

高糖诱导 ADTIQ 的生成和多巴胺的代谢失衡

谢冰洁, 武晗燕, 邓玉林

北京理工大学生命学院, 北京 100081

摘要 2型糖尿病患者比正常人更容易患帕金森病(PD), 而新内源性神经毒素 1-乙酰基-6, 7-二羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉(ADTIQ)可能成为2型糖尿病并发PD的一个关键因素, ADTIQ是由丙酮醛与多巴胺反应合成, 但是其在多巴胺能神经元中的生成条件, 以及在糖尿病情况下ADTIQ的生成是否影响多巴胺代谢尚不清楚。本研究以SH-SY5Y细胞为模型, 研究ADTIQ在细胞模型中的生成条件, 发现ADTIQ是在葡萄糖代谢旺盛的条件下, 丙酮醛内源性产生与神经元内的多巴胺反应生成。研究揭示, 高糖条件下, SH-SY5Y细胞和2型糖尿病的大鼠模型中外周多巴胺的质量浓度减少, 而与多巴胺合成和转运相关的酪氨酸羟化酶和多巴胺转运体合成增加。可见, 高糖能诱导SH-SY5Y细胞内ADTIQ的生成和多巴胺代谢的失衡, ADTIQ的生成可能成为糖尿病并发PD的关键因素。

关键词 1-乙酰基-6, 7-二羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉; 糖尿病; 帕金森病; 多巴胺

中图分类号 Q78

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.17.010

Hyperglycemia induced generation of ADTIQ and dopamine metabolism imbalance

XIE Bingjie, WU Hanyan, DENG Yulin

School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract Recent studies show that for the type 2 diabetes the Parkinson's disease is more likely to be developed than for normal diabetes, and the 1-acetyl-6, 7-dihydroxyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (ADTIQ) could be a key factor associated with the diabetes and the PD. In the present study, the SH-SY5Y cells are used as a model to investigate the ADTIQ generated conditions. It is found that the hyperglycemia could induce the increase of the endogenous methylglyoxal, which might react with the dopamine to generate the ADTIQ. Again, the hyperglycemia leads to a reduction of the dopamine in the SH-SY5Y cells and the plasma of the type 2 diabetic rats, and an increase of the tyrosine hydroxylase (TH) and the dopamine transporter (DAT). So, the hyperglycemia induces the generation of the ADTIQ and the dopamine metabolism imbalance. The generation of the ADTIQ could play a key role in increasing the risk of the PD in patients with diabetes.

Keywords 1-acetyl-6, 7-dihydroxyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolin; diabetes; Parkinson's disease; dopamine

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是与年龄相关的神经系统退行性疾病, 病因至今不明^[1]。PD的主要病理变化是黑质致密部(DSN)的多巴胺能神经元选择性缺失, 残留的多巴胺能神经元胞浆中出现嗜酸性包涵体——Lewy小体^[2]。最近

的流行病学调查研究显示^[3-5], 随着年龄的增长, 2型糖尿病的发病率有持续上升趋势, 与此同时, 其患PD的概率也呈现上升趋势, 其中2型糖尿病患者比正常人患PD的概率高83%以上, 尤其是糖尿病早期患PD是正常人的7倍^[6,7]。Morris等^[8,9]研

收稿日期: 2015-07-02; 修回日期: 2015-07-31

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项(2012YQ040140)

作者简介: 谢冰洁, 博士研究生, 研究方向为神经退行性疾病, 电子信箱: xiebingjie19860128@126.com; 邓玉林(通信作者), 教授, 研究方向为神经退行性疾病, 电子信箱: deng@bit.edu.cn

引用格式: 谢冰洁, 武晗燕, 邓玉林. 高糖诱导ADTIQ的生成和多巴胺的代谢失衡[J]. 科技导报, 2015, 33(17): 90-95.

