

· 综 述 ·

糖尿病神经病变发病的研究进展

杜文和, 李芝应, 林 平 综述, 张忠华 审校

(贵州省思南县人民医院内一科 565100)

关键词: 糖尿病神经病变; 高血糖; 代谢因素; 神经营养因子; 血管因素; 氧化应激; C 肽

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)02-0241-03

糖尿病神经病变(diabetic neuropathy, DN)是糖尿病最常见、最复杂的慢性并发症之一,是造成糖尿病患者反复住院的主要原因,引起糖尿病患者病死率和致残率升高,而且带来了复杂的护理、医疗等问题。糖尿病神经病变的发病机制目前尚不明确,可能是多因素的,但高血糖是所有发病机制的中心环节。目前有充分的实验和观测性数据证明,在介导慢性高血糖效应方面与以下机制相关,本文在此针对其进行综述。

1 遗传因素

临床上经常可以见到这种现象存在:一个有严重高血糖的患者从未发生过神经病变;另外一个患者出现高血糖后数年内就出现了明显的神经病变;另外一名患者有明显的糖尿病家族史可能在诊断糖尿病前就出现神经病变,并且这种现象有明显家族聚集的特征。研究发现,糖尿病患者的线粒体 DNA 突变率明显增高,与胰岛素分泌减少以及包括神经病变在内的早期微血管并发症有关。专家认为,携带 ATP10-A1 变异基因的 1 型糖尿病患者易发生 DN(相对危险度为 6.5%)。

2 代谢因素

目前已经明确,糖尿病患者的血糖长期呈高水平状态,导致下列一系列代谢紊乱,干扰了神经组织的能量代谢,使其结构和功能发生改变。

2.1 非酶促蛋白质糖基化 蛋白质的非酶糖基化是糖的醛基或酮基与蛋白质中的赖氨酸或羟赖氨酸的 ϵ -氨基结合,并形成糖基化蛋白质的反应过程,此称作 Mailard 反应。此反应首先形成可逆的早期糖基化产物 Schiff 碱,进而形成较稳定的 Amadori 产物,此过程是可逆的。Amadori 产物进一步反应,则形成不可逆的糖基化代谢终产物(AGE)。AGE 蓄积可引起巨噬细胞特异性反应,刺激血管壁低密度脂蛋白增高,引起动脉粥样硬化和平滑肌增生。高血糖状态可致半衰期长的蛋白质普遍糖基化,神经髓鞘蛋白和微管蛋白糖化显著增加,从而破坏髓鞘的完整性。另外,可引起具有神经分泌和轴索传导的微管系统的结构与功能变化^[1]。由于蛋白质非酶糖基化,致使细胞内的一些基质蛋白对周围神经纤维的营养作用受到损害^[2]。加之有人发现 AGE 拮抗剂可明显降低糖尿病时神经病变的严重性。因此,目前普遍认为非酶促糖基化作用与糖尿病神经病变关系密切^[3]。

2.2 多元醇、肌醇代谢途径异常 持续高血糖可使多元醇通路活性增高^[2]。葡萄糖在神经细胞外的浓度增高,被醛糖还原酶(AR)催化生成较多的山梨醇和果糖,而神经组织内无果糖激酶,不能分解果糖,因此,二者大量沉积,导致神经纤维内渗透压增高,神经纤维水肿、变性坏死。葡萄糖与肌醇结构非常相似,高血糖时可竞争抑制神经组织摄取肌醇,导致神经组织

内肌醇减少,同时伴有 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性下降,使其通过合成磷酸肌醇来调节细胞的功能受损,导致神经纤维结构破坏、神经传导速度(NCV)减慢、脱髓鞘等变化。Vinik 在糖尿病鼠实验中发现,早期补充足够的肌醇,并用醛糖还原酶抑制剂,可使 NCV 改善。

2.3 维生素与同型半胱氨酸 大量的临床研究发现,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与糖尿病的慢性并发症有关^[4]。Hcy 是含硫氨基酸蛋氨酸代谢的中间产物,在体内主要通过两条途径转化,一是 Hcy 在胱硫醚 β -合成酶作用下以维生素 B_6 作为辅因子转化为胱硫醚及同型丝氨酸和半胱氨酸,二是 Hcy 再甲基化重新生成蛋氨酸。参与 Hcy 代谢的辅因子缺乏就可引起 Hcy 转化障碍,使其在血中堆积。糖尿病患者由于饮食限制而使维生素摄入减少,同时患者存在的胰岛素缺乏或作用减弱也可能影响 Hcy 的分解代谢。过多的 Hcy 能诱导过氧化氢的产生,增加自由基的活性而产生细胞毒性作用,并能促进平滑肌细胞生长因子的合成、增殖,导致小血管硬化,最终导致神经纤维损伤^[4]。

