 浓度的升高进一步引发 Ca^{2+} 依赖性酶反应过程,主要包括蛋白激酶、钙调素依赖性激酶、一氧化氮合酶等继而触发一系列的反应导致 LTP 的产生。

在突触传递过程的早期,NMDA 受体还处于过度激活状态,伴随着钙超载、自由基损伤等引起此阶段学习记忆能力下降。此后继发的细胞脱落使表达 NMDA 受体的神经元减少,难以完成介导学习记忆的生理功能。相关实验证实在 STZ 诱导的糖尿病大鼠海马 CA1 区中有 58% 的锥体细胞受累,树突的长度缩短,树突棘密度降低,NMDA 受体激活受限,LTP 降低^[13]。所以,随着糖尿病病程的延长,糖尿病大鼠海马 LTP 的表达及诱导能力逐渐减弱。有研究证实,在 STZ 诱导 Wistar 糖尿病大鼠 12 周时, Morris 水迷宫实验中逃避潜伏期明显延长,游泳速度明显减慢,在平台所在象限的游泳时间显著减少;在被动回避实验中记忆获取、巩固及回忆受损;T 型迷宫实验中工作记忆受损;经谷氨酸盐受体激动剂 NMDA 治疗后,其疗效在不同实验中表现不同,提示 NMDA 治疗有助于增强糖尿病鼠的学习与记忆能力^[14,15]。

3 NR2A、NR2B 与 CID

目前已鉴定的 NMDA 受体有 3 个亚基^[16]。NR1, NR2 (A-D), NR3 (A-B), 分别由不同的基因编码。功能性的 NMDA 受体由 NR1 和 NR2 共同组成, NMDA 受体通过不同亚基的选择性表达而改变自身的结构和功能, 进而影响 NMDA 受体介导的 Ca^{2+} 内流、调节信使系统, 其中与认知功能关系密切的主要是 NR2。

NR2 是 NMDA 调节性亚基, 它主要有四个亚型, 分别称为 NR2A、NR2B、NR2C、NR2D。完整的有功能的 NMDA 受体必须至少有一个 NR2 亚基参与组成。由不同的 NR2 亚基参与组成的 NMDA 受体具有不同的组织分布特异性和电生理特征, 因而对学习记忆功能的贡献也不一样, 其中 NR2A 和 NR2B 对突触的可塑性有影响。在发育过程中, NMDA 受体的亚基构成发生变化, 有报道显示, 发育早期 NR2B 居多, 分布在全脑各处, NR2A 则仅局限于海马等区域, 随着发育过程, NR2A 的含量逐渐增加且分布范围扩大, NR2B 则仅在杏仁体海马等可塑性的脑区终生表达^[17]。

NR2A 亚基分布广泛, 主要出现在端脑、丘脑、海马和小脑中, 调节 NMDA 受体的活性^[17]。敲除 NR2A 的 C-末端后小鼠可以存活, 但会出现突触可塑性和学习记忆的功能障碍^[18]。ITO 等^[19]在其电流实验研究中发现 NR2A 基因敲除可降低海马 CA3 区突触的 EPSCs (兴奋性突触后电流), 明显降低海马 CA1 区 NMDA 受体电流和 LTP, 损害空间学习能力。

NR2B 影响 NMDA 受体的结构和功能, 是最重要的调节亚单位结构, 与学习记忆关系最为密切, 甚至被称为“聪明基因”“记忆基因”^[20]。近年来研究发现, NR2B 受体亚型在生理功能和病理如学习、记忆、进食行为、疼痛的产生、中枢性痛觉敏化形成及人类多种神经疾病方面均有重要作用^[20]。在光镜下, 成年大鼠 NR2B 在海马中分布最多, 主要分布于 CA1、CA3 的锥体细胞及齿状回, 其次是大脑皮质, 主要位于 II、III、V 层锥体细胞^[21]。在脊髓胶状质层亦有 NR2B 的表达^[22]。人胚脑皮层 NR2B 蛋白的表达情况与大鼠相似^[23]。利用转基因的方法, 使小鼠前脑的 NR2B 基因过度表达, 导致海马的 NR2B 蛋白含量为普通小鼠的 2 倍, 使其学习和记忆能力显著增强; 反之敲除 NR2B 的小鼠, NMDA 受体反应性下降, NMDA 受体依赖的 LTP 丧失, 小鼠空间学习能力受损^[24]。Tang 等^[25]研