究高脂(HF)饮食导致黑质致密部多巴胺能神经元更容易受到毒素的暴露。糖尿病这种代谢系统疾病可能产生某种内源性神经毒素,成为散发性PD的一个重要原因^[10,11]。

1-乙酰基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1-acetyl-6,7-dihydroxyl-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline, ADTIQ)是一种多巴胺衍生的四氢异喹啉物质,被证明可能是连接糖尿病和帕金森病的关键因素。ADTIQ首次被发现在PD病人冰冻脑组织中,其含量明显高于正常人,它的化学结构与外源性神经毒素1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)结构类似,其化学结构如图1^[12]所示。

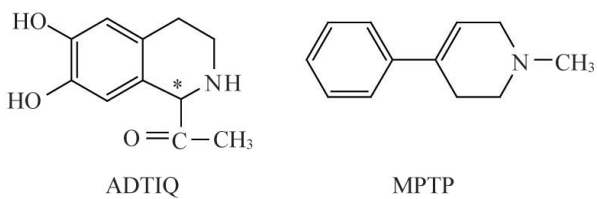


图1 ADTIQ与MPTP结构式

Fig. 1 Structure of ADTIQ and MPTP

ADTIQ在生理条件下由丙酮醛和多巴胺反应生成。反应过程与内源性儿茶酚异喹啉毒素 Salsolinol 的生成类似(Pictet-Spengler反应),反应过程见图2^[13]。研究发现,ADTIQ可能通过激活凋亡因子 Bax,抑制抗凋亡因子 Bcl-2引起线粒体损伤和氧化应激的增加,最终导致多巴胺能神经元的死亡^[13]。

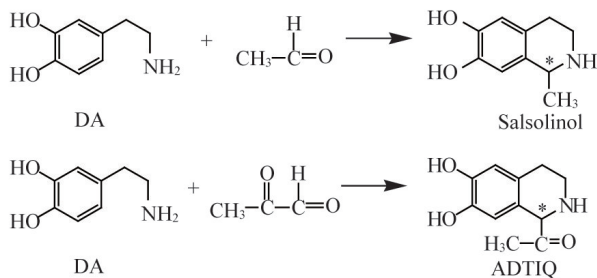


图2 Salsolinol与ADTIQ的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of ADTIQ and salsolinol

丙酮醛(MGO)是ADTIQ生成的前体,与葡萄糖代谢密切相关。文献报道,糖尿病患者体内各种代谢系统紊乱,血糖比正常人显著增高,糖酵解的中间产物——丙酮醛含量也显著升高^[14,15],在血糖降低的情况下,丙酮醛的含量仍维持显著升高^[16,17]。有研究显示,在神经退行性疾病阿尔兹海默症(AD)患者的脑内,丙酮醛含量比对照组高两倍^[18,19]。丙酮醛作为一种葡萄糖降解产物并含有两羰基官能团(C=O),性质活泼,极易与含有氨基的多巴胺发生反应^[20]。ADTIQ的生成与葡萄糖代谢密切相关,可能成为连接糖尿病和PD的桥梁。

PD典型的病理特征是中脑黑质致密部多巴胺神经元选择性变性丢失,及纹状体多巴胺含量明显减少。引起PD的病因非常复杂,其中多巴胺学说认为,黑质致密部大量多巴胺神经元的死亡可能导致多巴胺在多巴胺神经元内代偿性增加且过多蓄积。多巴胺不仅是内源性神经递质,其自身的生理生化特点决定其极易处于氧化应激状态^[21]。多巴胺在非酶促反应生成高活性的苯醌和过氧化物,会产生毒性很强的氧自由基,再被金属铁离子催化转变会成毒性更强的羟自由基。多巴胺还可以抑制线粒体呼吸链中相关的酶,尤其是复合物I和IV。使ATP产生受损,导致能量衰竭,胞浆中钙离子超载,产生超氧化物引起细胞毒性^[22]。过量多巴胺代谢过程产生的大量自由基对多巴胺神经元具有损伤作用,可加速PD的进程^[23]。Boada^[24]研究认为,多巴胺介导的神经毒素对多巴胺能神经元也会产生损害,在多巴胺存在的条件下,极低浓度的神经毒素就可以对多巴胺神经元造成严重的损害;而没有多巴胺时,即使较高浓度的神经毒素也不能造成神经元的损伤。

多巴胺是ADTIQ生成的一个前体,高糖条件下ADTIQ生成的同时,多巴胺是否发生代谢失衡尚不清楚。本研究以SH-SY5Y细胞作为反应模型,将SH-SY5Y细胞暴露于ADTIQ生成的直接前体中,研究其生成条件,同时研究高糖条件下SH-SY5Y细胞和2型糖尿病的大鼠模型中多巴胺的质量浓度,以及与多巴胺合成和转运相关的酪氨酸羟化酶和多巴胺转运体的表达情况。