2.4 其他代谢异常 如脂代谢异常、亚麻酸转变为二酮 α 亚麻酸, N-乙酰基 L-肉毒碱减少、 Na^+ 泵失调等代谢异常与 DN 有一定关系^[5]。

3 血管因素

3.1 神经低灌注 糖尿病患者普遍存在大血管和微血管病变。大血管病变可促进动脉硬化,导致脑缺血疾病发病率增加;微血管病变主要表现为毛细血管基底膜增厚、血管内皮细胞增生、透明变性、糖蛋白沉积、管腔狭窄等,易造成神经低灌注。对糖尿病患者的神经活组织检查发现,从轻到重的神经病变,微血管结构逐渐发生变化,如基底膜增厚、内皮细胞增生、动静脉吻合减少;并证明使用血管扩张剂后可使之改善^[6]。有研究发现,糖尿病患者有多灶性缺血性近侧神经损害,腓肠神经有大量关闭的毛细血管。对链脲菌素诱发糖尿病鼠的研究表明,神经传导速度减慢和血流不足可通过用血管扩张药、血管紧张素 II 和内皮素-1 拮抗剂加以改善,认为神经低灌注是糖尿病神经病变病因学的一个重要因素。

3.2 血管活性因子 目前,对血管活性因子一氧化氮(NO)的研究较多,其在神经生理和神经病理方面的作用被认为是连接糖尿病神经病变血管学说和代谢学说的桥梁。已有发现,NO 供体可有效阻止糖尿病所致的神经血流量(NBF)和 NCV 降低,而一氧化氮合酶(NOs)抑制剂则可使之降低加重。在人和糖尿病鼠的实验中发现,依赖于神经内膜的平滑肌舒张功能受损,推测其可能与 NO 耗竭或平滑肌对 NO 的敏感性下降有关。故认为神经内膜 NO 活性降低对糖尿病神经病变的发生

起着一定作用。其他血管活性因子如内皮素(ET)等也与糖尿病神经病变的发生有关。

4 免疫因素

近来研究证实糖尿病患者血清中存在着抗神经组织的抗体,包括 β -微球蛋白抗体、抗微球相关蛋白抗体等自身抗体,引起神经组织产生自身免疫性损伤。PLAs-Ab 可以作为神经损伤的标志。有研究报道,68 例非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者,发现轻度神经病变组中无 PLAs-Ab 阳性者,而中、重度组其阳性率分别为 36% 与 30%,与轻度组相比差异有统计学意义,提示自身免疫反应也可能参与 NIDDM 神经病变。对糖尿病性神经病变患者的腓肠神经进行活检,在神经束膜和神经内膜处发现免疫球蛋白 IgG、IgM 和 C 的沉积,提示糖尿病时神经组织自身免疫性损伤的原因可能与高血糖引起神经血管屏障破坏,而使机体对某些神经组织产生免疫反应有关^[7]。

5 神经营养因子(neurotrophic factors, NTF)

NTF 是机体产生的能够促进神经细胞存活、生长、分化的一类蛋白质因子^[8]。它们由敏感神经元的靶组织释放,与特殊受体结合后,通过轴索逆向转运进入细胞体,可减少神经变性、阻止疾病进程、刺激轴突生长以及促进神经再生。下列神经营养因子与 DN 有关。

5.1 神经生长因子(nerve growth factor, NGF) NGF 是神经营养因子家族中发现最早、研究最深入的一类生长因子,能诱导神经递质的合成、蛋白磷酸化、甲基化以及类似 ras 蛋白的基因表达所需酶的合成,对维持神经元的正常功能是必需的^[9]。神经生长因子受体(nerve growth factor receptor, NGFR)有两种,一种为低亲和力的 p75 型,另一种为高亲和力的 Trk A 型。研究发现,NGF 参与胰腺的正常发育和功能维持,用 Trk A 受体阻断剂可阻止胰岛发育成熟^[9]。文献证实胰岛 B 细胞可合成和分泌活性 NGF,其分泌受细胞外葡萄糖浓度变化的影响^[10]。

