

氧化应激在周围神经病变发病机制中的作用

王永闯 肖兴军

【中图分类号】 R745 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)01-0073-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.01.023

周围神经是指嗅、视神经以外的脑神经和脊神经、自主神经及其神经节。周围神经病变(PNP)是指原发于周围神经系统结构或功能损害的疾病,其主要临床表现为运动障碍、感觉异常、自主神经症状,常伴有腱反射减弱或消失,其可以是多种疾病和治疗的并发症。氧化应激是指机体遭受各种有害刺激时体内高活性分子如活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)产生过多,致氧化程度超过机体对氧化物清除的能力,造成氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤的过程。氧化应激参与周围神经病变的发生、发展,其主要是启动或参与周围神经病变的发病机制,下面就氧化应激在常见周围神经病变的发病机制中的作用进行综述。

1 氧化应激

氧化应激是指生物体活性氧/氮自由基(ROS/RNS)的产生和抗氧化保护系统之间的失衡^[1]。少量的活性自由基如超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)、一氧化氮(NO)等是正常生理代谢所必需的,其参与细胞增殖、细胞凋亡和基因的表达。氧化应激的出现是由于活性氧/氮自由基(ROS/RNS)的产生增强或抗氧化保护能力的衰减,其特征为内源性系统对抗氧化攻击目标生物分子的能力降低^[2]。为了对抗这些自由基,机体会产生抗氧化剂来保护自己。生物抗氧化剂的概念是指任何化合物在较低浓度时的可氧化的底物,能够延缓或防止氧化的底物^[3]。抗氧化剂的功能是降低氧化应激、DNA 突变、恶性转化。内源性抗氧化防御系统包括内源性抗氧化物酶如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)以及非酶化合物如谷胱甘肽(GSH)、蛋白质(铁蛋白、转铁蛋白、铜蓝蛋白、甚至白蛋白)和低分子量的清除剂如尿酸、辅酶 Q 和硫辛酸^[4]。代谢紊乱、中毒、缺血再灌注及药物等因素均可引起氧化应激,而氧化应激可以直接或间接对周围神经产生损伤,从而导致周围神经病变。

2 氧化应激与周围神经病变

周围神经病变按病因可分为代谢性周围神经病变、中毒性周围神经病变、卡压性周围神经病变、药物诱导性周围神

经病变等。目前周围神经病变的发病机制主要有代谢改变、免疫介导、缺血、炎性改变、氧化应激等,而氧化应激在其中发挥重要作用。

2.1 氧化应激与糖尿病周围神经病变(DPN)

代谢性周围神经病变包括营养缺乏性多神经病变、糖尿病性周围神经病变、尿毒症性周围神经病变、肝病性周围神经病变等,而糖尿病性周围神经病变是最常见的代谢性周围神经病变。目前糖尿病患者的数量逐渐增加,据估计到 2030 年糖尿病患者的人数将达到 4.72 亿人,其中 2.36 亿人将会患有糖尿病周围神经病变,这会对社会造成巨大的负担^[5]。糖尿病周围神经病变最典型的表现是远端对称性感觉运动性多发神经病变(DPSN)^[6]。目前关于其发病机制的观点是高血糖、激活多元醇途径、蛋白激酶 C(PKC)途径、晚期糖基化终末产物形成(AGEs)、氨基己糖途径激活、炎症等途径均在其中发挥重要作用,而氧化应激参与上述全部途径^[7]。在高血糖环境下活性氧的水平较高,氧化应激可能增加。此外,高血糖还可导致线粒体的氧化应激,线粒体相关的氧化应激在糖尿病周围神经病变的发病机制处于中心地位^[8]。在多元醇途径葡萄糖通过醛糖还原酶转化成山梨醇,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)是醛糖还原酶的辅助因子,而内源性抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)的生成需要 NADPH,在高血糖时多元醇途径可增加氧化应激,通过消耗 NADPH 而导致 GSH 生成减少。PKC 途径激活时能够激活磷酸化转录因子的基因,从而改变基因表达的平衡而导致氧化应激^[9]。晚期糖基化终末产物形成(AGE),主要通过受体(RAGE)结合从而实现细胞毒性作用,AGE 和 RAGE 结合后可以导致内皮细胞的氧化应激,引起 GSH、维生素 E 的减少;可以激活转录的多效性因子 NF-KB,从而提高各种促炎介质的产生^[10]。此外,AGE 和 RAGE 结合能够活化 NADPH 氧化酶,增加了线粒体氧化应激水平和功能障碍^[11]。正常情况下只有少部分的糖酵解中间代谢物 6-磷酸果糖进入氨基己糖途径。高血糖时 ROS 生产增多,氧化代谢产物堆积,提供了大量谷氨酰胺果糖-6 磷酸氨基转移酶底物,从而激活氨基己糖途径。氧化应激能启动和扩大神经炎症导致 DPN 的发生,其主要是通过激活 NF-KB、AP-1、抑制 Nrf2、过氧亚硝基调节内皮功能障碍、改变 NO 的水平、巨细胞游走等途径^[12]。