1 材料与方法

1.1 实验材料

DMEM培养基(GIBCO,德国);胰蛋白酶-EDTA(GIBCO,德国);胎牛血清(Seromed,德国);Milli-QWater净化系统(MA,美国);多巴胺,6,7-二羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(Salsolinol);甲酸(西格玛奥德里奇);色谱纯的甲醇,乙腈(Fisher,美国);多聚赖氨酸(北京拜尔迪生物技术公司);高氯酸,偏亚硫酸钠,钾酸铵(北京北化精细化学品有限责任公司);安捷伦1100型LC-ESI-MS质谱仪(安捷伦,美国);色谱柱:Discovery®HS F5柱(150 mm×2.1 mm, 3 μm);ADTIQ(北京理工大学生物分离分析实验室合成纯化)。

1.2 SH-SY5Y细胞培养

SH-SY5Y(人成神经细胞瘤细胞)的培养液为高糖型DMEM,其中葡萄糖浓度为25 mmol/L,另加入10%胎牛血清,100 U/mL青霉素G,100 μg/mL链霉素和2 mmol/L L-谷氨酰胺。细胞在37℃,含有5% CO₂的空气培养箱中培养,隔天换液。SH-SY5Y细胞由加拿大英属哥伦比亚大学脑研究中心宋伟红教授惠赠。

1.3 2型糖尿病SD大鼠模型

无特定病原体(SPF)级雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠购自中国医学科学院实验动物研究所,所有SD大鼠周龄为6~

8周, 体重为(180±20)g, 在温度为22~25℃, 湿度为50%~70%的条件下饲养。16只SD大鼠随机分为实验组9只和对照组7只, 对照组每天给予基础饲料, 实验组给予高糖高脂饲料。喂养4周后, 模型组按25 mg/kg腹腔注射链脲佐菌素(STZ), 1次/d, 连续2 d, 对照组注射等量柠檬酸缓冲液, 1次/d, 连续2 d。同样的喂养方式继续喂养4周。实验结束时禁食12 h, 采用20%的乌拉坦腹腔麻醉大鼠, 腹主动脉取血, 测空腹血糖, 取空腹血糖值≥11.2 mmol/L为2型糖尿病造模成功的大鼠。

1.4 质谱检测样品准备

细胞样品的准备: SH-SY5Y细胞经过处理后, 离心收集, 按照3个大皿200 μL的比例重悬于含有蛋白酶抑制剂的PBS溶液中, 将收集好的细胞进行超声破碎(2 s on, 1 s off), 破碎后10 μL的细胞悬液加入1 μL的2 mol/L高氯酸(PCA)除蛋白。并于4℃下16000 g离心20 min, 取上层清液0.22 μm水系滤膜过滤后待检。

动物组织样品准备: 取出备用的鼠脑, 根据大鼠脑立体定位图谱取出鼠脑纹状体、中脑, 其中纹状体采用剥离, 中脑采取定位切取。然后1 mg组织加5 μL的0.4 mol/L PCA, 血液样品直接按照比例加入2 mol/L PCA。37℃下静置30 min, 高速冷冻离心(16000 g, 4℃, 10 min), 取上清, 0.22 μm有机系滤膜过滤待检, 按Bradford法对蛋白浓度进行检测, 对需要检测的物质进行定量分析。

1.5 多巴胺及其代谢产物的(HPLC-MS)检测方法

HPLC-MS采用Agilent 6460三重四级杆质谱(triple quadrupole mass spectrometer, QQQ)作为检测器, HPLC条件: 安捷伦高效液相色谱系统色谱柱: Discovery®HS F5柱(150 mm×2.1 mm, 3 μm); 流动相: 10 mmol/L甲酸铵缓冲溶液(pH=3.0)和体积分数为25%的甲醇; 流速: 0.15 mL/min; 进样量: 10 μL; 柱温: 30℃。MS条件: 采用电喷雾离子源, 正离子检测模式(ESI+), 多反应检测(MRM)模式。干燥气流速为6.0 L/min; 干燥器温度为325℃; 雾化气压力为35.0 psi。检测离子对, 多巴胺: 137.0/91.0; Sal: 180.0/117.1; 异丙肾上腺素(ISOP): 212.1/107.1; ADTIQ: 208.1/190.1。以浓度为100 nmol/L ISOP为内标, 采用内标法进行检测。

