


DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181115.008

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20181115.1727.016.html>

糖尿病微血管并发症及其相关分子机制研究进展

曾 钢, 丁群芳 

(四川大学华西医院老年医学中心, 四川 成都 610041)

[摘要] 随着生产生活方式的改变、饮食结构的变化以及人口老龄化的加剧,糖尿病的发生率和致残率及致死率有逐年升高的趋势。糖尿病的发病原因有多种,可能与遗传因素、环境因素、饮食习惯等多种因素密切相关。危及糖尿病患者生活质量和生存状态的多为其并发症,其中涉及各种大血管并发症和微血管并发症,如糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病脑病及糖尿病足等。本文对糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病足的发病的相关分子机制进行论述,为新药研发和临床治疗提供借鉴。

[关键词] 糖尿病; 并发症; 微血管并发症; 糖尿病肾病; 糖尿病足; 糖尿病视网膜病变

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2019)01-0077-04

Advances in diabetic microvascular complications and related molecular mechanisms

ZENG Gang, DING Qun-fang 

(Gerontology Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province, 610041, China)

[Foundation Project]: Technology and Intellectual Property Office Project of Nanchong, No.: [2016]703.

[Author]: ZENG gang (1989-), male, Guangan, Sichuan, Bachelor, Resident, Tel: 15828418035, Qigua03322@163.com.

[Correspondence to]: DING Qun-fang, Female, Gerontology Center, West China Hospital, Sichuan University, No. 37, Guoxue Lane, Wuhou District, Chengdu, Sichuan Province, 610041. Tel: 18980601353, Dingqf@126.com

Received: 2018-10-10 Revised: 2018-10-27

JHMC, 2019; 25(1): 0077-0080

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] With the change of production and life style, the change of dietary structure and the aggravation of population aging, the incidence and fatality rate of diabetes mellitus have been increasing year by year. The pathogenesis of diabetes varies and is closely related to many factors, such as genetic factors, environmental factors, eating habits and so on. Those that endanger the life quality and survival of diabetic patients are mostly complications, including various macrovascular complications and microvascular complications, such as diabetic cardiomyopathy, diabetic nephropathy, diabetic encephalopathy and diabetic foot. The related molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and diabetic foot are discussed in this paper to provide reference for new drug research and clinical treatment.

[KEY WORDS] Diabetes; Complications; Microvascular complications; Diabetic nephropathy; Diabetic foot; Diabetic retinopathy

随着生产生活方式的改变、饮食结构的变化以及人口老龄化的加剧,糖尿病的发生率和致残率及致死率均有逐年升高的趋势。糖尿病、高血压以及恶性肿瘤三种疾病已经并列为威胁人类健康和生存

的主要疾病。糖尿病患者临床上主要表现为高血糖,并伴有多饮、多食、多尿和身体消瘦的症状。糖尿病患者依据胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗的不同状态而分为 I 型糖尿病和 II 型糖尿病^[1-2]。

[基金项目] 南充市科学技术和知识产权局项目 ([2016]703)

[作者简介] 曾钢 (1989-), 男, 四川广安人, 学士, 住院医师, 电话: 15828418035, E-mail: qigua03322@163.com.

[通讯作者] 丁群芳, 硕士, 教授, 电话: 18980601353, E-mail: Dingqf@126.com.

[收稿日期] 2018-10-10 [修回日期] 2018-10-27 网络出版时间: 2018-11-19 11:02:33

糖尿病的发病与遗传因素、环境因素、饮食习惯等多种因素密切相关。已有的报道证实 I 型和 II 型糖尿病均存在明显的家族性发病倾向^[3]。同时, II 型糖尿病的遗传基因包括胰岛素及其受体基因、瘦素基因、葡萄糖激酶基因以及线粒体基因等。糖尿病患者主要表现为糖类、脂类及蛋白质代谢的异常, 属于代谢综合征的范畴。危及糖尿病患者生活质量和生存状态的多为其并发症, 其中涉及各种大血管并发症和微血管并发症, 如糖尿病心脏病、糖尿病肾病、糖尿病脑病及糖尿病足等^[4]。本部分就糖尿病及其微血管并发症发病的分子机理进行综述, 为新药研发和临床治疗提供借鉴。

