

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.032>

## 糖尿病神经病变治疗新进展

胡志为 综述 陈金安, 孙新娟, 王雷, 王爱萍 审校

(中国人民解放军第四五四医院内分泌科, 南京 210000)

**[摘要]** 糖尿病神经病变是糖尿病常见并发症之一, 目前的治疗手段是在控制好血糖的前提下, 进行修复神经、改善循环、纠正代谢紊乱、抗氧化应激等治疗, 从而降低和延缓糖尿病神经病变的发生发展。随着对糖尿病神经病变机制研究的深入, 糖尿病神经病变的治疗也取得新进展。

**[关键词]** 糖尿病周围神经病变; 核因子 $\kappa$ B; 干细胞移植

## New progress in treatment of diabetic neuropathy

HU Zhiwei, CHEN Jin'an, SUN Xinjuan, WANG Lei, WANG Aiping

*(Department of Endocrinology, 454 Hospital Affiliated to People's Liberation Army, Nanjing 210000, China)*

**Abstract** Diabetic neuropathy is one of the complications of diabetes, the drug treatment involves the repaired nerves, improvement of microcirculatory disturbance, correcting metabolic disorder, against oxidative stress. With the deepening of the research on mechanism of diabetic neuropathy, diabetic neuropathy treatment also has a new progress.

**Keywords** diabetic peripheral neuropathy; nuclear factor  $\kappa$ B; stem cell transplantation

糖尿病是一种临床常见的代谢性疾病, 神经病变是糖尿病常见慢性并发症之一。近年来随着对糖尿病神经病变发生机制研究的进一步深入, 一些新的治疗方法应运而生。

### 1 周围神经病变发病机制研究进展是新治疗的基础

周围神经病变发病机制主要为: 1) 糖代谢异常(高糖毒性作用、醛糖还原酶-多元醇-肌醇途径开放、蛋白糖基化异常); 2) 脂代谢异常; 3) 高凝状态; 4) 氧化应激; 5) 其他因素(神经生长因子与

神经轴突转运异常、神经纤维营养及保护因素缺乏、低血糖发作、C肽缺乏、自身免疫因素)。针对上述发病机制, 目前临床治疗主要围绕糖尿病神经病变的发病机制及危险因素进行, 主要包括纠正代谢紊乱、增加神经血流及改善神经营养等药物<sup>[1]</sup>, 包括神经修复类药物: 甲钴胺; 抗氧化应激类药物:  $\alpha$ -硫辛酸、普罗布考、维生素E、N-乙酰-L-半胱氨酸; 改善微循环类药物: 前列腺素E<sub>2</sub>、西洛他唑、山莨菪碱、活血化瘀类中药; 改善代谢紊乱类药物: 醛糖还原酶抑制剂依帕司他; 其他: 神经营养因子、C肽、肌醇、神经节苷脂、亚麻酸、蛋白糖化抑制剂、蛋白激酶C阻断剂

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-29

通信作者 (Corresponding author): 王爱萍, Email: 27966509@qq.com

基金项目 (Foundation item): 2014 年军区重大课题 (14zx09)。This work was supported by the Major Military Issues in 2014, China (14zx09).

和血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)新型制剂。

## 2 糖尿病神经病变治疗进展

### 2.1 核因子 $\kappa$ B

近年来一些糖尿病神经病变的动物模型及临床试验<sup>[2-3]</sup>证实: 一些信号通路中的蛋白分子参与糖尿病神经病变的发生及发展, 而核因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)就是其中的一种蛋白因子, 在激活炎症反应中起关键作用, NF- $\kappa$ B及其抑制物(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)蛋白无功能结合, 滞留在未激活的单核、巨噬细胞内。在受到物理、氧化、免疫受体刺激物等应激, 均可激活NF- $\kappa$ B<sup>[2]</sup>。其激活可引起TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子的产生, 从而引起炎症反应和细胞凋亡, 待NF- $\kappa$ B释放后, 可在细胞中激活炎症基因的转录<sup>[3]</sup>。

