

# 糖尿病周围神经病变相关血清标记物研究进展

贺娟<sup>1</sup>, 周珺<sup>2</sup>, 罗晓红<sup>1</sup>

1. 兰州军区兰州总医院内分泌科, 甘肃 兰州 730050;

2. 兰州军区兰州总医院药剂科, 甘肃 兰州 730050

**摘要:** 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病患者最普遍的慢性并发症,临床以双侧肢体对称性发病多见,主要累及运动、感觉及自主神经。近年来众多研究表明,多种生物标记物与 DPN 的发生发展密切相关,对 DPN 患者早期预测具有一定的临床价值。现就目前研究较多的神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、抗神经节苷脂抗体(anti-GS-ab)、血清内脏脂肪素(Visfatin)、25 羟基维生素 D3 [25(OH)D3]、心磷脂酰基转移酶 1(ALCAT1)与 DPN 的关系及研究进展阐述如下,为 DPN 的早期诊断与防治提供一定的理论依据。

**关键词:** 糖尿病; 周围神经病变; 糖尿病慢性并发症; 生物标记物

**中图分类号:** R 587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)05-0682-03

## Advances in serum markers related to diabetic peripheral neuropathy

HE Juan\*, ZHOU Jun, LUO Xiao-hong

\*Department of Endocrinology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area Command of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China

Corresponding author: LUO Xiao-hong, E-mail: 497022942@qq.com

**Abstracts:** Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is the most common chronic complication in diabetic patients. The common clinical manifestation of DPN is bilateral limb symmetry which is mainly involving motor, sensory and autonomic nerves. Recently, many researches show that a variety of biological markers are closely related to the occurrence and development of DPN, which has certain clinical value in prediction of early DPN patients. This article describes the relationship between neuron specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP), anti-ganglioside lipid antibody (anti-GS-ab), serum visfatin, 25 hydroxy vitamin D3 [25(OH)D3], cardiolipin acyltransferase 1 (ALCAT1) and DPN, which could provide a theoretical basis for early diagnosis and prevention of DPN.

**Key words:** Diabetes; Peripheral neuropathy; Diabetic chronic complication; Biomarker

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最普遍的慢性并发症,临床以双侧肢体对称性发病多见,主要累及感觉、运动及自主神经。研究表明,糖尿病患者因长期代谢紊以及氧化应激损伤,致血管性缺氧、缺血、神经原生长因子不足,从而引起肢体远端对称性的感觉、运动及自主神经功能障碍等,据统计,30%~50%的糖尿病患者伴有不同程度的周围神经损害,严重者甚至致残而丧失劳动能力<sup>[1]</sup>。

DPN 的特点是隐匿性起病,发病机制复杂,当患者出现下肢瘙痒、麻木、疼痛、发凉、烧灼感等神经性症状时,预示病情已发展到 DPN 的终末期。因此,早期诊断、早期治疗对 DPN 的预后尤为重要,寻找能反映 DPN 早期的特异性生化诊断指标具有重要的临床意义。近年来越来越多的证据表明,多种生物标记物与 DPN 发生、发展关系密切,如神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、抗神经节苷脂抗体(anti-GS-ab)、血清内脏脂

肪素(Visfatin)、25 羟基维生素 D3 [25(OH)D3]、心磷脂酰基转移酶 1(ALCAT1)等,现就目前研究较多的 NSE、MBP、anti-GS-ab、25(OH)D3、ALCAT1 与 DPN 的关系及研究进展阐述如下。

### 1 NSE 与 DPN

NSE 是糖酵解过程中的一种水溶性酸性蛋白酶,广泛分布于人体各种成熟神经元中,半胱氨酸蛋白酶的组织蛋白酶 X 切割该分子的 C-末端来调节其神经营养的活性,主要功能是调控神经胶质和神经细胞的生长发育<sup>[2]</sup>,其主要存在于神经组织与神经内分泌系统,正常状况下含量极微,当这些神经组织、器官发生病变时,血清中 NSE 升高,且具有高度的神经特异性<sup>[3]</sup>。DPN 以神经退化为主要特点,并伴有神经元及神经髓鞘再生。在 DPN 发展过程中, NSE 在血清中的合成增加,从而促进再生的神经纤维的成熟、增生以及髓鞘的改建。Sandhu 等<sup>[4]</sup>推测, DPN 患者神经元中,循环中特异性的核酸可能会增高,故通过血液测试可早期反应糖尿病神经疾病。

