

糖尿病足病变的分子机制研究进展*

卢仁军¹ 彭旦明²

(1 江西中医药大学 2012 级研究生 南昌 330006; 2 江西省中医药研究院 南昌 330046)

关键词: 糖尿病足; 氧化应激; 晚期糖基化终末产物; 一氧化氮; 分子机制

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2014.12.065

糖尿病及其并发症已成为威胁我国人民健康的一大杀手。据不完全统计,相对于世界平均发病率的 6.4%而言,我国糖尿病发病率已接近 10%,并呈逐年增加及年轻化趋势^[1],人们甚至已经到了谈“糖”色变的地步。其中,糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病并发症中最严重的一种,约有 49.5%的糖尿病患者会继发为糖尿病足患者。下肢感染、溃疡和深部组织损伤是糖尿病足患者的主要临床表现,当糖尿病足患者病变达到一定程度时就需要截肢,截肢患者约占糖尿病足患者的 26.4%,且病死率高达 54%,由糖尿病足带给患者和社会的负担可见一斑^[2-3]。在糖尿病足病变因素中,神经病变、外周血管病变和感染是目前比较公认的病变因素。本文主要从与上述病变因素相关的氧化应激、晚期糖基化终末产物、细胞凋亡、一氧化氮和酶的变化着手,从分子水平阐述糖尿病足发生的机制。

1 氧化应激与糖尿病足病变

氧化应激(oxidative stress, OS)是指生物体受到有害刺激时会产生大量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),由于 ROS 的生成速度远远超过 ROS 的清除速度,导致 ROS 大量堆积,氧化系统与抗氧化系统失衡,组织损伤由此发生。有大量实验结果表明,DF 患者体内的高糖环境更易引起氧化应激的发生,由此产生的 ROS 在 DF 病变过程中起重要的作用^[4]。Brownlee^[5]指出了糖尿病并发症发生的关键性步骤,即氧化应激造成的血管内皮细胞损伤。该理论认为,高糖环境会抑制线粒体中电子链的传递,当电子链传递的末端环节受到抑制时氧化应激就会发生,产生大量 ROS 并堆积。蓄积的 ROS 可以与细胞中的蛋白质及 DNA 等多种成分作用,引起细胞中酶和因子功能失效或改变,继而导致细胞损伤和细胞代谢异常,加重炎症反应,使 DF 病变加深。另外, Fridlyand 等^[6]通过分析后表明氧化应激会造成胰岛素抵抗,他们认为氧化应激产生的 ROS 可能会通过阻滞胰岛素信号通路(主要是氨基己糖途径、c-Jun 氨基末端激酶信号传导途径、p38 丝裂原活化蛋白激酶途径等)的转导来降低胰岛素效应,从而导致胰岛素抵抗的发生。除此之外,ROS 作为细胞内重要的信使,能够通过抑制三磷酸甘油醛脱

氢酶的活性从而激活绝大多数与糖尿病足外周血管病变相关的信号转导途径,加速血管病变的发展^[7]。

2 晚期糖基化终末产物与糖尿病足病变

在目前 DF 病变理论中,晚期糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs)是比较认可的理论之一。AGEs 是过量的糖和蛋白质结合的产物,AGEs 通过与机体中的组织细胞结合来破坏它们。在 DF 患者持续的高血糖环境下,某些结构蛋白、功能蛋白及核酸蛋白会发生非酶糖基化反应产生 AGEs。目前有研究证实,AGEs 会加重 DF 的病变。林源等^[8]在实验中发现,糖尿病足溃疡创面难以愈合的一个重要因素就是由于蓄积了过量的 AGEs。有研究发现,AGEs 与单核巨噬细胞的表面受体相互作用可以激活核因子- κ B,而核因子- κ B 又可以诱导细胞黏附分子的基因转录,细胞黏附分子的作用在于能够聚集并滞留血管内皮下的单核细胞,导致血液黏稠度增加,易引发早期动脉粥样硬化。同样,糖尿病患者体内积聚的 AGEs 更是增加了动脉粥样硬化发生的概率^[9]。那么,AGEs 又是如何激活核因子- κ B 的表达的呢?近期, Bierhaus 等^[10]通过研究发现,无论是在体内还是体外,细胞表面受体都会与 AGEs 相互作用,使核因子- κ B 得到持续地表达。体外实验表明:核因子- κ B 持续性表达最主要的原因是受到了 I- κ B 蛋白下调的影响,而 I- κ B 蛋白的下调又是受到了核因子- κ B、p65mRNA 和 I- κ B α 、I- κ B β 的作用。Chandra 等^[11]通过实验发现:AGEs 与内皮细胞上的受体作用产生的中介物能够激活还原型辅酶 II 氧化酶,使组织细胞的氧化应激作用增强,加剧组织损伤、血管收缩和促凝血反应,加速糖尿病足血管病变的发展。王慧等^[12]也证实:患者如果长期处于高血糖状态,那么体内过多的 AGEs 就会与内皮细胞表面受体相互作用,使内皮细胞功能紊乱,导致血管功能受损,这可能是 DF 患者微血管病变的重要原因。

