

· 综 述 ·

糖尿病周围神经病变生物学标志物的临床研究进展

李 璐, 王从容*

(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海 200233)

【摘 要】糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 可导致足部溃疡、坏疽, 甚至截肢, 对患者的生活质量造成极大影响。DPN的发病机制复杂。近年来, 针对DPN发病各个环节的生物学标志物的研究取得了一定进展。本文以DPN的病理生理改变及发病机制为出发点, 主要从神经组织损伤、内皮功能紊乱、氧化应激和炎症4个方面综述DPN的潜在生物学标志物。

【关键词】糖尿病周围神经病变; 生物学标志物; 发病机制

【中图分类号】 R587.1; R446

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.074

Advances in biomarkers for diabetic peripheral neuropathy

LI Lu, WANG Cong-Rong*

(Department of Endocrinology and Metabolism, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Diabetic peripheral neuropathy (DPN), one of the most common chronic complications of diabetes, can lead to foot ulceration, gangrene, and even limb amputation, and impose great impact on patients' quality of life. Its pathogenetic mechanism is very complicated. In recent years, certain advances have been taken in identifying biomarkers at different stages in the pathogenesis of DPN. This review summarized the potential blood biomarkers of DPN from the aspects of nerve injury, endothelial dysfunction, oxidative stress as well as inflammation based on the pathology and pathogenesis of DPN.

【Key words】 diabetic peripheral neuropathy; biomarker; pathogenesis

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81170760) and the Science and Technology Innovation Fund of Jinshan District, Shanghai (2011-3-16).

Corresponding author: WANG Cong-Rong, E-mail: crwang@sjtu.edu.cn

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见和最复杂的并发症, 累及>50%的糖尿病患者^[1], 其主要病理改变为周围神经脱髓鞘和(或)轴索变性^[2]。DPN的发病机制复杂, 至今尚未完全阐明, 目前认为是多元醇代谢途径异常、晚期糖基化终产物、内皮功能紊乱、氧化应激和炎症等多因素共同作用的结果^[2]。不论是何种致病因素, 最终均引起神经元、神经纤维及施万细胞(Schwann cell)变性或坏死。DPN的早期诊断非常重要。尽管目前DPN相关检测方法颇多, 但临床上仍存在严重漏诊、误诊现象, 寻找简便、有效、无创的筛查方法迫在眉睫。近年来, 针对DPN

发病各个环节的生物学标志物研究取得一定进展。本文以DPN的病理生理改变及发病机制为出发点, 主要从神经组织损伤、内皮功能紊乱、氧化应激和炎症4个方面综述DPN潜在的血清生物学标志物。

1 神经组织损伤的生物学标志物

1.1 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)因特异性存在于神经细胞和神经内分泌细胞中而得名。大量研究表明, 血清NSE是对脑实质损害敏感的生化指标^[3]。与中枢神经系统相比, 外周神经系统更易受有害刺激影响。DPN时,

收稿日期: 2015-08-24; 修回日期: 2015-10-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81170760); 上海市金山区科学技术创新基金(2011-3-16)

通信作者: 王从容, E-mail: crwang@sjtu.edu.cn

高血糖等有害刺激长期作用,紧密连接的神经内皮血管内皮细胞紧密度降低,通透性增大,血-神经屏障受损,大量血浆蛋白外渗,神经组织水肿,内膜液压增高,血管阻力增大,引起脱髓鞘及神经元、胶质细胞缺血坏死,在此过程中受损神经组织NSE合成速率改变,NSE通过受损屏障进入血液。Li等^[4]对432例糖尿病患者血清NSE水平进行分析,发现合并DPN组血清NSE显著升高,且其水平随着DPN加重逐渐升高,用其筛查DPN的最佳临界点为10.10 μ g/L,敏感度为66.3%,特异度为72.5%,提示血清NSE有望成为临床早期诊断DPN的敏感指标。

1.2 星形胶质源性蛋白

星形胶质源性蛋白(S100)是一类与钙、锌结合的酸性蛋白质家族,主要有AA、BB和AB 3种亚型,S100B即BB亚型,主要分布于神经系统的神经胶质细胞内。Celikbilek等^[5]的研究纳入72例2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者及年龄、性别与之匹配的正常人50例,发现T2DM患者血清S100B蛋白较对照组明显下降,分析可能与S100B的神经保护作用有关,推测S100B作为外周神经胶质细胞标志物,可以用于DPN诊断,然而,进一步研究未发现S100B水平在DPN组与非DPN组间存在差异,考虑可能为样本量较少所致,未来需扩大样本量以及更精细的研究设计和分析,以进一步明确结论。

