

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.029>

## 糖尿病高血糖症增加患帕金森病风险的研究进展

罗金定<sup>1\*</sup>, 王紫涵<sup>1\*</sup> 综述 奉水东<sup>2</sup>, 凌宏艳<sup>1</sup> 审校

(1. 南华大学衡阳医学院生理学教研室, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学公共卫生学院  
社会医学与卫生事业管理学教研室, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** 糖尿病(diabetes mellitus, DM)是目前临床上最常见的代谢障碍性疾病, 其主要表现为高血糖症, 长期的DM病理状态导致机体各项功能紊乱, 易引发多种并发症。近几年大量研究显示DM患者可能增加患帕金森病(Parkinson's disease, PD)的风险, 但其具体机制尚不明确。普遍认为可能与DM引起的高血糖症有关, 由于大脑对高血糖导致的能量代谢改变相对敏感, 因此由血糖升高引起的病理改变包括氧化应激、晚期糖基化终末产物的生成、神经炎症和神经毒性都可能参与多巴胺能神经元的损伤。本文主要从DM高血糖症增加PD风险的作用机制及其防治作一综述。

**[关键词]** 糖尿病; 高血糖症; 帕金森病; 氧化应激; 晚期糖基化终末产物

## Research progresses in diabetic hyperglycemia increasing the risk of Parkinson's disease

LUO Jinding<sup>1\*</sup>, WANG Zihan<sup>1\*</sup>, FENG Shuidong<sup>2</sup>, LING Hongyan<sup>1</sup>

(1. Department of Physiology, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Department of Social Medicine and Health Management, Public Health College, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

**Abstract** Diabetes mellitus (DM) is the most common metabolic disorder in the clinic at present, whose main manifestation is hyperglycemia. Long-term pathological state of DM leads to various functional disorders and is easy to cause a variety of complications. In recent years, a large number of studies have shown that patients with DM may increase the risk of suffering from Parkinson's disease (PD), but the specific mechanism is not certain. Most studies have demonstrated that it may be related to hyperglycemia caused by DM. The brain is relatively sensitive to changes in energy metabolism caused by hyperglycemia, so pathological changes caused by hyperglycemia, including oxidative stress, the formation of advanced glycation end products, neuroinflammation and neurotoxicity, may be involved in the injury of dopaminergic neurons. This article mainly reviews the mechanism of DM hyperglycemia increasing the risk of PD and its prevention and treatment.

**Keywords** diabetes mellitus; hyperglycemia; Parkinson's disease; oxidative stress; advanced glycation end products

\*为共同第一作者

收稿日期(Date of reception): 2020-01-21

通信作者(Corresponding author): 凌宏艳, Email: [linghongyan0203@126.com](mailto:linghongyan0203@126.com); 奉水东, Email: [shuidongf@hotmail.com](mailto:shuidongf@hotmail.com)

基金项目(Foundation item): 湖南省自然科学基金(2018JJ2347)。This work was supported by Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ2347), China.

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)给出的数据<sup>[1]</sup>: 预测到2045年, 糖尿病患者将增加至6.93亿。糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以糖代谢功能缺陷为特征的疾病, 可导致慢性高血糖。随着人口老龄化增加, DM所引起的慢性并发症也引起了人们的关注。帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性疾病, 临床症状主要为运动功能障碍。据文献[2]报道, PD病理特征主要是神经元内存在由 $\alpha$ -突触核蛋白(alpha-synuclein,  $\alpha$ -syn)寡聚形成的路易体, 导致黑质致密部多巴胺能神经元进行性损伤, 从而引起参与控制运动的纹状体多巴胺减少。DM可能对PD患者的疾病进展、纹状体多巴胺丢失、大脑结构改变和认知功能有不利影响<sup>[3]</sup>。

## 1 流行病学研究

根据以往流行病学调查研究<sup>[4-10]</sup>, 通过前瞻性研究、回顾性研究、基于人群的纵向调查以及病例对照研究等方法对DM和PD风险进行评估, 出现了不同的结果。大多数研究支持DM增加了PD风险, 也有少数研究表明DM和PD风险没有相关性或呈负相关(表1)。出现这种差异性的原因有以下可

