

· 综述 ·

糖尿病神经病变发病机制及其中西药干预的研究

梁晓春

糖尿病神经病变是糖尿病常见的慢性并发症之一。由于诊断标准和调查的方法不同,其患病率各家报道不一。20 世纪 70 年代认为约占糖尿病患者总数的 40% 左右,近年来由于检测手段提高,其患病率可高达 90% 以上。糖尿病神经病变可累及周围神经,也可影响中枢神经,发病机理尚未完全明了,亦缺乏特异性的治疗方法及药物。近年来随着糖尿病及其并发症基础研究的进展,对糖尿病神经病变的发病机制有了较深入的认识,也为寻找针对性的药物提供了理论基础和依据。

1 血管因素及其中西药物干预

1.1 神经组织低灌注 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粥样硬化,导致缺血性脑血管疾病的发生,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,易造成神经组织低灌注,促使糖尿病神经病变的发生。临床研究证实糖尿病患者神经活组织检查,普遍存在神经内膜微血管病变,神经内膜可见到纤维素沉积和血小板的聚集,动静脉吻合减少,上述变化均可导致神经细胞缺血缺氧,促进神经病变的发生。另外和花生四烯酸代谢异常,前列环素 I_2 与血栓素 A_2 的比值下降,导致血液高凝状态,加重神经组织和细胞缺血有关。并证明用血管扩张剂后可得到改善^[1]。还有报道糖尿病大鼠神经传导速度减慢和血供不足,用血管扩张药、血管紧张素 II 和内皮素-1 拮抗剂可改善^[2]。实验研究用激光多普勒血流计测定链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠和基因源性糖尿病大鼠坐骨神经血流量,发现糖尿病发生 1 周内即可出现明显的神经缺血。临床报道有氯沙坦、盐酸丁咯地尔、凯时、葛根素、川芎嗪、灯盏花素、蝮蛇抗栓酶、丹参注射液、银杏叶制剂等药物通过钙通道阻滞、改善血液流变性,拮抗血小板活化因子,抑制血小板聚集、扩张血管、增加红细胞变形性、改善微循环等不同机制,促进神经组织血液供给,减轻临床症状,增快神经传导速度^[3-6]。

1.2 血管活性因子 血管活性因子研究较多的是一氧化氮(nitric oxide, NO), NO 作为重要的血管内皮舒张因子,有调节局部血流,扩张血管的作用,其生成、释放减少都会直接导致血管舒张障碍,局部血液灌注不足,造成神经组织的结构或功能受损。

糖尿病患者神经内膜平滑肌舒张功能受损和 NO 的耗竭及其内膜对其敏感性的减低有关。NO 还是一种神经介质抑制剂,抑制神经细胞突触后乙酰胆碱的释放,并调节交感神经张力维持血压。因此 NO 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。国内外学者研究发现糖尿病周围神经病变患者及自主神经病变患者血 NO 水平明显降低^[7,8]。临床报道用灯盏花素注射液治疗(33 例)糖尿病周围神经病变患者,3 周后临床症状及体征明显改善,血 NO 水平提高,醛糖还原酶(al-dose reductase, AR)活性降低,推测灯盏花素的作用机制可能与抑制 AR 活性,提高 NO 水平有关^[9]。

2 代谢因素及其干预

2.1 多元醇途径的激活及其干预 在多元醇代谢途径中 AR 是一种高度底物依赖酶,当组织中葡萄糖大量增加时,AR 被激活,催化葡萄糖转变为山梨醇,后者经山梨醇脱氢酶氧化为果糖,而神经组织中无果糖激酶,不能分解果糖,因此大量的山梨醇、果糖在神经细胞内堆积,造成神经纤维内渗透压增高,导致神经纤维水肿、变性坏死。其后果为(1)山梨醇蓄积,影响了神经组织对肌醇的摄取,肌醇的减少影响磷脂酰肌醇的代谢,继而 Na^+-K^+-ATP 酶活性下降。(2)山梨醇转化为果糖的过程中可引起二脂酰甘油合成增加及蛋白激酶 C 激活促使毛细血管基底膜增厚,并影响某些细胞因子(如生长因子)的表达,导致营养神经血管的平滑肌细胞增生,某些胶原成分分泌增多。(3)醛糖还原酶的活性取决于还原型磷酸烟酰胺嘌呤二核苷酸(NADPH),而 NADPH 又是一氧化氮合成酶(NOS)和谷胱甘肽的辅助因子。糖尿病时 AR 活性增高, NADPH 被竞争性消耗, NOS 活性被抑制,一氧化氮生成减少,从而使血管舒张障碍,造成神经组织缺血缺氧。(4)AR 活性增高引起 NADPH 的消耗,还可引起氧自由基增多,增加氧化应激。最终导致神经细胞水肿、坏死、神经纤维脱髓鞘和轴索变性以及神经传导速

