

糖尿病自主神经病变机制研究进展

徐周伟 综述 赵玉武 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

摘要:糖尿病自主神经病变患者的临床表现可涉及胃肠道系统,心血管系统,泌尿生殖系统等,探讨糖尿病自主神经病变的机制文献及报道较少,本文综述了自主神经病变的主要病理生理机制,这其中主要涉及山梨醇/NADPH,一氧化氮(NO),非酯化脂肪酸,神经纤维数量的异常及高敏感性,氧化应激,Ano-1蛋白等相关细胞因子,并在总结这些机制的基础上进一步提出了研究方向。

关键词:糖尿病;自主神经病变;病理生理机制;一氧化氮;氧化应激;细胞因子

糖尿病自主神经病变是糖尿病神经系统并发症中的一种,但其发病率却逐年提高,据 Kaul 等^[1]统计,在血糖控制不良的患者中有近 40% 存在自主神经病变。而且其临床表现也复杂多样,涉及各个系统。

1 糖尿病自主神经病变的临床表现特点

糖尿病自主神经病变早期往往仅累及迷走神经,但随着病情发展,交感和副交感、有髓纤维和无髓纤维均可受累,进而引起一系列临床症状,包括心动过速、体位性低血压、胃肠道运动功能异常、泌尿系统功能异常等^[2];更为严重的是糖尿病自主神经病变会明显增加患者心血管事件的数量^[3],糖尿病自主神经病变主要是由一系列复杂的病理生理机制介导的,因此理解这些生理病理机制有助于在临床上更好地治疗糖尿病自主神经病变。

2 糖尿病自主神经病变的病理生理机制

糖尿病自主神经病变的病理生理机制虽较为复杂,但其大致可以分为山梨醇/NADPH 途径,一氧化氮(NO)途径,非酯化脂肪酸(NEFAs)的途径,神经纤维数量的异常和高敏感性,氧化应激及多种相关细胞因子的缺乏。

2.1 山梨醇/NADPH 途径

在糖尿病高血糖的情况下,葡萄糖会更多地通过多元醇途径进行代谢,这条代谢途径会利用醛糖还原酶将葡萄糖转化为山梨醇,NADPH 作为协同分子也会参与其中,在这个病理生理过程中不但会产生大量的山梨醇,而且会消耗大量的 NADPH。山梨醇的大量积累会导致细胞损伤,而 NADPH 的

大量消耗会减少谷胱甘肽的含量,引起内皮细胞的损伤^[4]。Satirapoj^[5]在试验中发现过量的山梨醇还会减少外周自主神经中肌醇的含量,导致 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活动的减少,而后者在维持自主神经传导中有着重要的意义。Oyama 等^[6]在糖尿病自主神经病变的动物模型中发现,使用醛糖还原酶抑制剂可以逆转自主神经的轴突萎缩。同样机体也有一套自身的平衡机制,它可以利用山梨醇脱氢酶将山梨醇转化为果糖,减少神经轴突的萎缩。Liu 等^[7]研究发现使用山梨醇脱氢酶抑制剂可以明显减少果糖的含量,并且可以改变 NADPH/NADP⁺ 的比例,减少神经细胞谷胱甘肽的含量,从而加剧外周自主神经的轴突萎缩。

2.2 一氧化氮途径

NO 是公认的血管扩张因子,在糖尿病心血管及胃肠道自主神经病变中起着关键的作用。糖尿病心血管自主神经病变一个重要特点就是自主神经过度活跃,过度的自主神经兴奋会导致心血管事件数量增加^[8]。Manzella 等^[9]在体内实验中发现,使用 NO 合成抑制剂 N-甲基-L-精氨酸可以阻止胰岛素诱导的血管舒张;而使用四氢生物喋呤合成抑制剂(四氢生物喋呤是 NO 合成的协同因子)同样也可以抑制血管的舒张,血管舒张的具体机制是胰岛素通过刺激自主交感神经元来释放 NO(在一些交感神经功能减弱的患者中,血清中的 NO 浓度是明显下降),另一方面还可以激活左旋精氨酸的转运,并进一步刺激 NO 的释放^[10]。在这个生理过程中机体同样存在着一个自身平衡系统, Kamenov

收稿日期:2013-02-25;修回日期:2013-05-05

作者简介:徐周伟(1988-),男,在读硕士研究生,主要从事低血糖脑病的研究。

通讯作者:赵玉武(1963-),男,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事糖尿病神经系统并发症的研究。E-mail:zhaoyuwu2005@126.com。