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是一类免疫炎性受体, TLR4是TLRs亚型之一, 可导致NF- $\kappa$ B通路的激活, 最终引起TNF- $\alpha$ 和IL-6等促炎性细胞因子的合成释放<sup>[4]</sup>。IL-1, IL-6等参与机械痛阈下降和热痛觉过敏等病理过程<sup>[5-6]</sup>。同时, TNF- $\alpha$ 可通过降低微循环血液灌注率, 减少神经的营养支持<sup>[7]</sup>。TLR4及TNF- $\alpha$ 、IL-6等下游信号分子在2型糖尿病患者中有不同程度升高<sup>[8]</sup>。在糖尿病神经病变小鼠模型<sup>[9]</sup>中, TLR4蛋白的表达水平较对照组明显升高。而Bettoni等<sup>[10]</sup>研究发现: 敲除小鼠TLR4基因, 可减少小鼠神经损伤后的炎性细胞因子, 减轻神经病理性疼痛。Yan等<sup>[9]</sup>在糖尿病小鼠模型中发现: TLR4及其下游信号分子(如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )与糖尿病早期痛觉过敏有关。

NF- $\kappa$ B与窗体顶端NF- $\kappa$ B均可上调促炎性细胞因子基因的表达, 并诱导神经元凋亡。白藜芦醇作为NF- $\kappa$ B的活性抑制物, 对神经具有保护作用。而BAY11-7082能改善NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B蛋白和前体I $\kappa$ B蛋白的表达水平<sup>[11-12]</sup>。在糖尿病神经病变大鼠模型<sup>[13]</sup>中, 漆黄素(Fisetin)通过氧化还原核因子-红细胞相关因子2和NF- $\kappa$ B, 加速糖尿病神经病变的发生。

研究<sup>[11]</sup>表明: 高迁移率族蛋白1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)在1型及2型糖尿病患者血浆中水平较高, 且与血糖水平高低呈正相关。病理状态时, HMGB1转移到细胞质, 与TLRs结合, 促使NF- $\kappa$ B分子活化, 引起细胞因子释放, 对糖尿病神经病理性疼痛的产生具有重要意义。高血糖通过生成的晚期糖基化

终末产物(advanced glycation products, AGEs)可直接导致糖尿病周围神经病变; 但AGEs一旦与组织结合, 则会造成神经组织的不可逆损伤, 且目前抑制AGEs生成的药物取得的效果不佳。张雪利等<sup>[12]</sup>研究发现: AGEs的前体-甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)水平在痛性神经病变患者中明显升高, 其通过介导NF- $\kappa$ B信号通路, 激活诱发炎症反应, 释放炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 等; 提示MGO可能参与糖尿病痛性神经病变的发病机制。因此NF- $\kappa$ B炎症信号通路有可能成为糖尿病神经病变治疗中的新靶点。



### 2.2 干细胞移植

研究<sup>[13]</sup>表明: 血管生成因子如VEGF-A, VEGF-C, 音猬因子(sonic hedgehog, SHh)可修复受损神经的微循环, 并伴随着神经功能改善。另一方面, 神经营养因子的缺乏被认为是糖尿病神经病变的一个重要发病机制。在动物模型<sup>[14]</sup>中, IGF1和IGF2等可改善糖尿病神经病变。Chu等<sup>[15]</sup>通过向小鼠肝脏提供IGF-1质粒或腺相关病毒载体, 提高循环中IGF-1的水平, 治疗后逆转了小鼠痛觉减退的症状。这表明针对血管生成和神经营养治疗糖尿病神经病变可能有更多的价值, 提示使用干细胞或祖细胞细胞疗法优于单基因或蛋白质疗法。细胞疗法可增加多种血管生成和神经营养因子, 补充血管或神经再生所需的特定类型的细胞。其中胚胎干细胞、诱导多能干细胞、骨髓来源的单核细胞(bone marrow nucleated cells, BMNCs)、间充质干细胞等均可作为细胞疗法的来源<sup>[16]</sup>。

研究<sup>[17-19]</sup>发现: 自体骨髓干细胞移植可改善周围神经的感觉与运动传导速度。Jeong等<sup>[20-21]</sup>在治疗糖尿病神经病变的临床研究中发现: 骨髓干细胞移植可提高患者胫总神经、腓总神经的感觉与运动神经传导速度。提示细胞移植技术可有效治疗糖尿病神经病变。

