

血清 1,25(OH)₂D₃、MGO 与 2 型糖尿病痛性神经病变的相关性研究

张雪利

(赣州市人民医院老年病科,江西 赣州 341000)

摘要:近年来,糖尿病痛性神经病变(PDN)成为内分泌领域难以攻克的问题,中枢敏化及炎症反应是其发病的重要机制。甲基乙二醛(MGO)作为晚期糖基化终末产物(AGEs)的一种前体,能快速生成 AGEs,可以通过蛋白转录后修饰致中枢敏化,提示 MGO 可能参与了 PDN 的发生发展。维生素 D 具有抗炎和免疫调节功能,1,25(OH)₂D₃ 是其活性形式,已有研究表明 VitD₃ 可以抑制 2 型糖尿病患者炎症细胞因子的表达,对预防 2 型糖尿病的发生发展和糖尿病并发症的改善具有很好的作用,但具体机制不明确。MGO 与 1,25(OH)₂D₃ 是否可能介导了糖尿病痛性神经病变的机制,两者之间是否存在一定的相关性,国内外尚鲜有相关报道。因此,本研究就 MGO 及 1,25(OH)₂D₃ 与糖尿病痛性神经病变的相关性及两者之间关系进行综述。

关键词:糖尿病痛性神经病变;甲基乙二醛;1,25-二羟维生素 D₃

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.19.015

文章编号:1006-1959(2019)19-0047-04

Correlation Between Serum 1,25(OH)₂D₃,MGO and Painful Neuropathy in Type 2 Diabetes

ZHANG Xue-li

(Department of Geriatrics,Ganzhou People's Hospital,Ganzhou 341000,Jiangxi,China)

Abstract:In recent years, diabetic painful neuropathy (PDN) has become a difficult problem for scholars in the field of endocrinology. Central sensitization and inflammatory response are important mechanisms for its pathogenesis. Methylglyoxal (MGO), a precursor of advanced glycation end products (AGEs), can rapidly generate AGEs, which can be centrally sensitized by post-transcriptional modification of proteins, suggesting that MGO may be involved in the development of PDN. Vitamin D has anti-inflammatory and immunoregulatory functions, 1,25 (OH)₂D₃ is its active form. It has been shown that VitD₃ can inhibit the expression of inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes, suggesting a good effect on preventing the development of type 2 diabetes and improving the complications of diabetes. But the specific mechanism is not clear. Whether MGO and 1,25(OH)₂D₃ may mediate the mechanism of diabetic painful neuropathy, there is a certain correlation between them, and there are few reports at home and abroad. Therefore, this study reviewed the relationship between MGO and 1,25(OH)₂D₃ and diabetic painful neuropathy and the relationship between the two.

Key words:Diabetic painful neuropathy;Methylglyoxal;1,25-dihydroxyvitamin D₃

2 型糖尿病周围神经病变的发病率为 2.8%~78.8%^[1],其中痛性神经病变的发病率约为 25%,新的诊断及治疗方法层出不穷,但治疗效果大相径庭,是否有其他机制参与尚不清楚,因此研究其发病机制成为近期研究热点之一。神经性疼痛是伤害感受系统适应不良的表现,多个机制参与了神经性疼痛的发生和发展。疼痛的机制不具有疾病特异性,同样的机制可以表现在不同疾病中;疼痛机制也不具有症状特异性,不同的机制可能诱发相同的症状;多种疼痛的机制可以表现在同一个病人身上。因此,糖尿病痛性神经病变(painful diabetic neuropathy, PDN)的机制复杂,其中最常见的炎症信号通路为众多信号转导通路之一,国外的研究表明,在神经病理疼痛模型试验中,发现中枢神经节即脊髓背角和背根神经节(Dorsal Root Ganglia, DRG)中炎症信号因子的基因表达水平平均高于正常人,结果提示炎症因子参与神经病理性疼痛的发病^[2-4]。UKPDS 等一些大型研究结果均证实了糖尿病微血管并发症发生发展的基础原因在于高血糖,而醛糖还原酶抑制剂正是通过抑制高糖产物发挥药效,但在临床上治疗糖

尿病神经病变效果并不理想,可见,还有其他多种机制参与。甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)可以使糖尿病患者背根神经节中枢敏化,1,25-二羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃],简称 VitD₃ 具有抗炎作用,对糖尿病患者血糖及并发症有一定作用。因此,本文就 1,25(OH)₂D₃ 参与糖尿病神经病变的可能机制作综述。

