

# TG/HDL比值与2型糖尿病周围神经病变的相关性

木拉迪力江·努尔合买提, 米娜瓦尔·胡加艾合买提\*

新疆医科大学第一附属医院全科医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月24日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月24日

## 摘要

糖尿病周围神经病(DPN)是糖尿病患者最常见的慢性并发症。目前2型糖尿病周围神经病发病机制尚未完全清楚,是由多种因素综合作用的结果。其中脂代谢异常在糖尿病进展过程中扮演者重要角色, TG (三酰甘油)是心血管疾病的独立危险因素, HDL具有抗氧化和抗炎症的能力,与单个的血脂指标相比,一些常见血脂比值(TG/高密度脂蛋白(HDL)比值、lg (TG/HDL-C)等)在胰岛素抵抗、糖尿病发病率、代谢综合征、评估 $\beta$ 细胞功能、糖尿病大血管及微血管并发症等方面具有临床指导意义。

## 关键词

三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇, 2型糖尿病, 糖尿病周围神经病变

# Association of TG/HDL Ratio with Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus

Muladilijiang Nuerhemaiti, Minawaer Hujiaaihemaiti\*

Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 24<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 17<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 24<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is the most common chronic complication in diabetic patients. At present, the pathogenesis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes is not fully un-

\*通讯作者。

文章引用: 木拉迪力江·努尔合买提, 米娜瓦尔·胡加艾合买提. TG/HDL 比值与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1252-1257. DOI: 10.12677/acm.2024.141181

derstood, and it is the result of a variety of factors. Abnormal lipid metabolism plays an important role in the progression of diabetes. TG (triacylglycerol) is an independent risk factor for cardiovascular diseases, and HDL has antioxidant and anti-inflammatory capabilities. Compared with a single lipid index, some common lipid ratios (TG/high-density lipoprotein (HDL) ratio, lg (TG/HDL-C), etc.) have clinical significance in insulin resistance, diabetes incidence, metabolic syndrome, assessment of  $\beta$  cell function, and diabetes macrovascular and microvascular complications.

## Keywords

Triglyceride/HDL Cholesterol, Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Peripheral Neuropathy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 三酰甘油(TG)水平升高抑制葡萄糖的氧化代谢

糖尿病周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN) [1]是指在排除特殊神经损伤原因的情况下,糖尿病患者出现周围神经功能损害,即感觉和运动功能障碍相关的症状或体征,比如温度觉、痛觉异常、神经传导功能下降等。长期高血糖(糖尿病)是导致外周神经病变的首要因素[2],大约 50%以上的糖尿病患者最终难免会发展成糖尿病周围神经病(DPN)。在 2 型糖尿病患者中高达 10%~20%的病人在初次诊断为糖尿病时即已经存在糖尿病性周围神经病(DPN)。糖尿病性周围神经病的发病机制尚未完全清楚,现已知它是多种因素综合作用的结果。除了高血糖外,还存在胰岛素抵抗(IR)、血脂紊乱、炎症等多种因素参与其中。本文着重对 TG (三酰甘油)/HDL (高密度脂蛋白胆固醇)比值与 2 型糖尿病周围神经病变相关性进行讨论。

**1) 三酰甘油水平增高引起游离脂肪酸(FFA)升高:** 体内三酰甘油(TG)在各种脂肪酶的作用下水解成游离脂肪酸(FFA)与甘油释放入血,激素敏感性脂肪酶(HSL)是这一过程中的关键酶,三酰甘油(TG)水平的升高自然会导致游离脂肪酸(FFA)的产生增多。

**2) 游离脂肪酸(FFA)抑制外周葡萄糖的利用:** 游离脂肪酸(FFA)与葡萄糖都可以作为底物提供能量,它们的关系可以用“葡萄糖-脂肪酸循环”来阐释,其核心内容是脂肪氧化的增加可以抑制葡萄糖的氧化,同样、葡萄糖的氧化增加也可以抑制脂肪的氧化,两者之间存在着代谢竞争的关系。而竞争的交汇点是乙酰辅酶 A, ATP 作为机体可利用的能量单位,主要来源于葡萄糖、脂肪酸的氧化,而乙酰辅酶 A 是这两个过程中共同通路。脂肪酸氧化的活跃,可造成细胞内乙酰辅酶 A 堆积,因变构作用、乙酰辅酶 A 对丙酮酸脱氢酶产生强烈的抑制作用,导致三羧酸循环速度减慢和枸橼酸堆积,而枸橼酸又是磷酸果糖酶的抑制剂,磷酸果糖酶又是糖酵解过程的关键酶,从而使葡萄糖的氧化在初始阶段即被阻滞,葡萄糖氧化减少导致血糖水平升高,而且游离脂肪酸对葡萄糖氧化的抑制作用,可以在生理和最大胰岛素刺激水平同样发挥作用[3]。