NSE 作用于神经系统主要表现在两个方面。一方面当严重缺少能量使神经细胞受损, NSE 合成的速度代偿性增加, 并通过远距分泌或自分泌的方式分泌至细胞外, 催化 2-磷酸甘油酸转化成磷酸烯醇丙酮酸, 通过丙酮酸激酶的催化作用形成丙酮酸 (pyruvate) 和三磷酸腺苷 (ATP), 使 ATP 在组织缺氧的情况下迅速供能; 另一方面, 当血-神经屏障被破坏, 细胞内的肌动蛋白不与 NSE 结合, NSE 通过血-神经屏障外漏从而释放于血液, 再通过配体与受体特异性相结合, 使受损神经细胞得到保护并且促使胶质细胞再生<sup>[5]</sup>。这为检测 NSE 的变化提供了重要依据。在糖尿病患者中, 随着 DPN 病程的进展, 糖脂代谢紊乱, 神经元细胞水肿, 导致神经脱髓鞘病变, 从而轴突再生, 以弥补糖尿病所致的神经损害, 但不成功的再生, 或许是 DPN 发展的一个重要组成部分<sup>[2]</sup>。血清 NSE 增加有利于重建受损的神经元和髓鞘, 神经受损时, 神经元细胞分泌的 NSE 高于正常值的几倍, 其通过神经纤维末梢获取, 再由逆行轴浆运输至神经细胞体, 发挥神经营养的作用。魏剑芬等<sup>[6]</sup>对 150 例 2 型糖尿病患者进行研究, 发现血清 NSE 大于正常值时, 糖尿病患者出现 DPN 的风险增加 3.35 倍, 且随着神经病变程度加重而明显升高。随着 DPN 病变程度加重, 神经细胞膜损害越严重, 糖尿病患者血清中 NSE 的水平就越高。

## 2 MBP 与 DPN

MBP 存在于少突神经胶质细胞, 是与髓鞘组织相结合的一种碱性蛋白, 在髓鞘的形成中发挥重要作用, 并维持髓鞘结构和功能的稳定, 占髓鞘蛋白总量的 1/3。外周神经系统 (PNS) 中的 MBP 由雪旺氏细胞 (SC) 合成和分泌, 当神经系统被各种原因破坏累及髓鞘时, MBP 便可被释放入血, 造成 MBP 在血清中浓度增高, 且其含量增高与髓鞘破坏程度相一致<sup>[7]</sup>。丛艳等<sup>[8]</sup>对 60 例糖尿病患者的研究发现, DPN 组血清检出 MBP 的阳性率明显高于健康对照组和糖尿病无神经病变组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。因此, 血清 MBP 浓度在一定程度上提示神经系统是否有实质性损害, 特别是有无髓鞘脱失的一个较为特异性的生化指标, 可能是神经系统损伤的急性期指标, 其含量的高低反映了神经损害的严重程度和范围。廖斌等<sup>[9]</sup>也证实, 若以神经肌电图作为 DPN 的诊断标准, MBP 检测的阳性率与 2 型糖尿病周围神经病变者肌电图对比无统计学差异, 提示 MBP 可为 DPN 的一个较好诊断指标, 同时可以预测 DPN 的发展转归, 指导临床 DPN 治疗, 并且具有取材方便、经济实用的优点, 如与其他方法一起观察, 对提高临床诊治水平有一定的价值。

## 3 anti-GS-ab 与 DPN

神经节苷脂 (Ganglioside, GS) 是一组酸性糖脂, 广泛存在于人类周围神经系统运动终板、前后跟及后跟神经节、朗飞氏结节, 在周围神经髓鞘中含量丰富, 它参与神经细胞膜的构成并维持其稳定性, 对细胞的新陈代谢和营养有重要意义。正常情况时, 在神经组织被遮盖下 GS 不受免疫系统攻击, 当各种因素造成其抗原成分被暴露, 即可产生 anti-GS-ab, 其中的

GM1 抗体与神经末梢及朗氏节相结合可引起脱髓鞘改变并影响髓鞘再生。糖尿病患者长期高血糖, 神经髓鞘蛋白糖基化, 自身抗原被暴露, 巨噬细胞特异性识别、吞噬糖基化的髓鞘蛋白, 引起神经脱髓鞘改变, 这可能是抗髓鞘抗体形成的一个重要原因。有研究表明, anti-GSIgM-ab 在 DPN 患者血清中检出的阳性率显著高于无周围神经病变的糖尿病患者<sup>[10]</sup>, 其与 DPN 的发生有一定的关系, 标志着周围神经组织结构的损害, 并且 DPN 患者血清中 anti-GS-ab 浓度与周围神经病变的分级呈显著正相关。检测血清 anti-GS-ab 可作为 DPN 的早期诊断的一项指标, 对 DPN 患者的病情及疗效判断有一定的参考价值。