1 1,25(OH)₂D₃ 与 2 型糖尿病

韩国的一项临床研究发现,低维生素 D 在 2 型糖尿病患者中普遍存在,且维生素水平越低 2 型糖尿病发病风险越高^[5]。另一项国外研究也发现,血清 25(OH)₂D₃ 浓度在 2 型糖尿病患者中低于正常人群^[6]。Wieder-Huszla S 等^[7]研究发现,维生素 D 缺乏的年轻人代谢综合征、2 型糖尿病的风险增加,且其缺乏水平与代谢综合征各组分呈负相关,这与前两者的研究结果一致。提示维生素 D 可能与 2 型糖尿病的发病相关。

国内学者针对 2 型糖尿病患者实施的病例对照研究,结果表明胰岛素分泌功能和 25(OH)D 相关,但 25 (OH)D 与胰岛素抵抗的关系两者的结果不一致^[8,9]。因此,维生素 D 是否与 2 型糖尿病患者的胰岛功能相关尚存在争议,需要多中心的大型临床研究进一步证实。

作者简介:张雪利(1987.2-),女,河北邯郸人,硕士,住院医师,主要从事内分泌与代谢方面的研究

2 1,25(OH)₂D₃ 与 2 型糖尿病痛性神经病变

大量研究结果发现,胰岛素抵抗和炎症同时参与了动脉粥样硬化及 2 型糖尿病的发病,而炎症反应与糖尿病多种微血管并发症相关,因此“抗炎治疗”可能是 2 型糖尿病并发症防治的一种新方向。Seham E 等^[10]研究表明,果蝇样受体(TLRs)信号表达的不同与胰岛素抵抗、脂肪细胞炎症反应存在相关性,而且给予 1,25 (OH)₂D₃ 干预能使 TLR2 和 TLR4 mRNA 和蛋白的表达下调。同时,在 2 型糖尿病患者的外周血检测到 TLR4 的表达较正常人明显增高^[11],炎症因子的水平也明显增高,与潘佳秋等^[12]的研究结果一致。陆海英等^[13]研究同样地发现,2 型糖尿病患者的外周血中 TLR4 mRNA 的表达及 TNF- α 的浓度明显增高,且两者呈线性关系。上述研究结果均提示在患有 2 型糖尿病时可能激活 TLR4 通路,引发了 2 型糖尿病的炎症级联反应。

Alam U 等^[14]研究显示,2 型糖尿病无周围神经病变的患者与合并周围神经病变者相比,维生素 D 水平有明显差异,进一步分析提示维生素 D 缺乏是糖尿病神经病变患者发病的一个独立危险因素。He R 等^[15]针对 861 例 2 型糖尿病神经病变患者进行的一项多中心队列研究,结果发现维生素在 2 型糖尿病周围神经病变患者中显著缺乏。Shillo P 等^[16]的一项病例对照研究表明,2 型糖尿病痛性神经病变患者的维生素 D₃ 水平较无神经病变及健康人群均明显降低,提示活性维生素 D₃ 可能也参与了糖尿病痛性神经病变的发生。研究表明^[17],给予维生素 D 补充治疗,可减轻 2 型糖尿病周围神经病变患者的疼痛,改善睡眠质量。以上研究均提示,维生素 D 在糖尿病神经病变的发生发展中发挥了一定作用,以下将进一步对其具体发病机制进行综述。

2.1 1,25 (OH)₂D₃ 对神经系统的保护作用 维生素 D 有一种特异性结合蛋白,即维生素 D 依赖型钙结合蛋白 D28k(calbindin D28k),其在中枢与周围神经系统中均有广泛分布,且对神经元的发育、调控神经元的凋亡及在神经变性疾病中发挥重要作用^[17],因此,维生素 D 的缺乏可能对神经系统病变的发病有一定作用。研究表明,给予补充维生素 D₃,中枢神经内转化生长因子的转录水平下调,而后者与减少神经细胞氧化应激、清除自由基,避免神经细胞损伤密切相关^[18,19]。众所周知,神经生长因子对神经系统发育起重要作用,一方面具有营养及保护神经细胞作用,另一方面可以修复受损的神经细胞,因此,1,25(OH)₂D₃ 可能阻止神经系统受损,起到重要保护作用。