能: 研究的方法、样本数以及研究调查人群的年龄段不一样; 诊断DM和PD的标准以及DM患者药物干预治疗等; 还有以往的研究和现在的研究使用的手段不同, 或者有可能现在的医疗水平提高也有可能影响纳入研究的人群等都可能对PD风险产生影响。因此, 需要更加完善的研究方法来研究DM和PD风险之间的关联。但根据目前的研究, 我们有理由相信DM有增加PD风险的趋势。在这种趋势下, 越来越多的研究探讨了DM和PD关联的可能机制。

尽管越来越多的文献报道DM患者患PD的风险显著增加, 但其机制尚不明确。目前普遍认为, 高血糖是帕金森病患者运动症状相关黑质纹状体通路神经退行性变的风险因素之一。Yang等<sup>[11]</sup>研究表明: H-Y分期(Hoehn-Yahr, H-Y)和糖化血红蛋白 $\geq 7\%$ 可能是PD中认知障碍的独立危险因素, 血糖异常与PD患者认知障碍显著相关。此外, 还有研究<sup>[12]</sup>表明: 高血糖显著增加糖代谢水平, 通过糖化途径导致PD风险增加, 以及高血糖引起多巴胺神经元变性、氧化应激水平增高和神经炎症、神经毒素水平升高等, 均可在DM患者PD风险方面发挥关键作用。本文主要从DM高血糖症可能增加PD风险的作用机制及其防治作一综述。

表1 历年关于糖尿病和帕金森病风险的研究

Table 1 Studies on diabetes and Parkinson's risk

作者	文题	研究方法	结果
Xu等 <sup>[4]</sup>	糖尿病和帕金森病的风险	前瞻性研究	糖尿病患者患帕金森病的风险比非糖尿病患者高40%
Sun等 <sup>[5]</sup>	糖尿病患者发生帕金森病的风险	回顾性研究	糖尿病患者患帕金森病风险显著增加, 危险比为1.61
Yang等 <sup>[6]</sup>	在一项基于人群的研究中患有糖尿病的帕金森病风险增加	回顾性研究	糖尿病增加帕金森病的风险, 调整后的危险比为1.19
De Pablo-Fernandez等 <sup>[7]</sup>	糖尿病与随后的帕金森病之间的关联: 一项记录关联队列研究	回顾性研究	二型糖尿病患者患帕金森病风险增加, 危险比为1.32
Jeong等 <sup>[8]</sup>	体重指数、糖尿病和帕金森病的风险	基于人群的研究	患有复杂糖尿病且体重不足的患帕金森病风险最高, 危险比为3.45
De Pablo-Fernandez等 <sup>[9]</sup>	帕金森病和糖尿病之间的关联: NEDICES研究的数据	基于人群的研究	帕金森病和糖尿病之间没有明显的相关性
D'Amelio等 <sup>[10]</sup>	帕金森病发作之前的糖尿病: 病例对照研究	病例对照研究	在帕金森病发作之前, 帕金森病与糖尿病之间呈负相关

NEDICES: 西班牙中部神经疾病研究。

NEDICES: Neurological Disorders in Central Spain.

## 2 糖尿病高血糖症增加帕金森病风险的机制

大脑是一个耗能高的器官, 利用全身葡萄糖总量的25%, 主要用于推动氧化代谢<sup>[13]</sup>。长期以来, 高血糖对脑内稳态及神经的影响依然是不够明确的。最近的一项研究<sup>[14]</sup>显示: 在未患PD的DM患者中, 与健康对照组相比, DM患者纹状体区多巴胺转运体结合水平降低, tau蛋白(microtubule-associated protein, tau)和 $\alpha$ -syn水平升高。目前的研究大多支持蛋白质糖基化和氧化应激两种机制来解释高血糖引起的PD风险增加。除此之外还有部分研究<sup>[15-16]</sup>表明可能与高血糖引起的神经炎症, 神经毒素等有关。

