

2 型糖尿病增加帕金森病风险相关机制研究进展

王敏 秦洁 李岚昕 李欣 陈蕾

【摘要】 2 型糖尿病与帕金森病的发生发展密切相关,其中高血糖导致的神经毒性和脑组织胰岛素抵抗发挥重要作用,但具体机制尚不明确。慢性血糖升高可能通过促进氧化应激、神经炎症、晚期糖基化终末产物和内源性神经毒素形成,导致黑质多巴胺能神经元损伤,而胰岛素抵抗通过多种途径参与其中。本文对 2 型糖尿病增加帕金森病风险的作用机制进行综述,为 2 型糖尿病患者的帕金森病预防与治疗提供指导。

【关键词】 帕金森病; 糖尿病,2 型; 高血糖症; 胰岛素抵抗; 综述

Advance on mechanism of type 2 diabetes mellitus increasing the risk of Parkinson's disease

WANG Min¹, QIN Jie², LI Lan-xin³, LI Xin², CHEN Lei²

¹Grade 2020, ²Grade 2021, Clinical College of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

²Department of Neurology, Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

WANG Min and QIN Jie contributed equally to the article

Corresponding author: CHEN Lei (Email: halo1881@163.com)

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is closely related to the occurrence and progress of Parkinson's disease (PD), in which neurotoxicity caused by hyperglycemia and cerebral insulin resistance may play important roles, and the specific mechanism is not certain. Chronic hyperglycemia may lead to the injury of substantia nigra dopaminergic neuron by promoting oxidative stress, neuroinflammation, the formation of advanced glycation end products and endogenous neurotoxin. Moreover, insulin resistance may be involved in several pathways. This article mainly reviews the mechanism of T2DM increasing the risk of PD and provides guidance for the prevention and treatment of PD in patients with T2DM.

【Key words】 Parkinson's disease; Diabetes mellitus, type 2; Hyperglycemia; Insulin resistance; Review

This study was supported by Tianjin Medical Key Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-052B).

Conflicts of interest: none declared

帕金森病是临床常见的神经系统变性疾病,既往 20 年发病率迅速增加^[1]。我国 65 岁以上人群帕金森病患病率约 1.7%,预计截至 2030 年患病例数将增至 500 万例^[2]。该病病理学特征主要为黑质致

密部多巴胺能神经元进行性丢失和路易小体(LB)形成。遗传学和流行病学研究表明,帕金森病是遗传、环境以及神经系统老化等多因素交互作用的结果^[1]。已知 2 型糖尿病(T2DM)和帕金森病均为衰老相关疾病,2 型糖尿病与帕金森病的发生发展密切相关^[3],推测高血糖致神经毒性和大脑胰岛素抵抗(IR)可能发挥重要作用,但具体作用机制尚不明确。本文综述 2 型糖尿病与帕金森病的关系及其促进帕金森病发生发展的作用机制,以为 2 型糖尿病患者的帕金森病预防与治疗提供理论依据。

一、帕金森病与 2 型糖尿病的关系

糖尿病业已成为严重威胁人类健康的全球性

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.06.016

基金项目:天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号:TJYXZDXK-052B)

作者单位:300070 天津医科大学神经内外科及神经康复临床学院 2020 级(王敏),2021 级(李岚昕);300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室(秦洁,李欣,陈蕾)

王敏与秦洁对本文有同等贡献

通讯作者:陈蕾,Email:halo1881@163.com

公共卫生问题^[4]。近年来,2型糖尿病与帕金森病之间的关系受到广泛关注,流行病学和动物实验结果均证实二者之间存在关联性^[3,5],且胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂等降糖药已显示出对帕金森病患者的神经保护作用^[6]。

1. 流行病学证据 1993年,Reuven Sandyk教授首次报告2型糖尿病与帕金森病之间具有关联性,并发现合并2型糖尿病的帕金森病患者运动障碍更严重且对抗帕金森病药物反应欠佳^[3]。近年来,越来越多的流行病学证据支持2型糖尿病可增加帕金森病的发生风险:美国一项大型前瞻性队列研究显示,既往有2型糖尿病病史与帕金森病发生风险增加相关,排除血管性疾病并校正混杂因素后,该关联性仍存在^[7]。Meta分析显示,与非2型糖尿病患者相比,2型糖尿病患者帕金森病发生风险增加40%^[8];合并2型糖尿病且血糖控制欠佳的帕金森病患者运动症状进展风险增加2倍^[9]。但也有病例对照研究显示二者之间无关联性^[10],甚至得出相反结论。一项纳入14项病例对照研究计21 395例帕金森病患者和84 579例对照者的Meta分析采用随机效应模型显示,与非2型糖尿病患者相比,2型糖尿病患者帕金森病发生风险下降^[11]。上述研究结果之间存在较大的异质性,可能与纳入标准和研究方法不同、降糖药影响及其他混杂因素干扰等有关,尚待进一步阐明。