3 细胞凋亡与糖尿病足病变

一般来说,正常情况下的细胞凋亡是为了使机体更好地生存,是一种在基因控制下的自主的、严密有序的死亡。细胞凋亡和炎症有密切的联系,并且在创伤愈合的炎症反应中扮演重要的角色。DF 病变与

* 基金项目:江西省自然科学基金项目(编号:2008GZY0097)

微血管病变的形成和发展^[22-23]。

综上所述,随着人们对糖尿病足病变过程中分子机制研究地深入,上述几种分子在 DF 发生发展中的重要性越来越得到认同,其中一些关键的分子可能是未来治疗 DF 的新靶点,为将来预防和治疗 DF 提供分子理论依据。

细胞凋亡有密切关系,现已知 bcl-2、bax、fas、pax-3、CPP32 等因子是细胞凋亡的主要调节基因^[13]。Galkowska 等^[14]通过研究发现:DF 患者体内细胞凋亡因子 bax、bcl-2 的表达水平要明显高于在足静脉曲张患者体内的表达水平。来自意大利都灵大学的 Beltramo 等^[15]在实验中发现:周细胞在持续暴露的高糖环境中并不会加速其凋亡,而在用培养了内皮细胞后的高糖环境培养的周细胞的凋亡速度却显著加快。这一实验结果表明,周细胞的凋亡速度或许与在高糖环境下周细胞和内皮细胞的相互作用有关,高糖条件下培养的内皮细胞产生的一些可溶性物质可能对周细胞的加速凋亡起关键性的作用。

4 一氧化氮与糖尿病足病变

一氧化氮(NO)的药理作用在于扩张血管。人体内 NO 主要是由一氧化氮合酶催化 L-精氨酸产生的,一氧化氮合酶是 NO 产生过程的限速酶。有研究表明,一氧化氮合酶基因尤其是内皮型一氧化氮合酶基因对糖尿病足溃疡的形成和发展有一定的影响^[16]。Jude 等^[17]通过应用免疫印迹和免疫组化法分析 DF 患者的足部溃疡皮肤和正常皮肤中的精氨酸酶和一氧化氮合酶以及内皮型一氧化氮合酶发现:足部溃疡处皮肤中的水平要比正常皮肤中的水平明显升高。这说明糖尿病足溃疡难以治愈的原因可能就是足溃疡皮肤中的一氧化氮合酶活性的增强,而精氨酸酶活性的增强或许也可以解释部分足溃疡的形成。黄春苓等^[18]研究发现,DF 患者血液中的 NO 水平要显著低于正常水平,而内皮素(ET)水平却明显升高,表明血管内皮功能的损害与 DF 的发生有紧密联系。

5 酶与糖尿病足病变

醛糖还原酶(aldose reductase, AR)在 DF 血管微循环病变中起重要作用。就葡萄糖而言,其首先在多元醇通路中被 AR 还原成山梨醇,山梨醇又在果糖还原酶的作用下形成果糖。AR 的活性随着体内血糖浓度升高而增强,长期高血糖环境使细胞内山梨醇和果糖含量增多,导致细胞渗透压升高、细胞水肿^[19]。已有研究表明,AR 基因的多态性及 AR mRNA 水平与糖尿病足微循环病变有关,亦有临床研究表明给予 DF 患者 AR 抑制剂有助于糖尿病足微循环病变的治疗^[20]。蛋白激酶 C(PKC)是蛋白质激酶家族的一种。目前认为,糖尿病足血管病变是由于 PKC 通路被激活的缘故^[21]。PKC 的激活改变了细胞内信号通路的转导并造成了血管功能的障碍:(1)通过抑制一氧化氮合酶的活性使 NO 生成减少,造成血管扩张功能障碍;(2)PKC 能够导致血小板凝集,从而形成血栓;(3)促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,加速生成新血管,造成组织缺氧,进一步促进了 DF