1 糖尿病微血管并发症-视网膜病变

糖尿病视网膜病变是糖尿病患者中最常见且严重的微血管并发症, 目前已经成为临床上患者致盲的重要原因之一。糖尿病视网膜病变已成为影响患者生活质量的重要因素。目前已经对视网膜病变进行了系统的研究, 且对其发病的分子机制进行了分析。在分析善人丹超微粉对 STZ 诱导糖尿病大鼠视网膜病变的保护作用及其对 NF- κ B 信号通路影响的研究中发现 PRD 可能通过特异性阻断 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路对糖尿病大鼠视网膜起保护作用^[5]。以往的研究也证实双丹明目胶囊能通过调控 Ras-Raf-1-MEK-ERK 通路而发挥治疗 DR 的作用^[6], 且 CTGF 还可通过外源性调节和血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平之间的平衡, 有效延缓视网膜纤维化进程^[7]。王承卉等^[8]也发现降低 TLR4 水平有可能改善 2 型糖尿病患者的肥胖及胰岛素抵抗, 靶向抑制 TLR4 或可成为治疗 2 型糖尿病及其慢性并发症的一个潜在靶点。在分析 PD1/PDL1 信号通路在达明饮治疗增殖期糖尿病视网膜病变的机制研究中证实中药达明饮制剂可以改善增殖期糖尿病视网膜并发症患者的视力水平, 且此过程可能是通过抑制患者体内 PD1/PD-L1 信号转导蛋白的表达和激活从而恢复单核细胞的功能, 使单核细胞转变为以抑制炎症作用为主, 抑制相关炎症因子的表达来实现的^[9]。在分析沉默信息调节因子相关酶 1 (SIRT1) 调控 p38MARK 信号通路对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜神经节细胞的保护作用及机制的研究中也发现在糖尿病视网膜病变模型中, SIRT1 表达上调, 抑制 RGCs 的凋亡, 对糖尿病视网膜病变 RGCs 起保护作用, 其抗凋亡作用机制可能与其抑制 p38 MAPK 的表达相关^[10]。

虽然目前对糖尿病视网膜病变的分子机理进行

了广泛的研究, 但是目前尚未完全阐明其发病的根本原因。而糖尿病视网膜病变(最常见的微血管并发症)是糖尿病患者临床上导致失明的主要因素, 而对患者采取尽量早期干预治疗对视网膜病变的病情发展和降低致盲率尤为重要。