1.6 Western-blot分析TH和DAT的蛋白表达量

高糖处理SH-SY5Y细胞24 h后, 裂解细胞提取总蛋白。之后进行蛋白浓度的测定和SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳。将经过SDS-PAGE分离的蛋白质, 转印至PVDF(0.2 μm)膜上, 转膜条件是250 mA, 120 min; 随后用TBST配制的5%的脱脂牛奶封闭60 min。按照β-actin(Mouse, Abcam, 英国)1:8000, TH和DAT(Rabbit, 北京博奥森, 中国)1:250的体积比, 用0.05% TBST稀释一抗, 膜与一抗4℃摇床孵育过夜后, 0.05% TBST洗膜6次, 每次10 min; 辣根过氧化物酶标记的二抗(北京博奥森, 中国)用0.05% TBST 1:3000体积比稀释后, 膜与二抗室温孵育2 h; 0.05% TBST洗膜6次, 每次10

min; ECL曝光显色。

1.7 数据分析

实验数据采用Microsoft Office Excel 2007进行数据统计。平行处理的样本进行平均值及标准误计算后做图, 并以误差线的形式表示标准误。使用SPSS 13.0软件进行t检验和单因素方差检验分析显著性, *代表P<0.05, **代表P<0.01, ***代表P<0.001。所有给出显著性分析的实验中, 重复样本数n均≥3。Western-blot结果用Quantity One 4.6.2软件进行灰度分析。采用Photoshop进行图片处理。

2 实验结果

2.1 SH-SY5Y细胞内ADTIQ的产生条件

ADTIQ可以在体外合成, 但是需要强酸的催化, 本研究以SH-SY5Y细胞作为反应模型, 将SH-SY5Y细胞暴露于ADTIQ的生成的直接前体: 600 μmol/L丙酮醛, 100 μmol/L多巴胺, 100 μmol/L多巴胺和1 mmol/L丙酮醛, 50 mmol/L葡萄糖(葡萄糖50)和200 mmol/L葡萄糖(葡萄糖200)中研究ADTIQ的生物合成, 其中ADTIQ的含量为每mg蛋白中的质量。结果如图3所示, 对照组和只暴露在丙酮醛一种前体时, 没有ADTIQ的生成; 加入多巴胺后, 有少量的ADTIQ产生; 当细胞同时暴露在多巴胺和丙酮醛中, 细胞内液中的ADTIQ显著增加。在葡萄糖单独存在的条件下, ADTIQ生成, 200 mmol/L葡萄糖比50 mmol/L葡萄糖ADTIQ产量增加^[13]。

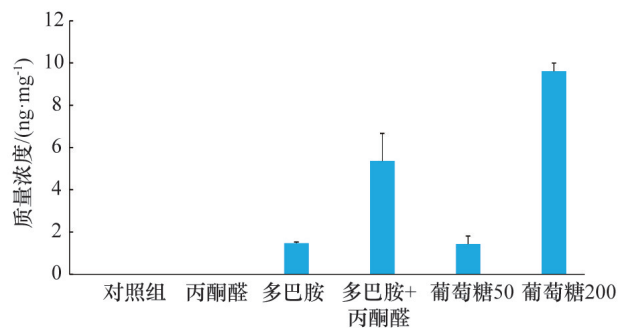


图3 各种前体条件下SH-SY5Y细胞内ADTIQ的质量浓度
Fig. 3 ADTIQ concentration in SH-SY5Y cells treated by ADTIQ precursors

2.2 培养基中ADTIQ的生成

在前体丙酮醛和葡萄糖加入时, 培养基中的多巴胺质量浓度很低, 没有ADTIQ的产生。为观察培养基中ADTIQ的生成, 加入100 μmol/L多巴胺, 100 μmol/L多巴胺和1 mmol/L丙酮醛情况下, 检测SH-SY5Y细胞培养基中多巴胺、Salsolinol和ADTIQ的相对峰强度。结果如图4所示, 在多巴胺组, 培养基中内源性神经毒素Sal相对峰强度增加, 但是ADTIQ相对峰强度减少。在加入多巴胺和丙酮醛培养中, ADTIQ的相对峰强度迅速升高, Sal相对峰强度降低, 说明在培养基中多巴胺和丙酮醛快速地生成ADTIQ。