### 2.1 蛋白质糖基化

蛋白质糖基化是由蛋白质、脂肪或核酸中的游离氨基与还原糖的羰基之间的亲核加成反应引发的, 可产生蛋白质聚集和各种不同的反应产物, 称为晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)<sup>[17]</sup>。蛋白质的糖基化是不可避免的, AGEs在蛋白质的整个寿命期间累积, 增加的糖基化反应产物水平在DM并发症中起作用。Sergi等<sup>[18]</sup>研究指出: 存在于神经元细胞质中的游离葡萄糖, 在高血糖导致糖毒性时其浓度升高, 且只能将一小部分细胞质葡萄糖输送到糖酵解途径, 过量的葡萄糖被其他途径消耗, 而主要的代偿途径是多元醇途径和大分子糖基化。Hipkiss等<sup>[19]</sup>研究报道: DM高血糖环境下, 血糖浓度升高导致甲基乙二醛(methylglyoxal, MG)产生增加, MG可扩散到单一组织或细胞中, 当扩散到多巴胺能神经元细胞中, 会导致多巴胺能神经元对糖化的易感性增加; 进一步研究发现MG主要影响神经元中 $\alpha$ -syn的折叠。Vicente Miranda等<sup>[20]</sup>研究表明:  $\alpha$ -syn错误折叠和聚集是PD和其他一些称为突触核蛋白病神经退行性疾病的标志, 被认为在PD中发挥核心作用。

$\alpha$ -syn既存在于神经细胞突触前神经末梢, 也存在于脑外的各种细胞中, 例如, 红细胞和胰腺 $\beta$ 细胞。Lassen等<sup>[21]</sup>报道:  $\alpha$ -syn可能参与控制突触小泡的释放和运输, 酶和转运蛋白调节以及神经细胞凋亡反应, 但确切功能尚不清楚。Vicente Miranda等<sup>[20]</sup>研究发现: 将MG直接注射到过表达人 $\alpha$ -syn的转基因小鼠黑质中会导致多巴胺能神经元细胞广泛的损伤; 并且在突触核蛋白病细胞模型中对MG水平遗传或药理学操作增强了 $\alpha$ -syn的聚集和毒性。另外König等<sup>[22]</sup>表明: DM高血糖状态

下, 脑内葡萄糖水平也增加, MG产生增多, 加重了脑中蛋白糖基化水平和AGEs积累, 尤其是在长寿蛋白质中。同时, MG可干扰泛素-蛋白酶系统, 该系统可降解 $\alpha$ -syn错误折叠蛋白质<sup>[12]</sup>。因此, 泛素-蛋白酶系统被干扰后可能导致 $\alpha$ -syn水平增加, 而 $\alpha$ -syn累积反过来又损害蛋白酶体功能, 最终形成恶性循环, 导致 $\alpha$ -syn错误折叠和寡聚化增加。Shaikh等<sup>[23]</sup>研究显示: 通过诱导糖化反应, 可加速 $\alpha$ -syn的聚集, 诱导形成 $\alpha$ -syn寡聚体。 $\alpha$ -syn寡聚体在神经元内积聚导致更大神经毒性, 最终损伤多巴胺能神经元细胞, 在诱发PD中起重要作用。

### 2.2 氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)是指机体内氧自由基促进氧化过多与抗氧化物质不足抵消其作用的失衡状态, 氧化应激是DM发病率和并发症的关键因素<sup>[24]</sup>, 也在衰老过程中起主要作用, 使神经元更容易退化和增强神经退行性疾病风险。在DM状态下, 高血糖可通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS), 减少生理性一氧化氮, 促使质膜L型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道开放, 使胞质内 $\text{Ca}^{2+}$ 水平增高, 产生OS。同时, 根据Sergi等<sup>[18]</sup>报道: 高血糖导致的过量底物分别通过糖酵解/三羧酸循环代谢, 为神经元提供过量的电子供体, 这些电子供体被输送到电子传输链上, 以促进氧化磷酸化。最终导致电子传输链超载, 随后跨线粒体内膜的质子梯度增加, 这反过来又损害了跨线粒体复合体的电子传输, 有利于电子的泄漏和ROS的形成<sup>[18]</sup>。除此之外, Mule等<sup>[25]</sup>报道: 慢性高血糖还可以通过多元醇途径、晚期糖基化终末产物以及线粒体功能障碍诱导OS的发生。