2.2 维生素 D 对炎症因子的抑制作用 在糖尿病痛性神经病变的发病机制中,炎症信号通路发挥了一

定作用。既往研究发现,1,25(OH)₂D₃ 具有合成前列腺素、降低炎症反应的作用,因此,在临床上可能对抗炎有一定效果,进一步研究分析发现,维生素 D 缺乏越严重,神经系统的炎症反应越明显,糖尿病神经病变的发展越快。

2.3 维生素 D 与动脉粥样硬化 1,25 (OH)₂D₃ 一方面对抑制乙酰化及对氧化型低密度脂蛋白的摄取起重要作用,另一方面可直接促进动脉血管壁上一些相关蛋白的表达,减缓动脉粥样硬化发展进程,从而对神经细胞营养血管的减少起到抑制作用,避免糖尿病患者神经受损。

2.4 维生素 D 与相关蛋白酶 有研究发现^[20],糖尿病神经病变患者的基质金属蛋白酶水平的表达明显增高,而钙离子及锌离子对其降解及重塑起到重要调控作用。而另一项相关研究也发现,糖尿病神经病变可引起在基质蛋白酶水平升高的患者中维生素 D 缺乏^[21],可能刺激了一些特异性因子表达上调,导致神经病变的发生。

有研究表明,糖尿病神经病变患者的感觉异常和麻木症状可能与维生素 D 缺乏有相关性,可能与神经功能缺损和电生理以及副交感神经功能障碍方面也存在关联。此外,证据等级更高的一些荟萃分析表明,血清维生素 D 水平在糖尿病神经病变患者组中较无神经病变组显著降低^[22,23]。由此推断,维生素 D₃ 在糖尿病神经病变中可能发挥了一定作用。目前研究发现,2 型糖尿病患者中糖尿病周围神经病变发病率中维生素 D 缺乏比例占一半以上,校正混杂因素后,糖尿病神经病变的发生与维生素 D 缺乏之间仍具有相关性^[24,25]。一项临床病例观察性研究及动物实验^[26,27],均表明 2 型糖尿病神经病变与维生素 D 水平相关,给予补充维生素 D₃ 后,患者神经病变相关临床症状明显缓解,另有研究发现给予 51 例维生素 D 不足的 DPN 患者,口服维生素 D 后患者肢端疼痛症状得到明显的缓解^[28]。一项开放性前瞻性研究表明,每日给予维生素 D₃ 补充可使视觉模拟评分(VAS)较发病前下调 50%^[29]。近日一项病例对照研究也发现,给予维生素 D₃ 治疗,可以改善神经病残疾评分^[30]。可见,维生素 D₃ 缺乏在糖尿病痛性神经病变的重要作用,上述研究均为临床治疗提供了一个合适的参考值,但有效剂量及安全性尚需大量临床研究。Karachalias N 等^[31]认为,常规剂量的补充 VitD 并不能发挥抗炎作用,只有当其达到大于常规给药剂量的 100 倍甚至到 1000 倍时才具有上述抗炎作用。因此,应用 VitD 及其类似物的时机及有效的安全剂量有待于进一步研究。

目前关于活性维生素 D₃ 与糖尿病痛性神经病

变的机制研究,国内尚未发现相关报道,国外的大量有关此方面的研究缺乏对照组,存在一定缺陷^[32-35]。

3 MGO 与 1,25(OH)₂D₃ 的联系

MGO 及 1,25 (OH)₂D₃ 都可能通过炎症信号通路介导了糖尿病痛性神经病变的发生,两者之间可能存在一定的相关性,但尚需临床研究进一步证实^[36-38]。1,25 (OH)₂D₃ 一方面可直接促进胰岛素的合成和分泌^[39],另一方面可改善胰岛素的敏感性,发挥降糖作用,对糖尿病周围神经病变的发病起重要作用^[40],高血糖是糖尿病神经发病机制中的一个重要因素,晚期糖基化终末产物(advanced glycation products, AGEs)作为其重要通路之一,在神经功能受损机制中发挥重要作用,而 MGO 作为 AGEs 的前体物质,对神经系统损伤也发挥一定作用。

