

糖尿病周围神经病变发病机制与炎症的关系

钮嘉禾 刘笑言 张竞怡 李新茹 纪维蕊 张 萌*

齐齐哈尔医学院 黑龙江齐齐哈尔 161003

摘要: DPN 是糖尿病最主要的常见长期并发症之一, 给人类的健康造成巨大负担。关于 DPN 发病机制仍不明确, 但炎症的研究具有重要意义。目前学界已经在己糖胺通路、氧化应激以及多种生化途径的激活等方面大量研究, 并在炎症相关机制方面取得了一定进展。脱髓鞘病变是髓鞘损伤或发育不全会导致的神经结构和功能异常, 所以髓鞘的再生修复对于神经功能的恢复至关重要。本文综述了 DPN 发病机制与炎症的关联性, 为临床治疗提供参考。

关键词: DPN、炎症、髓鞘的再生修复

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病神经病变的一种, 约占糖尿病周围病变的 3/4^[1]。主要临床表现是出现双侧远端肢体麻木、疼痛、感觉异常等。据报道, 大约有 2000-3000 万人患有有症状 DPN, 预计到 2030 年, 这个数字将增加一倍。DPN 的发病机制尚不明确, 目前学界在细胞因子异常、神经营养因子缺乏、代谢紊乱、己糖胺通路、氧化应激, 以及多种生化途径的激活, 多种炎症因子相互作用等方面的大量研究, 并在炎症相关机制方面取得一定进展^[2]。本文主要综述 DPN 与炎症的关系并探究其机制, 为临床治疗提供参考。

1. DPN 与相关炎症机制

研究表明, 氧化应激和神经炎症在 2 型糖尿病周围神经病变的发病中起到关键作用^[3]。健康人和糖尿病非 DPN 患者对照, DPN 患者血清中的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、Toll 样受体 4 (TLR4)、白介素 6 (IL-6)、C-反应蛋白等炎症介质明显升高, 差异具有统计学意义。

1.1 相关炎症因子

1.1.1 白细胞介素

IL 是重要的炎性产物, IL-1 等炎症介质反向激活 NF- κ B、MAPK 信号通路而产生更多的炎性物质, 同时也能对 TNF- α 起加重作用, 与 TNF- α 在调节炎症介质基因表达、介导组织细胞损伤具有相似性。研究表明 DPNSD 大鼠中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、等炎症因子高表达与 DPN 发展密切相关^[4]。

1.1.2 TNF- α

TNF- α 是一种由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白, 能

直接引起肿瘤细胞的死亡^[12], 还能介导 NF- κ B、MAPK 等信号通路的发生, 进而促进 IL-1、IL-6、CRP 等促炎因子的产生, 启动炎症联级反应^[7]。TNF- α 诱导胰岛素抵抗、促进相关特异性细胞损伤性表达, 加重 DPN^[11]。且大量研究证实, TNF- α 在糖尿病患者血清中明显升高, 其表明 TNF- α 在糖尿病周围神经病变的发生、发展过程中可能起到了某些促进的作用^[14]。在退行性神经病变中, TNF- α 还可以诱导微血管病变, 神经元凋亡, 髓鞘病变等疾病^[8]。

脱髓鞘是 DPN 的典型病理表现, 且高糖抑制了髓鞘的修复再生, 使髓鞘损伤的同时引起髓鞘修复再生障碍^[9], 导致的神经结构和功能异常, 所以髓鞘的再生修复对于神经功能的恢复至关重要^[14]。

1.2 相关通路

1.2.1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是氧化还原调控转录因子, 参与氧化应激、炎症、细胞生长和凋亡。高血糖状态下 NF- κ B 活性增强, 促炎细胞因子如 IL-6、TNF- α 、环氧合酶 2 的表达量升高, 并进一步诱导一氧化氮合酶的产生, 这些蛋白质和酶是神经元细胞中引发和放大炎症过程的介质 [5-6]。

1.2.2 JNK 信号通路

JNK 是一类调控细胞存活、转化、增殖和死亡的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是细胞在生理和病理状态中的重要调节靶标和细胞信息传递交汇点^[16]。DPN 引起的异常代谢会持续损伤雪旺细胞阻碍对周围神经的修复。雪旺细胞是一种周围神经系统特有并主要构成有髓神经纤维髓鞘的胶质细胞, 在周围神经病变中具有维持神经原有结构与功能、修复损伤

和促进神经元轴突再生的重要作用^[17]。

在 DPN 高糖环境下, JNK 信号通路被激活, 细胞从低水平自噬转向自噬增强, 但持续应激状态下自噬被抑制, 出现细胞凋亡直至死亡。有研究尝试使雪旺细胞通过 JNK 信号通路实现对自噬的调节, 从而达到靶向治疗 DPN 的目的。故在高糖环境刺激下细胞自噬受损, 利用某种方式使抑制 JNK 活化, 可以减少细胞的凋亡, 促进自噬的发生^[16]。

1.2.3 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是调控细胞生长、分化、增殖及凋亡的关键途径, 在髓鞘再生修复中具有十分重要的作用, 大量的研究证实, 在周围神经系统中 Wnt/ β -catenin 信号通路在促进周围神经少突胶质细胞分化和髓鞘的形成、再生具有一定的作用。Wnt/ β -catenin 信号通路与 AGEs 生成、氧化应激、炎性因子生成、凋亡途径激活、自噬反应之间均具有相互作用。