## 4 Visfatin 与 DPN

Visfatin 对血管功能的影响体现在多个方面, 其可以通过抑制一氧化氮 (NO) 合成酶, 从而使 NO 的合成减少, 引起血管内皮发生紊乱, 使营养神经组织的血管产生病变, 致神经缺血、缺氧, 血管受损, 导致神经轴突坏死、变性, 最终加重或导致 DPN 的发生、发展<sup>[11]</sup>。胰岛  $\beta$  细胞功能也与 Visfatin 介导的还原性辅酶 (NAD) 生物合成密切相关, 随着胰岛  $\beta$  细胞的功能进行性减弱, Visfatin 在循环中含量升高, 在长期糖脂代谢紊乱引起的毒性作用下, 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞的能量代谢发生变化, ATP 合成和需求相应增加, 而胰岛  $\beta$  细胞通过上调 Visfatin 的表达来加快 NAD 的合成, 以保护胰岛  $\beta$  细胞的功能, 促进其修复<sup>[12]</sup>。Kang 等<sup>[13]</sup>研究表明, Visfatin 对神经系统有重要的保护作用, Visfatin 通过激活细胞外调 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 1/2 通路, 诱导轴突生长, 当糖尿病患者发生周围神经病变时, 机体会分泌更多的 Visfatin 促使轴突生长, 修复被损害的神经, 即 Visfatin 异常或许是 DPN 发生、发展的危险因素。

## 5 25(OH)D3 与 DPN

维生素 D 是一种类固醇激素, 除参与调节钙磷代谢外, 还可促进胰岛素分泌, 缓解胰岛素抵抗, 使糖尿病患者的血糖水平得到改善<sup>[14]</sup>, 维生素 D 在体内发挥作用的主要活性形式是血清 25(OH)D3, 用于衡量人体维生素 D 水平<sup>[15]</sup>, 25(OH)D3 可使肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统被抑制, 减少细胞炎症反应, 促使一氧化氮在血管内皮合成, 增强星型胶质细胞生长因子 mRNA 和蛋白表达, 介导营养、保护神经作用, 同时清除活性氧物质。当血清中的 25(OH)D3 减少时, 其对神经的营养保护作用相应弱化, 同时氧自由基的清除减少, 容易引起或加重神经病变<sup>[16]</sup>。81% 糖尿病患者有维生素 D 缺乏的情况, 维生素 D 参与糖尿病周围神经病变的发生、发展, 血清维生素 D 浓度与 DPN 病变的程度关系密切, 缺乏可作为 DPN 发生的一个独立危险因素<sup>[17]</sup>。也有学者认为, 雪旺细胞具有促进髓磷脂形成, 营养、支持、促进神经元和轴突的修复, 分泌神经营养因子的功能, 而 25(OH)D3 可通过直接上调雪旺细胞神经生长因子基因表达作用于神经系统<sup>[18]</sup>。Wu-Wong 等<sup>[19]</sup>研究表明, 25(OH)D3 缺乏可通过一氧化氮途径、氧化应激损害或直接损害微血管的内皮细胞, 使微血管血流减少, 从而导致神经纤维缺血、损伤, 因此 25(OH)D3 可作为 DPN 的

一个预测因子,甚至在明确诊断糖尿病后就进行监测,有益于及早防治或延缓 DPN 的发生和发展<sup>[20]</sup>。

## 6 ALCAT1 与 DPN

心磷脂 (CL) 存在于线粒体内膜,参与线粒体融合与分裂、线粒体呼吸链电子传递、线粒体自噬及细胞凋亡等,维持线粒体的正常结构和功能的稳定。但 CL 合成以后需要经历重构,即心磷脂酰基侧链的重排才能发挥上述作用。ALCAT1 是心磷脂病态重构过程中的关键酶<sup>[21]</sup>,长期血糖代谢异常、氧化应激损伤、心磷脂病态重构会引起功能性心磷脂侧链结构改变及心磷脂缺失,从而进一步加剧线粒体功能障碍和氧化应激。有研究证实,神经元中线粒体的病变程度与 ALCAT1 表达程度相一致,提示 ALCAT1 可能与 DPN 的发生、发展相关,ALCAT1 的表达可能受氧化应激影响。DPN 患者中病变的神经元线粒体存在供能障碍,在 DPN 大鼠模型也发现其神经元中线粒体存在变性<sup>[22-24]</sup>。目前,由 ALCAT1 介导的线粒体结构和功能障碍的详细机制尚不清楚,此外,心磷脂存在于线粒体内膜,含有丰富的不饱和脂肪酸,容易受活性氧簇攻击,或许是氧化应激促使 ALCAT1 表达的一个关键切入点,因此,进一步研究 ALCAT1 对 DPN 患者的预后及转归具有重要意义。