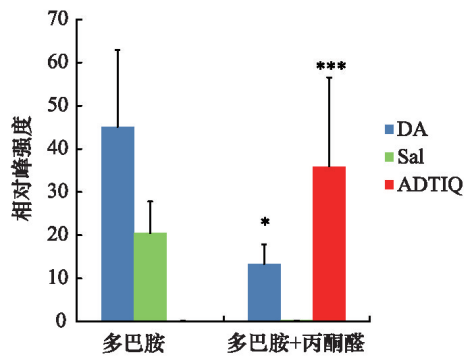


图4 多巴胺、多巴胺+丙酮醛条件下SH-SY5Y细胞培养基中多巴胺、Salsolinol和ADTIQ的相对峰强度

Fig. 4 DA, Salsolinol and ADTIQ levels in SH SY5Y cell culture medium treated by DA and DA+methylglyoxal

2.3 高糖条件下SH-SY5Y细胞中多巴胺的质量浓度

本研究用50 mmol/L葡萄糖(葡萄糖50)和200 mmol/L葡萄糖(葡萄糖200)处理SH-SY5Y细胞24 h后,采用LC-MS/MS法测定细胞内多巴胺的质量浓度,其中多巴胺的含量为每mg蛋白中的多巴胺质量。结果如图5所示:50 mmol/L和200 mmol/L葡萄糖都会导致多巴胺质量浓度的降低,而且低质量浓度与高质量浓度葡萄糖之间没有显著差异。

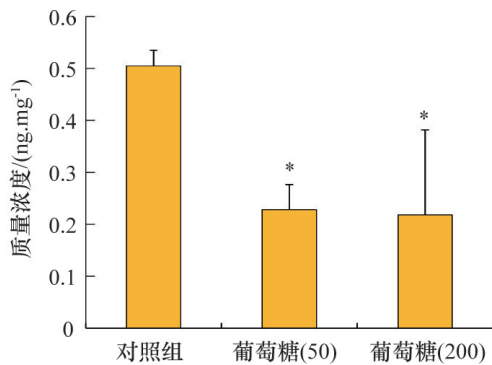
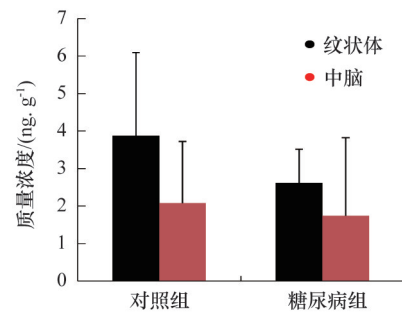


图5 高糖条件下SH-SY5Y细胞内多巴胺的质量浓度

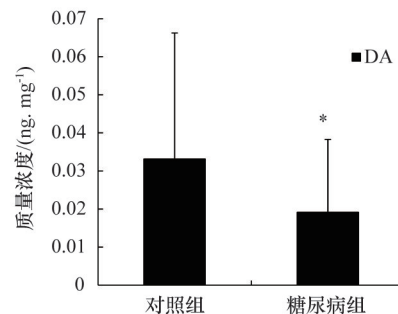
Fig. 5 Dopamine level in SH-SY5Y cells treated by hyperglycemia

2.4 糖尿病模型中多巴胺的质量浓度

前期的研究结果显示:糖尿病可以导致ADTIQ在Sprague-Dawley大鼠的全脑和纹状体中质量浓度升高^[13,25]。多巴胺是ADTIQ的前体,本研究采用LC-MS/MS法测定糖尿病Sprague-Dawley大鼠模型中中脑、纹状体及外周血液中多巴胺的质量浓度,其中脑组织中多巴胺的含量为每克组织的质量,外周血液中多巴胺的含量为每mg蛋白中的多巴胺质量。结果如图6显示:Sprague-Dawley大鼠模型中中脑、纹状体多巴胺质量浓度与对照组相比没有显著差异,而外周血液中多巴胺质量浓度与对照组相比,显著降低。



(a) 中脑和纹状体



(b) 血液

图6 糖尿病 Sprague-Dawley大鼠模型中脑、纹状体、血液中多巴胺的质量浓度

Fig. 6 DA level in the SNc, striatum and plasma of diabetic Sprague-Dawley rats

2.5 高糖条件下SH-SY5Y细胞内TH和DAT的表达量

多巴胺是脑内正常的神经递质。由TH合成后储存于突触囊泡,由胞吐作用释放至突触间隙,部分通过DAT重摄取入胞质由II型囊泡单胺转运体(VMAT₂)转运至囊泡,避免多巴胺在胞质内的过氧化,维持多巴胺的稳态和循环利用。TH和DAT之间的平衡对于保持多巴胺稳态分布有重要意义。本研究在葡萄糖(0~200 mmol/L)处理SH-SY5Y细胞24 h, Western blot检测TH和DAT的表达量(图7)。