**3) 抑制葡萄糖进入细胞内:** 葡萄糖氧化过程需在细胞内完成。葡萄糖须首先借助细胞膜上的葡萄糖转运体进入细胞内,这是葡萄糖利用的限速步骤。在骨骼肌和脂肪细胞上,这一过程在膜上的 GLUT4 (glucose transporter 4 GLUT4)完成[4]。胰岛素刺激下, GLUT4 从细胞内转移到质膜上,使其在膜上的数量增加以便葡萄糖转运至细胞内[5]。Karlsson 等[6]研究发现,高脂饮食导致 GLUT4 向质膜转运受阻,膜上转运体的减少导致进入细胞内的葡萄糖减少,导致葡萄糖不能有效被组织利用而停留在细胞外,因此导致胰岛素抵抗(IR)。但也有另一种观点是游离脂肪酸对最大胰岛素刺激的葡萄糖转运并没有影响,而

是通过细胞内 6-磷酸葡萄糖的改变实现对葡萄糖摄取的抑制[7] [8]。6-磷酸葡萄糖的升高抑制己糖激酶活性, 使进入细胞内的葡萄糖不能被磷酸化, 葡萄糖大量在细胞内堆积, 缩小了细胞内外跨膜浓度差, 从而使细胞净摄入葡萄糖量减少。

**4) 抑制肌糖原的合成:** 游离脂肪酸除了对葡萄糖的氧化分解有抑制作用外还对葡萄糖的非氧化途径, 即肌糖原的合成有抑制作用; 血清葡萄糖在胰岛素刺激, 糖原合成酶催化下转变为肌糖原储存, 为肌肉提供能量。高胰岛素等量葡萄糖地制实验研究发现, 正常人静滴脂质、增加血中 FA24 小时后, 出现葡萄糖利用下降, 同时骨骼肌内脂质成分增加, 有研究表明。静滴脂质 3.5 h 后, 用 <sup>13</sup>CMRS (核磁共振分光法)测定骨骼肌葡萄糖氧化与糖原合成下降 40%~50%, 肌肉内 6 磷酸葡萄糖减少, 这提示 FA 能抑制葡萄糖的转运和磷酸化。FFA 可以抑制胰岛素介导的葡萄糖摄取, 增加 FFA 浓度时抑制葡萄糖的氧化、提高脂肪氧化, 从而导致高血糖、高胰岛素血症, 这就是胰岛素抵抗(IR) [9] [10]。

**5) FFA 促进糖异生:** 抑制糖异生是胰岛素的一个重要的生理功能。胰岛素可抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)的合成及促进氨基酸进入肌细胞合成合成蛋白质, 减少糖异生原料, 从而抑制糖异生。空腹状态下, 血糖主要由肝葡萄糖异生(hepatic glucose production, HGP)来维持。有动物试验研究表明, 小鼠肝脏 FFA 浓度升高可加速糖异生, 其机制可能为肝脏氧化 FFA 作用增强, 三羧酸循环受抑制, 激活了糖异生途径中的关键酶丙酮酸脱羧酶, 反而丙酮酸脱氢酶活性降低, 引起糖原异生增加, 抑制肌肉组织葡萄糖氧化及储存。[11]应用 <sup>13</sup>CMRS 技术直接测定血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者和对照组的肝糖原异生和糖原分解的净速率, 结果发现在 2 型糖尿病患者中葡萄糖的增加, 源于糖异生的占 60%, 这些机制涉及肝细胞葡萄糖的转运, 氧化利用下降, 以及胰岛素的信号传导系统效应减弱等。上述实验对照组给予烟酸制剂 16~20 h 的治疗以降低血浆 FFA 至基础空腹水平, 结果显示糖异生随 FFA 下降而降低, 而糖原分解随 FFA 下降增强[11]。这表明高浓度的 FFA 促进糖异生, 抑制糖原分解, 导致高血糖、高胰岛素血症, 也就是胰岛素抵抗(IR)。