近年来, 再生医学领域虽有一些利用体干祖细胞对糖尿病性多发性神经病进行治疗的研究, 然而其有效性受到限制, 可能由于糖尿病对象中其功能及数量都有受损。在动物试验中, 他们利用鼠胚胎干细胞来源的成血管细胞, 研究对糖

尿病多发神经病的治疗效果, 结果发现: 这些细胞可改善糖尿病周围神经病变的多种生理功能损伤, 如痛觉减退、神经传导速度延迟、坐骨神经和足底皮肤血流量减少等。此外在病理学方面, 有研究<sup>[22]</sup>证明: 干细胞移植后, 肌纤维与毛细血管数的比值, 及表皮神经纤维的密度增加, 且移植干细胞在注射部位周围维持其生存能力和分化为内皮细胞、平滑肌细胞。提示由胚胎干细胞诱导的血管生成细胞的移植可能成为糖尿病患者的一种新的治疗策略。

人骨髓间充质干细胞可靶向损伤组织, 调节炎性反应。Waterman等<sup>[23]</sup>建立链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠模型, 以研究MSC2细胞对炎症痛性糖尿病周围神经病变的治疗效果, 结果显示: MSC2治疗组的小鼠在行为分析上有显著改善, 同时血清中多种炎症细胞因子降低。

BMNCs可有效治疗缺血性心血管疾病。糖尿病神经病变与血管新生受损、血管生成不足和神经营养因子的缺乏有关。严重的周围神经病变以运动和感觉神经传导速度减低为特征。在链霉素诱导的糖尿病大鼠模型<sup>[21]</sup>中, BMNCs的注射可使运动和感觉神经传导速度恢复至正常水平, 并可显著提高糖尿病大鼠神经周围血管密度和血流量。在周围神经中, BMNCs的局部移植可促进周围血管生成、增加血管和神经营养因子的生成<sup>[21]</sup>。目前研究<sup>[24]</sup>显示: BMNCs在治疗糖尿病神经病变方面已有确切疗效。Hasegawa等<sup>[24]</sup>研究发现: 移植外周血来源或BMNCs均可通过分泌VEGF来提高糖尿病神经病变大鼠的神经传导速度及坐骨神经周围血流量。

间充质干细胞可促进缺血性疾病的血管生成, 并具有神经保护作用, 特别是对施万细胞的保护作用。研究<sup>[25]</sup>显示: 在STZ诱导的糖尿病大鼠的坐骨神经出现运动及感觉神经传导速度和毛细血管密度的降低、轴突萎缩和脱髓鞘; 糖尿病大鼠后肢肌肉注射骨髓间充质干细胞后发现, 神经传导速度恢复并接近正常水平, 参与血管生成、神经功能、髓鞘形成的多种因子的基因表达上调。提示骨髓间充质干细胞通过直接调节周围神经的血管生成和髓鞘形成, 改善糖尿病神经病变。

Xia等<sup>[26]</sup>在糖尿病大鼠模型中发现: 向大鼠股动脉注射人脐血间充质干细胞后, 可部分逆转神经元变性及股神经神经功能, 从而逆转神经元的结构和功能, 可能与神经生长因子的上调及股神经支配的腓肠肌血管新生有关。

### 3 结语

综上所述, 目前随着对NF- $\kappa$ B信号通路、干细胞移植研究的进一步加深, NF- $\kappa$ B信号通路在糖尿病神经病变发展过程中的作用, 以及干细胞移植在糖尿病神经病变治疗中的效果目前得到肯定的, 但仍需进一步研究证实, 为预防和治疗糖尿病神经病变提供依据。

