

糖尿病前期周围神经病的研究进展

程映秋 张云茜

【中图分类号】 R745 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)05-0487-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.05.020

糖尿病前期 (Prediabetic state, DPS) 又称糖调节受损 (Impaired glucose regulation, IGR), 是正常血糖与糖尿病之间的中间高血糖状态。它包括糖耐量异常 (Impaired glucose tolerance, IGT) 和空腹血糖受损 (Impaired fasting glucose, IFG)。根据最新的中国学者在 BMJ 发表的数据显示, 中国成年人糖尿病患病率已达到 12.8%, 而糖尿病前期患病率更是高达 35.2%^[1]。有研究表明, 周围神经损害在糖尿病前期已经存在^[2-3], 并随葡萄糖耐受不良的进展而增加^[3], 其发病隐匿, 早期症状不典型, 易被患者忽略而漏诊, 在这个阶段病情是可逆的, 是预防糖尿病周围神经病变等并发症的关键时期。因此, 早期诊断糖尿病前期周围神经病 (Neuropathy associated with prediabetes, NAP) 对改变患者的预后具有较大意义^[4]。本研究就糖尿病前期周围神经病的病因、发病机制、神经病变特点、诊断方法、治疗等方面的研究进展综述如下。

1 病因

1.1 慢性高血糖

高血糖可增加氧化应激, 进一步激活蛋白激酶 C 和多元醇途径, 在葡萄糖代谢障碍的初始阶段高血糖主要发生在餐后, 在实验中急性短期高血糖已被证实会导致多种不良反应, 尤其是背根神经节神经元和雪旺细胞的凋亡、神经纤维线粒体损伤和早期神经元死亡^[5]。有研究显示, 高血糖所致运动及感觉神经振幅降低比传导速度降低更明显, 表明轴突变性也可能是高血糖相关神经病变的主要原因^[6]。近期一些研究表明, 除了高血糖, 还有其他因素可能在神经病变的进展中发挥作用^[7]。

1.2 肥胖和血脂异常

高甘油三酯血症和肥胖被认为在周围神经损伤中起核心作用^[8]。由于肥胖, 体内脂肪细胞、细胞因子水平升高, 引起慢性炎症反应, 这种低级别炎症作用可能促进细胞的胰岛素抵抗^[9]。较多的数据表明, 血脂异常对神经病变有显著影响^[10]。多种饮食诱导肥胖的动物模型显示, 肥胖、高密度脂蛋白胆固醇和胰岛素抵抗相关, 这些代谢变化通过线粒体损伤、氧化和内质网应激, 导致外周神经细胞功能下降, 可能是

早期轴突功能障碍的驱动因素^[11], 一项通过饮食诱导的肥胖雌性大鼠和小鼠的实验发现神经传导速度、角膜神经纤维密度均降低^[12]。

2 发病机制

2.1 微血管病变

有研究发现, 糖尿病前期与视网膜和皮肤微血管功能受损独立相关, 验证了微血管功能障碍在糖尿病前期已经存在^[13], 且认为高血糖与微血管功能障碍之间的关系是双向的, 构成恶性循环^[14]。高血糖和血脂异常都会导致微血管功能障碍, 抑制了一氧化氮介导的小动脉血管舒张功能, 可能直接导致周围神经组织缺血, 并最终导致糖尿病前期患者的神经病变。

2.2 微结构改变

2.2.1 内质网应激

内质网主要参与细胞内折叠及运输蛋白质, 当其能力丧失可导致内质网应激, 使未折叠蛋白反应被激活, 使蛋白质异常折叠, 导致转录调控及基因表达异常、离子通道失效、代谢异常、信号通路受损、氧化应激和炎症。一项利用糖尿病前期动物模型的研究证实, 内质网应激可引起神经小纤维功能障碍, 并参与了神经传导速度减慢的发生^[15]。