度减慢。大量的临床和实验证实 AR 抑制剂(如索比尼尔、阿斯他丁、托瑞司他、依帕司他等)能够改善糖尿病神经病变患者和糖尿病动物的神经传导速度,防治神经病变^[10]。依帕司他治疗糖尿病神经病变多中心(34 个糖尿病及神经专科门诊共 549 例糖尿病合并神经病变患者)临床研究表明,糖尿病神经病变改善总有效率为 93% 3.3% 出现胃肠道反应和肝功能异常^[11]。有报道《本草纲目》金石部所载的‘乌金石’中提取的有效成分黄腐酸钠、富含黄酮甙的软蒺藜,中药水飞蓟中提取的水飞蓟宾、槐米中提取的槲皮素、灯盏花中提取的灯盏花素能够使糖尿病大鼠神经组织山梨醇含量明显降低,神经传导速度改善,这些作用在临床亦得到了证实。还有报道古方济生肾气丸、六味地黄丸、金匱肾气丸等也有抑制醛糖还原酶活性,改善多元醇代谢的作用。中药筋脉通、通络糖泰等复方能够降低糖尿病大鼠坐骨神经内 AR 活性,减轻山梨醇的蓄积,增加坐骨神经传导速度,改善神经病变患者的临床症状和体征,增快神经传导速度^[12-14]。

2.2 蛋白非酶糖基化终产物(advanced glycosylation end-products, AGEs)的形成及其干预 高浓度的葡萄糖可使神经蛋白发生糖基化,研究证实实验性糖尿病动物坐骨神经和股神经均有明显的非酶糖化蛋白。外周神经髓鞘蛋白发生糖基化,可使髓鞘完整性被破坏。轴突的逆行运输出现障碍,干扰神经细胞蛋白质的合成,导致快慢轴突异常,蛋白质运动减少,轴突萎缩,最终形成神经细胞结构和功能的改变,神经传导速度减慢。此外过多的 AGEs 也可通过损害神经内膜血流供给或直接改变细胞内基质的成分影响神经内膜的微环境。细胞内基质蛋白具有营养神经的作用,而基质蛋白非酶糖基化使其对周围神经纤维的营养作用受到损害。实验性糖尿病动物的坐骨神经和股神经非酶糖基化蛋白明显增加。用氨基胍可抑制周围神经糖基化终产物的形成,改善糖尿病鼠轴索萎缩和有髓神经纤维数目减少及节段性脱髓鞘等病理改变。实验研究橙皮苷、槲皮素治疗糖尿病大鼠,连续用药 16 周可明显抑制糖尿病大鼠周围神经 AGEs 的形成,并改善坐骨神经传导速度,减轻有髓神经脱髓鞘等病理改变。中药复方温筋通可明显减少糖尿病大鼠坐骨神经 AGEs 的含量,其作用和氨基胍相似。并能够使糖尿病大鼠 AGEs 受体 mRNA 表达下调^[15,16]。有个别研究报道用氨基胍治疗糖尿病神经病变患者有一定的疗效。国外大样本的研究正在进行中。

2.3 蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)激活及其干预 高血糖可使细胞内二酯酰基甘油(diacyl-

gcerol, DAG)合成增加,继之激活 PKC。近年来大量证据表明 DAG-PKC 通路参与调节血管的一系列重要的生理功能,包括血管的通透性,基底膜的更新,血管细胞的生长和增殖以及血液动力学等,因此认为高血糖所致的 DAG-PKC 通路的激活可能是糖尿病慢性并发症的重要发病机制。Nakamura 等^[17]研究发现,糖尿病鼠出现运动神经传导速度减慢,R-R 间期变异系数减小,坐骨神经血流量减少等改变,用 PKC β 异型体选择性抑制剂 LY333531 能够阻断上述变化,还能够改善神经纤维中肌醇的丢失。改善糖尿病神经功能的紊乱。研究发现维生素 E 可抑制血管细胞内 PKC 活性,可能是通过增加 DAG 激酶活性,减少 DAG 作用实现的。还有报道灯盏花素、槲皮素等具有抑制 PKC 的作用,但是作用机制不是很清楚^[18,19]。