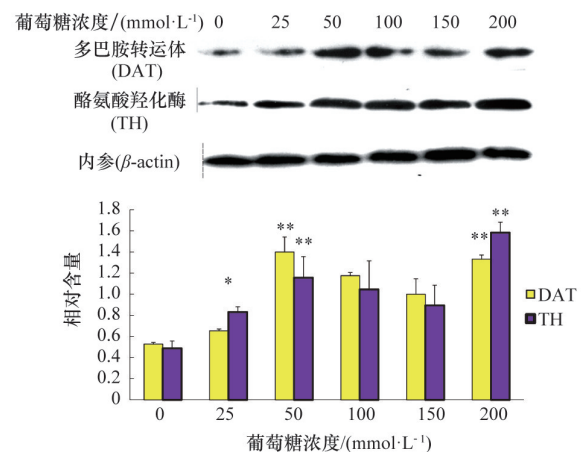


图7 葡萄糖条件下SH-SY5Y细胞TH和DAT的表达情况

Fig. 7 Effect of hyperglycemia on the levels of TH and DAT

从图7中可以清楚地看到与对照组相比, DAT在葡萄糖浓度 50 mmol/L 时有明显上升, 同时 DAT 在葡萄糖浓度 25 mmol/L 时有明显上升。在葡萄糖浓度 50 和 200 mmol/L 时, 与对照组相比 TH 和 DAT 的表达极显著升高。

3 讨论

外源性加入丙酮醛, 丙酮醛无法进入细胞与细胞内的多巴胺反应生成 ADTIQ, 外源性加入多巴胺, 多巴胺可以进入细胞与细胞内的丙酮醛生成 ADTIQ。多巴胺和丙酮醛共同条件下, 有大量的 ADTIQ 生成。在葡萄糖单独存在的条件下, ADTIQ 生成, 并随葡萄糖浓度的增加而增加^[13]。根据体内代谢的实际情况, 大量的外源性丙酮醛与多巴胺共同存在很难实现, 提出 ADTIQ 的在体内的生成假说: 在多巴胺神经元内, 存在多巴胺代谢系统, 也储存着神经递质多巴胺, 当体内糖代谢旺盛时, 多巴胺能神经元内的糖代谢也处于旺盛的状态, 其中糖酵解速度也高于正常情况。葡萄糖在经过糖酵解时, 在 6 碳到 3 碳的转化中, 其 3-磷酸甘油醛和丙酮醛存在着相互转化, 正常条件下, 丙酮醛的生成很低, 但是在高糖情况下, 丙酮醛则会大量生成, 当这种情况发生在多巴胺能神经元中, 神经元内储存的多巴胺则会与丙酮醛发生反应生成 ADTIQ^[25]。此反应对多巴胺的消耗可以引起细胞内多巴胺质量浓度的减少。研究还发现丙酮醛, 高糖可以引起多巴胺的合成酶 TH 和转运酶 DAT 增加, 说明在生成 ADTIQ 的同时, 另一个前体多巴胺的合成增加。从而为 ADTIQ 不断地合成、积累提供条件。此过程如图 8^[13]所示。

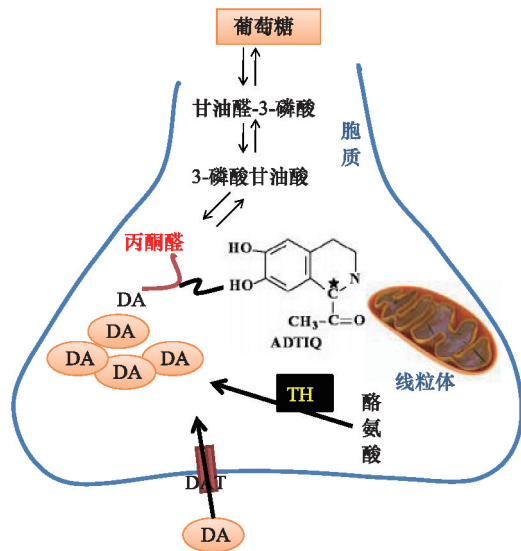


图8 高糖条件下ADTIQ的生成路径

Fig. 8 Generation path of ADTIQ in hyperglycemia

PD主要的病理变化是黑质致密部的多巴胺能神经元选择性缺失。有关高血糖与多巴胺能神经元的变性, Morris等^[26]研究发现 2 型糖尿病大鼠模型中多巴胺能神经元受损, 纹状体多巴胺的分泌减少, 以及铁沉积的增加。铁沉积引起