究表明, 在神经可塑性及记忆形成过程中 NR2B 起重要作用, NR2B 受损的皮质与海马神经元突触中 NMDA 受体的活性、LTP 及 LTD 均受到抑制, 但对 LTP 的抑制效应显著。

相关研究证实^[26]。NR2A、NR2B 基因及其蛋白表达在糖尿病大鼠第 4 周是开始有所增强, 至 12 周时升高具有显著差异。此外, 有研究发现^[27]。4 月龄 STZ 糖尿病大鼠的海马突触中 NMDA 受体亚单位 2A 和 2B 的免疫活性、 α 钙调蛋白激酶 II 和酪氨酸依赖的 NMDA 受体亚单位 2A/B 磷酸化均明显减少。陈谊^[24]等通过对 NR2B 进行蛋白免疫印迹 Western blot 检测, 发现 12 周糖尿病大鼠组海马 NMDA 受体 NR2B 亚基蛋白相对表达量明显低于正常组。

近年来国内外对于 NMDA 受体的 NR2A 亚基及 NR2B 亚基在慢性脑缺血、抑郁症和阿尔茨海默症等疾病方面的研究较多, 在糖尿病方面的研究还有待于进一步深入探讨与开展。

4 结语

NMDA 受体、NR2A 和 NR2B 的作用原理及它们在突触可塑性、学习记忆形成机制中的作用十分复杂, 或许不仅是受体本身性质, 还有受体功能多样性 (如其它细胞的表达定位以及与信号转导等) 共同决定了它们在突触可塑性和学习记忆中的作用。CID 是糖尿病的慢性并发症之一, 但目前对于 CID 发病机制的研究尚不够清楚。在 CID 发生发展过程中, NMDA 受体及其亚基 NR2A 与 NR2B 的变化究竟是如何导致认知功能障碍的发生发展, 这有待于更深入的研究证实。

[参考文献]

- [1] LUPIEN S B, BLUHM E J, ISHII D N, et al. Systemic insulin-like growth factor-1 administration prevents cognitive impairment in diabetic rats, and brain regulates learning/memory in normal adult rats [J]. *Neurosci Res*, 2003, 74(2): 512 - 523.
- [2] BARBARA D, NAGY G J, AMYSE, et al. Changes in cognitive functions of diabetes mellitus [J]. *Medical weekly Vreme*, 2012, 153(3): 323 - 329.
- [3] KAMAL A, BIESSDS G J, DUIS SEG, et al. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing [J]. *Diabetologia*, 2000, 43(10): 500 - 506.
- [4] HOWLAND J G, WANG Y T. Synaptic plasticity in learn-

