

- [2] 左玉江,王丽伟,王冀锋.磁共振成像对肝门部胆管癌的诊断价值-附 51 例报告[J]. 罕少疾病杂志,2009,16(5): 19-21.
- [3] Khashab MA, Watkins JL, McHenry Jr L, et al. Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies[J]. Endoscopy, 2009, 16(5): 19-21.
- [4] 褚衍六,高孝忠,张娟,等.低位梗阻性黄疸的影像与内镜诊断价值探讨[J]. 中华消化内科杂志,2009,26(1): 28-31.
- [5] Leenen LP. Abdominal trauma: from operative to non-operative management[J]. Injury, 2009, 40 (Suppl 4): S62-S68.
- [6] Bratcher J, Kasmin F. Cholelithotripsy-assisted in-traductal shock wave lithotripsy[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2009, 19(4): 587-595.
- [7] Polese L, Cillo U, Brolese A, et al. Endoscopic treatment of bile duct complications after orthotopic liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2007, 39(6): 1942-1944.
- [8] 王敏,文卫,缪林,等.逆行胆管造影治疗 80 岁以上老年人胆胰疾病临床观察[J]. 中华老年医学杂志,2009,28(4): 280-282.
- [9] Bhasin DK, Rana SS, Rawal P. Endoscopic retrograde pancreatography in pancreatic trauma: need to break the mental barrier[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(5): 720-728.
- [10] Prochazka V, Al-Eryani S, Herman M. Endoscopic treatment of multiple pancreatic abscesses case report and review of the literature[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2009, 153(1): 27-30.
- [11] Lopes TL, Clements RH, Wilcox CM. Laparoscopy-assisted ERCP: experience of a high-volume bariatric surgery center (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(6): 1254-1259.
- [12] Edil BH, Olino K, Cameron JL. The current management of choledochal cysts[J]. Adv Surg, 2009, 43: 221-232.
- [13] 韩新巍,吴刚.经皮肝穿胆道造影诊断胆管合流异常的价值[J]. 中华放射学杂志,2008,42(8): 797-801.
- [14] Nakamura T, Kobayashi N, Saito J, et al. Two cases of inoperable advanced bile duct cancer treated effectively with a gemcitabine/cisplatin combination[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(11): 1893-1896.
- [15] Hung HH, Chen TS, Tseng HS, et al. Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage is an effective rescue therapy for biliary complications in liver transplant recipients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. J Chin Med Assoc, 2009, 72(8): 395-401.
- [16] 熊沛,邹彦芬,叶建宇,等.腹腔镜胆囊切除术中几种胆道造影方法的临床应用价值[J]. 中国临床实用医学,2009,3(7): 14-15.
- [17] 刘峰,张智平,刘金余,等.术中胆道造影在小切口胆囊切除术中的临床价值[J]. 中华肝胆外科杂志,2009,15(5): 350-351.

(收稿日期:2011-07-15)

糖尿病周围神经病变相关因素研究进展

李劲榆 综述,杨红英 审校(昆明医学院第二附属医院检验科,昆明 650101)

【关键词】 糖尿病; 糖尿病周围神经病变; 醛糖还原酶; 氧化应激

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 02. 042 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)02-0207-03

糖尿病是一种严重危害健康的慢性终身疾病,已成为导致人类死亡的第五大原因^[1]。据世界卫生组织最新公布的权威数据显示,全球糖尿病患者的人数已经超过 1.77 亿,预计到 2025 年将达到 3.7 亿,糖尿病已成为危害人类健康的最大凶手之一。据统计,在糖尿病患者中超过 50% 的患者有糖尿病并发症。糖尿病慢性神经病变是最常见的并发症之一,包括中枢神经病变和周围神经病变。糖尿病周围神经病变(DPN)为糖尿病神经病变的主要形式,其表现有多种形式,最常见为远端对称性感觉多发神经病。虽然现在对糖尿病神经病变的发病机制尚不明确,但已经提出可能是多种机制所致,其中最主要的就是多元醇代谢通路的激活和氧化应激所导致。