等^[11]在动物模型试验中发现 NO 的释放还可以刺激局部神经肽的释放,神经肽这种神经递质可以抑制血管的扩张,维持血管的平衡状态。Yang 等^[12]研究发现大多数糖尿病自主神经病变患者的 NO 合成是有缺陷的,而且山梨醇代谢途径中 NADPH 的大量消耗同样会引起 NO 合成的减少。糖尿病病人中 NO 合成的缺乏会引起机体负反馈调节,其高胰岛素血症会强烈刺激交感神经,使其进一步释放 NO(由于 NO 合成障碍,NO 的水平是不会上升的),结果导致高胰岛素血症持续刺激交感神经,交感神经过度活跃必然导致其支配的心脏及血管自主神经功能发生异常,心率及血管动力学的改变常常会引起患者心率失常和体位性低血压症状的出现^[3]。NO 同样可以介导胃肠道平滑肌的舒张,调节胃肠道的运动功能,NO 合成的减少会导致胃肠道运动及感觉功能的部分丧失^[13]。高水平葡萄糖可刺激糖化作用产生 3-脱氧葡萄糖醛酮(3-DG)和羟甲基赖氨酸(CML)等晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs),研究表明 NO 的合成减少有可能是由于 AGEs 与神经元型一氧化氮合酶(nNOS)结合(nNOS 是 NO 合成过程中一个关键的限速酶,它能够催化 L-精氨酸合成 NO),从而抑制了 NO 的生成^[14]。

2.3 非酯化脂肪酸的途径

非酯化脂肪酸(NEFAs)在糖尿病心血管自主神经病变中同样发挥着关键作用,糖尿病自主神经病变最为重要的特点就是交感神经的过度活跃。Lafontan 等^[15]在研究中发现交感神经的过度兴奋会提升心肌细胞中非酯化脂肪酸的含量,而且反应心肌自主交感神经活跃程度的 LF/HF 比值会随着非酯化脂肪酸的浓度升高而升高。过高的非酯化脂肪酸浓度可以破坏心肌质膜的结构,升高心肌细胞中钙离子的浓度,影响心肌细胞正常的运转,从而改变血管动力学,而合理的血糖控制可以有效降低交感神经的过度活跃,并有效地降低心肌细胞中非酯化脂肪酸的含量,进而减少心血管事件的发生率^[16]。

2.4 神经纤维数量的异常和高敏感性

胃肠道的运动、感觉及分泌功能和节律都是由分布于胃肠道平滑肌中的 Cajal 间质细胞通过自主神经系统调节控制的,自主神经通过交感神经和迷走神经来调节胃肠道的各种功能^[17]。神经元纤维数量的大量减少在糖尿病胃肠自主神经病变中尤

为明显。Selim 等在^[18]糖尿病胃肠道自主神经病变的病人的胃窦活检中发现,其胃窦的神经纤维的数量远低于普通人。但不是所有的胃肠道自主神经都会受到累及并且出现轴突萎缩现象,一项最新研究发现椎前交感神经节更容易受到累及,而椎旁交感神经节一般不会受到损伤^[19]。Thazhath 等^[17]发现糖尿病胃轻瘫的病人的肠间肌神经从更容易受到淋巴细胞的浸润。Farmer 等^[20]通过对接受胰腺移植的糖尿病病人深入的研究,发现这些病人的胃肠道神经元纤维不但在密度上相对普通人大幅降低,而且仅存的一些胃肠道神经元纤维的细胞形态也是相当不规则,而且这种现象在 1 型糖尿病病人和病程较长的 2 型糖尿病病人身上更为普遍。除了神经纤维的异常之外,自主迷走神经功能减弱、自主交感神经敏感度增高,这种迷走与交感之间的不平衡也是一个重要的病理生理机制。Gatopoulou 等^[21]发现胃轻瘫的病人的迷走神经功能明显减弱。而 Hanna-Mitchell 等^[22]发现在链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型中,膀胱上皮细胞异常肥大,其分泌的前列腺素也异常增多,膀胱的感觉神经与膀胱平滑肌同样异常敏感,这些因素共同导致了膀胱泌尿系统功能的异常。但前列腺素如何导致膀胱自主感觉神经异常敏感的具体机制还不是很清楚。