MGO 在体内主要经过乙二醛酶 I 系统代谢,故体内存在的 MGO 含量微乎其微。但在糖尿病患者中,高血糖促进糖基化反应和多元醇途径生成 MGO。活性维生素 D₃ 可降低胰岛素敏感性,抑制高糖代谢下生成过多的 MGO 及 AGEs,延缓糖尿病及其慢性并发症的进展。研究显示^[41],87 例糖尿病合并周围神经病变者较无周围神经病变者病程更长,HbA1c 水平更高,其平均维生素 D 水平亦低于不合并周围神经病变者(36.9 nmol/L vs 58.32 nmol/L),并指出维生素 D 缺乏是糖尿病周围神经病变的独立危险因素。

但目前临床上补充维生素 D 远没有补钙受重视,维生素 D 缺乏者也未得到积极治疗,故应加强对这方面的研究,特别是对糖尿病病程长、持续血糖控制不佳、有多种慢性并发症和高龄患者,积极给予维生素 D 的补充,对于纠正糖代谢紊乱,减少延缓糖尿病各种慢性并发症尤其是糖尿病神经病变的发生、发展具有重要意义。

参考文献:

- [1]Albers JW,Popbusui R.Diabetic neuropathy:mechanisms,emerging,Treatments,and subtypes[J].Curr Neurol Neurosci Rep, 2014,14(18):473.
- [2]Wang FP,Zhang PA,Yang XY.Updates on the Pathways of Toll-Like Receptors Mediated by HMGB1[J].J Mod Lab Med, 2017,5,32(3):162-164.
- [3]Ma YQ,Chen YR,Leng YF,et al.Tanshinone II A Down-regulates HMGB1 and TLR4 Expression in a Spinal Nerve Ligation Model of Neuropathic Pain [J].Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,2014(2014):639563.
- [4]Nishida T,Tsubota M,Kawaishi Y,et al.Involvement of high mobility group box 1 in the development and maintenance of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in rats[J].Toxicology,2016(365):48-58.
- [5]Nam H,Kim HY,Choi JS,et al.Association between Serum

25-hydroxyvitamin D Levels and Type 2 Diabetes in Korean Adults[J].Chonnam Medical Journal,2017,53(1):73-77.

[6]Usluogullari CA,Balkan F,Caner S,et al.The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus [J].BMC Endocrine Disorders,2015(15): 33.

[7]Wieder-Huszla S,Jurczak A,Szkup M,et al.Relationships between Vitamin D3 and Metabolic Syndrome [J].Int J Environ Res Public Health,2019,16(2):175.

[8]文芳梅,严建宇.老年 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D₃ 水平与胰岛素抵抗的相关性 [J].中国医药导报,2016,13(24): 77-80.

[9]张艳玲,张翔,张雯雯,等.济南地区成人血清 25(OH)D 水平与空腹血糖的相关性[J].山东大学学报(医学版),2014,52(3): 59-63.

[10]Seham E,Abdelsadek,Entesar O,et al.Serum 25 (OH)vitamin D level and itsrelation to diabetic peripheral neuropathyin Egyptian patients with type 2 diabetesmellitus[J].The Egyptian Journal of Neurology,Psychiatry and Neurosurgery,2018(54):36.

[11]Hosseini A,Abdollahi M.Diabetic neuropathy and oxidative stress:therapeutic perspectives [J].Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2013(2013):168039.

[12]潘佳秋,徐微微,张超.新诊断 2 型糖尿病患者血清高迁移率族蛋白 1 和 Toll 样受体 4 水平变化及其与胰岛素抵抗的关系研究[J].中国全科医学,2013,16(3):252-254.

[13]陆海英,曲鹏,丁彦春等.2 型糖尿病患者单核细胞 TLR4 表达及其与血浆 TNF-α 相关性研究[J].中国全科医学,2013, 16(3):252-254.

[14]Alam U,Arul-Devah V,Javed S,et al.Vitamin D and Diabetic Complications:True or FalseProphet [J].Diabetes Ther, 2016,7(1):11-26.

[15]He R,Hu Y,Zeng H,et al.Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J].Diabetes Metab Res Rev,2017,33(2):e2820.

[16]Shillo P,Selvarajah D,Greig M,et al.Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy [J].Diabetic Medicine,2018,36(Suppl2):13789.

[17]李玉艳.维生素 D 与 2 型糖尿病的相关性研究[J].医学信息,2016,29(32):277-278.

