

血清脂多糖和核转录因子- κ B 与 2 型糖尿病患者周围神经病变的相关性

王雅芸, 鲁一兵

南京医科大学第二附属医院内分泌科, 江苏 南京 210011

摘要: **目的** 研究 2 型糖尿病患者血清脂多糖(LPS)、核转录因子- κ B (NF- κ B)和周围神经病变的相关性。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2019 年 2 月 47 例 2 型糖尿病周围神经病变患者为 DPN 组,22 例 2 型糖尿病无周围神经病变组为 DM 组,15 名健康体检者为对照组,检测三组患者 LPS、NF- κ B 水平,比较 LPS、NF- κ B 和 2 型糖尿病周围神经病变的相关性。**结果** 三组 LPS 和 NF- κ B 水平比较差异有统计学意义($F = 36.587, P < 0.01$; $F = 32.787, P < 0.01$),其中 DM 和 DPN 组的 LPS 和 NF- κ B 水平明显高于对照组($P < 0.01$),DPN 组 LPS 和 NF- κ B 水平高于 DM 组($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示 DPN 组 LPS、NF- κ B 与患者 BMI、FBS、HbA1c、空腹 C 肽、空腹胰岛素、空腹胰高血糖素、胰岛素抵抗指数呈正相关($P < 0.05, P < 0.01$);与 HDL-C 呈负相关($P < 0.01$);与年龄、病史、TC、TG、U-Alb 无关($P > 0.05$)。二项 Logistic 回归分析 LPS($OR = 1.994, P = 0.003$)、NF- κ B($OR = 1.055, P = 0.042$)是糖尿病周围神经病变的独立危险因素。**结论** 血清 LPS、NF- κ B 是 2 型糖尿病周围神经病变的相关因素,其可能通过炎症反应和胰岛素抵抗等参与了糖尿病周围神经病变的发生发展。

关键词: 2 型糖尿病; 周围神经病变; 脂多糖; 核转录因子- κ B

中图分类号: R 587.1 R 745 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)12-1696-03

Association of serum lipopolysaccharide and nuclear transcription factor- κ B with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

WANG Ya-yun, LU Yi-bing

Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China

Corresponding author: LU Yi-bing, E-mail: luyibing2004@126.com

Abstract: Objective To study the correlation between serum lipopolysaccharide (LPS), nuclear transcription factor (NF)- κ B and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From April 2018 to February 2019, a total of 47 patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy were selected as DPN group, 22 T2DM patients without neuropathy were selected as DM group, and 15 physical examiners were served as control group. The levels of LPS and NF- κ B were detected and compared among three groups to analyze the association of LPS and NF- κ B with DPN. **Results** The levels of LPS and NF- κ B in three groups were significantly different ($F = 36.587, P < 0.01$; $F = 32.787, P < 0.01$). Compared with control group, the serum levels of LPS and NF- κ B increased significantly in DM and DPN groups ($P < 0.01$), and they were higher in DPN group than those in DM group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that LPS and NF- κ B were positively correlated with BMI, FBS, HbA1c, fasting C peptide, fasting insulin, fasting glucagon and insulin resistance index ($P < 0.05, P < 0.01$), negatively correlated with HDL-C ($P < 0.01$) and unrelated to age, disease history, TC, TG, U-Alb ($P > 0.05$) in DPN group. Binomial Logistic regression analysis showed that LPS ($OR = 1.994, P = 0.003$) and NF- κ B ($OR = 1.055, P = 0.042$) were the independent risk factors of DPN. **Conclusion**

Serum LPS and NF- κ B are the related factors of diabetic peripheral neuropathy and may participate in the occurrence and development of diabetic peripheral neuropathy through inflammatory response and insulin resistance.

Key words: Type 2 diabetes; Peripheral neuropathy; Lipopolysaccharide; Nuclear transcription factor- κ B

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病的常见并发症,其发病机制研究主要集中在代谢途径,氧化应

激、缺氧性损伤、多元醇途径激活、己糖胺途径、蛋白激酶 C 以及炎症反应的改变^[1]等方面,胰岛素抵抗

也是 DPN 的重要发病因素之一。脂多糖(LPS)是启动炎症反应的主要成分,通过上调炎症因子的表达导致胰岛素抵抗。核转录因子- κ B(NF- κ B)是许多细胞信号传导通路的调节器,LPS 和 NF- κ B 参与机体的炎症和免疫调节,在糖尿病并发症的发生发展中起到关键作用。控制血糖和营养神经修复是治疗 DPN 常用的手段,此外还有抗氧化应激、改善微循环和代谢紊乱等^[2]。尽管 LPS 和 NF- κ B 水平在 2 型糖尿病患者中明显升高,但是周围神经病变与两者的相关性研究较少,本研究分析 LPS 和 NF- κ B 在 DPN 中的变化及相关性,为 DPN 的诊治提供新的线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 4 月至 2019 年 2 月本院内分泌科收治的 47 例 2 型糖尿病周围神经病变(DPN 组)及 22 例 2 型糖尿病无周围神经病变患者(DM 组)作为研究对象。另选取本院同期 15 例健康体检者作为对照组。