NGF 在 DN 的发生发展中所起的作用有多种。首先, DN 的发生与 NGF 及其受体等蛋白表达的减少有密切关系。如实验性糖尿病大鼠坐骨神经中 NGF mRNA 及蛋白水平明显降低,背根神经节中 Trk A 和 p75 蛋白表达减少,同时受 NGF 调控的一些基因表达产物,如 P 物质和降钙素基因相关肽的表达也大幅度减少,程度与病程相关^[11]。动物实验证明,糖尿病早期 NGF mRNA 表达减少,血和尿中 NGFp75 型受体的免疫活性增强^[12]。其次, DN 时外周神经再生受到抑制。研究发现,正常情况下,坐骨神经损伤早期 NGF 表达上调,从而诱导巨噬细胞聚集,促进髓鞘降解产物的清除以及分泌各种白细胞介素和营养因子^[13]。而 DM 大鼠坐骨神经损伤后,巨噬细胞聚集受损、沃勒变性延迟、Schwann 细胞增生和轴突再生损伤,这些变化与 NGF 早期反应延迟一致。最后, NGF 能够刺激血管内皮生长因子生成, NGF 减少对血管再生和 NO 产生均有影响。

研究报道,新生大鼠用 NGF 和 6-羟基多巴处理后,其颈上神经节中血管密度增加,并且血管内皮生长因子和神经型一氧化氮合成酶含量也增加,表明 NGF 通过促进血管内皮生长因子生成而间接刺激血管再生^[14]。将 NGF 通过单纯疱疹病毒基因转录至链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病

大鼠的背根神经结内可增加 NGF 的产生,从而抵抗周围神经的病变^[15]。给 STZ 大鼠注射维甲酸后促进 NGF 的生成,而在生化、临床及形态学上,减少大鼠的糖尿病周围神经病变。这也为人类的治疗提供了一个方向。

5.2 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)

IGFs 是一类具有胰岛素样作用的生长因子,具有促进神经生长和修复,以及促进胚胎的发育的作用。IGFs 分 I 型和 II 型(IGF-1 和 IGF-2)^[16]。已经发现,轴突和 Schwann 细胞中存在 IGF-1 的基因表达。IGF-1 是 Schwann 细胞的生长因子之一。实验证明,IGFs 能改善其神经修复能力及神经传导速度,这提示 IGFs 可能在 DN 发病中有一定作用^[5]。进一步研究发现, IGF-1 的 mRNA 和蛋白含量的减少与大鼠周围神经的电生理和结构的改变有关。研究发现 2 型糖尿病所导致的 DN 患者的血浆中, IGF-1 的含量显著下降^[17]。但通过约半年的动物实验发现,给糖尿病大鼠注射 IGF-1 后,对 DN 的发生没有影响^[18]。因此, IGF 与 DN 的关系仍在研究中。

5.3 神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3) 通过 3-磷酸肌醇激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)通路的活化作用来调节感觉神经元基因的表达,通过调节线粒体的膜电位起到营养交感神经元和大纤维感觉神经元的作用, NT-3 合成减少及其高亲和力受体表达减少都将导致 DN 的发生,而补充外源性 NT-3 可以恢复感觉神经元神经传导速度,但对运动神经元神经传导速度无明显影响^[18]。

5.4 其他 研究发现,糖尿病大鼠注射肝细胞生长因子后,原本减少的神经内膜毛细血管和血流,开始显著地恢复^[19]。

6 氧化应激

内环境通过氧化与抗氧化平衡建立起氧化还原稳态调定点(redox homeostatic set point, RHST)。一旦内源和外源性的氧化产物超过了机体的抗氧化能力,反应性氧族(reactive oxygen species, ROS)水平增高并超过 RHST,便形成氧化应激状态。核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)在 ROS 敏感信号途径的调节过程中起着承上启下的关键作用。氧化应激状态下机体启用氧化还原调节机制增强抗氧化能力,清除过多的氧自由基,维持体内氧化还原的动态平衡。

糖尿病患者体内存在氧化应激,氧化应激能激活生长因子、应激反应元件细胞凋亡通路,同时抑制参与葡萄糖代谢过程的一些细胞因子和细胞色素氧化酶。细胞内无活性的蛋白质堆积可能会增加细胞再利用的负担,从而减少突触向细胞传递生长因子和递质,最终引起细胞凋亡。转录因子被氧化修饰后不仅导致许多蛋白表达减少,还能使一些促凋亡蛋白表达增加。氧化应激及氧化还原敏感性信号途径,如 NF- κ B、p38 促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)和 NH 末端 Jun 激酶/应激激活蛋白激酶(NH2-terminal Jun kinase/stress-activated protein kinases, JNK/SAPK)的异常激活导致了包括神经病变在内的糖尿病慢性并发症的发生。氧自由基水平升高,抗氧化酶可使氧化应激导致的过剩的氧自由基和过氧化物含量减少,并可阻止 DN 的发生和进一步发展,给 DN 的治疗提供了一定基础。