2 糖尿病肾功能异常及糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病患者后期最主要和最常见的微血管并发症。糖尿病肾病已经成为临床上导致终末期肾病的最常见诱因。糖尿病发病率的日趋升高导致糖尿病肾病患者数量呈现明显的上升趋势。糖尿病依据对胰岛素反应的不同可分为 I 型糖尿病和 II 型糖尿病: I 型糖尿病患者并发糖尿病肾病(微血管并发症)的比例约为 35% 左右, 而 II 型糖尿病并发糖尿病肾病(微血管并发症)的比例为 22% 左右。在分析虎杖苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究中发现虎杖苷对糖尿病肾病所导致的肾脏炎症反应有明显的保护效果, 其作用机制可能与调节 TLR4/NF- κ B 信号通路, 降低肾脏组织的炎症因子含量, 而起到抗炎的保护作用有关^[11]。在分析联合沙格列汀治疗老年糖尿病肾病对炎症因子和单个核细胞 PI3K-Akt 通路影响的研究中也证实沙格列汀治疗老年糖尿病肾病患者可显著降低 Hb A1 c、24 h UPro 和 Cr, 进而改善肾功能, 同时可降低外周血 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平, 缓解外周炎症免疫反应, 并显著上调外周血单核细胞的 PI3K 和 Akt 磷酸化水平, 沙格列汀在改善外周血高血糖状态时, 进一步恢复 PI3K/Akt 磷酸化活化水平, 参与抑制炎症反应^[12]。刘俊芬等^[13]也证实糖尿病肾病患者 TGF β /Smad 信号通路和 p38MAPK 信号通路激活, 可能是造成肾脏炎症的主要原因之一, 尿 α 1-MG 蛋白水平升高是肾小球功能受损的直接表现, 上述指标可作为糖尿病患者严重微血管病变的监测指标。在对虎杖苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用进行研究时也发现虎杖苷对糖尿病肾病所导致的肾脏炎症反应有显著的保护效果, 其相关的作用机制可能与调节 TLR4/NF- κ B 信号通路, 降低肾脏组织的炎症因子含量, 而起到抗炎的保护作用^[14]。以往的研究中也发现 AQP5 可能参与糖尿病肾病的发生和发展及恶化的病理过程, AC-c AMP-PKA 通路在肾组织中对水通道蛋白 5 的调节作用呈现明显的负调控作用^[15], 且当归补血汤能够通过抑制高糖下肾脏组织中 IRE1 α -JNK 通路相关蛋白的表达, 减轻高糖下肾脏的内质网应激相关蛋白分子的表达水平, 进而发挥

保护肾脏组织的作用^[16]。以往的研究也证实大黄酸可以通过调控 p-JNK 和 PPAR γ 的表达,起到改善胰岛素抵抗,抑制肾脏系膜细胞凋亡,从而保护肾脏的作用^[17],且 IL-6 介导的经典信号转导通路通过 IL-6 结合受体蛋白和 IL-6 介导的跨信号转导通路通过可溶性 IL-6 受体被证明参与 DN 的发病过程^[18]。童楠等^[19]也发现中药益肾颗粒可能通过调节 PI3k/Akt/m TOR 和 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路,减轻糖尿病肾病大鼠肾脏病理改变。

糖尿病肾病的发病可能与细胞内的多种信号通路有关,而某一信号通路可能参与调控了一个或几个作用靶点^[20]。因此,应从体内和体外进行多信号通路参与分析,为进一步阐明糖尿病肾病的发病机制提供参考。

3 糖尿病足

糖尿病足是糖尿病患者由于合并神经疾病及各种不同程度的末梢血管病变而引起的下肢感染溃疡和深部组织破坏。糖尿病足是一种全身性疾病,既表现为肢端溃烂、细菌感染等外科症状,也有内科疾病的临床表现。糖尿病足是糖尿病发展的严重阶段,严重威胁患者的健康,也是患者致残、致死的主要原因之一。

糖尿病足的治疗通常采用进行溃疡治疗、感染治疗和 Charcot 关节治疗,但效果通常不甚理想。因此,分析糖尿病足发病的分子机制对早期预防和治疗具有重要的现实意义。从 bFGF/Akt/Caspase 通路探讨生肌象皮膏促进糖尿病大鼠溃疡愈合的机制时发现生肌象皮膏可通过 bFGF/Akt/Caspase 通路促进糖尿病难愈创面愈合^[21]。以往的研究也证实 Wnt/ β -catenin 通路的下调有可能导致了糖尿病患者的溃疡的病理性难愈,而四妙勇安汤也能够通过调控 Wnt/ β -catenin 信号转导通路相关蛋白分子的水平进行调节而促进了糖尿病溃疡(如糖尿病足)的愈合效果^[22],且 MEBT/MEBO 可能通过动态调节血管转化因子 β 1、P-smad3 蛋白分子的表达水平,从而起到促进糖尿病患者糖尿病足溃疡的愈合效果^[23]。在分析通心络联合外周血间充质干细胞移植对糖尿病足大鼠血管新生磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K 信号通路关键分子)/蛋白激酶 B 信号通路影响的研究中也发现通心络联合外周血间充质干细胞移植可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路,促进内皮细胞增殖、分化,从而促进糖尿病足大鼠的新生血管形成^[24]。徐杰男等^[25]也证实益气化痰方可以通过调节 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路从而促进糖尿病性难愈创面血管新生,加速创面修复愈合。