2. 动物实验证据 高血糖和胰岛素抵抗均可影响多巴胺能神经元,例如,长期高血糖可加剧帕金森病模型小鼠 α -突触核蛋白(α -Syn)聚集和多巴胺能神经元丢失^[12];饮食诱导的果蝇和2型糖尿病模型小鼠均存在多巴胺能神经元功能障碍,且这种改变是高血糖引起的神经毒性作用所致,血糖升高可能通过激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)而诱导多巴胺能神经元死亡^[5];长期高脂饮食导致的胰岛素抵抗可加剧6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的帕金森病模型大鼠纹状体多巴胺能神经元损伤并加重帕金森病相关运动障碍^[13]。上述动物实验结果进一步证实,2型糖尿病与帕金森病之间存在关联性,深入探究其可能的分子机制十分必要。

3. 降糖药的神经保护作用 目前的抗帕金森病药物治疗仅限于改善症状,无法延缓疾病进展,探寻具有明确疾病修饰作用的药物仍是帕金森病治疗领域亟待解决的问题。近年研究显示,针对2型

糖尿病的降糖药对帕金森病患者具有神经保护作用,例如,GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂可以降低2型糖尿病患者帕金森病发生风险^[6];帕金森病患者应用艾塞那肽48周后,国际运动障碍协会(MDS)统一帕金森病评价量表(UPDRS)第三部分评分显著增加,提示艾塞那肽可以改善帕金森病患者运动症状^[14]。上述研究表明,降糖药的神经保护作用可以为帕金森病的药物研发提供新思路。

二、高血糖促帕金森病相关机制

葡萄糖是脑组织的唯一能量来源^[15],但长期高血糖可对脑组织内微环境稳态造成不利影响^[16]。越来越多的研究支持高血糖可能参与黑质致密部多巴胺能神经元损伤的病理生理学过程,但其具体机制尚不完全清楚,可能与高血糖诱导氧化应激、加重神经炎症以及促进晚期糖基化终末产物(AGEs)和内源性神经毒素等毒性代谢产物积聚有关^[16-19]。此外,GLP-1类似物在帕金森病模型中均显示出良好的神经保护作用,这一作用是通过抑制氧化应激、神经炎症和细胞凋亡实现的^[16],提示上述机制可能参与高血糖促帕金森病的发病过程。

1. 氧化应激 氧化应激系指机体或细胞内氧化与抗氧化失衡,引起活性氧(ROS)积聚导致氧化损伤的过程^[20]。活性氧主要产生于线粒体内膜氧化磷酸化过程,是电子传递过程中少量单电子过早自线粒体电子传递链“漏出”传递给氧而生成^[20]。氧化应激是帕金森病和2型糖尿病共同的致病机制。Sergi等^[19]认为,高血糖可能通过以下作用机制促进中枢神经系统氧化应激:(1)血糖升高可以为糖酵解和三羧酸循环代谢提供过量底物,导致电子传递链电子供体增加,促进氧化磷酸化。(2)葡萄糖过量可导致星形胶质细胞糖酵解产生的乳酸进入神经元并转化为丙酮酸,从而为三羧酸循环代谢提供原料。上述两个过程的最终结果均导致电子传递链超载,活性氧生成增加。此外,活性氧诱导的DNA损伤可激活一种NAD依赖性DNA修复酶即多腺苷二磷酸核糖聚合酶1(PARP-1),并与多元醇途径协同降低细胞内NAD⁺,抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH),促进AGEs生成^[19],进一步加剧氧化应激,形成恶性循环。由于黑质多巴胺能神经元高铁离子负荷环境、高能量需求和抗氧化防御能力相对缺乏等特性,更易受氧化应激损伤的影响^[19]。体外研究显示,高血糖可使体外培养的PC12细胞活性氧水平升高,并上调硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)表