1 多元醇代谢通路与 DPN

1.1 醛糖还原酶 醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)广泛存在于哺乳动物组织的细胞中,功能性 AR 基因定位于染色体 7q35,长约 10 kb,包括 10 个外显子,可能是 DPN 的易感基因,AR 属还原型辅酶 II (NADPH)依赖型还原酶,在体内呈单体存在。AR 可催化多种醛以及醛形式的葡萄糖还原为相应的醇,以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)为辅酶,是多元醇代谢通路的限速酶。AR 催化己糖的还原反应是将葡萄糖和半乳糖转化为相应的还原产物山梨醇和半乳糖醇,山梨醇再

在山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase, SDH)的作用下也以 NADPH 为辅酶被转化为果糖^[2]。在血糖浓度正常时,AR 并不被激活,己糖由己糖激酶激活,生成 6-磷酸葡萄糖。在高血糖时,催化葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖的己糖激酶被饱和,并且此时 AR 被大量激活,于是就促使葡萄糖转化为了山梨醇。由于山梨醇的代谢与生成不呈比例增加,并且山梨醇极性很强,不能自由通过细胞膜,胞内山梨醇堆积,可引起细胞渗透压增高,细胞渗透性水肿。其次,细胞内山梨醇堆积,神经组织对肌醇摄取减少,使 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低,神经能量供应降低,最终使细胞膜的结构和功能受损,细胞肿胀、变性、坏死。具有“高 AR 表达”基因型的患者通常被发现较早有糖尿病神经病变,而具有“低 AR 表达”基因型的患者不易引起神经病变^[3]。

1.2 肌醇减少学说 Greene 等早在 20 世纪 80 年代就发现高血糖时这些组织内不仅山梨醇含量增加,而且肌醇的含量明显降低。推测山梨醇可能有竞争性抑制肌醇摄取的作用。

肌醇为水溶性六碳环化合物,其结构与葡萄糖、山梨醇相似。肌醇在血液中浓度为微克分子水平,但在某些组织中则达毫克分子水平。这种高浓度梯度的维持及肠道从食物中摄取肌醇、肾脏对肌醇的重吸收均与一种 Na⁺ 依赖肌醇转运系统

有关。近来研究证实,血糖增高时,神经、肾脏、视网膜及血管壁等组织内肌醇含量减少。例如:末梢神经肌醇含量可降低 20%~30%。这种选择性的组织肌醇含量减少被认为可能是由于:(1)与肌醇结构相似的葡萄糖竞争性抑制细胞摄取肌醇,(2)肌醇磷酸代谢减低致 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性下降,影响了 Na^+ 依赖的肌醇转运系统。Greene 等的实验充分证实末梢神经中肌醇减少与神经传导速度及 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性的正相关关系,提出了在糖尿病慢性并发症发生、发展机制中的“肌醇减少学说”。亦即,外周高葡萄糖的竞争抑制作用及山梨醇途径活性增高使得组织内肌醇含量减少,以致肌醇磷酸代谢下降,二脂酸甘油及肌醇磷酸盐的释放减少,影响 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的磷酸化,致 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性降低,Na 泵功能衰竭,细胞内 Na^+ 离子增多,经膜 Na^+ 离子梯度降低,由此影响神经兴奋传导速度。此外,细胞内 Na^+ 离子增多尚可引起细胞水肿,干扰轴索与胶质的结合,导致脱髓鞘改变。

2 氧化应激与 DPN

氧化应激是指机体在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,氧化程度超出氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。ROS 包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基($\text{OH}^\cdot$)和过氧化氢(H_2O_2)等;RNS 包括一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO_2)和过氧化亚硝酸盐等。机体存在两类抗氧化系统,一类是酶抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等;另一类是非酶抗氧化系统,包括维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽(GSH)、褪黑素、 α -硫辛酸、类胡萝卜素及微量元素铜、锌、硒(Se)等。