1.3 胱抑素C

研究发现,脑脊液及血清中胱抑素C(cystatin C, CysC)水平与某些中枢及周围神经系统疾病的发生相关^[6-8]。脑脊液CysC水平被认为是一些脱髓鞘性疾病(如多发性硬化、格林巴利综合征)神经损伤的生物学标志物^[7,8]。Hu等^[9]研究937例T2DM患者血清CysC水平与DPN的关联性,最初发现DPN组CysC显著升高,进一步根据CysC水平将受试者四分类、多元回归分析显示,与CysC最低组患者相比,其余3组患者的DPN患病风险随着CysC水平升高而逐级增加,同时发现其用于筛查DPN的最佳临界点男性为1.25mg/L,女性为1.05mg/L。提示血清CysC可能成为反映T2DM患者DPN严重程度及预测DPN发生发展的生物学标志物。

2 内皮功能紊乱的生物学标志物

2.1 血管性假血友病因子

血液中血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是目前公认的血管内皮细胞损伤及功

能障碍的标志物。Aso等^[10]将65例T2DM患者分为无神经病变组、神经病变不伴足部溃疡组及神经病变伴足部溃疡组,研究发现与无神经病变组比较,其余两组血浆vWF均明显升高,且神经病变伴足部溃疡组血浆vWF明显高于神经病变不伴足部溃疡组。研究还发现,神经病变伴足部溃疡组躯体神经和自主神经损伤最为严重。提示T2DM合并神经病变时存在内皮细胞损伤,且神经病变加重时内皮功能紊乱更为严重。

2.2 可溶性细胞间黏附分子-1、可溶性血管细胞黏附分子-1和E-选择素

可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)均属于黏附分子免疫球蛋白家族成员,主要表达于激活的内皮细胞。E-选择素(E-selectin)是黏附分子选择素超家族成员之一,主要由毛细血管和后微静脉的内皮细胞分泌。Doupis等^[11]对80例不伴DPN和77例合并DPN(无痛性DPN31例、痛性DPN46例)的糖尿病患者以及55例健康对照者进行血清学检测,发现DPN组患者sICAM、sVCAM及E-选择素水平均显著高于另外两组,痛性DPN患者sICAM-1较无痛性DPN患者进一步升高。推测在糖尿病患者中检测血清sICAM、sVCAM及E-选择素,有利于临床评估DPN可能性并进行早期预防和治疗。尤其是sICAM-1,可能成为判断DPN病情进展的标志物。

3 氧化应激标志物

3.1 丙二醛

血浆丙二醛(malondialdehyde, MDA)是反映氧化应激的重要指标^[12]。1项针对T2DM患者的横断面研究发现,DPN患者血浆MDA水平比不伴神经病变的T2DM患者及健康组均显著上升^[13]。此外,Rattan等^[14]研究发现糖尿病足部溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)患者血浆MDA浓度明显升高,其升高程度与DFU严重程度呈正相关,他们还发现血浆MDA水平升高,患者预后不佳。提示血浆MDA可能成为判断DPN病情进展及预后的生物学标志物。但目前有关MDA作为DPN临床生物学标志物尚有待大量临床观察验证。

3.2 超氧阴离子

超氧阴离子(superoxide anion)为活性氧簇

(reactive oxygen species, ROS)之一。Ziegler等^[15]通过横断面研究,发现血浆超氧阴离子在糖尿病患者发生DPN前已显著上升,DPN出现后会进一步升高。矫正影响神经功能相关混杂因素后,血浆超氧阴离子与神经病变独立相关。随后,他们对89例糖尿病患者随访6年发现,高水平血浆超氧阴离子与6年随访期间感觉及心脏自主神经功能下降和患者死亡率升高密切相关^[16]。推测血浆超氧阴离子可能作为早期预测DPN发生发展与预后监测的临床生物学标志物。

3.3 γ -谷氨酰基转移酶

γ -谷氨酰基转移酶 (γ -glutamyl transferase, GGT)作为肝功能异常和酗酒的标志物已被广泛接受。但近来研究表明,GGT在一些疾病的发生、病死率方面的预警优于肝脏疾病。流行病学研究提示,血清GGT在正常范围内就可能是早期和敏感的反映氧化应激的指标^[17]。有学者对100例T2DM患者及40例健康对照者进行横断面分析,发现DPN患者血清GGT水平显著高于糖尿病不伴神经病变及健康对照者,该研究还发现,综合分析血清GGT、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白以及糖尿病病程有助于早期发现DPN^[13]。