达,从而导致 PC12 细胞死亡^[21]。动物实验显示,链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病模型小鼠脑组织氧化应激增强以及多巴胺释放和再摄取相关蛋白水平降低,主要包括多巴胺转运蛋白(DAT)、G 蛋白门控内向整流钾离子通道 2(GIRK2)、微囊泡单胺转运蛋白 2(VMAT2)和突触前囊泡蛋白-2^[22];长期高血糖可使大鼠脑组织葡萄糖水平升高,引起黑质致密部多巴胺能神经元变性且优先发生于背侧纹状体多巴胺能纤维末端,并证实氧化应激在高血糖诱导的多巴胺能神经元变性中发挥关键作用^[23]。

2. 神经炎症 慢性炎症亦为帕金森病和 2 型糖尿病共同的致病机制之一。帕金森病患者脑组织活检可见活化的小胶质细胞数目增加、T 淋巴细胞浸润和星形胶质细胞增生等^[24];而小胶质细胞活化介导的神经炎症在帕金森病的发生发展中起重要作用^[25]。高血糖可使过表达人 α -Syn 的转基因小鼠黑质活化的小胶质细胞数目显著增加^[12],同时可使小胶质细胞促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平升高、抗炎因子如 IL-10 水平降低^[26]。近年研究显示,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体参与 2 型糖尿病和神经系统变性疾病的病理生理学过程^[27]。动物实验和体外研究显示,帕金森病模型小鼠黑质纹状体 NLRP3 炎性小体水平明显升高,且主要集中于小胶质细胞,予以 NLRP3 抑制剂 MCC950 可减轻神经功能损伤、多巴胺能神经元变性及 α -Syn 沉积^[28],故认为 NLRP3 炎性小体可能是代谢性疾病与神经系统变性疾病之间炎症反应的桥梁^[29];高血糖通过 ROS/JNK 丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)/核因子- κ B(NF- κ B)信号转导通路促进小胶质细胞 NLRP3 炎性小体激活,因此认为,抑制 NLRP3 炎性小体可改善高血糖诱导的促炎因子释放^[26]。

3. 晚期糖基化终末产物 AGEs 是葡萄糖或其他还原糖及其衍生物(如甘油醛、乙醇醛、甲基草酸和乙醛)与蛋白质、脂质或核酸等大分子非酶糖基化反应(Maillard 反应)的产物,蛋白质的非酶糖基化过程与衰老和神经退行性变密切相关^[30];高血糖通过促进糖酵解代谢以促进甲基乙二醛(MGO,一种强效糖化剂)聚集^[31];高碳水化合物的摄入可发生过量糖酵解,使关键的糖酵解酶磷酸丙糖异构酶(TPI)活性减弱,导致 TPI 催化的磷酸二羟基丙酮(DHAP)与甘油醛-3-磷酸(GAP)无法相互转化,从而使 DHAP 聚集并自发分解生成 MGO,而在无足够

乙二醛酶的情况下,过量 MGO 与蛋白质相互作用形成 AGEs^[31]。血脑屏障是维持脑组织内环境稳态的结构和功能屏障,其完整性破坏是帕金森病的病理生理学特征之一^[32],AGEs 可导致紧密连接蛋白 Claudin-5 和 Occludin 表达下调、血管内皮细胞通透性增加、线粒体功能障碍,从而破坏血脑屏障^[32];MGO 还可抑制泛素-蛋白酶体系统(UPS)和自噬-溶酶体途径介导的 α -Syn 降解,导致 α -Syn 沉积^[26],而 α -Syn 错误折叠和沉积是包括帕金森病在内的突触核蛋白病的核心致病机制。生理状态下, α -Syn 参与神经递质传递过程中突触小泡的释放和运输^[33];而糖基化 α -Syn 具有更强的聚集性和神经毒性,其对突触小泡的亲合力降低可导致糖基化 α -Syn 诱导的囊泡聚集和运输能力下降^[33]。AGEs 在黑质与其受体(RAGE)相互作用并激活下游途径,导致氧化应激、炎症和神经元死亡^[34]。此外,RAGE 与 α -Syn 相互作用可介导小胶质细胞炎症反应,而 RAGE 基因缺失或应用 RAGE 阻断剂可抑制神经炎症^[35]。上述研究均提示蛋白质糖基化可能在帕金森病的发生发展中发挥至关重要的作用。