在分析通心络联合外周血间充质干细胞移植对糖尿病足大鼠血管新生 HIF-1/VEGF 通路及 miR-210 表达的影响时也发现通心络联合外周血间充质干细胞移植可能通过调节 HIF-1/VEGF 通路及 mi R-210 表达,促进内皮细胞增殖、分化,促进新生血管形成^[26]。在分析糖尿病溃疡中 Wnt/ β -catenin 信号通路表达变化的研究中也证实 Wnt/ β -catenin 通路的下调有可能导致了糖尿病溃疡的难愈,而该通路的下调可能源自于 Rspo-3 蛋白表达的下降^[27]。

糖尿病足是糖尿病最常见的微血管病变,但是目前的治疗措施均不甚如人意,因此,应不断探索糖尿病足的发病机理,积极控制相关的发病因素及分子机理,做到预防为主,从根本上降低糖尿病足的发病风险。

4 小结

糖尿病的发病率、致残率随着饮食结构和人口老龄化的加剧而日趋严峻^[28]。糖尿病患者微血管并发症的发生已成为威胁其健康和生存的重要杀手。糖尿病肾病、糖尿病足以及糖尿病视网膜病变是目前临床患者中最常见、也是后果严重的糖尿病微血管并发症。虽然本论述已经对糖尿病微血管并发症发生和发展的分子机制进行了分析,但应当指出的是糖尿病及其微血管并发症的发生并不是单一信号通路作用的结果。在以后的研究中应从不同的病理模型、体内和体外等多层次、多角度进行研究,为更准确阐明糖尿病微血管并发症的发病机理提供参考。

参考文献

- 1 Brons C, Grunnet LG. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: A causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2): R67-R78.
- 2 Almendros I, Garcia-Rio F. Sleep apnoea, insulin resistance and diabetes: The first step is in the fat. *Eur Respir J*, 2017, 49(4): 558-561.
- 3 刘洁,滑丽美,史永红. 2型糖尿病肾病高危因素、发病机制及营养治疗的研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(6): 690-693.
- 4 陈立,关凤英,于洋. 线粒体动力学与 2型糖尿病和糖尿病并发症关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(3): 339-347.
- 5 王海彬,董志军,郭立涛,等. 善人丹超微粉对 STZ 诱导糖尿病大鼠视网膜膜变的保护作用及其对 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(4): 759-763.
- 6 符超君,凌艳君,颜家朝,等. 双丹明目胶囊对糖尿病视