3.4 其他

过去通常认为尿酸是机体重要的抗氧化剂,目前研究认为其亦可通过多种途径导致机体处于氧化应激状态^[18]。在T2DM人群中展开的病例对照研究显示DPN患者血清尿酸水平显著升高^[19,20]。DFU发生与DPN病情进展密切相关。最近国内1项回顾性研究纳入829例T2DM患者,发现尿酸水平存在性别差异,他们只在女性中发现DFU患者血清尿酸明显升高,DFU发病风险与尿酸升高水平相关^[21],提示血清尿酸水平可能成为判断T2DM患者(尤其女性患者)DPN发生及预测足部溃疡的生物学标志物。

白蛋白具有抗氧化应激性质,其亦有望成为DPN新的生物学标志物。1项纳入130例T2DM患者的横断面研究发现,血清白蛋白与DPN发生独立相关,低水平白蛋白与踝反射消失、运动神经传导速度降低、最小F波潜伏期延长有关^[22]。此外,最近Li等^[23]发现在T2DM尤其是合并有微量白蛋白尿的人群中,血清白蛋白与周围神经传导功能独立相关,白蛋白较高者具有较好的周围神经传导功能。血清白蛋白筛查周围神经功能异常的最佳临界点为36.75g/L,敏感度为65.6%,特异度为78.0%。

4 炎症标志物

4.1 肿瘤坏死因子- α

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是介导炎症反应的多效能细胞因子。越来越多的研究显示, TNF- α 与DPN的发生、发展及预后密切相关^[24]。Doupis等^[11]发现,与非DPN及正常对照者相比, DPN患者血清TNF- α 显著升高。另有研究发现糖尿病患者高水平血清TNF- α 与感觉神经传导速度降低相关^[25]。最近Hussain等^[26]对37例DPN且T2DM病程<8年患者、27例DPN且T2DM病程>8年患者和22例T2DM不伴DPN患者的横断面研究发现,与非DPN患者相比, DPN患者血清TNF- α 明显升高,且T2DM病程越长, TNF- α 越高,还发现血清TNF- α 与DPN患者多根神经的传导速度呈负相关。提示血清TNF- α 可能成为判断DPN发生发展的重要生物学标志物。

4.2 C反应蛋白

C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)被普遍认为是一种非常敏感的炎症和组织损伤标志物。Doupis等^[11]研究发现, DPN患者血清CRP显著升高,且痛性DPN患者较无痛性DPN患者CRP水平进一步升高,提示CRP在DPN发病和病情进展过程中起重要作用。Herder等^[27]利用密歇根神经病变筛选法诊断DPN,发现DPN患者血清CRP显著升高,血清CRP与密歇根评分呈独立正相关,且高水平CRP与踝反射减弱和(或)消失、振动觉阈值升高、足部外观异常及痛觉受损均显著相关。推测血清CRP检测有利于临床早期评估DPN的可能性,且其可能成为判断DPN病情进展的标志物。

4.3 白介素-6

白介素-6 (interleukin-6, IL-6)是一种多基因多效应的细胞因子。Herder等^[27]对227例T2DM患者进行横断面研究,利用密歇根神经病变筛选法诊断DPN,发现DPN患者血清IL-6显著升高,且高水平IL-6与踝反射减弱/消失、振动觉阈值升高、足部外观异常及痛觉受损均显著相关。提示IL-6可能成为反映DPN严重程度的生物学标志物。

4.4 其他

研究表明,多种细胞因子如热休克蛋白27 (heat shock protein 27, HSP27)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、骨组织保护素、粒细胞集落刺激因子、瘦素等都可能是潜在

的DPN生物学标志物^[11,28-30]。例如,1项针对1型糖尿病的大型队列研究表明,DPN患者血清HSP27显著升高^[28]。HSP27升高时,DPN的发生风险增加,且这种相关性不受DPN传统危险因素、炎症标志物及尿白蛋白排泄率的影响。

5 展 望

DPN由于其高发病率及高致残率已成为威胁人类健康的重要疾病。早期、简单、准确的生物学标志物对DPN早期诊断和及时干预从而降低其致残率及病死率均有重大意义。迄今为止在DPN发病各个环节寻找有效的生物学标志物方面已取得了一定进展。然而,目前针对DPN生物学标志物的研究多为横断面、小样本研究,并且多局限于某一特定种族,而遗传背景在DPN发病机制中扮演着重要角色。因此更多大样本、前瞻性、多中心的临床验证性试验有待进一步实施。