研究表明,氧化应激会引起 β 细胞功能缺陷,它不但直接损伤 β 细胞,还诱导 β 细胞凋亡。而且胰岛素抵抗源于氧化应激,胰岛素抵抗可以先于糖尿病发生^[4]。2 型糖尿病患者血糖正常且非肥胖子代亲属的体内存在着明显的胰岛素抵抗并伴随肌细胞内脂类的增多^[5]。因此氧化应激在糖尿病的发生、发展过程中有重要作用。

在 DPN 的发病过程中氧化应激同样也发挥着重要的作用。大量研究证实,糖尿病患者体内的氧化应激增强^[6]。氧化应激通过两方面产生神经损害。一方面,高血糖可使非酶糖基化作用增高,产生作用产物糖胺,糖胺自身氧化产生大量自由基。这是糖尿病患者机体产生自由基最重要的原因^[7]。另一方面,高血糖可致血液黏稠度增高,血液流速减慢,组织缺血缺氧,可产生更多自由基,从而加重神经细胞的损伤。神经元是专性葡萄糖使用者,高血糖时,葡萄糖顺浓度梯度进入细胞,损坏线粒体电子传递链从而产生大量的超氧化物和 H_2O_2 。超氧化物结合氮、氧后会攻击或扰乱蛋白质和脂类,超氧化物还可以攻击铁硫中心的数种蛋白质来抑制关键酶,包括呼吸链中的复合酶和三羧酸循环的关键酶^[8],从而造成神经损害。

3 氧化应激相关因素与 DPN

3.1 高血糖致使蛋白质发生非酶促糖化,产生稳定的晚期糖基化终末产物(AGEs)。蛋白质的糖化作用与血糖增高水平直接相关,且糖化作用的同时亦伴有氧化反应。蛋白质的过氧化和硝基化产物虽然并非总是对细胞有直接毒性作用,但细胞内无活性的蛋白质堆积可能会增加细胞再利用的负担。另外,被修饰的蛋白质功能减退,活性丧失。轴突转运也可能会减慢,从而减少突触向细胞传递生长因子和递质,最终引起细胞凋亡。AGEs 与 ROS 之间可发生协同效应,加剧神经病变。通过以上直接和间接作用,使神经微管系统结构与功能发生变化,神经轴突逆行转运障碍,干扰神经细胞蛋白质合成,致轴突

变性、萎缩^[9]。此外,AGEs 聚积于营养神经的血管壁,使管壁增厚,管腔狭窄,导致神经的缺血缺氧性损害。免疫组织化学及电镜研究均表明,AGEs 在糖尿病患者外周神经的胞内及胞外的含量均明显增加。AGEs 的聚积与糖尿病神经病变的发展过程密切联系。很多含有 AGEs 的食物都可以促进神经病变的发展^[10]。

3.2 线粒体 DNA 对氧化应激尤其敏感,高血糖可使线粒体 ROS 增多,ROS 则可诱导 DNA 链断裂,激活聚 ADP-核糖基聚合酶(PARP)^[11]。PARP 可识别 DNA 缺口,促进 DNA 的修复,因此当 DNA 损伤时 PARP-1 表达增加。在细胞凋亡过程中 PARP 起着双重作用,一方面 PARP 激活促进 DNA 的修复,另一方面过度活化的 PARP 又将引起细胞能量耗竭而死亡。以链脲佐菌素(STZ)小鼠和非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠为模型的研究结果表明,高糖所致的硝基化过度表达造成的过氧化亚硝酸盐可使得两种小鼠坐骨神经的硝基化酪氨酸含量和 PARP-1 表达增加,消耗 NAD^+ 和能量,从而造成坐骨神经运动和感觉神经传导速度的减退^[12]。PARP 将 ADP-核糖基聚合体聚集到磷酸甘油醛脱氢酶,使其活性下降,激活多元醇、AGEs、蛋白激酶 C(PKC)和氨基己糖途径。氧化应激能够影响线粒体内能量调节,而神经元需要大量的能量,因此最终导致神经元受损,神经元功能丧失又将迅速启动坏死或凋亡机制。