2.5 氧化应激与 ROS

氧化应激是糖尿病的另外一个重要特点,有研究表明高度的氧化应激会导致巨噬细胞性血色素氧化酶-1(macrophage haemeoxygenase-1)数量的上调,而巨噬细胞性血色素氧化酶-1 数量的上调会导致大量酪氨酸激酶受体的表达,从而减少胃排空加剧胃轻瘫的发生^[23]。Gatopoulou 等^[21]发现在糖尿病大鼠模型上使用巨噬细胞性血色素氧化酶-1 合成抑制剂具有加速胃排空、防止胃轻瘫的作用。氧化应激是激活巨噬细胞性血色素氧化酶-1 的关键步骤,而机体内部活性氧(ROS)与抗活性氧之间平衡的打破是引起氧化应激最为重要的原因。在抗活性氧方面,山梨醇途径中会消耗大量的 NADPH, NADPH 的大量消耗会导致谷胱甘肽循环浓度的减少,而谷胱甘肽是体内一个非常重要的抗氧化剂^[24],而在活性氧方面,在糖尿病自主神经病变患者中四氢生物喋呤浓度明显下降,细胞中的自由氧分子会被转化为超氧化阴离子,它是活性氧重要的来源之一^[25]。晚期糖基化终产物以及 Nrf2 转录因子的下调同样也可以增加 ROS,从而诱导氧化应激

反应。Zhu 等^[26]发现晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 敲除的糖尿病自主神经病变的大鼠模型中,大鼠的自主神经可以免受氧化应激的损伤。而 Nrf2 则是转录因子家族中的一个重要的成员,它参与神经细胞的代谢与自我修复, Negi 等^[27]在实验中发现糖尿病自主神经病变模型大鼠中 Nrf2 的表达相对于空白组有所下调, Nrf2 表达下调的大鼠模型中其 ROS 的含量也会大大增加,故认为 Nrf2 转录因子具有保护自主神经免受 ROS 损伤的作用^[28]。

2.6 Ano-1 蛋白及各种相关细胞因子

胃肠道中的 Cajal 间质细胞能够选择性地表达 Ano-1 蛋白, Ano-1 蛋白参与和构成由钙离子介导的氯离子通道,其在胃肠道平滑肌收缩过程中起着关键的作用。Mazzone 等^[29]发现在糖尿病胃肠道神经病变的患者中 Ano-1 这个蛋白表达大大降低,从而改变离子通道的电生理特性,造成氯离子内流的相对减少,其结果会引起胃肠道平滑肌收缩的延迟。多种细胞因子在糖尿病胃肠道自主神经病变中同样起着关键的作用, Harbersen 等^[30]发现胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的减少可以导致胃肠道中 Cajal 间质细胞数量的减少,引起胃肠道平滑肌细胞的萎缩,最终导致胃肠道运动功能的减弱,在 1 型与 2 型糖尿病自主神经病变的患者中, IGF-1 的水平是普遍降低的, IGF-1 所介导的细胞信号传导减弱会导致胃肠道的平滑肌病变,胃肠道平滑肌的运动功能受到影响。Rodrigues 等^[31]在实验中给予糖尿病大鼠补充 IGF-1 可以逆转胃肠道平滑肌的萎缩。神经生长因子的缺乏也可以在糖尿病自主神经病变的大鼠模型中观察到, Usuki 等^[32]对糖尿病大鼠使用神经生长因子治疗可以有效地防止神经轴突的萎缩。

总之,通过对糖尿病自主神经病变生理病理机制的回顾,可以看出糖尿病自主神经病变的病理生理机制相当复杂,有些机制是相互作用、协同作用,在心脏自主神经病变中,胰岛素抵抗通过山梨醇/NADPH 途径, NO 途径以及非酯化脂肪酸的共同作用导致了心脏自主神经功能异常、心脏自主神经过度活跃。胃肠道激素的异常分泌、Ano-1 蛋白, Nrf2 转录因子以及多种相关细胞因子的缺乏等多种途径通过对胃肠道平滑肌中 Cajal 间质细胞及胃肠道自主神经的毒性作用,导致了糖尿病胃肠道自主神经病变,回顾这些机制不但加深了对糖尿病

自主神经病变机制的理解,也能加深其他像糖尿病不安腿等相关交感与副交感机制的理解^[33],不过糖尿病自主神经病变的确切机制还不是很清楚,有些新的研究提示在糖尿病自主神经病变中涉及自主神经的自身免疫异常,但这个假设还缺乏足够的证据支持,而且任何机制都是由于机体内部某种平衡机制受到了破坏,如何恢复这种平衡,并实际应用于临床中,都是需要进一步深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, et al. Introduction to diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 771 (2): 1-11.
- [2] Dziemidok P, Szczesniak G, Kostrzewa-Zablocka E, et al. Current glycaemic control has no impact on the advancement of diabetic neuropathy. *Ann Agric Environ Med*, 2012, 19 (4): 742-745.
- [3] Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol*, 2013, 9 (1): 1-8.
- [4] Negishi K, Seicean S, Negishi T, et al. Relation of heart-rate recovery to new onset heart failure and atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2013, 111 (5): 748-753.
- [5] Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 771 (3): 107-122.
- [6] Oyama T, Miyasita Y, Watanabe H, et al. The role of poly-ol pathway in high glucose-induced endothelial cell damages. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 73 (3): 227-234.
- [7] Liu QS, Pang ZR, Liu R, et al. Effective compounds group of Mongolian prescriptions BAIMAI-SAN protect against peripheral neuropathy in lower limbs of rats through neuro protective effect. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135 (3): 786-791.
- [8] Zhang L, Xiong XQ, Fan ZD, et al. Involvement of enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in sympathetic activation in early stage of diabetes. *J Appl Physiol*, 2012, 113 (1): 47-55.
- [9] Manzella D, Paolisso G. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108 (2): 93-99.
- [10] Jimenez-Feltstrom J, Salehi A, Meidute Abaraviciene S, et al. Abnormally decreased NO and augmented CO production in islets of the leptin-deficient ob/ob mouse might contribute to explain hyperinsulinemia and islet survival in leptin-resistant type 2 obese diabetes. *Regul Pept*, 2011, 170 (1-3): 43-51.
- [11] Kamenov ZA, Traykov LD. Diabetic autonomic neuropathy.