Wnt/ β -catenin 信号通路的活化在髓鞘生成中具有促进作用, 而高糖对 Wnt/ β -catenin 信号通路具有影响, 且在不同组织中, 高糖对 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达影响效果不同^[9]。

有研究表明活血化瘀通络法对自发性 2 型 DPN 大鼠炎症 JNK/SAPK 通路调控作用研究中发现糖泰方具有调控体内体外糖尿病大鼠神经雪旺细胞增殖分泌, 促进髓鞘再生修复作用^[15]。

2. 小结与展望

糖尿病已成为高发病率的慢性疾病之一, 在高血糖环境下会将多种生化途径激活, 引发炎症^[18]。已有学者提出将炎性标志物作为 DPN 的诊断指标之一。然而治疗措施只能通过抑制促进神经病变和激活神经痛病抑制信号来管理糖尿病神经病变的发病机制, 抑制神经病变促进分子信号传导^[2], 以达到缓解神经损伤的作用, 使患者的临床症状减轻。考虑生化途径构成损伤的主要来源是 DPN 治疗的潜在靶点, 因此炎症在其中具有重要意义, 为此, 在炎症领域加强关注有助于进一步研究治疗 DPN。

参考文献

[1] 刘德珍, 周玮. 2 型糖尿病患者周围神经肌电图改变与临床指标及病程相关性分析 [J]. 现代医药卫生, 2022, 38(6): 938-942, 947.

[2] Saikat Dewanjeea,*, Sonjit Dasa, Anup Kumar Dasb,

Niloy Bhattacharjeea, Anjum Dihingiac, d, Tarun K. Duaa, Jatin Kalitac, d, Prasenjit Mannac, d,*Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets[J]. European Journal of Pharmacology, 833(2018): 472-523.

[3] ATHIE MCP, VIEI R A AS, TEIXEI R A JM, et al. Transcriptome analysis of dorsal root ganglia ' s diabetic neuropathy reveals mechanisms involved in pain and regeneration[J]. Life Sci, 2018, (205): 54-62.

[4] 张桐毓, 杨传慧, 徐宁. 糖尿病周围神经病变炎症因子变化及与神经传导速度相关性 [J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(5): 517-520.

[5] Tiwari R, Wal P, Singh P, et al. A review on mechanistic and pharmacological findings of diabetic peripheral neuropathy-including pharmacotherapy[J]. Curr Diabetes Rev, 2021, 17(3): 247-258.

[6] Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(7): 400-420.

[7] 赵炳佳, 梁晓春. 糖尿病周围神经病变的炎症机制及中医药干预作用研究进展 [J]. 北京中医药, 2021, 40(2): 204-208.

[8] SUBEDI L, LEE SE, MADIHA S, et al. Phytochemicals against TNF α -mediated Neuroinflammatory diseases[J]. Int JMol Sci, 2020, 1(3): 764.

[9] 孙莹. 基于 Wnt 信号通路探讨筋脉通对糖尿病大鼠神经髓鞘及高糖培养雪旺细胞的修复作用 [D]. 北京协和医学院, 2017.

[10] 刘肖梅, 李才锐, 孙曙光. 糖尿病周围神经病变与 NF- κ B、TNF- α 和 HSP70 的关系 [J]. 黑龙江中医药, 2016, 29(3): 401-404.

[11] 袁久术, 王雪茹, 黄苏苏, 胥杰, 张慧漩, 高泓, 杜联, 谢春光. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨通络糖泰方对糖尿病周围神经病变 GK 大鼠作用机制 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2023.

[12] 张翕宇, 谢春光, 杜联. 通络糖泰方对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经雪旺细胞凋亡的影响 [J]. 中医学报, 2016, 01: 39-43.

[13] 李周泉, 李宇宸, 唐莹, 李慧, 杨莉君, 姜迎宏, 殷

丽平. 基于细胞自噬 JNK 信号通路探讨通络糖泰方对高糖环境下大鼠雪旺细胞的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(14): 3515-3519.

[14] Gomez-Sanchez J, Pilch K, Vander L, et al. After nerve injury, line-age tracing shows that myelin and remak schwann cells elongate extensively and branch to form repair schwann cells, which shorten radically on remyelination [J]. J Neurosci, 2017; 37: 9086-99.

[15] 洪博, 王凤翔, 崔蓓, 曹利群, 秦力维, 田春雨, 江枫. 康柏西普联合眼底激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的临床

效果及对 M1 型巨噬细胞促炎细胞因子表达的影响 [J]. 中国医药, 2023, 28(9): 1319-1323.

作者简介:

钮嘉禾(2002-), 女, 汉, 黑龙江省哈尔滨市, 本科在读, 研究方向: 糖尿病周围神经病变。

通讯作者: 张萌(1983-), 女, 汉, 黑龙江省齐齐哈尔市, 硕士研究生, 副教授, 干细胞移植治疗脱髓鞘疾病。

基金资助: 大学生创新创业训练计划项目; 项目编号: X202311230045