脑是葡萄糖代谢率和ROS生成最高的器官, 这使得它产生过量ROS和OS的风险更高。增强的OS可进一步导致几种产生ROS的途径激活, 在血糖正常条件下ROS的作用是微不足道的, 然而, 在高血糖条件下, 这些途径的激活是糖尿病并发症和最终神经变性的发病机制的基础<sup>[25]</sup>。Renaud等<sup>[26]</sup>研究显示: 长期高血糖大鼠大脑区域的葡萄糖浓度都会增加, 引起黑质致密部中多巴胺能神经元和背侧纹状体中多巴胺能纤维末端的优先变性; 并在后来的结果中显示葡萄糖水平升高通过氧化机制导致多巴胺能神经元在培养中的死亡。Burbulla等<sup>[27]</sup>研究显示: 人类黑质致密部多巴胺能神经元中线粒体OS的升高会引发多巴胺依赖性毒性级联

反应, 从而导致溶酶体功能失调和 $\alpha$ -syn积聚, 这与PD的3种主要病理特征有因果关系。

### 2.3 神经炎症

除了上述两种主要机制外, DM高血糖症引起的神经炎症也可能参与增加患PD风险。Callaghan等<sup>[15]</sup>报道: 高血糖状态下, 通过己糖胺途径的流量增加, 导致炎性损伤; 细胞外AGEs可与AGE受体结合, 启动炎症信号级联反应产生OS, 同时长期炎症反应也被触发, 是神经病变的潜在危险因素。Wang等<sup>[28]</sup>研究表明, 二型糖尿病小鼠胰腺和中脑组织中NLR家族(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat, NLR)含热蛋白结构域蛋白3炎症小体被激活, 并加剧了大鼠脑多巴胺能神经元损伤。另外小胶质细胞活化可介导慢性炎症参与PD的病理过程。Liddel等<sup>[29]</sup>研究表明, 小胶质细胞在高血糖早期被激活, 进而导致星形胶质细胞的激活和增殖。Bayarsaikhan等<sup>[30]</sup>研究发现激活的小胶质细胞能合成和分泌AGE-白蛋白, 并积累到细胞外空间, 其积累可介导多巴胺能神经元的凋亡, 对多巴胺能神经元有害, 进一步加强了高血糖和PD之间的联系。

### 2.4 神经毒素 ADTIQ

1-乙酰基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1-acetyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, ADTIQ)是由MG和多巴胺反应所获得的内源性产物, 存在于人脑组织中, 包括黑质中<sup>[31]</sup>。值得注意的是, Song等<sup>[16]</sup>研究显示: ADTIQ的结构类似于1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP), 一种已知能耗尽纹状体多巴胺并引起黑质纹状体通路的神经元变性, 从而导致PD样症状的神经毒素。在DM大鼠中, 高血糖提高了磷酸二羟丙酮和D-甘油醛-3-磷酸的浓度, 从而导致MG和ADTIQ水平增加, 当ADTIQ积累并达到临界水平时, 它能损伤神经元并诱导氧化应激和细胞凋亡<sup>[16]</sup>。另外, Xie等<sup>[32]</sup>研究发现: ADTIQ能降低多巴胺能神经元细胞线粒体的活性和诱导其凋亡, 提示ADTIQ充当内源性神经毒素并可能参与PD的发病机制。