3 神经营养因子

3.1 神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的减少及其治疗 神经生长因子是发现最早、研究最深入的一类生长因子。是胚胎感觉、交感神经生长发育必不可少的物质,对成年神经系统功能的维持及结构的完整性也具有重要的作用。研究认为神经生长因子是由交感神经和神经脊衍生的感觉神经元作用于靶细胞产生的一种蛋白质,经逆行轴索流动转运至神经元中发挥其营养作用。研究发现成人雪旺氏细胞也能制造 NGF,并在神经元的发育过程中表达生长因子受体的作用。NGF 能诱导神经递质的合成,蛋白质磷酸化、甲基化以及类似 ras-蛋白的基因表达所需要的酶。在胚胎期、出生后及成人均需要 NGF 来维持神经元的正常功能。糖尿病神经病变时神经生长因子在神经元中生成和逆向转运均降低。贾军宏等^[20,21]报道用神经生长因子按照 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 肌肉注射,每天 1 次,用药 30 天,结果发现对糖尿病大鼠运动神经传导速度无明显影响,对感觉神经传导速度有显著的改善。作者采用免疫组化染色结合电子计算机图像分析观察了糖尿病大鼠背根神经节、坐骨神经 P 物质的变化及神经生长因子对其影响。P 物质广泛分布于中枢和外周神经系统,在背根神经节神经元的核周质及神经元到脊髓背根的神传导通路上有很高的含量,目前认为 P 物质是感觉神经的传导物质,也是感觉神经元生长、发育、成熟的标志,而 NGF 能够增加 P 物质的表达。促进 P 物质在背根神经节的发育。已知在胚胎和新生儿期交感神经节和背根神经节的发育是依赖 NGF,成熟后其存活已不依赖 NGF,但 NGF 对神经内膜肽能递质的作用则更显得重要,实验研究发现糖尿病大鼠背根神经节和坐骨神经 P 物质明显减少,使用 NGF 后 P 物

质表达明显增加,说明 NGF 对糖尿病神经病变的治疗作用。

3.2 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) IGF-1 是神经生长、发育、修复过程中的一种重要的生长因子。能够维护神经细胞的生存,促进神经纤维的修复和再生。实验研究发现糖尿病大鼠合并神经病变时,神经组织 IGF-1 mRNA 含量降低,且这种变化早于神经病理及其他神经生化的改变,给予 IGF-1 可改善糖尿病神经病变。有报道用小剂量牛初乳短链胰岛素样因子-1 可增加神经传导速度和 H 反射,神经病理发现轴索萎缩、脱髓鞘等改变均较对照组明显减轻,可改善糖尿病大鼠周围神经病变^[22]。

4 自身免疫机制和干预 近年研究发现自身免疫在糖尿病神经病变中也起着重要作用。抗磷脂抗体 (PLAs-ab) 能够与一种或多种神经组织的磷脂发生反应而致病,其不仅有直接神经毒性,并可影响血管。Vinik 等^[10]报道 154 例糖尿病神经病变患者,12% 抗特异性神经节苷脂抗体 (GM1-ab) 阳性,与远端对称性神经病变有关,88% 出现 PLAs-ab,同时发现高浓度的 PLAs-ab 的血清可抑制成神经细胞的生长和分化,因此提示 PLAs-ab 可作为神经损伤的标志。Shigeta 等^[23]报道 68 例 2 型糖尿病患者,发现轻度神经病变组无 PLAs-ab 阳性者,而中、重度组 PLAs-ab 阳性率分别为 36% 与 30%,提示自身免疫反应可能参与 2 型糖尿病神经病变发生和发展。Milicevic 等^[24]对糖尿病神经病变患者腓肠神经进行活检,在神经束膜和神经内膜发现免疫球蛋白 IgG、IgM、C₃ 沉积,提示糖尿病时神经组织自身免疫性损伤可能与高血糖引起的神经血管屏障破坏,而使机体对某些神经组织产生免疫反应有关。目前为止还未见到干预自身免疫治疗糖尿病神经病变的报道,有待深入研究。