2.2.2 神经丝蛋白增加

神经丝蛋白是神经元的主要结构成分, 其主要功能是维持轴突口径, 对轴突结构、功能的完整性以及快速传导神经冲动发挥重要作用, 包含轻链和重链。经研究证实, 糖尿病前期患者的神经丝蛋白轻链 mRNA 水平升高^[16]。最近的一项研究表明, 糖耐量异常小纤维损害患者血清神经丝蛋白重链水平明显升高^[17], 认为血液神经丝蛋白轻链 mRNA 及重链可能是早期预测糖尿病前期神经病变的替代标志物^[16-17]。

2.3 炎症反应

许多研究表明, 促炎细胞因子在糖尿病周围神经病变过程中发挥重要作用^[18], 如肿瘤坏死因子- α 参与慢性炎症的调控、促进 T 细胞的增殖、刺激细胞因子产生; 有研究显示血清肿瘤坏死因子- α 水平在 IGR 患者中显著增高, 证实其实参与 IGR 周围神经病变的发病机制^[19]。另一项研究发现, 糖尿病前期患者白介素-10 水平显著降低^[2], 其在有/无神经病变的患者中存在显著差异, 且与神经病变严重程度呈负相关^[20], 这些发现支持炎症反应参与糖尿病前期周围神经损害的发生。

基金项目: 云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养计划项目 (D-2017030); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2021J0016)

作者单位: 650021 云南大学附属医院神经内科 [程映秋 张云茜 (通信作者)]

3 神经病变特点

NAP 主要影响自主神经及感觉神经^[3],而运动神经受累相对较少,在神经纤维受累类型方面,小神经纤维受累占主导地位并在早期发生,小神经纤维包括有髓鞘 A 类纤维和无髓鞘 C 纤维,A 类纤维传递痛、温觉,C 纤维参与自主神经功能,分布于外分泌腺(唾液腺、泪腺、汗腺)或平滑肌(血管、胃肠道、膀胱、虹膜)^[21]。在糖尿病前期患者中 C 纤维缺失很常见,因为它们缺乏髓鞘的保护和营养补充,更容易受到直接的葡萄糖渗透损害,随着时间的推移,会影响更大的神经纤维^[22]。

4 辅助检查

4.1 神经电生理检查

4.1.1 神经传导检测

主要反映大的有髓(A α ,A β 类纤维)神经纤维的功能,能发现运动及感觉周围神经的病变,但其很难发现 NAP 患者的小纤维病变,容易造成漏诊或误诊^[23]。

4.1.2 皮肤交感反应

主要反映交感神经节后无髓小纤维(C 类纤维)的功能,不仅能对自主神经损害进行定性诊断,还能发现亚临床病变。国外学者研究报道,IGT 患者通过皮肤交感反应(Skin sympathetic response,SSR)检查可以发现波幅减低,潜伏期延长甚至缺失,有利于早期发现其心脏自主神经病变^[24],且潜伏期检测结果的客观性优于波幅。

4.1.3 定量感觉试验

具有确定神经小纤维功能受损的诊断价值,包括定量温度阈值检测、振动觉阈值检测和电流感觉阈值测定^[23]。定量温度阈值检测薄髓小神经纤维(A δ 类纤维)以及无髓小纤维(C 类纤维)的功能;振动觉可以检测有髓大神经纤维(A β 类纤维)的功能;电流感觉阈值测定可反映 A β 纤维、A δ 纤维和 C 类纤维的功能变化。但定量感觉试验(Quantitative sensory test,QST)依赖于主观反应,观察者之间的变异性高,重现性差。

4.1.4 接触性热痛诱发电位

接触性热痛诱发电位是一种新型无创的神经电生理检查技术,主要评价 C 类纤维(支配热敏感感受器)和 A δ 纤维(支配高阈值的热痛感受器)神经功能,其振幅的改变对小纤维感觉神经变性诊断灵敏度高,同时表现出优越的疼痛精度分类。

4.2 角膜共焦显微镜

角膜共焦显微镜用于评估角膜表面无髓 C 类神经纤维,在糖尿病前期神经病变中显示了良好的准确性,但此项检查对设备要求高,目前尚未在临床上推广运用。

4.3 皮肤活体组织检查

皮肤活检量化神经纤维密度和长度是最敏感的检测小神经纤维功能受损的方法,在 IGT 和早期糖尿病相关的神经病变患者中可见纤维丢失和形态改变,但其为有创性,故其在临床的运用受到限制。