- ing and memory: stress effects in the hippocampus [J]. *Frog Brain Res*, 2008, 169(2): 145 – 158.
- [5] MAGARINOS A M, MCEWEN B S. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20): 11 056 – 11 061.
- [6] 吕丹丹, 尹洁, 穆继英, 等. 糖尿病小鼠学习记忆能力减退与海马锥体细胞树突棘变化的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(2): 300 – 302.
- [7] ZHANG X L, SULLIVAN J A, MOSKAL J R, et al. A NMDA receptor glycine site partial agonist, GLYX-13, simultaneously enhances LTP and reduces LTD at Schaffer collateral-CA1 synapses in hippocampus I [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(7): 1 238 – 1 501.
- [8] EBADY S A, ARAMI M A, SHAFIGH M H. Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(9): 305 – 309.
- [9] ANDREW J S, ICN J D, BUAN M F, et al. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10): 2 335 – 2 340.
- [10] LUCHSINGER J A, TANG M X, STERN Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort [J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(7): 635 – 641.
- [11] LIN, LIU RL DWYER J M, et al. Glutamate nmethyl-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(8): 754 – 761.
- [12] POMIERNY – CHAMIOIOL, POLESZAKE, PILCA, et al. NMDA but not AMPA glutamatergic receptor are involved in the antidepressant-like activity of MTEP during the forced swim test in mice [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(6): 1 186 – 1 190.
- [13] TRUDEAU F, GAGUONB S, MASSIEOTTE G, et al. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490(1-3): 177–186.
- [14] GRZDA E, WIOENIEWSKA R J, WIOENIEWSKI K. Effect of an NMDA receptor agonist on T-maze and passive avoidance test in 12-week streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2007, 59(8): 656 – 663.
- [15] GRZDA E, WINIEWSKA R J. Differentiations of the effect of NMDA on the spatial learning of rats with 4 and 12 week diabetes mellitus [J]. *Acta Neurobiol Exp*, 2008, 68(7): 398 – 406.
- [16] MATSUDA K, KAMIYA Y, MATSUDE S, et al. Cloning and characterization of a novel NMDA receptor subunit NR3B: a dominant subunit that reduces calcium permeability [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2002, 100(1): 43 – 52.
- [17] CHARTON J P, HERKERT M, BECKER C M, et al. Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat telencephalon [J]. *Brain Res*, 1999, 816(2): 609 – 617.
- [18] 王玉兰, 许铁军, 樊红彬, 等. 生后早期大鼠海马 NMDA 受体亚单位 NR1、NR2A 和 NR2B 的表达变化 [J]. *神经解剖学杂志*, 2003, 19(4): 413 – 418.
- [19] ITO I, KAWAKAMI R, SAKIMURA K, et al. Input-specific targeting of NMDA receptor subtypes at mouse hippocampal CA3 pyramidal neuron synapses [J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(6): 943 – 951.
- [20] GOEBEL D J, POOSCH M S. NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain: a quantitative analysis of endogenous mRNA levels of NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D and NR3A [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 69(2): 164 – 170.
- [21] CHARTON J P, HERKERT M, BECKER C M, et al. Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat telencephalon [J]. *Brain Res*, 1999, 816(5): 609 – 617.
- [22] MOMIYAMA A. Distinct synaptic and extra synaptic NMDA receptors identified in dorsal horn neurons of the adult rat spinal cord [J]. *J Physiol Lond*, 2000, 523(3): 621 – 628.
- [23] 王敏珍, 罗建红, 朱丽君, 等. NMDA 受体 NR2B 亚单位特异性单克隆抗体的制备及人胚胎皮层 NR2B 蛋白表达的研究 [J]. *浙江医科大学学报*, 1998, 27(6): 245 – 247.
- [24] 陈谊, 蔡文玮, 盛净. 糖尿病模型大鼠认知功能障碍及海马 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达变化 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(17): 3 098 – 3 101.
- [25] TANG Y P, SHIMIZU E, DUBE G R, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice [J]. *Nature*, 1999, 401(6 748): 63 – 69.
- [26] 原淑娟, 丁文龙. 糖尿病大鼠视网膜 N-甲基-D-天门冬氨酸受体表达的变化 [J]. *解剖学杂志*, 2008, 31(6): 834 – 840.
- [27] DELIBASN, KILINCI, YONDENZ, et al. NMDA receptor subunits 2A and 2B decrease and lipid peroxidation increase in the hippocampus of streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin and gliclazide treatments [J]. *Int Neurosci*, 2004, 114(6): 391 – 401.

(2013-10-16 收稿)