3.3 PKC 途径的激活 PKC 处于细胞内诸多信号通路中心,是具有重要生理功能的一类丝/苏氨酸蛋白激酶。它具有特殊的结构,促氧化剂与 PKC 的调节区结合激活 PKC,而抗氧化剂可以与 PKC 的催化区结合,抑制其活性。PKC 激活后,继而激活促分裂原活化蛋白激酶(MAPK),磷酸化转录因子,导致基因表达平衡的破坏。PKC 通路的激活可影响一系列血管功能,包括血管舒缩反应、血管通透性、内皮细胞生长增殖、新生血管形成以及血液流变学等。这些生物效应均参与了糖尿病神经病变的发病过程。有实验显示,PKC 抑制剂可以降低糖尿病大鼠氧化应激水平,使血流和神经传导速度趋于正常。

3.4 氧化应激诱导细胞凋亡 由 ROS 所致的氧化应激反应是诱导细胞凋亡信号转导的重要原因。对 Schwann 细胞的研究表明,ROS 可能是通过 MAPK 途径激活凋亡程序^[13]。高糖特别是餐后血糖的升高能够减少 GSH、增加 NADPH 氧化酶的活性,产生 ROS,使 Caspase-3 活化,神经细胞 DNA 裂解为碎片,启动脊髓背根神经元细胞的凋亡程序^[14]。有实验显示,糖尿病大鼠背根神经节 MAPK 的 3 种通路 ERK1/2、JNK、p38 均被活化。

4 小 结

综上所述,多元醇代谢通路和氧化应激的相互协同作用导致了 DPN 的发生、发展。在山梨醇通路中,醛糖还原酶是依赖 NADPH 的酶,山梨醇脱氢酶是依赖 NAD^+ 的酶。高血糖情况下,醛糖还原酶被激活,催化葡萄糖转变为山梨醇的过程中消耗了大量的 NADPH,后者的减少使还原型 GSH 的再生受到限制,GSH 保护细胞免受氧化损伤的作用减弱,从而氧化应激加强。此时,亦检测到脂质过氧化物(MDA)的水平升高。下一步反应又产生了 NADH,组织中 NADH 加 AD^+ 比例的上升造成组织缺氧、损伤。进一步活化 PKC,使下游因子——MAP 激酶、ADP 核糖多聚酶得到激活。同时,PKC 的活化使得 NO 的产生减少,产生反应性氧族。进一步影响到信号传导通路,包括核因子- κB 、P38、MAPK、NHZ-末端 Jun 激酶/应激激活蛋白激酶。氧化应激还损伤了血管结构和功能,可能的机制:(1) NADH 水平升高产生了反应性氧族,导致细胞内糖基

化终末产物形成;(2)通过激活 PKC 减少生长因子的表达。山梨醇通路、非酶催化的蛋白糖化、氧化应激在并发症形成中有协同作用。PKC 活化后可激活 MAPK,之后 MAPK 催化转录因子的磷酸化,反过来改变了基因表达的平衡。

在此过程中,醛糖还原酶起了重要作用。因此,醛糖还原酶被认为是糖尿病治疗的重要靶点,醛糖酶抑制剂可作为治疗糖尿病周围神经病变的有效药物。20 世纪 70 年代开始,AR 抑制剂就已成为糖尿病治疗研究领域的新热点。大量动物实验和临床研究表明,AR 抑制剂可以有效改善机体聚醇代谢通路异常,从而达到预防和延缓糖尿病并发症的目的。但由于目前开发的醛糖还原酶抑制剂缺乏酶抑制专一性,目前临床还没有一个获得循证医学证据支持的真正安全有效的醛糖还原酶抑制剂。总之,由于 DPN 的发病机制尚未完全阐明,所以目前 DPN 的治疗临床上尚缺乏特异性方法,良好的血糖控制仍然是治疗基础。