[18]赵新翠,陈婕.2 型糖尿病患者周围神经病变患者转化生长因子 13,与血清 25-OH 维生素 D 表达水平及相关性研究[J].检验医学与临床,2017,14(12):1802-1804.

[19]白秋芳,陈乐菊.糖尿病并发周围神经病变与血清 25-羟维生素 D₃ 表达水平的相关性研究[J].现代医药卫生,2017,33 (15):2257-2258.

[20]武红梅,黄莹,胡园园,等.血清 MMP-9,25 羟维生素 D₃ 表达与 2 型糖尿病周围神经病变相关性 [J].辽宁医学院学报, 2017,38(2):4-6.

[21]赵春楠,彭群新,李艳萌,等.基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 在 2 型糖尿病患者中的表达变化[J].广东医学,2014,35 (6):888-890.

- [22]Shehab D,AI-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.
- [23]Alamdari A,Mozafari R,Tafakhori A,et al.An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects[J].Neurol Sci,2015,36(7):1121-1126.
- [24]Maser RE,Lenhard MJ,Pohlig RT.Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes[J].Endocr Pract,2015,21(2):174-181.
- [25]Lv WS,Zhao WJ,Gong SL,et al.Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes:a systematic review and meta-analysis [J].J Endocrinol Invest,2015,38(5):513-518.
- [26]Celikbilek A,Gocmen AY,Tanik N,et al.Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey [J].Acta Neurol Belg,2015,115(1):47-52.
- [27]Herrmann M,Sullivan DR,Veillard AS,et al.Serum 25-hydroxyvitamin D:a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes [J].Diabetes Care,2015,38(3):521-528.
- [28]Qu GB,Wang LL,Tang X,et al.The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus:An update systematic review and meta-analysis [J].Journal of Clinical&Translational Endocrinology,2017,9(25):25-31.
- [29]Cameron NE,Cotter MA.Effects of protein kinase cp inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats:interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism [J].Diabetes Metab Res Rev,2002,18(4):315-323.
- [30]Singh R,Barden A,Mo T,et al.Advanced glycation end-products:a review[J].Diabetologia,2001,44(2):129-146.
- [31]Karachalias N,Babae-Jadidi R,Ahmed N,et al.Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney,retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats[J].Biochemical Society Transactions,2003,31(6):1423-1425.
- [32]Tongdao X,Qun D,Zhi W.Therapeutic effect of calcitriol on painful peripheral neuropathy in diabetic patients [J].Cli Res,2016,24(12):60-61.
- [33]Bener A,AI-Hamaq AO,Kurtulus EM,et al.The role of vitamin D, obesity and physical exercise in regulation of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients[J].Diabetes&metabolic syndrome,2016,10(4):198-204.
- [34] 秦宏超, 张真稳.2 型糖尿病周围神经病变患者外周血 CD4⁺调节性 T 细胞与 25-(OH)D₃ 的关系及其意义[J].中国现代医学杂志,2018,28(18):45-49.
- [35]Fan L,Zhang Y,Zhu J,et al.Association of vitamin D deficiency with diabetic peripheral neuropathy and diabetic nephropathy in Tianjin, China [J].Asia Pac J Clin Nutr,2018,27(3):599-606.
- [36]Qu GB,Wang LL,Tang X,et al.The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis[J].J Clin Transl Endocrinol,2017,9(9):25-31.
- [37]Bilir B,Tulubas F,Bilir BE,et al.The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy [J].Journal of Physical Therapy Science,2016,28(7):2159-2163.
- [38]Hehab D,AI-Jarallah K,Mojiminiyi OA,et al.Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes?[J].Diabetic Medicine,2014,29(1):43-49.
- [39]Lv WS,Zhao WJ,Gong SL,et al.Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes[J].J Endocrinol Invest,2015,38(5):513-518.
- [40]尹秀梅,游娜,缪珩,等.补充维生素 D 对肥胖或糖代谢异常患者胰岛素抵抗及血糖改善效果的 Meta 分析[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(8):663-667.
- [41]Yan ZT,Liu YS.Relationship between blood lipids,blood glucose,inflammatory factors and type 2 diabetes mellitus and its complications[J].Int J Lab Med,2018,39(18):2296-2299.

收稿日期:2019-4-8;修回日期:2019-6-23

编辑/钱洪飞