2.2 氧化应激与酒精中毒性周围神经病变

酒精中毒性周围神经病变是长期摄入酒精导致的常见疾病之一,其临床特点是发展缓慢,通常超过数月,包括感觉障碍、运动障碍、植物神经障碍和步态异常。酒精性周围神经病变目前还没有可靠成功的治疗方法,主要是由于缺乏对其发病机制的了解。酒精中毒性周围神经病变发病机制尚不清楚,但有几种假说已经被提出,主要包括营养、维生素缺乏、乙醇及其代谢产物的毒性作用、分子机制等,而由乙醇引起的氧化应激导致自由基损伤神经被认为是其重要的发病机制^[13]。最新来自临床和临床前研究数据表明氧化应激能够增加促炎细胞因子释放,其介导神经组织损伤可能在酒精中毒性周围神经病的发病机制中发挥核心作用^[14]。实验证据表明,慢性乙醇消耗可以导致大鼠周围神经的氧化应激^[15]。长期饮酒会导致乙醇摄入增多,过量的乙醇可直接导致氧化应激的产生,其转化成乙醛也可导致自由基的生成和氧化物的产生^[15]。过量的乙醇也会导致内皮细胞的抗氧化物酶的减少,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽酶等,其还会导致线粒体的氧化应激增多^[13]。酒精中毒可导致氧化与抗氧化之间失衡,以至于氧化损伤生物分子如脂肪、蛋白质、DNA,继而导致神经细胞损伤,从而导致酒精中毒性周围神经病变^[15]。氧化应激可以导致细胞因子增多如TNF- α 、IL-1 β 、L-6、TGF- β 等,或通过NF-KB、Caspase3、PKC、MEK/ERK等途径导致周围神经的损伤^[13]。在酒精中毒性周围神经病变的动物模型,一些抗氧化剂可有效地减少痛苦的症状和促进神经功能的恢复^[16]。

2.3 氧化应激与腕管综合征(CTS)

腕管综合征是最常见的卡压性周围神经病变,其主要机制是由于腕管内的内容物增加、或是由于腕管容积减小,引起腕管内压力增高从而导致正中神经受卡压。CTS患者最具有特征的病理改变是滑膜结缔组织纤维化。缺血-再灌注引起的氧化应激是其主要原因^[17]。氧化与抗氧化之间的不平衡定义为氧化应激,其在腕管综合征的发病机制中起主要作用^[18]。缺血和机械因素之间的相互关系是正中神经受压的主要原因。重复运动及改变手腕的位置会导致间质的压力间歇性升高和中断慢性压迫的正中神经,间歇灌注的组织,一旦缺血缓解,之前的损伤会产生氧自由基^[18]。持续的氧化应激可引起人体的抗氧化系统超负荷,导致细胞损伤。实验数据显示,CTS的患者总氧化应激水平(TOS)、氧化应激损伤指数(OSD)较健康对照组高,而总抗氧化能力(TAS)降低^[18]。实验结果提示腕管综合征患者的内皮细胞和成纤维细胞的eNOS、NF-KB、TGF-RI数量较正常人多^[17]。NF-KB是由氧化应激激活的。TGF-RI与活性氧化物的产生是恶性循环的^[17]。TGF-RI能增加平滑肌细胞、上皮细胞等细胞活性氧的产生,通过抑制抗氧化物酶的表达,而活性氧也可激活潜伏TGF-RI和诱导其基因的表达^[19]。氧化应激在血管的粥样硬化发挥重要的作用,活性氧是直接负责损伤细胞结构^[20]。Shiri指出CTS可能是粥样硬化的表现,或它们