参考文献

[1]Yang W,Lu J,Weng J,et al.Prevalence of diabetes among men and women in China[J].N Engl J Med,2010,362(12):1 090-1 101

[2]邓武权,余琼武,陈兵,等.老年糖尿病足截肢相关因素分析[J].实用老年医学,2009,23(3):183-186

[3]Margolis DJ,Hoffstad O,Nafash J,et al.Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes[J].Diabetes Care,2011,34(11): 2 363-2 367

[4]张浩,林炜栋,汤玮,等.氧化应激在糖尿病足发病机制中的研究进展[J].上海医学,2011,34(5):408-411

[5]Brownlee M.The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J].Diabetes,2005,54(6):1 615-1 625

[6]Fridlyand LE,Philipson LH.Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes[J].Diabetes Obes Metab,2006,8 (2):136-145

[7]Wei W,Liu Q,Tan Y,et al.Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications[J].Hemoglobin,2009,33(5):370-377

[8]林源,王润秀,农庆文,等.糖尿病创面愈合过程的动态组织学特征 [J].中国临床康复,2005,9(3):118-120

[9]Seki N,Hashimoto N,Sano H,et al.Mechanisms involved in the stimulatory effect of advanced glycation end products on growth of rat aortic smooth muscle cells[J].Metabolism,2003,52(12):1 558-1 563

[10]Bierhaus A,Schiekofer S,Schwaninger M,et al.Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB [J].Diabetes,2001,50(12):2 792-2 808

[11]Chandra D,Ramana KV,Friedrich B,et al.Role of aldose reductase in TNF-alpha-induced apoptosis of vascular endothelial cells[J].Chem Biol Interact,2003(143/144):605-612

[12]王慧,姜晋宁.糖尿病微血管病变机制的研究进展[J].医学研究杂志,2010,39(8):101-104

[13]李洁,赵明,王燕燕.糖尿病足的分子生物学机制[J].中国临床康复, 2006,10(12):142-144

[14]Galkowska H,Olszewsk WL,Wojewodzka U,et al.Expression of apoptosis and cell cycle-related proteins in epidermis of venous leg and diabetic foot ulcers[J].Surgery,2003,134(2):213-220

[15]Beltramo E,Berrone E,Tarallo S,et al.Different apoptotic responses of human and bovine pericytes to fluctuating glucose levels and protective role of thiamine [J].Diabetes Metab Res Rev,2009,25(6): 566-576

[16]王收宝,田林红.黄芪治疗糖尿病肾病分子机制研究进展[J].中医药学报,2011,39(1):118-121

[17]Jude EB,Boulton AJ,Ferguson MW,et al.The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers: possible modulatory effects by transforming growth factor beta 1[J].Diabetologia,1999,42(6):748-757

[18]黄春苓,余绮玲,何凌.糖尿病足患者血浆一氧化氮、内皮素与血管内皮功能相关性研究[J].中国实用医药,2011,6(3):102-103

[19]杨瑞雪.糖尿病微血管病变分子机制研究进展[J].医学综述,2010,10 (20):3 136-3 138

[20]Ramirez MA,Borja NL.Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy[J].Pharmacotherapy,2008,28(5): 646-655

[21]彭智,黄海华,郭晓瑞,等.糖尿病足病因研究进展[J].广东医学, 2010,31(11):1 500-1 502

[22]Ahmad FK,He Z,King GL.Molecular targets of diabetic cardiovascular complications [J].Curr Drug Targets,2005,6 (4): 487-494

[23]张莹.糖尿病足内皮功能紊乱机制的研究进展[J].检验医学,2013,28 (10):948-951

(收稿日期:2014-06-25)