参考文献

- [1] Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes; realistic estimates for the year 2000[J]. Diabetes Care, 2005, 28(9): 2130-2135.
- [2] Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl Med, 1995, 333(2): 89-94.
- [3] Thamotharampillai K, Chan AK, Bennetts B, et al. Decline in neurophysiological function after 7 years in an adolescent diabetic cohort and the role of aldose reductase gene polymorphisms[J]. Diabetes Care, 2006, 29(9): 2053-2057.
- [4] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003, 46(1): 3-19.
- [5] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes[J]. Vasc Med, 2004, 9(3): 223-224.

- [6] Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy[J]. Diabetes Care, 2004, 27(9): 2178-2183.
- [7] Cameron NE, Cotter MA. Effects of antioxidants on nerve an vascular dys function in experimental diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1999, 45(2/3): 137-146.
- [8] Vincent AM, Russell JW, Low P, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Endocr Rev, 2003, 25(1): 612-628.
- [9] Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, et al. Osmotically induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat[J]. Diabetologia, 2003, 36(7): 608-614.
- [10] Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end products; a review[J]. Diabetologia, 2001, 44(2): 129-146.
- [11] Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes; possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity[J]. Diabetes, 1999, 48(12): 2398-2406.
- [12] Celtek S, Qu W, Schmidt AM, et al. Synergistic action of advanced glycation end products and endogenous nitric oxide leads to neuronal apoptosis in vitro; a new insight into selective nitroergic neuropathy in diabetes[J]. Diabetologia, 2004, 47(2): 331-339.
- [13] Fukunaga M, Miyata S, Liu BF, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through activation of p38 MAPK in rat Schwann cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 320(3): 689-695.
- [14] Vincent AM, McLean LL, Backus C, et al. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons[J]. FASEB J, 2005, 19(6): 638-640.

(收稿日期:2011-10-11)

CA125 的检测在临床疾病诊断中的应用

窦莉伶¹综述,徐 俐²审校(广西医科大学第四附属医院:1. 检验科;2. 妇产科,广西柳州 545005)

【关键词】 卵巢癌; CA125; 乳腺癌; 肺癌; 诊断

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 02. 043 文献标志码: A 文章编号:1672-9455(2012)02-0209-04

随着单克隆抗体技术和免疫标记技术的发展,检测诊断癌症的相关抗原越来越多,但这些技术的敏感性和特异性均不够理想。近年来,糖类抗原 125(CA125)在恶性肿瘤尤其是卵巢肿瘤诊断中已被广泛使用。研究表明 CA125 不仅在卵巢癌患者血中浓度升高,而且在妇科的其他原发性恶性肿瘤,如子宫内膜、输卵管、子宫颈及子宫肌层的癌症患者血 CA125 浓度也升高,一些非妇科恶性肿瘤,如淋巴瘤、乳腺癌、黑色素瘤、肺癌、胃癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、肾细胞癌及大肠直肠癌等部分患者血 CA125 浓度升高,阳性率约为 22%。此外,一些非癌症性疾病,如子宫内膜异位症、子宫纤维变性、子宫腺肌病、子宫

肌瘤^[1]、盆腔炎、胰腺炎、自体免疫疾病、胸膜炎、心包感染、结核性腹膜炎、慢性肾衰竭及肝脏肉芽肿增生症等部分患者 CA125 浓度可呈中等程度升高(<270 U/mL),阳性率 3%~6%,在某些正常生理状态下,如早期妊娠及月经期血 CA125 浓度也会升高。为了解 CA125 的临床应用新进展,现作如下综述。

1 CA125 的生物学特性

CA125 是用卵巢浆液性囊腺癌细胞免疫小鼠并与骨髓瘤细胞杂交得到的单克隆抗体(取名为 OC125)所能识别的抗原,是一种位于染色体 19p13. 2 区域,并含有 5 797 个碱基对