相同的条件是可能有共同的危险因素^[21]。这些共同的危险因素可能是影响氧化与抗氧化系统之间的平衡。

2.4 氧化应激与化疗药物诱导的周围神经病变(CIPN)

药物诱导的周围神经病变是指药物使用不当或长期使用某种药物而导致周围神经损伤。诱导周围神经病变最常见的药物是化疗药物。在肿瘤科CIPN仍然是一个主要存在的问题,由于癌症患者数量的增加、缺乏有效的治疗措施和疾病的复发^[22]。大约30%~40%的化疗患者会患有化疗药物诱导的周围神经病变。根据国家癌症研究所(NCI)的数据,CIPN是停止化疗的主要原因,因此其也是减少化疗疗效和具有较高复发的原因^[23]。自从CIPN被认识以来,其具体的发病机制仍未被解释,目前主要认为氧化应激和神经炎症在其中有重要的作用^[24]。众所周知,化疗药物可产生活性氧而诱导肿瘤细胞凋亡。然而化疗期间生成的活性氧(ROS)也干涉正常的细胞和组织,其可能与各种有毒事件(如心脏毒性、肾毒性、神经毒性)有关。周围神经系统(PNS)的结构和功能属性使它更容易积累化疗药物。化疗药物是通过线粒体损伤产生的氧化应激介导周围神经损伤。氧化应激对周围神经的损伤主要是通过能量障碍、抗氧化系统损伤、生物分子损伤、微管破坏、离子通道的激活、炎症、脱髓鞘、线粒体自噬障碍和神经元死亡等途径^[25]。

2.5 氧化应激与其他周围神经病变

除上述所提到的周围神经病变,其他周围神经病变包括炎症性、缺血性、脱髓鞘性周围神经病变等。炎症、缺血可引起氧化应激,而氧化应激同样可导致炎症、缺血,那么氧化应激可能也参与这些周围神经病变的发病机制。有文献报道氧化应激参与多发性硬化(中枢神经系统白质炎症脱髓鞘病变)的炎症脱髓鞘反应^[26]。众所周知格林巴利综合症主要是以炎症脱髓鞘为特点的周围神经病变,而氧化应激参与炎症脱髓鞘反应,由此可推测氧化应激可能是格林巴利综合症的发病机制之一。

3 结束语

本研究主要对氧化应激在几种常见周围神经病变发病机制的作用进行了综述,而其他的周围神经病变如炎症性、缺血性、脱髓鞘性周围神经病变与氧化应激之间的关系还需进一步研究。由于周围神经病变的患者数量越来越多,而目前周围神经病变的治疗主要集中在营养神经方面,但部分患者通过其治疗症状未完全缓解。通过上述的介绍我们知道氧化应激参与多种周围神经病变的发生、发展,针对氧化应激的抗氧化治疗可能会为周围神经病变的治疗提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] PERSSON T, POPESCU B, CEDAZO-MINGUEZ A. Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail[Z], 2014, 2014: 427318.
- [2] PISOSCHI A M, POP Aneta. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review[J]. European Journal