## 3 降糖药降低糖尿病高血糖症患帕金森病风险的研究

鉴于DM增加PD的风险在一系列的研究中得以

证实, 对于DM患者PD的防治措施也在近几年的研究中展现出良好的前景, 针对高血糖治疗的药物在PD中体现出的有利作用也逐渐被人们发现。

### 3.1 肠降血糖素家族降糖药

胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)属于促胰岛素激素, 由小肠L-细胞分泌, 诱导胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素, 排空肠道, 抑制胰高血糖素分泌, 从而降低血糖水平。目前越来越多的研究表明这一类药物在动物和人类中显示出神经保护作用。如Elbassuoni等<sup>[33]</sup>研究表明: GLP-1除了DM治疗效果外, 还可通过抗炎和抗氧化应激作用, 增加抗氧化性防御酶的活性对帕金森病患者的神经元损伤具有显著的保护作用。Athauda等<sup>[34]</sup>研究表明GLP-1对多巴胺能神经元存活具有显著的保护作用, 这与PD动物模型中运动缺陷的恢复和逆转相关。Ma等<sup>[35]</sup>表明: 长期服用利拉鲁肽可改善2型糖尿病小鼠的运动功能障碍和多巴胺能神经元损伤。但根据其已知的作用机制, 这类药物作为神经保护剂, 旨在延缓或预防疾病进展, 而不是直接治疗某些症状。

### 3.2 二肽基肽酶 IV 抑制剂类降糖药

二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)是一种代谢相关酶, 它具有酶效应, 可以降解和失活GIP和GLP-1, 以及包括免疫共刺激在内的酶外效应<sup>[36]</sup>。根据Ceriello等<sup>[37]</sup>报道: DPP-IV抑制剂用于辅助治疗2型糖尿病, 可以通过减慢内源性GLP-1的失活速度, 导致GLP-1外周基础水平增加2至3倍和GLP-1活性的增强。考虑到DPP-IV抑制剂与肠促胰岛素类激素作用相似, DPP-IV抑制剂也可能在神经退行性过程中发挥保护作用。Pintana等<sup>[38]</sup>研究显示: 在使用西格列汀治疗后, 血浆中GLP-1水平增加了60%, 脑中增加了50%, 支持了DPP-IV作用是通过GLP-1介导的。Ashraghi等<sup>[39]</sup>报道也表明了DPP-IV抑制剂可能减轻高血糖引起的氧化应激反应, 从而减轻了DM引起的神经变性。

### 3.3 双胍类降糖药

二甲双胍是第一线治疗DM的药物之一。它通过降低肝葡萄糖产生, 降低肠道葡萄糖吸收和增加胰岛素敏感性来改善高血糖<sup>[40]</sup>。Duca等<sup>[41]</sup>研究表明: 二甲双胍主要通过腺苷5'-单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活来降低血糖。最近Chung等<sup>[42]</sup>研究表明: 二甲双胍通过增强AMPK, 对AGEs下调AMPK及其下游途径

诱导人神经干细胞的死亡具有保护作用。并且体内及体外实验证实： $\alpha$ -syn过表达可抑制AMPK活化，恢复AMPK活性可降低 $\alpha$ -syn毒性<sup>[42]</sup>。Yan等<sup>[43]</sup>研究发现：AMPK激活剂二甲双胍激活自噬可增加MPTP诱导的CLK1突变小鼠帕金森病模型中多巴胺能神经元的存活率。此外，Kinsky等<sup>[44]</sup>表明：二甲双胍可直接清除MG，产生无毒的咪唑啉酮化合物。但是二甲双胍降低氧化应激，改善机体由氧化应激带来的病理机制目前尚未完全阐明，尽管上述机制可能在DM患者中参与降低患PD风险，但仍需更多的研究去探索并加以证明。

### 3.4 噻唑烷二酮类降糖药

噻唑烷二酮类降糖药通过作用于核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 而发挥治疗糖尿病的作用。Lin等<sup>[45]</sup>研究表明，噻唑烷二酮类降糖药的使用与新诊断DM患者的PD风险显著降低有关且呈剂量依赖性。最常用的噻唑烷二酮类降糖药吡格列酮，主要通过减少氧化应激和小胶质细胞激活，在MPTP小鼠中发挥神经保护作用<sup>[39]</sup>。此外，Brakedal等<sup>[46]</sup>表示：与单一使用二甲双胍治疗的患者相比，吡格列酮还可降低PD的发生率。但由于噻唑烷二酮类降糖药的不良反应，以及在一些研究中显示其对疾病的发展并无影响，对于该类药物的研究仍存在许多问题有待解决。