5 结语和评价 糖尿病神经病变的发生机制十分复杂,有血管、代谢、神经生长因子、自身免疫及炎症等诸多因素,且这些因素共同作用相互影响。例如高血糖引起多元醇途径激活,神经组织的非酶糖基化增强,AR 的糖基化使其活性升高,其活性又取决于 NADPH,而 NADPH 又是 NO 合成酶 (NOS) 和谷胱甘肽的辅助因子,AR 增强,NADPH 被竞争性消耗,NOS 活性被抑制,NO 合成减少,使血管舒张功能受损,造成神经组织缺血;NADPH 被消耗的同时,伴随着氧自由基的增加,与 AGEs 使神经内膜对有害的调节异常敏感,阻碍了血管活性因子的产生,神经生长因子的减少等,共同促使糖尿病神经病变的发生和发展。目前

的研究都是着眼于导致糖尿病神经病变的某一环节,学者们根据各自的观察结果对其发病机理提出不同的见解,出现假说纷呈的局面,这是科学发展的一般规律,但是关键的机制尚有待深入阐明。中医重视整体调节,宏观的辨证论治,可能作用于糖尿病神经病变的多个环节,其前景是可喜的,但是目前的研究还是比较肤浅的,临床研究缺乏严格的科研设计,只是停留在症状的改善及某些指标的观察上,缺乏病因、病理、功能检查等系统的研究。如何发挥中医药的优势,提高临床疗效并阐明作用机理,将是面临的艰巨任务。

参 考 文 献

- 1 Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001 ;44:1973—1988.
- 2 Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997 ;46 (2):31—37.
- 3 张彩霞,孙春玲,刘长山. 氯沙坦防治糖尿病神经病变的观察. *中国糖尿病杂志* 2001 ;9(6):371.
Zhang CX, Sun CL, Liu CS. Efficacy of losartan on diabetic neuropathy. *Chin J Diabetes* 2001 ;9(6):371.
- 4 李桂芹,连 续,刘武昌,等. 盐酸丁咯地尔治疗糖尿病周围神经病变疗效观察. *中国糖尿病杂志* 2002 ;10(2):120—122.
Li GQ, Lian X, Liu WC, et al. Efficacy of buflomedil hydrochloride on diabetic peripheral neuropathy. *Chin J Diabetes* 2002 ;10(2):120—122.
- 5 林甲宜,戴 伦,徐结桂. 葛根素注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察. *中国糖尿病杂志* 2000 ;8(5):269—271.
Lin JY, Dai L, Xu JG. Effect of puerarin injection on diabetic peripheral neuropathy. *Chin J Diabetes* 2000 ;8(5):269—271.
- 6 侯 英,刘 静,刘滨泉,等. 灯盏花素治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察. *黑龙江医学* 2003 ;27(3):201—209.
Hou Y, Liu J, Liu BQ, et al. Efficacy of erigeron on diabetic peripheral neuropathy. *HeiLong Jiang Med J* 2003 ;27(3):201—209.
- 7 Veves A, Akbari CM, Primaux J, et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes* 1998 ;47(3):457—463.
- 8 王玉君,刘东方,严钟德,等. 糖尿病患者一氧化氮与自主神经病变的关系. *重庆医科大学学报* 2000 ;25(1):53—55.
Wang YJ, Liu DF, Yan ZD, et al. Relationship between circulating nitric oxide level and autonomic neuropathy in diabetic