7 炎症反应

大量文献显示,许多非感染性疾病也存在着炎症反应。黏附分子(AMs)是一类调节细胞与细胞间、细胞与细胞基质间

相互结合,起黏附作用的糖蛋白,有维持正常炎症反应和免疫应答的作用,循环 AMs(cAMs)与循环白细胞和内皮细胞相互作用^[20]。通过对 28 例糖尿病患者随访 5 年,发现患神经病变者比无神经病变者的 P-选择素和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)基础值高,随访期间腓神经传导速度减慢超过 3m/s 者的 P-选择素和 E-选择素基础值明显增高,提示 cAMs 可能在糖尿病神经病变的发生发展中起重要作用。

8 C 肽

C 肽能激活 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 NO 合酶(NOS),通过改善神经营养,纠正代谢异常、促进神经纤维的再生和减轻神经细胞的凋亡等,延缓糖尿病神经病变的早期病理生理改变。

9 低血糖

一般认为,高血糖导致糖尿病神经病变,但低血糖也同样可以引起显著的神经损伤。糖尿病患者在治疗过程中,或在 2 型糖尿病早期,可因各种原因发生低血糖,如反复发生将加重神经病变。

综上所述,糖尿病神经病变目前不能单用某一原因解释,多元论的观点正为大家所接受。

参考文献:

- [1] Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics [J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35(3): 206.
- [2] De Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, et al. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body corn position, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *J Diabetes Complicat*, 2005, 19: 42.
- [3] 薛莹,刘超. 糖尿病神经病变发病机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2007, 13(10): 761.
- [4] Usuki S, Ito Y, Morikawa K, et al. Effect of pre-germinated brown rice intake on diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2007, 25(4): 25.
- [5] Erzsebet F, Bayarchimeg B. Changes of the different neuropeptide containing nerve fibers and immunocells in the diabetic rats alimentary tract [J]. *Ann N Y Aade Sci*, 2006, 1084(1): 280.
- [6] Mirowska-Guzel D. The role of neurotrophic factors in the pathology and treatment of multiple sclerosis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31(1): 32.
- [7] Laura C, Luciana G, Alessandro G, et al. Nerve growth factor control of neuronal expression of angiogenic and vasoactive factors [J]. *PNAS*, 2001, 98: 4160.
- [8] Quattrini C, Jeziorska M, Boulton AJ, et al. Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(1): 140.
- [9] Arrieta O, Garcia-Navarrete R, Zuniga S, et al. Retinoic acid in-creases tissue and plasma contents of nerve growth factor and prevents neuropathy in diabetic mice [J]. *Eur J Clin Investigat*, 2005, 35(3): 201.
- [10] Li JB, Ma HT, Chen JW, et al. The role of IGF 1 gene expression abnormality in pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Chin Med Sei J*, 2002, 17(4): 207.
- [11] Brussee V, Cunningham FA, Zochodne DW, et al. Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy [J]. *Diabetes*, 2004, 53(7): 1824.
- [12] Kato N, Nemoto K, Morishita R, et al. Nonviral gene transfer of human hepatocyte growth factor improves streptozotocin induced diabetic neuropathy in rats [J]. *Diabetes*, 2005, 54(3): 846.
- [13] Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Oxidative stress and stress- activated signaling pathways; a unifying hypothesis of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(5): 599.
- [14] 林枫,江钟立. 糖尿病神经病变运动与氧化应激调节 [J]. *中国康复医学杂志*, 2004, 19(2): 156.
- [15] Rosen P, Nawroth P, King G, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications; a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17(3): 189.
- [16] Sullivan KA, Kim B, Feldman EL. Insulin-like growth factors in the peripheral nervous system [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 5963.
- [17] Nagley P, Zhang C, Lim ML, et al. Mitochondrial DNA deletions parallel agelinked decline in rat sensory nerve function [J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(4): 635.
- [18] Fetdman EL. Oxidative stress and diabetic neuropathy; a new understanding of an old problem [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(4): 431.
- [19] Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-Peptide in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 536.
- [20] Doupis J, Lyons TE, Wu S, et al. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6): 2157.