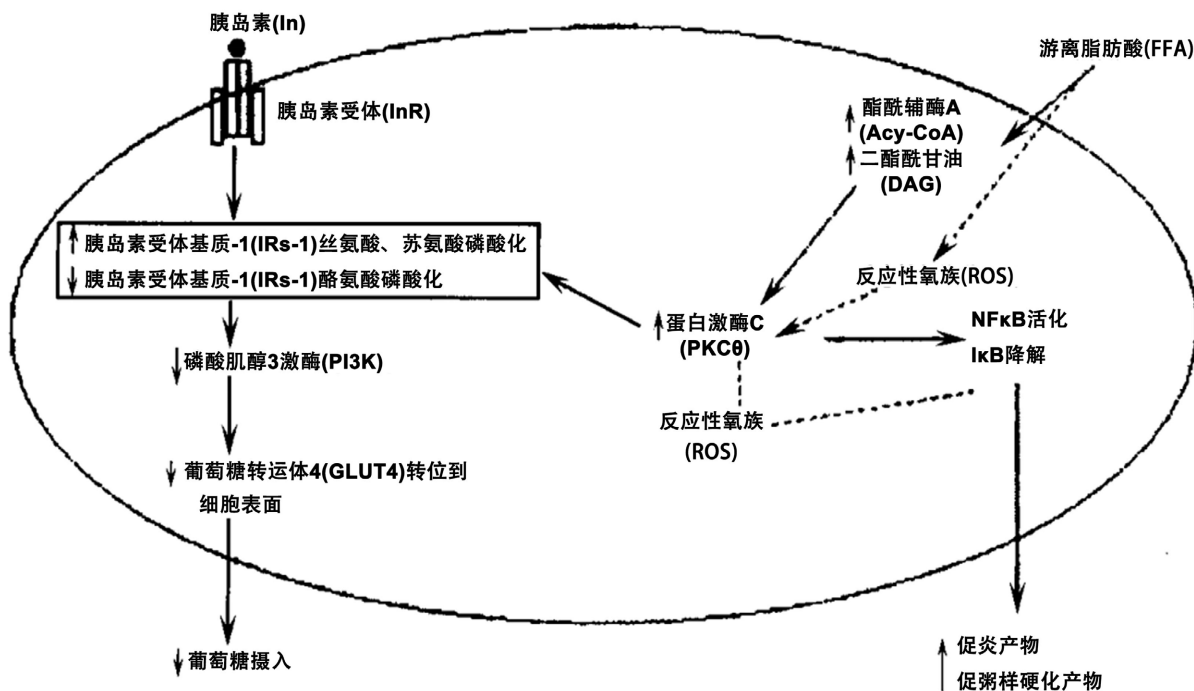


Figure 1. Insulin regulates metabolism of glucose, lipids and proteins

图 1. 胰岛素对葡萄糖、脂类和蛋白质的代谢调控

**6) 信号传导通路障碍:** 胰岛素作为一种生物活性物质, 其生理作用的发挥始于与相应受体的结合, 并由此引起细胞内一系列信号传导, 最终达到各靶细胞产生相应的生理效应。生理状态下, 胰岛素作用于细胞表面的胰岛素受体(InR), 使胰岛素受体基质的酪氨酸残基磷酸化, 继而使磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)活化, PI3K 作为第二信使作用于葡萄糖转运体(GLUT4), GLUT 转位到细胞膜, 把葡萄糖接入细胞内进行氧化代谢。正如(1)所述, 高浓度的 FFA 抑制葡萄糖进入细胞内, 葡萄糖进入细胞减少就导致葡萄糖氧化代谢减慢, 葡萄糖在细胞内蓄积减少膜内外葡萄糖浓度差, 进一步抑制葡萄糖进入细胞内。另外, 胰岛素受体除了酪氨酸磷酸化外, 还可以进行丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)磷酸化, 丝氨酸/苏氨酸 Ser/Thr 磷酸化与酪氨酸磷酸化的作用相反, 对胰岛素受体酪氨酸激活酶活性起负面影响[12] [13], 从此可见胰岛素信号传导的一系列通路相互交叉、相互制约、共同调节酶的活性, 完成对葡萄糖、脂类和蛋白质的代谢调控。如图 1 所示。