- patients. J Chongqing Med Univ 2000 25(1):53—55.
- 9 吴 静,钟慧菊,孙志湘,等.灯盏花素治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察.湖南医科大学学报 2002 27(4):337—340.
Wu J, Zhong HJ, Sun ZX, et al. Efficacy of erigeron on diabetic peripheral neuropathy. Bull Hunan Med Univ 2002 27(4):337—340.
 - 10 Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. Am J Med 1999; 107(2):17—26.
 - 11 郭传勇,钟敏章.依帕司他治疗糖尿病性神经病变的多中心临床研究.国外医学合成药生化药制剂分册 1998 19(6):361—362.
Guo CY, Zhong MZ. Effect of epalrestat on diabetic peripheral neuropathy: a multicenter clinical trial. World Pharm 1998 19(6):361—362.
 - 12 梁晓春,崔丽英,郭赛珊,等.筋脉通治疗糖尿病周围神经病变的临床观察.中国中西医结合杂志 1999 19(9):517—519.
Liang XC, Cui LY, Guo SS, et al. Clinical study on Jin-maitong composite on diabetic peripheral neuropathy. Chin J Integr Tradit West Med 1999 19(9):517—519.
 - 13 梁晓春,张 宏,郭赛珊,等.筋脉通对糖尿病大鼠坐骨神经传导速度、醛糖还原酶及山梨醇浓度的影响.中国糖尿病杂志 2000 8(1):37—40.
Liang XC, Zhang H, Guo SS, et al. Effects of Jin Mai Tong on sciatic nerve conduction velocity, aldose reductase activity and sorbitol in diabetic rats. Chin J Diabetes 2000 8(1):37—40.
 - 14 梁晓春,郝伟欣,贾 力,等.金匱肾气丸对糖尿病大鼠多元醇代谢的影响.北京中医 2002 21(5):271—273.
Liang XC, Hao WX, Jia L, et al. Effect of Jinguishenqiwan on polyol metabolism in diabetic rats. J Beijing TCM 2002; 21(5):271—273.
 - 15 梁晓春,唐代屹,郭赛珊,等.温筋通对糖尿病大鼠坐骨神经蛋白非酶糖化终产物 mRNA 表达的影响.中国糖尿病杂志 2002 10(4):219—221.
Liang XC, Tang DY, Guo SS, et al. Effect of Wenjingtong composit on mRNA expression of receptor of the advanced glycation end products in sciatic nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. Chin J Diabetes 2002 10(4):219—221.
 - 16 郭赛珊,梁晓春,唐代屹,等.温筋通对糖尿病大鼠坐骨神经蛋白非酶糖化终产物的影响.中国中西医结合杂志 2002; 22(2):119—121.
Guo SS, Liang XC, Tang DY, et al. Effect of Wenjingtong composit on blood glucose and advanced glycation end products in sciatic nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. Chin J Integr Tradit West Med 2002 22(2):119—121.
 - 17 Nakamura J, Kato K Hamada Y, et al. A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in STZ-induced diabetic rats. Diabetes 1999 48:2090.
 - 18 帅 杰,董为伟.PKC 抑制剂灯盏花素对缺血/再灌注脑损害的作用研究.中国药理学通报 1998 14(1):75—77.
Shuai J, Dong WW. Experimental research of PKC inhibitor, erigeron breviscapus on the ischemic/reperfusional brain injury. Chin Pharmacol Bulletin 1998 14(1):75—77.
 - 19 徐向进,张荔群,王庆彪.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用.中华内分泌代谢杂志 2001 17(5):316—319.
Xu XJ, Zhang LQ, Wang QP, et al. Protective effect of Quercetin on kidneys in diabetic rats. Chin J Endocrinol Metab 2001 17(5):316—319.
 - 20 贾军宏,马学毅,田东华.神经生长因子改善实验性糖尿病大鼠背根神经节坐骨神经 P 物质变化的影响.解放军医学杂志 1998 23(6):420—422.
Jia JH, Ma XY, Tian DH, et al. The effects of nerve growth factor (NGF) on the changes in substance P in the dorsal root ganglia and sciatic nerve of diabetic rats. Med J Chin PLA 1998 23(6):420—422.
 - 21 贾军宏,马学毅,于国平,等.神经生长因子改善实验性糖尿病大鼠的感觉神经功能.中国糖尿病杂志 1997 5(3):150—152.
Jia JH, Ma XY, Yu GP, et al. Improvement of sensory neuropathy by nerve growth factor in experimental diabetic rats. Chin J Diabetes 1997 5(3):150—152.
 - 22 Shii DN. Implication of insulin growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Brain Res Revi 1995 20:47—67.
 - 23 Higeta H, Yamaguchi M, Nakano Y, et al. Serum autoantibodies against sulfatides and phospholipid in NIDDM patients with diabetic neuropathy. Diabetes Care 1997; 20(12):1896—1899.
 - 24 Ilicevic Z, Liuzzi FJ, Pittenger GL, et al. Morphometric and immunopathologic characteristics of sural nerve from patients with distal symmetric diabetic neuropathy. Diabetes 1998 47(1):43—49.

(收稿 2003-12-17 修回 2004-02-25)