的氧化应激有可能是糖尿病患者患 PD 的一个重要的原因。氧化应激的产生和抗氧化防御系统的不平衡被认为是在多巴胺能神经元死亡的关键因素之一。但通常的观点认为氧化应激不是发病原因, 而是一个造成神经元死亡的途径。ADTIQ 的累积在最近的研究显示: ADTIQ 可能通过激活 Bax, 降低抗凋亡因子 Bcl-2, 导致细胞色素 C 的释放, caspase-3 切割增加引起线粒体损伤的细胞凋亡。ADTIQ 作为内源性神经毒素可能通过损伤线粒体破坏神经元内的氧化应激平衡而导致神经元的凋亡^[13]。

多数学者认为, 脑内多巴胺的缺乏是引起 PD 的主要原因之一^[27]。但是, 究竟什么物质导致了大脑黑质致密部多巴胺能细胞变性和丢失却让人类困惑已久。而多巴胺学说认为, 可能是环境因素或遗传因素所导致的大脑多巴胺和它的氧化形式的自然平衡出现了问题, 引起了多巴胺内源性毒性作用, 可能是 PD 发病的主要机制之一^[28]。PD 是由多巴胺的缺失引发的, 所以多巴胺或类似多巴胺的化合物可能会加剧 PD 这一理论, 可能与其机制有些矛盾。

4 结论

本研究发现, ADTIQ 是在葡萄糖代谢旺盛的条件下, 丙酮醛内源性产生与神经元内的多巴胺反应生成, 同时高糖条件下 SH-SY5Y 细胞和 2 型糖尿病的大鼠模型中外周多巴胺的质量浓度减少, 但是与多巴胺合成和转运相关的酪氨酸羟化酶和多巴胺转运体合成增加。由此可见, 高糖条件下多巴胺能神经元受损, 导致多巴胺能分泌减少, 而 ADTIQ 的产生, 可能成为消耗多巴胺, 导致多巴胺代偿性增加的原因。这样以 ADTIQ 作为桥梁, 导致高糖条件下多巴胺代谢失衡, 不仅合理地解释了上述矛盾, 而且为高糖条件下多巴胺能神经元的死亡提供了一个合理的依据。

参考文献 (References)

- [1] Shastri B S. Parkinson disease: Etiology, pathogenesis and future of gene therapy[J]. Neuroscience Research, 2001, 41(1): 5-12.
- [2] Chase T N, Oh J D, Blanchet P J. Neostriatal mechanisms in parkinson's disease[J]. Neurology, 1998, 51(Suppl 2): S30-35.
- [3] Hu G, Jousilahti P, Bidel S, et al. Type 2 diabetes and the risk of parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 842-847.
- [4] Driver J A, Smith A, Buring J E, et al. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2008, 31(10): 2003-2005.
- [5] Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Diabetes and risk of parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2011, 34(4): 910-915.
- [6] Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and risk of parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2013, 28(2): 257.
- [7] Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, et al. Diabetes and risk of parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2011, 34(12): 2614-2623.
- [8] Choi J Y, Jang E H, Park C S, et al. Enhanced susceptibility to 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine neurotoxicity in high-fat diet-induced obesity[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2005, 38(6): 806-