- Adv Exp Med Biol, 2012, 771(2): 176-193.
- [12] Yang Z, Xu B, Lu J, et al. Autonomic Test by EZSCAN in the Screening for Prediabetes and Diabetes. PLoS One, 2013, 8(2): e56480.
- [13] Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. Gut, 2010, 59(2): 1716-1726.
- [14] Jack M, Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. Transl Res, 2012, 159(5): 355-365.
- [15] Lafontan M. Fat mass expansion, fatty acids and adipokines: Metabolic markers and risk factors for cardiovascular pathologies. Ann Pharm Fr, 2013, 71(1): 13-26.
- [16] Kasznicki J, Kosmalski M, Sliwinska A, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. Mol Biol Rep, 2012, 39(9): 8669-8678.
- [17] Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, et al. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 7(2): 127-139.
- [18] Selim MM, Wendelschafer-Crabb G, Redmon JB, et al. Gastric mucosal nerve density: a biomarker for diabetic autonomic neuropathy? Neurology, 2010, 75(11): 973-981.
- [19] Fleischer J. Diabetic autonomic imbalance and glycemic variability. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(5): 1207-1215.
- [20] Farmer AD, Kadiramanathan SS, Aziz Q. Diabetic gastroparesis: pathophysiology, evaluation and management. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73(8): 451-456.
- [21] Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. Eur J Intern Med, 2012, 23(6): 499-505.
- [22] Hanna-Mitchell AT, Ruiz GW, Daneshgari F, et al. Impact of diabetes mellitus on bladder uroepithelial cells. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2013, 304(2): R84-R93.
- [23] Kashyap P, Farrugia G. Oxidative stress: key player in gastrointestinal complications of diabetes. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(2): 111-114.
- [24] Sedeek M, Montezano AC, Hebert RL, et al. Oxidative stress, Nox isoforms and complications of diabetes—potential targets for novel therapies. J Cardiovasc Transl Res, 2012, 5(4): 509-518.
- [25] De Haan JB, Cooper ME. Targeted antioxidant therapies in hyperglycemia-mediated endothelial dysfunction. Front Biosci (Schol Ed), 2011, 3(1): 709-729.
- [26] Zhu Y, Shu T, Lin Y, et al. Inhibition of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) protects pancreatic beta-cells. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404(1): 159-165.
- [27] Negi G, Kumar A, Joshi RP, et al. Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: old perspective with a new angle. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 408(1): 1-5.
- [28] Negi G, Kumar A, Sharma SS. Nrf2 and NF-kappaB modulation by sulforaphane counteracts multiple manifestations of diabetic neuropathy in rats and high glucose-induced changes. Curr Neurovasc Res, 2011, 8(4): 294-304.
- [29] Mazzone A, Bernard CE, Stregge PR, et al. Altered expression of Ano1 variants in human diabetic gastroparesis. J Biol Chem, 2011, 286(15): 13393-13403.
- [30] Harberson J, Thomas RM, Harbison SP, et al. Gastric neuromuscular pathology in gastroparesis: analysis of full thickness antral biopsies. Dig Dis Sci, 2010, 55(2): 359-370.
- [31] Rodrigues ML, Motta ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. J Pediatr (Rio J), 2012, 88(1): 17-24.
- [32] Usuki S, Tsai YY, Morikawa K, et al. IGF-1 induction by acylated steryl beta-glucosides found in a pre-germinated brown rice diet reduces oxidative stress in streptozotocin-induced diabetes. PLoS One, 2011, 6(12): e28693.
- [33] 任光丽. 不安腿综合征与代谢紊乱、心血管疾病关系的研究进展. 国际神经病学神经外科杂志, 2012, 39(1): 101-103