## 2. 葡萄糖氧化代谢被抑制, 机体出现胰岛素抵抗, 糖 - 脂代谢紊乱, 加速神经功能损伤

胰岛素通过诱导载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)的降解和抑制微粒体转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP)的合成来调控 VLDL 装配和分泌[14], 在正常生理情况下, 胰岛素对肝脏 VLDL 的分泌的调控作用是至关重要的, 胰岛素通过抑制脂肪细胞氧化分解, 降低循环中的 FFA, 从而使得肝脏灌注 FFA 减少, 减少 VLDL 装配需要的底物。在典型的胰岛素抵抗(IR)状态下, 胰岛素对脂质合成的促进作用进一步增强, 叉头转录因子(fork transcription factor 1, FoxO1)活性升高, MTTP 的表达升高, ApoB 脂蛋白降解减少, ApoB 水平升高, 再加肝脏三酰甘油灌注增多, 这些因素最终导致肝脏 VLDL 分泌亢进[15] [16]。VLDL 水平升高引起 LDL 水平升高。TG 及 LDL 水平的升高进一步导致 HDL-C 颗粒从周围摄取胆固醇的能力下降, 从而降低 HDL-C 水平。HDL 具有抗氧化和抗炎症的能力, 高 TG、LDL-C, 低 HDL-C 必然加速血管动脉粥样硬化进程, 血管管腔狭窄、血流阻力增大, 导致神经组织低灌注, 继而缺血、缺氧, 导致神经功能损伤。

综上, TG/HDL 比值偏高引起机体胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病主要机理, 高血糖必然会引起机体靶器官功能损伤, 其中我们重点讨论并发症之一糖尿病性周围神经病。

## 3. 高血糖应激参与的外周神经损伤机制

外周神经损伤主要受两方面因素的影响, 一是神经纤维血液供应受损, 另一是神经元或神经纤维内部因高血糖导致的病理生理改变, 在高糖状态下, 糖基化终产物(AGEs)生成增多, 使得血管内皮细胞通透性增加, 减弱 NO 等介导的血管舒张功能, 继之血管内皮功能失调, 血管内皮细胞增生, 透明变性, 糖化蛋白沉淀及管腔狭窄导致神经缺氧缺血, 引起神经细胞水肿变性、断裂[17]。另一方面高血糖引起细胞损伤的病理机制主要有 4 条途径。N-乙酰葡萄糖途径、蛋白激酶途径、多元醇途径及糖基化产物途径, 这 4 条高血糖损伤通路途径中最终环节主要集中在活性氧簇(ROS)上, 即以氧化应激为主要作用环节[18]。研究结果均已表明, 同时培养血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和神经元等在正常浓度的葡萄糖环境中, 多种细胞内活性氧簇(ROS)水平一致; 当葡萄糖浓度升高时, 这些细胞内的氧化应激反应均不同程度增强。高血糖状态下细胞内葡萄糖氧化反应增加, 不断的消耗细胞内的还原型谷胱甘肽, 同时使呼吸链产生的超氧阴离子增加, 这双重作用加剧了细胞内氧化应激反应。神经元暴露在高糖状态 2 h 即可产生明显的氧化应激反应, 并启动细胞的程序化死亡即细胞滑亡[18] [19]。神经元的过度氧化应激会引起轴突病变, 轴突再生能力受损。另外, 氧化应激反应还可通过细胞内的各种调节通路激活细胞信号转导分子[20]。如转录因子 NF- $\kappa$ B 与机体的多种免疫、炎症反应有关。最终改变细胞内的基因表达、蛋白质功能,



使内皮细胞和神经元功能失调、细胞凋亡。这种高血糖引起的炎症及免疫反应所导致的细胞组织损害决定于该细胞和组织自身的抗氧化能力及其免疫防御能力。因为周围神经抗氧化能力较中枢神经弱, 所以周围神经系统比中枢神经系统较易受损[21]。

#### 4. 总结

综上, IR (胰岛素抵抗)是糖尿病发生的中心环节, 而脂代谢紊乱在 IR、DPN 的发生、发展过程中有重要作用, 脂代谢紊乱能明显增加心血管病变的发生率, 造成神经营养障碍、引起神经元缺血、缺氧、对神经纤维结构造成破坏, 这是糖尿病周围神经病变发生的生理基础。临床上医生通过检测血脂指标来预判糖尿病患者发生周围神经病变的风险, 同时通过控制血脂指标来降低糖尿病患者发生周围神经病变发生的风险。这是一种快捷、廉价、有效的疾病预防、监测方法。