综上所述,相关生物标记物的水平与 DPN 的发生、发展及预后密切相关,目前国内尚缺乏大规模临床实验和基础研究证实,因此,重视相关生物标记物的研究,有助于判断糖尿病患者周围神经组织受损害的程度和病情预后,为早期诊断、早期干预 DPN 提供临床指导。

## 参考文献

- [1] Lee CM, Chang CC, Pan MY, et al. Insufficient early detection of peripheral neurovasculopathy and associated factors in rural diabetes residents of Taiwan: a cross-sectional study [J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14: 89.
- [2] Hafner A, Glavan G, Obermajer N, et al. Neuroprotective role of  $\gamma$ -enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X [J]. Aging Cell, 2013, 12(4): 604 - 614.
- [3] Kowno M, Watanabe-Susaki K, Ishimine H, et al. Prohibitin 2 regulates the proliferation and lineage-specific differentiation of mouse embryonic stem cells in mitochondria [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e81552.
- [4] Sandhu HS, Butt AN, Powrie J, et al. Measurement of circulating neuron-specific enolase mRNA in diabetes mellitus [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1137: 258 - 263.
- [5] Odagiri E. Neuron specific enolase [J]. Nippon Rinsho, 2005, 63 Suppl 8: 717 - 719.
- [6] 魏剑芬, 王颖, 吴乃君, 等. 糖尿病周围神经病变患者血清神经元特异性烯醇化酶与神经传导速度的关系 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(6): 528 - 531.
- [7] Zierath D, Kunze A, Fecteau L, et al. Promiscuity of autoimmune responses to MBP after stroke [J]. J Neuroimmunol, 2015, 285: 101

- 105.

- [8] 丛艳, 李金莹, 秦晓凤, 等. 血清 S100 $\beta$ 、MBP 含量变化与糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. 世界临床药物, 2013, 34(7): 409 - 411.
- [9] 廖斌, 秦爱平, 王芳. 血清髓鞘碱性蛋白在糖尿病周围神经病变中的临床意义 [J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(2): 110.
- [10] 李妮, 周微雅, 颜晓东, 等. 糖尿病神经病变血清抗神经节苷脂抗体的临床观察 [J]. 临床内科杂志, 2001, 18(6): 455 - 457.
- [11] Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, et al. The prevalence of peripheral neuropathy in a population-based study of patients with type 2 diabetes in Sweden [J]. J Diabetes Complicat, 2011, 25(2): 97 - 106.
- [12] 廖鑫, 冷启书, 阳琰, 等. 血清内脏脂肪素与糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(6): 524 - 527.
- [13] Kang YS, Bae MK, Kim JY, et al. Visfatin induces neurite outgrowth in PC12 cells via ERK1/2 signaling pathway [J]. Neurosci Lett, 2011, 504(2): 121 - 126.
- [14] Pilz S, Kienreich K, Rutters F, et al. Role of Vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Curr Diab Rep, 2013, 13(2): 261 - 270.
- [15] DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80 Suppl 6: 1689 - 1696.
- [16] Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, et al. Vitamin D and atherosclerosis [J]. Curr Opin Cardiol, 2014, 29(6): 571 - 577.
- [17] Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, et al. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2012, 29(1): 43 - 49.
- [18] Dey I, Midha N, Singh G, et al. Diabetic Schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons [J]. Glia, 2013, 61(12): 1990 - 1999.
- [19] Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells [J]. Atherosclerosis, 2006, 186(1): 20 - 28.
- [20] 陈福莲, 江晓龙, 赵佳, 等. 血清 25 羟维生素 D3 在糖尿病周围神经病变中的作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(6): 496 - 499.
- [21] Cao J, Liu Y, Lockwood J, et al. A novel cardioplin-remodeling pathway revealed by a gene encoding an endoplasmic reticulum-associated acyl-CoA: lysocardioplin acyltransferase (ALCAT1) in mouse [J]. J Biol Chem, 2004, 279(30): 31727 - 31734.
- [22] 李亚坤, 杨俊朋, 马香香, 等. 心磷脂酰基转移酶 1 与糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(3): 267 - 270.
- [23] Chowdhury SK, Dobrowsky RT, Fernyhough P. Nutrient excess and altered mitochondrial proteome and function contribute to neurodegeneration in diabetes [J]. Mitochondrion, 2011, 11(6): 845 - 854.
- [24] Vincent AM, Edwards JL, McLean LL, et al. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy [J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(4): 477 - 489.

收稿日期: 2017 - 11 - 11 修回日期: 2017 - 12 - 15 编辑: 王国品