- 网膜病变大鼠视网膜 Ras-Raf-1-MEK-ERK 通路的调控作用[J].湖南中医药大学学报,2018,38(7):728-731.
- 7 丛春霞,韩梅.结缔组织生长因子在糖尿病视网膜病变纤维化中的作用[J].眼科学报,2018,33(2):118-123.
- 8 王承卉,白洁.Toll 样受体 4 对 2 型糖尿病及其慢性并发症的影响[J].临床荟萃,2018,33(6):548-552.
- 9 吕旭东,曹瑾.PD1/PDL1 信号通路在达明饮治疗增殖期糖尿病视网膜病变的机制研究[J].中药药理与临床,2017,33(6):136-140.
- 10 钱道卫,廖燕秋,李远存,等.沉默信息调节因子相关酶 1 (SIRT1)调控 p38MARK 信号通路对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜神经节细胞的保护作用及机制[J].眼科新进展,2017,37(10):926-930.
- 11 徐小惠,郑妮.虎杖苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(16):1677-1680.
- 12 李翠凡,曹迎东,李晖,等.联合沙格列汀治疗老年糖尿病肾病对炎症因子和单个核细胞 PI3K-Akt 通路的影响[J].免疫学杂志,2018,34(8):683-689.
- 13 刘俊芬,王琳琳,金玉杰,等.糖尿病肾病患者血清 TGF β /Smad 蛋白、p38MAPK 蛋白及尿 α -MG 水平变化及意义[J].解放军预防医学杂志,2018,36(7):946-947.
- 14 黄倩,郑妮.虎杖苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J/OL].中国医院药学杂志,2018(16):1-5.
- 15 董娇,王岩,徐鹏.AC-cAMP-PKA 信号通路负向调节 AQP5 表达及其对糖尿病肾病的作用[J].解剖科学进展,2018,24(4):404-407.
- 16 帅瑜,张思泉,沈鑫,等.当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织内质网 IRE1 α -JNK 通路的抑制作用[J].中华中医药学刊,2018,36(6):1372-1375.
- 17 段淑芳,胡江.大黄酸对高糖诱导的大鼠肾脏系膜细胞的 PPAR γ 信号通路的调控[J].实用医学杂志,2018,34(10):1636-1639.
- 18 高芑,刘晓刚.白细胞介素 6 信号转导通路与糖尿病肾病的关系[J].医学综述,2018,24(10):2043-2047.
- 19 童楠,张宁.中药益肾颗粒通过 PI3k/Akt/mTOR 和 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J].中华中医药杂志,2018,33(5):1853-1857.
- 20 吴标良,唐乾利,覃晓洁,等.烧伤皮肤再生医疗对糖尿病足 ERK1/2 和 p38 信号通路分子的调控[J].中国全科医学,2015,18(29):3592-3595.
- 21 石慧青,李巧芬,翟仰魁,等.从 bFGF/Akt/Caspase 通路探讨生肌象皮膏促进糖尿病大鼠溃疡愈合的机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(4):108-114.
- 22 赵亚男,刘明,张玥,等.四妙勇安汤对糖尿病溃疡大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(1):79-85.
- 23 李辉. MEBT/MEBO 治疗糖尿病足溃疡的临床观察及基于 TGF- β 1、Smad3 信号通路的调控机制研究[D].广西中医药大学,2016.
- 24 郭勇英,位庚,李红蓉,等.通心络联合外周血间充质干细胞移植对糖尿病足大鼠血管新生磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(13):1602-1606.
- 25 徐杰男,阙华发,唐汉钧,等.益气化痰方促进糖尿病难愈创面血管新生的 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(1):154-158.
- 26 郭勇英,张军芳,贾存勤,等.通心络联合外周血间充质干细胞移植对糖尿病足大鼠血管新生 HIF-1/VEGF 通路及 miR-210 表达的影响[J].中国药理学通报,2015,31(12):1749-1754.
- 27 赵亚男,刘明,张玥,等.糖尿病溃疡中 Wnt/ β -catenin 信号通路表达的变化[J].中国病理生理杂志,2015,31(11):2033-2038.
- 28 Scott A, Chambers D, Goyder E, et al. Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review [J]. PLoS One. 2017, 12(5): e0177210.

(上接第 76 页)

- 19 Sun H, Peng Z, Tang H, et al. Loss of KLF4 and consequential downregulation of Smad7 exacerbate oncogenic TGF- β signaling in and promote progression of hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2017, 36(21): 2957-2968.
- 20 Kuo CC, Lin CY, Shih YL, et al. Frequent methylation of HOXA9 gene in tumor tissues and plasma samples from human hepatocellular carcinomas [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(8): 1235-1245.
- 21 Jia Y, Xiao Z, Jiang W, et al. Overexpression of IFITM3 predicts poor prognosis in stage IIA esophageal squamous cell carcinoma after Ivor Lewis esophagectomy [J]. Thorac Cancer, 2017, 8(6): 592-599.