4.4 心率变异性

是指窦性心律在一定时间内周期性改变的现象,反映交感神经与迷走神经张力及其平衡的重要指标^[25]。通过心率变异性来评价心脏自主神经的功能已成为一种被广泛接受的评估心脏自主神经功能的方法^[26]。

5 治疗

糖尿病前期主要损害无髓鞘的小神经纤维,这些没有髓鞘的表皮轴突不仅容易受到代谢损伤,而且更具有再生能力^[27],这一特点可使糖尿病前期神经病变更容易治疗修复。

5.1 改变生活方式

有研究发现,生活方式干预是预防糖尿病前期发展为糖尿病最合理、最安全的方法之一^[28],是预防 NAP 的基础^[29],包括增加体育活动和饮食建议^[30]。

5.1.1 增加体育运动

有氧运动可以改善糖尿病前期患者的神经功能或神经病变相关症状,且减少运动相关的不良事件^[31]。运动能显著增强线粒体氧化能力,改善胰岛素敏感性,增加终末器官灌注,减少脂质和蛋白质氧化,抑制游离脂肪酸和有害脂肪因子的脂肪细胞产生,并减少体液炎症。

5.1.2 饮食建议

Roberto 通过动物模型研究发现,卡路里限制可改善神经病理相关的炎症微环境和代谢状况,卡路里限制可促进雪旺细胞自噬,降低肿瘤坏死因子- α 促炎活性,促进周围神经的再髓鞘化^[32]。一项研究通过逆转高热量饮食,观察到体重、脂质水平以及胰岛素抵抗几乎完全正常化,而且坐骨神经传导检查也几乎完全正常^[33]。

5.2 药物治疗

减少糖尿病前期周围神经病的发生,不仅需要改变生活方式,适当的药物干预也是有效的手段。

5.2.1 维持血糖正常的药物治疗

目前维持糖尿病前期血糖正常的途径主张分层管理,对于血糖进展较快和(或)不能严格执行生活方式的患者,考虑启动药物干预^[34]。(1)阿卡波糖:可以降低餐后血糖水平,缓解胰岛 β 细胞的负荷,达到改善糖代谢作用;另一方面,阿卡波糖还可以调节 IGT 患者的血脂、降低患者的体重,通过干扰糖尿病前期危险因素来进一步减少 NAP 的发生,阿卡波糖目前仍是唯一在我国获得 IGT 适应证的药物^[34];(2)二甲双胍:除抑制肝糖异生外,还通过增加患者骨骼肌腺苷活化蛋白激酶活性,增加葡萄糖在骨骼肌中的处置,与生活方式干预一样能有效降低糖尿病的发病率。二甲双胍被认为是一种相对安全的药物,建议年龄 <60 岁、体重指数 >35 kg/m²的 IGT 或 IFG 人群使用^[35];(3)噻唑烷二酮:使脂肪细胞、肝脏和肌肉细胞对胰岛素更加敏感,并保存了细胞的功能。大量研究也发现其通过降低血浆游离脂肪酸和淀粉样细胞内脂质水平来提高胰岛素敏感性^[36]。

5.2.2 降低危险因素的药物治疗

一项通过小鼠的实验证实,减轻体重、降低低密度脂蛋白和脂肪酸水平,可防止其周围神经病变的发生^[37]。有证据表明,托吡酯可使神经小纤维再生,其作用机制可能与降

低糖尿病前期危险因素有关。目前一项研究进一步证实托吡酯通过减轻体重、改善胰岛素敏感性和电压门控钠通道拮抗作用来抑制周围神经病变形成^[38]。

5.2.3 促进周围神经修复的药物

甲钴胺是改善神经功能的常用药物,其通过加速神经组织的转甲基化、增加髓鞘化、促进同型半胱氨酸的转化、降低氧化应激晚期糖基化终产物途径来改善周围神经功能。最近的一项系统评价证实,甲钴胺单药或与其他治疗联合对周围神经病变的治疗是有效和安全的^[39]。神经生长因子:通过促进神经元的存活、发芽和维持,在周围神经病变中指导神经元的修复和防止受损神经元的凋亡,可以作为促进周围神经元再生的治疗因子^[40]。