1.2 入选标准 根据 WHO 1999 年糖尿病诊断标准,符合 2 型糖尿病诊断标准的患者空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。DPN 的诊断依据 2009 年的诊疗规范:(1)明确的糖尿病病史;(2)诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;(3)临床症状和体征与 DPN 的表现相符;(4)有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,5 项检查(踝反射、针刺觉、震动觉、压力觉、温度觉)中任 1 项异常,临床诊断为 DPN。排除标准:(1)其他原因引起的神经病变;(2)严重动静脉血管性病变;(3)药物对神经的损伤;(4)其他严重的心脑血管、肝肾不全的疾病。此研究通过本院伦理委员会批准,所有研究对象签署知情同意书。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集 所有研究对象均记录年龄、性别、身高、体重、病程等一般资料,并用多伦多神经病变评分(TCSS)。

1.3.2 实验室检查 患者晚餐后禁食 8 h 以上,取次日清晨空腹静脉血,全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。采用高效液相色谱法检测 HbA1c。空腹 C 肽和胰岛素(FINS)采用酶联免疫吸附法(ELISA)。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 = FPG (mmol/L) \times FINS (μ IU/ml)/22.5。ELISA 检测血清中 LPS 水平和 NF- κ B 浓度。肌电图采用美国尼高力 Viking Quest 台式

高级肌电诱发电位系统。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;应用二项 Logistic 回归分析 DPN 的独立高危因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 LPS 和 NF- κ B 水平比较 三组 LPS 和 NF- κ B 水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$),其中 DM 和 DPN 组的 LPS 和 NF- κ B 水平明显高于对照组($P < 0.01$),DPN 组 LPS 和 NF- κ B 水平高于 DM 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 DPN 组 LPS、NF- κ B 水平和其他临床生化指标、胰岛功能、神经传导速度的相关性 DPN 组 LPS、NF- κ B 与 BMI、FBS、HbA1c、空腹 C 肽、空腹胰岛素、空腹胰高血糖素、胰岛素抵抗指数呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$);与 HDL-C 呈负相关($P < 0.01$);与年龄、病史、TC、TG、U-Alb 无关($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 Logistic 回归分析 DPN 的影响因素 以 DPN 为因变量,以 LPS 和 NF- κ B 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果发现 LPS ($OR = 1.994$, $P = 0.003$)、NF- κ B ($OR = 1.055$, $P = 0.042$)是 DPN 的独立危险因素。见表 3。

表 1 三组 LPS 和 NF- κ B 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LPS (μ g/ml)	NF- κ B (ng/ml)
对照组	15	402.56 \pm 99.25	18.65 \pm 4.03
DM 组	22	562.34 \pm 109.77 ^a	24.04 \pm 5.07 ^a
DPN 组	47	678.05 \pm 114.93 ^{ab}	30.71 \pm 5.82 ^{ab}
F 值		36.587	32.787
P 值		0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与 DM 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 血清 LPS 和 NF- κ B 水平与 DPN 患者临床指标相关性分析

指标	LPS (μ g/ml)		NF- κ B (ng/ml)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄(岁)	0.177	0.235	0.068	0.651
病史(年)	0.137	0.360	0.128	0.392
BMI(kg/m ²)	0.413	0.004	0.344	0.002
TC (mmol/L)	-0.093	0.533	-0.110	0.462
TG (mmol/L)	0.003	0.985	-0.008	0.970
HDL-C (mmol/L)	-0.502	0.030	-0.444	0.002
LDL-C (mmol/L)	0.078	0.732	-0.200	0.372
FBS (mmol/L)	0.300	0.040	0.412	0.001
HbA1c (%)	0.494	0.000	0.496	0.000
U-Alb	0.148	0.411	0.416	0.054
空腹 C 肽	0.493	0.000	0.452	0.030
空腹胰岛素	0.772	0.000	0.563	0.003
空腹胰高血糖素	0.481	0.000	0.431	0.001
胰岛素抵抗指数	0.469	0.002	0.366	0.000

表 3 二项 logistic 回归分析 LPS、NF- κ B 与 DPN 关系

因素	B	SE	P 值	OR	95% CI	
					下限	上限
LPS	0.690	0.234	0.003	1.994	1.260	3.156
NF- κ B	0.053	0.026	0.042	1.055	1.002	1.110