4. 内源性神经毒素 乙酰基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉(ADTIQ)是 MGO 与多巴胺反应获得的内源性神经毒素,其结构类似 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)^[36-37],可存在于帕金森病患者黑质、尾状核、壳核、额叶皮质和小脑^[36]。体外研究显示,高血糖条件下培养的人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 内 MGO 和 ADTIQ 水平升高,证实 MGO、多巴胺与 ADTIQ 生成具有相关性^[18],后者可减弱多巴胺能神经元活性并诱导细胞内线粒体凋亡^[38]。此外,MPTP 的另一结构类似物 2,9-Dimethyl-BC+,不仅可以通过抑制黑质多巴胺能神经元线粒体电子呼吸链而发挥神经毒性作用,而且也是 TPI 的有效抑制剂^[39]。内源性神经毒素的发现进一步证实 2 型糖尿病与帕金森病之间存在关联性。

三、胰岛素抵抗促帕金森病相关机制

通常认为,胰岛素是一种维持葡萄糖稳态和调节能量代谢的外周作用激素。然而近年研究显示,胰岛素亦存在于脑组织,并通过胰岛素信号转导通路发挥神经调节作用。越来越多的证据表明,帕金森病患者脑组织亦可发生类似外周胰岛素抵抗的过程,而胰岛素受体信号转导障碍可能是发生胰岛素抵抗的基础^[40]。

1. 脑组织胰岛素信号转导通路及功能 脑组织

胰岛素主要由血液循环中的胰岛素透过血脑屏障而生成,可影响多种生理过程,包括参与神经元生长、多巴胺转运和突触稳定性维持等。胰岛素受体广泛分布于脑组织,尤其在嗅球、下丘脑、海马、大脑皮质和小脑中含量最高^[40],在黑质也有分布^[3]。胰岛素与其受体相结合,磷酸化胰岛素受体底物-1(IRS-1),激活磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(Akt)信号转导通路和 Ras/MAPK/细胞外信号调节激酶(ERK)信号转导通路,其中,Akt(又称蛋白激酶B)是细胞信号转导过程的重要调节因子,其下游存在多个效应分子,主要包括糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β),叉头状转录因子盒蛋白 O1(FoxO1),NF- κ B、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1/2(mTOR1/2)等,这些效应分子通过调节细胞凋亡、炎症、线粒体生物发生及多巴胺合成和转运等参与帕金森病的发生发展^[41]。

2. 胰岛素抵抗参与帕金森病发病机制 胰岛素抵抗可能是帕金森病病理缺陷的潜在危险因素之一。2型糖尿病大鼠模型显示,胰岛素抵抗可以导致纹状体表面多巴胺转运体表达下调、多巴胺转运减少以及纹状体胰岛素依赖性多巴胺释放减少^[3]。在生理状态下,PI3K/Akt通路可诱导小胶质细胞呈M2型的抗炎状态、抑制M1型的促炎状态,并增加星形胶质细胞的神经保护性A2型、减少神经退行性A1型^[42],而胰岛素抵抗则加重神经炎症。胰岛素降解酶(IDE)是一种锌-金属内肽酶,可降解胰岛素和包括 α -Syn在内的形成 β -片层的短肽。胰岛素通过PI3K激活胰岛素降解酶以调节 α -Syn的表达和聚集,当胰岛素受体信号转导受损时可加速 α -Syn的聚集^[43]。胰岛素抵抗还可以通过线粒体功能障碍和氧化应激参与帕金森病的发生发展^[41]。动物实验和体外研究显示,高脂饮食诱导的2型糖尿病模型小鼠中脑黑质致密部多巴胺能神经元数目明显减少并出现相关运动障碍,且上述变化与胰岛素抵抗导致的SNCA基因表达上调和线粒体功能障碍相关^[44]。此外,PI3K/Akt/mTOR通路介导的胰岛素抵抗可促进AGEs合成和积聚^[45]。上述研究均提示胰岛素抵抗可能通过多种途径参与帕金森病的发生发展。

综上所述,2型糖尿病患者发生帕金森病的风险增加,但具体作用机制尚不十分明确,潜在途径和共同机制仍是研究焦点。高血糖可引起黑质多巴胺能神经元氧化应激损伤,加重神经炎症,同时