#### 参考文献

- [1] Brownlee, M. (2001) Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature*, **414**, 813-820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- [2] 印小蓉, 胡秀娟, 王淑倩, 等. 血糖变异系数与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(13): 48-52. <https://doi.org/10.7619/jcmp.20231487>
- [3] Oprescu, A.I., Bikopoulos, G., Naassan, A., et al. (2007) Free Fatty Acid-Induced Reduction in Glucose-Stimulated Insulin Secretion: Evidence for a Role of Oxidative Stress *in Vitro* and *in Vivo*. *Diabetes*, **56**, 2927-2937. <https://doi.org/10.2337/db07-0075>
- [4] Huang, S. and Czech, M.P. (2007) The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*, **5**, 237-252. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006>
- [5] He, A., Liu, X., Liu, L., et al. (2007) How Many Signals Impinge on GLUT4 Activation by Insulin? *Cell Signalling*, **19**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2006.05.018>
- [6] Karlsson, H.K., Chibalin, A.V., Koistinen, H.A., et al. (2009) Kinetics of GLUT4 Trafficking in Rat and Human Skeletal Muscle. *Diabetes*, **58**, 847-854. <https://doi.org/10.2337/db08-1539>
- [7] Van Schaftingen, E. and Cerin, I. (2002) The Glucose-6-Phosphatase System. *Biochemical Journal*, **362**, 513-532. <https://doi.org/10.1042/bj3620513>
- [8] Kim, J.K., Wi, J.K. and Woun, J.H. (1996) Plasma Free Fatty Acids Decrease Insulin-Stimulated Skeletal Muscle Glucose Uptake by Suppressing Glycolysis in Conscious Raos. *Diabetes*, **45**, 446-453. <https://doi.org/10.2337/diabetes.45.4.446>
- [9] Sun, Y., Liu, S., Ferguson, S., et al. (2002) Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Overexpression Selectively Attenuates Insulin Dsignaling and Hepatic Insulin Sensitivity in Transgenic Mice. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 23301-23307. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200964200>
- [10] Boden, G., Cheung, P., Stein, T.P., et al. (2002) FFA Cause Hepatic Insulin Resistance by Inhibiting Insulin Suppression of Glycogenolysis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **283**, 12-19. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00429.2001>
- [11] Boden, G. and Shulman, G.I. (2002) Free Fatty Acids in Obesity and Type 2 Diabetes: Defining Their Role in the Development of Insulin Resisitance and  $\beta$  Cell Dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*, **32**, 14-23. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.32.s3.3.x>
- [12] Pessin, J.E. and Saltiel, A.R. (2000) Signaling Pathway in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, **106**, 165-169. <https://doi.org/10.1172/JCI10582>
- [13] Saltiel, A.R. and Kahn, C.R. (2001) Insulin Signalling and Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. *Nature*, **414**, 799-806. <https://doi.org/10.1038/414799a>
- [14] Haas, M.E., Attie, A.D. and Biddinger, S.B. (2013) The Regulation of ApoB Metabolism by Insulin. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **24**, 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.04.001>
- [15] Kamagate, A., Qu, S., Perdomo, G., et al. (2008) FoxO1 Mediates Insulin-Dependent Regulation of Hepatic VLDL Production in Mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **118**, 2347-2364. <https://doi.org/10.1172/JCI32914>
- [16] 黄娟, 胡维, 熊丹. 血清 LDL 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(5): 352-355, 360. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-6929.2018.05.013>

- [17] Duan, W. and Paka, L. (2005) Distinct Effects of Glucose and Glucosamine on Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells: Evidence for a Protective Role for Glucosamine in Atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology*, **4**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-4-16>
- [18] 宋娜, 苏东峰, 高宇, 等. 氧化应激及免疫炎症相关指标与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(5): 626-629. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3110.2019.05.035>
- [19] Sheetz, M.J. and King, G.L. (2002) Molecular Understanding of Hyperglycemia's Adverse Effects for Diabetic Complications. *JAMA*, **288**, 2579-2588. <https://doi.org/10.1001/jama.288.20.2579>
- [20] Vincent, A.M. and Backus, C. (2005) Short-Term Hyperglycemia Produces Oxidative Damage and Apoptosis in Neurons. *FASEB Journal*, **19**, 638-640. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2513fje>
- [21] Greene, D.A. and Stevens, M.J. (1999) Glucose-Induced Oxidative Stress and Programmed Cell Death in Diabetic Neuropathy. *European Journal of Pharmacology*, **375**, 217-223. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00356-8)