5.2.4 减轻神经痛的药物治疗

目前国际研究推荐,三环类抗抑郁药如阿米替林、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂类药物如度洛西汀、 α -2- δ 配体类药物如加巴喷丁和普瑞巴林为治疗糖尿病神经痛的“一线药物”^[41],也可用于治疗糖尿病前期神经痛。

6 总结与展望

综上所述,糖尿病前期多种因素参与周围神经损害,如高血糖、高脂血症、肥胖、炎症反应等,出现微血管功能障碍、内质网应激,发现神经丝蛋白增加。这一时期症状隐匿,但发病率高,以无髓鞘小感觉神经纤维受累为主包括植物神经,借助普通肌电图检查可能漏诊较多,随着神经电生理技术发展,近几年通过定量感觉、定量运动轴突反射试验、联合多种肌电图检查以及角膜共焦显微镜检查的开展可增加早期周围神经损害的检出率,未来有望通过血浆检测神经丝蛋白预测周围神经损害。糖尿病前期周围神经损害的治疗至关重要,早期损害神经修复能力旺盛,及时干预是防治糖尿病周围神经病变的黄金时期,对患者有积极作用,甚至可减少糖尿病的发生。防治糖尿病前期周围神经病变需综合治疗,改变不良生活方式,通过增加运动、限制饮食来实现,甚至可药物干预。未来我们期待对糖尿病前期周围神经病有更多认识、更多的技术及方法能运用于其周围神经损害的早期诊断及治疗。

参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369(4): m997.
- [2] Duksal T, Tiftikcioglu BI, Bilgin S, et al. Role of inflammation in sensory neuropathy in prediabetes or diabetes[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(5): 384-390.
- [3] Dimova R, Tankova T, Guergueltcheva V, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(3): 537-543.
- [4] Allen L, Powell-Cope G, Mbah A, et al. A retrospective review of adverse events related to diabetic foot ulcers[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2017, 63(6): 30-33.
- [5] 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.
- [6] Peterson M, Pingel R, Lagali N, et al. Association between HbA1c and peripheral neuropathy in a 10-year follow-up study of People with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes[J]. *Diabetic Medicine*, 2017, 34(12): 1756-1764.
- [7] O'Brien Phillippe D, Hinder Lucy M, Rumora Amy E, et al. Juvenile murine models of prediabetes and type 2 diabetes develop neuropathy[J]. *Disease models & mechanisms*, 2018, 11(12): dmm037374.
- [8] Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(5): 646-655.
- [9] Khan R, Chua Z, Tan JC, et al. From Pre-Diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 546.
- [10] Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain[J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1296-1313.
- [11] Hossain MJ, Kendig MD, Wild BM, et al. Evidence of altered peripheral nerve function in a rodent model of Diet-Induced prediabetes[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(9): 313.
- [12] Chaitanya K, Gavini, Angie L, et al. Liver X receptors protect dorsal root ganglia from Obesity-Induced endoplasmic reticulum stress and mechanical allodynia[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(2): 271-277.
- [13] Coppey LJ, Shevalye H, Obrosova A, et al. Determination of peripheral neuropathy in high-fat diet fed low-dose streptozotocin-treated female C57Bl/6J mice and Sprague-Dawley rats[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(5): 1033-1040.
- [14] Sørensen BM, Houben A, Berendschot T, et al. Prediabetes and type 2 diabetes are associated with generalized microvascular Dysfunction Clinical perspective[J]. *Circulation*, 2016, 134(18): 1339-1352.
- [15] Stehouwer C. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: a vicious cycle with widespread Consequences [J]. *Diabetes*, 2018, 67(9): 1729-1741.
- [16] Celikbilek A, Tanik N, Sabah S, et al. Elevated neurofilament light chain (NFL) mRNA levels in prediabetic peripheral neuropathy[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(6): 4017-4022.
- [17] Li YP, Zq Y, Han LP, et al. The association between phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H) and small fiber neuropathy (SFN) in patients with impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(1): 71-81.
- [18] Zhang XY, Hu YY, Shen J, et al. Low levels of ficolin-3 are associated with diabetic peripheral neuropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(2): 295-302.
- [19] Li X, Zhu J, Liu N, et al. TNF-Alpha in peripheral neuropathy patients with impaired glucose regulation[J]. *J Diabetes Res*, 2017(1): 7024024.
- [20] Zeng J, Xu Y, Shi Y, et al. Inflammation role in sensory neuropathy in Chinese patients with diabetes/prediabetes[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 166(3): 136-140.