### 参考文献

- Habib AA, Brannagan TH 3rd. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, 10(2): 92-100.
- Duksal T, Tiftkcioglu BI, Bilgin S, et al. Role of inflammation in sensory neuropathy in prediabetes or diabetes[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(5): 384-390.
- Yousefzadeh N, Alipour MR, Soufi FG. Deregulation of NF- $\kappa$ B-miR-146a negative feedback loop may be involved in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(1): 51-58.
- 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): 2157-2163.
- Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 141.
- Lees JG, Fivelman B, Duffy SS, et al. Cytokines in neuropathic pain and associated depression[J]. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 2015, 30: 51-66.
- Urabe H, Terashima T, Lin F, et al. Bone marrow-derived TNF- $\alpha$  causes diabetic neuropathy in mice[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(2): 402-410.
- Zhu T, Meng Q, Ji J, et al. Toll-like receptor 4 and tumor necrosis factor- $\alpha$  as diagnostic biomarkers for diabetic peripheral neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 585: 28-32.
- Yan JE, Yuan W, Lou X, et al. Streptozotocin-induced diabetic hyperalgesia in rats is associated with upregulation of Toll-like receptor 4 expression[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 526(1): 54-58.
- Bettoni I, Comelli F, Rossini C, et al. Glial TLR4 receptor as new target to treat neuropathic pain: efficacy of a new receptor antagonist in a model of peripheral nerve injury in mice[J]. *Glia*, 2008, 56(12): 1312-1319.
- Dasu MR, Ramirez S, Isseroff RR. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122: 203-214.
- 张雪利, 李全民. 甲基乙二醛与糖尿病痛性神经病变的相关性研究进展[J]. *中国医药*, 2015, 10(10): 1563-1565.
- ZHANG Xueli, LI Quanmin. Methylglyoxal and diabetic pain neuropathy correlational research[J]. *China Medicine*, 2015, 10(10):

- 1563-1565.
13. Li M, Nishimura H, Kusano KF, et al. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy[J]. *Circulation*, 2005, 112(1): 93-102.
  14. Zhuang HX, Snyder CK, Pu SF, et al. Insulin-like growth factors reverse or arrest diabetic neuropathy: effects on hyperalgesia and impaired nerve regeneration in rats[J]. *Exp Neurol*, 1996, 140(2): 198-205.
  15. Chu Q, Moreland R, Yew NS, et al. Systemic Insulin-like growth factor-1 reverses hypoalgesia and improves mobility in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Mol Ther*, 2008, 16(8): 1400-1408.
  16. Mizukami H, Yagihashi S. Exploring a new therapy for diabetic polyneuropathy-the application of stem cell transplantation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5(5): 45.
  17. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9331): 427-435.
  18. 谷涌泉, 张建, 齐立行, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗下肢神经病变的效果: 3例讨论[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(18): 46-48.  
GU Yongquan, ZHANG Jian, QI Lixing, et al. Effect of autologous bone marrow stem cell transplantation on lower-extremity neuropathy: 3 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2005, 9(18): 46-48.
  19. Naruse K, Nakamura J. Therapeutic vasculogenesis using endothelial progenitor cells for treatment of diabetic neuropathies[J]. *Nippon Rinsho*, 2005, 63(Suppl 6): 622-626.
  20. Jeong JO, Kim MO, Kim H. Dual angiogenic and neurotrophic effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cells on diabetic neuropathy[J]. *Circulation*, 2009, 119(5): 699-708.
  21. Kim H, Park JS, Choi YJ, et al. Bone marrow mononuclear cells have neurovascular tropism and improve diabetic neuropathy[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(7): 1686-1696.
  22. Himeno T, Kamiya H, Naruse K, et al. Angioblast derived from ES cells construct blood vessels and ameliorate diabetic polyneuropathy in mice[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 257230.
  23. Waterman RS, Morgenweck J, Nossaman BD, et al. Anti-inflammatory mesenchymal stem cells (MSC2) attenuate symptoms of painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1: 557-565.
  24. Hasegawa T, Kosaki A, Shimizu K, et al. Amelioration of diabetic peripheral neuropathy by implantation of hematopoietic mononuclear cells in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Exp Neurol*, 2006, 199(2): 274-280.
  25. Han JW, Choi D, Lee MY, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetic neuropathy by direct modulation of both angiogenesis and myelination in peripheral nerves[J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(2): 313-326.
  26. Xia N, Xu JM, Zhao N, et al. Human mesenchymal stem cells improve the neurodegeneration of femoral nerve in a diabetic foot ulceration rats[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 597: 84-89.

本文引用: 胡志为, 陈金安, 孙新娟, 王雷, 王爱萍. 糖尿病神经病变治疗新进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1100-1103. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.032

**Cite this article as:** HU Zhiwei, CHEN Jin'an, SUN Xinjuan, WANG Lei, WANG Aiping. New progress in treatment of diabetic neuropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1100-1103. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.032