- of Medicinal Chemistry, 2015, 97(97): 55-74.
- [3] Godic A, Poljsak B, Adamic M, et al. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment[J]. Oxid Med Cell Longev. 2014,2014;860479.
- [4] POLJSKAK B, SUPUT D, MILISAV I. Achieving the balance between ROS and antioxidants; when to use the synthetic antioxidants[Z]. Oxid Med Cell Longev, 2013; 956792.
- [5] TESFAYE S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy[Z]. Diabetes-Metabolism research and reviews, 2012; 8-14.
- [6] TESFAYE S, BOULTON A J, DYCK P J, et al. Diabetic neuropathies; update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [7] Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress; therapeutic perspectives[J]. Oxid Med Cell Longev. 2013,2013;168039.
- [8] ROLO AP, Palmeira, Diabetes and Mitochondrial Function; Role of Hyperglycemia and Oxidative Stress[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2006, 212(2): 167-178.
- [9] Negi G, Kumar A, Joshi RP, et al. Oxidative stress and diabetic neuropathy; current status of antioxidants[J]. Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology, 2011, 2(6): 71-78.
- [10] Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S. Involvement of the toxic AGEs (TAGE)-RAGE system in the pathogenesis of diabetic vascular complications; a novel therapeutic strategy[J]. Curr Drug Targets. 2010, 11(11): 1468-1482.
- [11] Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, et al. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress[J]. Endocrinology. 2007, 148(2): 548-558.
- [12] TRIPATHI D N. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy; futuristic strategies based on these targets [Z]. Int-J-Endocrinol, 2014; 674987.
- [13] Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy; possible mechanisms and future treatment possibilities[J]. Br J Clin Pharmacol. 2012, 73(3): 348-362.
- [14] Tiwari V, Kuhad A, Chopra K. Neuroprotective effect of vitamin E isoforms against chronic alcohol-induced peripheral neurotoxicity; possible involvement of oxidative-nitroductive stress [J]. Phytother Res. 2012, 26(11): 1738-1745.
- [15] Maiya RP, Messing RO. Peripheral systems; neuropathy[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 125: 513-525.
- [16] KANDHARE AD, RAYGUDE KS, GHOSH P, et al. Therapeutic role of curcumin in prevention of biochemical and behavioral aberration induced by alcoholic neuropathy in laboratory animals[J]. Neuroscience Letters, 2012, 511(1): 18-22.
- [17] KIM JK, KOH YD, KIM JS, et al. Oxidative stress in subsynovial connective tissue of idiopathic carpal tunnel syndrome [J]. Orthop Res, 2010, 28(11): 1463-1468.
- [18] Demirkol A, Uludag M, Soran N, et al. Total oxidative stress and antioxidant status in patients with carpal tunnel syndrome [J]. Redox Rep. 2012, 17(6): 234-238.
- [19] LIU R-m, PRAVIA K. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2010, 48(1): 1-15.
- [20] LEE R, MARGARITIS M, CHANNON KM, et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease; methodological aspects and considerations [J]. Current Medicinal Chemistry, 2012, 19(16): 2504-2520.
- [21] SHIRI R, HELIÖVAARA M, MOILANEN L, et al. Associations of cardiovascular risk factors, carotid intima-media thickness and manifest atherosclerotic vascular disease with carpal tunnel syndrome [Z]. BMC Musculoskelet Disord, 2011, 12: 80.
- [22] FERRIER J, PEREIRA V, BUSSEROLLES J, et al. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Current Pain and Headache Reports, 2013, 17(10): 364.
- [23] Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, et al. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy[J]. Cytokine. 2012, 59(1): 3-9.
- [24] ARETI A, YERRA VG, NAIDU V, et al. Oxidative stress and nerve damage; role in chemotherapy induced peripheral neuropathy[J]. Redox Biology, 2014, 2(2): 289-295.
- [25] TA LE, SCHMELZER JD, BIEBER AJ, et al. A novel and selective poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ameliorates chemotherapy-induced painful neuropathy [J]. PLOS One, 2013, 8(1): e54161.
- [26] WANG P, XIE K, WANG C, et al. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis [J]. European Neurology, 2014, 72(3/4): 249-254.

(2015-06-18 收稿)

• 投稿要求 •

《卒中与神经疾病》对图表的要求

本刊对文稿中的图和表要求设计科学、简洁。

组织学图片须注明染色方法和放大倍数,并加箭头指示阳性现象;临床影像学图片需加箭头指示病变部位;大体标本照片在图内最好有尺度标记;若刊用人像,应征得本人书面同意,或遮盖其眼睛以避免被辨认出系何人。黑白图片须具有良好的清晰度及对比度,层次分明;彩色图片要求色彩鲜明,图像清晰,长宽比例以 5:7 为宜。

表格均采用三线表,表内数据同一指标有效位数一致,均数及标准差的小数点后保留位数一致。

图表应分别按其出现先后次序连续编码,仅 1 幅图或 1 张表时,应编为“图 1”或“表 1”,并冠以图(表)题。说明性的资料应置于图(表)下方注释中,并在注释中标明图表中使用的非公知公用的缩写、图中的箭头所示内容及表中的统计学处理结果。