- [21] Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment[J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(5): 553-559.
- [22] Nawroth PP, Bendszus M, Pham M, et al. The quest for more research on painful diabetic neuropathy [J]. *Neuroscience*, 2018, 387(9): 28-37.
- [23] 李霞,张哲成. 神经电生理检查在糖尿病前期周围神经病变的应用进展[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2017, 40(2): 137-142.
- [24] Tiftikcioglu BI, Bilgin S, Duksal T, et al. Autonomic neuropathy and endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(14): e3340.
- [25] 高敏,李京秀,王慕秋. 老年冠心病合并高血压患者自主神经功能改变的相关研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(7): 859-862.
- [26] Tiftikcioglu BI, Bilgin S, Duksal T, et al. Autonomic neuropathy and endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine*, 2016, 95(14): e3340.
- [27] Griffin JW, Thompson WJ. Biology and pathology of nonmyelinating Schwann cells[J]. *Glia*, 2008, 56(14): 1518-1531.
- [28] Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(5): 393-408.
- [29] Vas PJ, Pafili K, Papanas N. Exercise to improve diabetic peripheral neuropathy: An additional option? [J]. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(4): 191-193.
- [30] Ng Wing Tin S, Zouari HG, Ayache SS, et al. Coaching of lifestyle recommendations improves sensory neurophysiological parameters in neuropathies related to glycemic disorder or metabolic syndrome. A pilot study[J]. *Neurophysiol Clin*, 2019, 49(1): 59-67.
- [31] Gu Y, Dennis SM, Kiernan MC, et al. Aerobic exercise training May improve nerve function in type 2 diabetes and pre-diabetes: A systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(2): e3099.
- [32] Coccurello R, Nazio F, Rossi C, et al. Effects of caloric restriction on neuropathic pain, peripheral nerve degeneration and inflammation in normometabolic and autophagy defective prediabetic Ambra1 mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208596.
- [33] Lucy M, Hinder, Phillipe D, et al. Dietary reversal of neuropathy in a murine model of prediabetes and metabolic syndrome [J]. *Dis Model Mech*, 2017, 10(6): 717-725.
- [34] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 等. 中国成人糖尿病前期干预的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(5): 371-380.
- [35] Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(3): 753-759.
- [36] Huiying Z, Guangying C, Shiyang Z. Design, synthesis and biological activity evaluation of a new class of 2,4-thiazolidinedione compounds as insulin enhancers[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 981-989.
- [37] Rumora AE, Lograsso G, Hayes JM, et al. The divergent roles of dietary saturated and monounsaturated fatty acids on nerve function in murine models of obesity [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(19): 3770-3781.
- [38] Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(3): 285-293.
- [39] Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, et al. Efficacy and safety of mecobalamin on peripheral neuropathy: a systematic review and Meta-Analysis of randomized controlled trials[J]. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(12): 1117-1129.
- [40] Landowski LM, Dyck PJ, Engelstad J, et al. Axonopathy in peripheral neuropathies: Mechanisms and therapeutic approaches for regeneration [J]. *J Chem Neuroanat*, 2016, 76 (Pt A): 19-27.
- [41] Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic neuropathy[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(5): 560-569.

(2021-12-21 收稿)

• 消 息 •

2023 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88328261,帐号:557379073786,开户行:中国银行紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。