总而言之，这些研究在某种程度上提供了DM患者糖代谢紊乱和PD之间可能存在联系的证据，也阐述了一些可能存在这种关联的发生机制，以及使用药物治疗和预防的措施，但仍需进一步研究以求探索出最佳的治疗方案。

## 4 结语

越来越多的研究证实DM患者发生PD的风险增加，然而具体的分子机制仍然是未知。虽然一些文献认为胰岛素抵抗，共失调通路以及淀粉样蛋白作用参与DM患者发生PD的风险增加，但在本篇综述中，我们关注的是，这两种疾病都与糖代谢改变有关。DM患者一个主要表现就是糖代谢紊乱，提高患者糖基化水平，导致AGEs的形成增加。糖基化可增强突触核蛋白病中的 $\alpha$ -syn相关神经变性，可能是DM和PD相关的关键分子机制。另外，当葡萄糖水平升高时，通过氧化机制可引起多巴胺能神经元变性死亡，进一步加强了DM高血糖症增加患PD风险的可能性。

近几年的研究表明：降低血糖的药物，可降

低糖基化水平，某些药物还可以直接清除MG，降低OS。这种联系进一步支持了DM在PD病因学中的重要性。AGEs的形成在很大程度上被认为是不可逆转的，强调了在早期检测和治疗DM状况的重要性。治疗DM的药物显示出的神经保护作用，也是近几年来研究的热点。关于糖代谢紊乱增加PD发生风险的许多问题仍有待解决，以及如何早期防治、降低PD风险也是未来研究的重点。此外，我们必须注意一些研究报道<sup>[9-10]</sup>：DM和PD没有任何关联，或反向关联。这些不同的研究结果给DM和PD关系蒙上了一层迷雾，需要更多的调查研究来探究二者相关性，才能更好的做出相应的防治方案。

## 参考文献

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
2. Plotegher N, Greggio E, Bisaglia M, et al. Biophysical groundwork as a hinge to unravel the biology of  $\alpha$ -synuclein aggregation and toxicity[J]. *Q Rev Biophys*, 2014, 47(1): 1-48.
3. Chung SJ, Jeon S, Yoo HS, et al. Detrimental effect of type 2 diabetes mellitus in a large case series of Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 64: 54-59.
4. Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 910-915.
5. Sun Y, Chang YH, Chen HF, et al. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(5): 1047-1049.
6. Yang YW, Hsieh TF, Li CI, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(3): e5921.
7. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, et al. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: a record-linkage cohort study[J]. *Neurology*, 2018, 91(2): e139-e142.
8. Jeong SM, Han K, Kim D, et al. Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(2): 236-244.
9. 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(6): 732-736.
10. D'Amelio M, Ragonese P, Callari G, et al. Diabetes preceding Parkinson's disease onset. A case-control study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(9): 660-664.
11. Yang L, Chen Z, Li B, et al. Multiple evidences for association