【参考文献】

- [1] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, *et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [2] Pasnoor M, Dimachkie MM, Kluding P, *et al.* Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes[J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(2): 425-445.
- [3] Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases[J]. *Stroke*, 1994, 25(3): 558-565.
- [4] Li J, Zhang H, Xie M, *et al.* NSE, a potential biomarker, is closely connected to diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3405-3410.
- [5] Celikbilek A, Akyol L, Sabah S, *et al.* S100B as a glial cell marker in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 558: 53-57.
- [6] Straface E, Matarrese P, Gambardella L, *et al.* Oxidative imbalance and cathepsin D changes as peripheral blood biomarkers of Alzheimer disease: a pilot study[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(13): 2759-2766.
- [7] Nakashima I, Fujinoki M, Fujihara K, *et al.* Alteration of cystatin C in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2007, 62(2): 197-200.
- [8] Yang Y, Liu S, Qin Z, *et al.* Alteration of cystatin C levels in cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barre Syndrome by a proteomic approach[J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(4): 677-682.
- [9] Hu Y, Liu F, Shen J, *et al.* Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(5): 641-648.
- [10] Aso Y, Fujiwara Y, Tayama K, *et al.* Elevation of von Willebrand factor in plasma in diabetic patients with neuropathic foot ulceration[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(1): 19-26.
- [11] 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.
- [12] Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005, 15(4): 316-328.
- [13] El Boghdady NA, Badr GA. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy[J]. *Cell Biochem Funct*, 2012, 30(4): 328-334.
- [14] Rattan R, Nayak D. High levels of plasma malondialdehyde, protein carbonyl, and fibrinogen have prognostic potential to predict poor outcomes in patients with diabetic foot wounds: a preliminary communication[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2008, 7(4): 198-203.
- [15] Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(9): 2178-2183.
- [16] Ziegler D, Buchholz S, Sohr C, *et al.* Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(1): 65-72.
- [17] Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, *et al.* Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(8): 1358-1366.
- [18] Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(6): 608-619.
- [19] Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, *et al.* Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus[J]. *Angiology*, 2011, 62(4): 291-295.
- [20] Kiani J, Habibi Z, Tajziehchi A, *et al.* Association between serum uric acid level and diabetic peripheral neuropathy (a case control study)[J]. *Caspian J Intern Med*, 2014, 5(1): 17-21.
- [21] Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, *et al.* Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot

- ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes, 2014, 6(1): 42-47.
- [22] Iwasaki T, Togashi Y, Terauchi Y. Significant association of serum albumin with severity of retinopathy and neuropathy, in addition to that of nephropathy, in Japanese type 2 diabetic patients[J]. Endocr J, 2008, 55(2): 311-316.
- [23] Li L, Liu B, Lu J, *et al.* Serum albumin is associated with peripheral nerve function in patients with type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2015, 50(2): 397-404.
- [24] Skundric DS, Lisak RP. Role of neuropoietic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy: from glucose metabolism to neurodegeneration[J]. Exp Diabetes Res, 2003, 4(4): 303-312.
- [25] Matsuda M, Kawasaki F, Inoue H, *et al.* Possible contribution of adipocytokines on diabetic neuropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2004, 66(Suppl 1): S121-S123.
- [26] Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, *et al.* Serum levels of TNF-alpha in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2013, 7(4): 238-242.
- [27] Herder C, Lankisch M, Ziegler D, *et al.* Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany)[J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 680-682.
- [28] Gruden G, Bruno G, Chaturvedi N, *et al.* Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: a novel circulating marker for diabetic neuropathy[J]. Diabetes, 2008, 57(7): 1966-1970.
- [29] Ybarra J, Pou JM, Romeo JH, *et al.* Transforming growth factor beta 1 as a biomarker of diabetic peripheral neuropathy: cross-sectional study[J]. J Diabetes Complications, 2010, 24(5): 306-312.
- [30] Terekeci HM, Senol MG, Top C, *et al.* Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009, 117(3): 119-123.
- (编辑: 刘子琪)

· 消 息 ·

《中华临床医师杂志(电子版)》征稿、征订启事

《中华临床医师杂志(电子版)》是中国科技核心期刊,半月刊,全年出刊24期,定价672元,国内刊号CN 11-9147/R,邮发代号80-728,被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

2013年度重点栏目征稿及2013年优惠征订详情请见中华临床医师杂志官方网站www.clinicmed.net的期刊动态。

欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志!欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文!

投稿邮箱: 100035 北京市100035-50信箱 编辑部 收

投稿邮箱电子邮箱: Lcdoctor@163.com

电话: 010-62219211

传真: 010-62222508

网址: <http://www.clinicmed.net>