- 816.
- [9] Morris J K, Bomhoff G L, Stanford J A, et al. Neurodegeneration in an animal model of parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet[J]. American Journal of Physiology-regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2010, 299(4): 1082-1090.
- [10] Santiago J A, Potashkin J A. Sha red dysregulated pathways lead to parkinson's disease and diabetes[J]. Trends in Molecular Medicine, 2013, 19(3): 176-186.
- [11] Palacios N, Ascherio A. Reply to: Diabetes and risk of parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2013, 28(2): 258.
- [12] 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]. Journal of Neural Transmission, 2012, 119(4): 435-441.
- [13] Xie B, Lin F, Ullah K, et al. A newly discovered neurotoxin adtiq associated with hyperglycemia and parkinson's disease[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 459(3): 361-366.
- [14] Kikuchi S, Shinpo K, Moriwaka F, et al. Neurotoxicity of methylglyoxal and 3-deoxyglucosone on cultured cortical neurons: Synergism between glycation and oxidative stress, possibly involved in neurodegenerative diseases[J]. Journal of Neuroscience Research, 1999, 57(2): 280-289.
- [15] Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, et al. Selective vulnerability of spinal motor neurons to reactive dicarbonyl compounds, intermediate products of glycation, *in vitro*: Implication of inefficient glutathione system in spinal motor neurons[J]. Brain Research, 2000, 861(1): 151-159.
- [16] Lu J, Randell E, Han Y, et al. Increased plasma methylglyoxal level, inflammation, and vascular endothelial dysfunction in diabetic nephropathy[J]. Clinical Biochemistry, 2011, 44(4): 307-311.
- [17] Vander D L. Methylglyoxal, diabetes mellitus and diabetic complications [J]. Drug Metabolism and Drug Interactions, 2008, 23(1/2): 93-124.
- [18] Turk Z, Nemet I, Varga L, et al. Elevated level of methylglyoxal during diabetic ketoacidosis and its recovery phase[J]. Diabetes & Metabolism, 2006, 32(2): 176-180.
- [19] Hipkiss A R. Aging risk factors and parkinson's disease: Contrasting roles of common dietary constituents[J]. Neurobiology of Aging, 2014, 35(6): 1469-1472.
- [20] Alan R. Parkinson's disease and type-2 diabetes: Methylglyoxal may be a common causal agent; carnosine could be protective[J/OL]. Molecular Medicine & Therapeutics[2015-07-02]. http://mattitolonen.fi/files/pdf/Hipkiss_2013.pdf.
- [21] Burke W J, Li S W, Chung H D, et al. Neurotoxicity of mao metabolites of catecholamine neurotransmitters: Role in neurodegenerative diseases [J]. Neurotoxicology, 2004, 25(1/2): 101-115.
- [22] Stokes A H, Hastings T G, Vrana K E. Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine[J]. Journal of Neuroscience Research, 1999, 55(6): 659-665.
- [23] Kitayama S, Wang J B, Uhl G R. Dopamine transporter mutants selectively enhance mpp+ transport[J]. Synapse, 1993, 15(1): 58-62.
- [24] Boada J, Cutillas B, Roig T, et al. Mpp(+)-induced mitochondrial dysfunction is potentiated by dopamine[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, 268(3): 916-920.
- [25] Song D W, Xin N, Xie B J, 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]. International Journal of Molecular Medicine, 2014, 33(3): 736-742.
- [26] Morris J K, Bomhoff G L, Gorres B K, et al. Insulin resistance impairs nigrostriatal dopamine function[J]. Experimental Neurology, 2011, 231(1): 171-180.
- [27] Schultz W. Getting formal with dopamine and reward[J]. Neuron, 2002, 36(2): 241-263.
- [28] Xie B, Lin F, Peng L, et al. Methylglyoxal increased dopamine level and led to oxidative stress in sh-sy5y cells[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2014, 46(11): 950-956.

(编辑 田恬)

·学术动态·



中国科协所属学会有序承接政府转移职能扩大试点工作座谈会召开

“要从全面深化改革发展大局高度认识学会有序承接政府转移职能的重要意义,准确把握扩大试点的目标任务和工作要求,增强责任感使命感。要坚持试点推进,注意总结最基础最普遍的经验,探索形成可复制可推广的经验模式。注意加强与职能主管部门协调配合,建立完善可负责可问责的职能转接机制和转移后的服务机制,确保学会承接政府转移职能程序严密、运作规范、权责明确、公开透明、制约有效,提升公共服务水平和质量,努力让政府、行业社会、科技工作者三方满意。”中共中央政治局委员、国家副主席李源潮强调。

2015年7月23日,中国科协所属学会有序承接政府转移职能扩大试点工作座谈会在北京召开。中共中央政治局委员、国家副主席李源潮出席会议并作重要讲话。全国政协副主席、中国科协主席韩启德主持会议。国务院副秘书长江小涓出席会议并讲话。22个有关中央、国务院部门负责同志,中国科协党组、书记处领导和有关部门负责人,试点参与学会负责同志代表,省级科协负责同志代表等共约130人参加会议。

详见中国科协网<http://www.cast.org.cn/n35081/n35096/n10225918/16552746.html>。