- between cognitive impairment and dysglycemia in Parkinson's disease: implications for clinical practice[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 355.
12. Vicente Miranda H, El-Agnaf OM, Outeiro TF. Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6): 782-790.
  13. Renaud J, Simola N, Martinoli MG. The sweet road to Parkinson's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(3): 853-854.
  14. Pagano G, Polychronis S, Wilson H, et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2018, 90(19): e1654-e1662.
  15. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 521-534.
  16. Song DW, Xin N, Xie BJ, et al. 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(3): 736-742.
  17. Salahuddin P, Rabbani G, Khan RH. The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: a therapeutic approach[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2014, 19(3): 407-437.
  18. Sergi D, Renaud J, Simola N, et al. Diabetes, a contemporary risk for Parkinson's disease: epidemiological and cellular evidences[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 302.
  19. Hipkiss AR. Glycotoxins: dietary and metabolic origins; possible amelioration of neurotoxicity by carnosine, with special reference to Parkinson's disease[J]. *Neurotox Res*, 2018, 34(1): 164-172.
  20. Vicente Miranda H, Szego ÉM, Oliveira LMA, et al. Glycation potentiates  $\alpha$ -synuclein-associated neurodegeneration in synucleinopathies[J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1399-1419.
  21. Lassen LB, Reimer L, Ferreira N, et al. Protein partners of  $\alpha$ -synuclein in health and disease[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(3): 389-397.
  22. König A, Vicente Miranda H, Outeiro TF. Alpha-synuclein glycation and the action of anti-diabetic agents in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(1): 33-43.
  23. Shaikh S, Nicholson LF. Advanced glycation end products induce in vitro cross-linking of alpha-synuclein and accelerate the process of intracellular inclusion body formation[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(9): 2071-2082.
  24. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 656-662.
  25. Mule NK, Singh JN. Diabetes mellitus to neurodegenerative disorders: is oxidative stress fueling the flame?[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(9): 644-653.
  26. Renaud J, Bassareo V, Beaulieu J, et al. Dopaminergic neurodegeneration in a rat model of long-term hyperglycemia: preferential degeneration of the nigrostriatal motor pathway[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 69: 117-128.
  27. Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1255-1261.
  28. Wang L, Zhai YQ, Xu LL, et al. Metabolic inflammation exacerbates dopaminergic neuronal degeneration in response to acute MPTP challenge in type 2 diabetes mice[J]. *Exp Neurol*, 2014, 251: 22-29.
  29. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487.
  30. Bayarsaikhan E, Bayarsaikhan D, Lee J, et al. Microglial AGE-albumin is critical for neuronal death in Parkinson's disease: a possible implication for theranostics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 10 Spec Iss(Spec Iss): 281-292.
  31. Deng Y, Zhang Y, Li Y, et al. 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(4): 435-441.
  32. Xie B, Lin F, Ullah K, et al. A newly discovered neurotoxin ADTIQ associated with hyperglycemia and Parkinson's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(3): 361-366.
  33. Elbassuoni EA, Ahmed RF. Mechanism of the neuroprotective effect of GLP-1 in a rat model of Parkinson's with pre-existing diabetes[J]. *Neurochem Int*, 2019, 131: 104583.
  34. Athauda D, Foltynie T. Protective effects of the GLP-1 mimetic exendin-4 in Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(Pt B): 260-270.
  35. Ma D, Liu X, Liu J, et al. Long-term liraglutide ameliorates nigrostriatal impairment via regulating AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling in diabetic mice[J]. *Brain Res*, 2019, 1714: 126-132.
  36. Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Features of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides from dietary proteins[J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(1): e12451.
  37. Ceriello A, Sportiello L, Rafaniello C, et al. DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13 Suppl 1: S57-S68.
  38. Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, et al. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats[J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(1): 1-11.
  39. Ashraghi MR, Pagano G, Polychronis S, et al. Parkinson's disease, diabetes and cognitive impairment[J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2016, 10(1): 11-21.
  40. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(4): 333-347.
  41. Duca FA, Côté CD, Rasmussen BA, et al. Metformin activates

- a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 506-511.
42. Chung MM, Chen YL, Pei D, et al. The neuroprotective role of metformin in advanced glycation end product treated human neural stem cells is AMPK-dependent[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 720-731.
43. Yan Q, Han C, Wang G, et al. Activation of AMPK/mTORC1-mediated autophagy by metformin reverses Clk1 deficiency-sensitized dopaminergic neuronal death[J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 92(6): 640-652.
44. Kinsky OR, Hargraves TL, Anumol T, et al. Metformin scavenges methylglyoxal to form a novel imidazolinone metabolite in humans[J]. *Chem Res Toxicol*, 2016, 29(2): 227-234.
45. Lin HL, Lin HC, Tseng YF, et al. Association of thiazolidinedione with a lower risk of Parkinson's disease in a population with newly-diagnosed diabetes mellitus[J]. *Ann Med*, 2018, 50(5): 430-436.
46. Brakedal B, Flønes I, Reiter SF, et al. Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(11): 1594-1599.

**本文引用:** 罗金定, 王紫涵, 奉水东, 凌宏艳. 糖尿病高血糖症增加患帕金森病风险的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(4): 915-921. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.029

**Cite this article as:** LUO Jinding, WANG Zihan, FENG Shuidong, LING Hongyan. Research progresses in diabetic hyperglycemia increasing the risk of Parkinson's disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(4): 915-921. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.029