3 讨论

DPN 是由高糖应激、血脂紊乱、代谢性炎症、胰岛素抵抗和神经滋养血管病变等因素导致^[3],患者会出现如肢体麻木、温度觉或痛觉异常、神经传导功能下降等症状,DPN 早期诊断和治疗对改善患者生活质量和减少死亡具有重要意义^[4]。LPS 水平与机体炎症相关,高水平 LPS 可致机体组织胰岛素信号传导抑制,引发慢性胰岛素抵抗^[5]。在 Roux-en-Y 胃旁路术(RYGB)诱导 2 型糖尿病大鼠血清 LPS 及盲肠菌群的变化中发现,RYGB 术后血清 LPS 水平显著下降,盲肠双歧杆菌增加,2 型糖尿病大鼠取得了持续稳定降糖效果^[6]。LPS 属于 Toll 样受体的配体物质,能够激活 Toll 样细胞受体的表达,使机体 NF- κ B 水平增加。DPN 的常见遗传风险因素 ACE, AKR1B1, APOE, NF- κ B, NOS3, TLR2 和 TLR4 和 SREBP-1 是 DPN 和 2 型糖尿病相关的特异性多态性的候选基因,这些基因的调控作用主要基于脂质代谢和炎症途径^[7]。

在动物实验发现,抑制 NF- κ B 活性后,神经传导速度得到改善,说明 NF- κ B 在 DPN 的发生中也起到一定作用,抑制 NF- κ B 通路后,可以拮抗神经损伤^[8]。研究者在 2 型糖尿病周围神经病变患者中发现外周血单个核细胞(PBMCs)中 miR-146a 及其靶蛋白基因 IRAK1、TRAF6、NF- κ B、TNF- α 可能通过炎症反应、糖代谢和胰岛素抵抗参与了 DPN 的发生发展^[9]。在 DPN 大鼠模型中进一步发现,骨髓内皮祖细胞(EPCs)移植能抑制 NF- κ B,坐骨神经中的 NF- κ B 表达减少,髓鞘碱性蛋白(MBP)表达增加,改善了神经血供利于神经损伤的修复^[10]。

无症状的 DN 筛查的时机和频率为:2 型糖尿病诊断时、1 型糖尿病诊断后 5 年进行筛查,以后至少每年筛查一次^[11]。研究认为 DPN 的发生与年龄、病程、HbA1c 水平有关^[12]。DPN 早期可以通过神经系统体格检查、神经功能评分量表和电生理检查确诊^[13]。此外,还有研究发现在不同糖耐量人群的空腹及高脂饮食后的 LPS 水平及空腹 LPS_{tol} 样受体 4 (TLR4)水平存在差异,并与胰岛素抵抗、 β 细胞分泌功能具有一定的相关性^[14]。本文发现 DPN 患者中 LPS 和 NF- κ B 水平 2 型糖尿病周围神经病变患者中

明显升高,且和 DPN 密切相关。目前研究发现西格列汀能够在一定程度上抑制 LPS 对胰岛 β 细胞的作用,上调 IL-6 mRNA 及对 β 细胞促凋亡,LPS 对胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能的影响可能与激活 NF- κ B 通路引起 IL-6 等炎症因子的释放有关^[15]。本文推测 LPS 和 NF- κ B 可能是通过上调炎症因子、加重胰岛素抵抗、影响神经损伤从而在 DPN 的发生发展中起到一定的作用。

参考文献

- [1] Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? [J]. J Diabetes Investig, 2011, 2(1): 18-32.
- [2] 张圆,袁慧娟,赵志刚. 糖尿病神经病变研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2018(4): 295-299.
- [3] 杨秀颖,张莉,陈熙,等. 2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [4] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association [J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [5] Scheithauer TP, Dallinga-Thie GM, de Vos WM, et al. Causality of small and large intestinal Microbiota in weight regulation and insulin resistance [J]. Mol Metab, 2016, 5(9): 759-770.
- [6] 吴娇,章红,刘玉平,等. Roux-en-Y 胃旁路术诱导 2 型糖尿病大鼠血清脂多糖及盲肠菌群的变化 [J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(10): 1885-1888.
- [7] Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2015, 6: 88.
- [8] Yousefzadeh N, Alipour MR, Soufi FG. Deregulation of NF- κ B-miR-146a negative feedback loop May be involved in the pathogenesis of diabetic neuropathy [J]. J Physiol Biochem, 2015, 71(1): 51-58.
- [9] 王国凤,徐宁,杨涛. 外周血单个核细胞 miR-146a 在 2 型糖尿病周围神经病变发病机制中的作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(7): 552-555.
- [10] 元荣荣,张宇,李丹丹,等. 骨髓内皮祖细胞移植治疗糖尿病大鼠周围神经病变的机制探讨 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(4): 312-317.
- [11] 杨俊朋,孙照阳,赵志刚. 糖尿病神经病变诊治的若干问题 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018(11): 701-704.
- [12] 何珂,朱丽华,陆西宛,等. 2 型糖尿病患者糖尿病周围神经病变相关因素分析 [J]. 临床荟萃, 2018, 33(2): 115-117, 121.
- [13] 李全民,吴海娅. 糖尿病周围神经病变诊断标准与检查方法评价 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018(11): 705-708.
- [14] 梁上燕,黎锋,刘珊英,等. 不同糖耐量人群的血脂多糖水平及其与胰岛素抵抗、 β 细胞分泌功能的关系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(4): 276-281.
- [15] 胡星云,刘珊英,刘晓丹,等. 西格列汀对脂多糖诱导胰岛 β 细胞数量与功能改变的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 447-451.