导致糖毒性产物聚集,而胰岛素抵抗通过与上述核心致病机制相互作用进一步加重神经损伤,促进帕金森病的发生发展。然而,现有证据主要来自动物实验和体外研究,缺乏临床证据,2型糖尿病增加帕金森病发生发展风险的具体机制尚待深入探究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397:2284-2303.
- [2] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurologist Branch, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (fourth edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2020, 53:973-986.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南(第四版)[J].中华神经科杂志,2020,53:973-986.]
- [3] Cheong JLY, de Pablo-Fernandez E, Foltynie T, Noyce AJ. The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2020, 10:775-789.
- [4] Fralick M, Jenkins AJ, Khunti K, Mbanya JC, Mohan V, Schmidt MI. Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18:199-204.
- [5] Sanz FJ, Solana-Manrique C, Lilao-Garzón J, Brito-Casillas Y, Muñoz - Descalzo S, Paricio N. Exploring the link between Parkinson's disease and type 2 diabetes mellitus in Drosophila [J]. FASEB J, 2022, 36:e22432.
- [6] Bayram E, Litvan I. Lowering the risk of Parkinson's disease with GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. Brain, 2020, 143:2868-2871.
- [7] Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease [J]. Diabetes Care, 2008, 31: 2003-2005.
- [8] Chohan H, Senkevich K, Patel RK, Bestwick JP, Jacobs BM, Ciga SB, Gan - Or Z, Noyce AJ. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression [J]. Mov Disord, 2021, 36:1420-1429.
- [9] Ou R, Wei Q, Hou Y, Zhang L, Liu K, Lin J, Jiang Z, Song W, Cao B, Shang H. Effect of diabetes control status on the progression of Parkinson's disease: a prospective study[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8:887-897.
- [10] De Pablo - Fernandez E, Sierra - Hidalgo F, Benito - León J, Bermejo-Pareja F. Association between Parkinson's disease and diabetes: data from NEDICES study [J]. Acta Neurol Scand, 2017, 136:732-736.
- [11] Lu L, Fu DL, Li HQ, Liu AJ, Li JH, Zheng GQ. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies[J]. PLoS One, 2014, 9:e85781.
- [12] Lv YQ, Yuan L, Sun Y, Dou HW, Su JH, Hou ZP, Li JY, Li W. Long-term hyperglycemia aggravates α -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss in a Parkinson's disease mouse model[J]. Transl Neurodegener, 2022, 11:14.
- [13] Sharma S, Taliyan R. High fat diet feeding induced insulin resistance exacerbates 6-OHDA mediated neurotoxicity and behavioral abnormalities in rats [J]. Behav Brain Res, 2018, 351:17-23.
- [14] Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford

- D, Chowdhury K, Hibbert S, Budnik N, Zampedri L, Dickson J, Li Y, Aviles-Olmos I, Warner TT, Limousin P, Lees AJ, Greig NH, Tebbs S, Foltynie T. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390:1664-1675.
- [15] Hong JM, Choi ES, Park SY. Selective brain cooling: a new horizon of neuroprotection[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:873165.
- [16] Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, Filardi T. Glucagon-like peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1112.
- [17] Bayarsaikhan E, Bayarsaikhan D, Lee J, Son M, Oh S, Moon J, Park HJ, Roshini A, Kim SU, Song BJ, Jo SM, Byun K, Lee B. Microglial AGE-albumin is critical for neuronal death in Parkinson's disease: a possible implication for theranostics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 10:281-292.
- [18] Song DW, Xin N, Xie BJ, Li YJ, Meng LY, Li HM, Schläppi M, Deng YL. Formation of a salsolinol-like compound, the neurotoxin, 1-acetyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, in a cellular model of hyperglycemia and a rat model of diabetes[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33:736-742.
- [19] Sergi D, Renaud J, Simola N, Martinoli MG. Diabetes, a contemporary risk for Parkinson's disease: epidemiological and cellular evidences[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:302.
- [20] Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications[J]. *J Diabetes Res*, 2020:7489795.
- [21] Su CJ, Shen Z, Cui RX, Huang Y, Xu DL, Zhao FL, Pan J, Shi AM, Liu T, Yu YL. Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) regulates Parkin/PINK1-mediated mitophagy in dopaminergic neurons under high-glucose conditions: implications for molecular links between Parkinson's disease and diabetes[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36:346-358.
- [22] Pérez-Taboada I, Alberquilla S, Martín ED, Anand R, Vietti-Michelina S, Tebeka NN, Cantley J, Cragg SJ, Moratalla R, Vallejo M. Diabetes causes dysfunctional dopamine neurotransmission favoring nigrostriatal degeneration in mice[J]. *Mov Disord*, 2020, 35:1636-1648.
- [23] Renaud J, Bassareo V, Beaulieu J, Pinna A, Schlich M, Lavoie C, Murtas D, Simola N, Martinoli MG. Dopaminergic neurodegeneration in a rat model of long-term hyperglycemia: preferential degeneration of the nigrostriatal motor pathway[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 69:117-128.
- [24] Kouli A, Camacho M, Allinson K, Williams-Gray CH. Neuroinflammation and protein pathology in Parkinson's disease dementia[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8:211.
- [25] Ho MS. Microglia in Parkinson's disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1175:335-353.
- [26] Li Y, Long W, Gao M, Jiao F, Chen Z, Liu M, Yu L. TREM2 regulates high glucose-induced microglial inflammation via the NLRP3 signaling pathway[J]. *Brain Sci*, 2021, 11:896.
- [27] Critsenko A, Green JP, Brough D, Lopez-Castejon G. Mechanisms of NLRP3 priming in inflammation and age-related diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 55:15-25.
- [28] Gordon R, Albornoz EA, Christie DC, Langley MR, Kumar V, Mantovani S, Robertson AAB, Butler MS, Rowe DB, O'Neill LA, Kanthasamy AG, Schroder K, Cooper MA, Woodruff TM. Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10:eah4066.
- [29] Söderbom G, Zeng BY. The NLRP3 inflammasome as a bridge between neuro-inflammation in metabolic and neurodegenerative diseases[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 154:345-391.
- [30] Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products (Review) [J]. *Biomed Rep*, 2021, 14:46.
- [31] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12:542.
- [32] Chrysanthou M, Estruch IM, Rietjens IMCM, Wichers HJ, Hoppenbrouwers T. In vitro methodologies to study the role of advanced glycation end products (AGEs) in neurodegeneration [J]. *Nutrients*, 2022, 14:363.
- [33] Uceda AB, Frau J, Vilanova B, Adrover M. Glycation of α -synuclein hampers its binding to synaptic-like vesicles and its driving effect on their fusion [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79:342.
- [34] Miranda HV, El-Agnaf OMA, Outeiro TF. Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31:782-790.
- [35] Long H, Zhang S, Zeng S, Tong Y, Liu J, Liu C, Li D. Interaction of RAGE with α -synuclein fibrils mediates inflammatory response of microglia [J]. *Cell Rep*, 2022, 40:111401.
- [36] Deng Y, Zhang Y, Li Y, Xiao S, Song D, Qing H, Li Q, Rajput AH. Occurrence and distribution of salsolinol-like compound, 1-acetyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (ADTIQ) in parkinsonian brains [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2012, 119:435-441.
- [37] Cao Y, Li B, Ismail N, Smith K, Li T, Dai R, Deng Y. Neurotoxicity and underlying mechanisms of endogenous neurotoxins[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:12805.
- [38] Xie B, Lin F, Ullah K, Peng L, Ding W, Dai R, Qing H, Deng Y. A newly discovered neurotoxin ADTIQ associated with hyperglycemia and Parkinson's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459:361-366.
- [39] Bonnet R, Pavlovic S, Lehmann J, Rommelspacher H. The strong inhibition of triosephosphate isomerase by the natural beta-carbolines may explain their neurotoxic actions [J]. *Neuroscience*, 2004, 127:443-53.
- [40] Pomytkin I, Pinelis V. Brain insulin resistance: focus on insulin receptor-mitochondria interactions [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11:262.
- [41] Fiory F, Perruolo G, Cimmino I, Cabaro S, Pignalosa FC, Miele C, Beguinot F, Formisano P, Oriente F. The relevance of insulin action in the dopaminergic system [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:868.
- [42] Irvanpour F, Dargahi L, Rezaei M, Haghani M, Heidari R, Valian N, Ahmadiani A. Intranasal insulin improves mitochondrial function and attenuates motor deficits in a rat 6-OHDA model of Parkinson's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27:308-319.
- [43] Sharma SK, Chorell E, Steneberg P, Vernersson-Lindahl E, Edlund H, Wittung-Stafshede P. Insulin-degrading enzyme prevents α -synuclein fibril formation in a nonproteolytic manner [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12531.
- [44] Hong CT, Chen KY, Wang W, Chiu JY, Wu D, Chao TY, Hu CJ, Chau KYD, Bamodu OA. Insulin resistance promotes Parkinson's disease through aberrant expression of α -synuclein, mitochondrial dysfunction, and deregulation of the polo-like kinase 2 signaling [J]. *Cells*, 2020, 9:740.
- [45] Ramasubbu K, Rajeswari VD. Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: a perspective review [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478:1307-1324.

(收稿日期:2023-05-16)

(本文编辑:袁云)