

中药对糖尿病周围神经病变中肿瘤坏死因子 α 的干预作用概述

孙莹 梁晓春

【摘要】 糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 已成为糖尿病致死、致残的重要原因, 研究发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在 DPN 的发生、发展中起到了负性作用, 而中药可以通过抑制 TNF- α 起到改善周围神经传导速度, 抑制周围神经损伤, 缓解神经痛的作用。因此本文综述了近年来研究发现的 TNF- α 在 DPN 中的损伤作用及中药通过干预 TNF- α 起到的抑制 DPN 作用。

【关键词】 中药; 糖尿病周围神经病变; 肿瘤坏死因子

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.03.036

Review on effect of traditional Chinese medicine on tumor necrosis factor- α in diabetic peripheral neuropathy SUN Ying, LIANG Xiaochun. Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIANG Xiaochun, E-mail: xcliang@vip.sina.com

【Abstract】 Diabetic peripheral neuropathy (DPN) has become the most important reason of death and disability in diabetes. It has been found that tumor necrosis factor- α (TNF- α) plays a negative role in the development of DPN. Research has revealed that traditional Chinese medicine (TCM) could inhibit TNF- α to improve peripheral nerve conduction velocity, reduce peripheral nerve injury, relieve neuropathic pain. This paper reviewed recent studies about the injury effect of TNF- α in DPN and the therapeutic effect of TCM in DPN by intervening TNF- α .

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Diabetic peripheral neuropathy; Tumor necrosis factor- α

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病致死、致残的重要原因之一, 随着病情的延长, 超过半数的糖尿病患者受到 DPN 的困扰^[1]。国内外研究证实, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 在 DPN 的发生、发展中起到了负性作用。中医中药在 DPN 的治疗中起到了良好的临床疗效, 近年来研究表明中药可以通

过抑制 TNF- α 起到提高神经传导速度、抑制糖尿病引起的周围神经损伤、缓解 DPN 引起的神经痛等临床症状的作用^[2]。因此, 本文综述了目前研究发现的中药对 DPN 中 TNF- α 的干预作用。

1 TNF- α 在糖尿病周围神经病变中的作用

目前已发现 DPN 的发病机制与多元醇通路等多条信号通路失常相关, 同时受氧化应激、炎症反应、脂代谢异常、血管缺陷、血管营养因子减少等影响。炎症反应过程中产生的炎症因子不但诱导 DPN 发生, 还通过调控多条信号通路、参与氧化应激反应、加重血管缺陷等途径加重周围神经的损伤。TNF- α 是一种参与全身炎症反应的细胞信号蛋白, 不仅在血液中存在, 还广泛存在于包括神经组织在内的多种组织中。Mu 等^[3] 对 14 项临床研究

基金项目: 国家自然科学基金 (81473639); 北京市自然科学基金 (7122147)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院中医科 [孙莹 (博士研究生), 梁晓春]

作者简介: 孙莹 (1986-), 女, 2014 级在读博士研究生。研究方向: 中西医结合临床。E-mail: sunying1214@sina.com

通信作者: 梁晓春 (1956-), 女, 硕士, 教授。研究方向: 中西医结合治疗糖尿病。E-mail: xcliang@vip.sina.com

的 2650 例病例进行 Meta 分析发现 2 型糖尿病患者中 TNF- α 明显升高,而 DPN 患者 TNF- α 水平明显高于无 DPN 的糖尿病患者,因此认为血清中高 TNF- α 可能是 DPN 发病的独立危险因素。

2 TNF- α 对周围神经影响及中药对其干预作用

2.1 中药通过抑制 TNF- α 增加 DPN 神经传导速度

横断面研究表明, TNF- α 与 DPN 引起的神经传导速度异常具有显著相关性,与无 DPN 的糖尿病患者相比, DPN 糖尿病患者 TNF- α 明显升高,且 TNF- α 水平与 DPN 正中神经、尺神经、腓肠肌神经传导速度呈显著负相关^[4]。

韦凌云等^[5]随机将 60 例 DPN 患者分为治疗组和观察组,治疗组在与观察组同样使用甲钴胺的基础上静脉滴注丹参多酚盐,结果证明,丹参多酚盐可以抑制 TNF- α 等炎性因子的高表达,改善血管内皮功能,提高肢体神经运动传导速度、感觉传导速度,起到缓解 DPN 症状的作用。也有研究表明,在常规控制血糖、扩张血管、营养神经治疗基础上加用桂枝、附子、丹参、忍冬藤、生黄芪、乳香、没药等活血化瘀、通阳益气中药足浴,较常规治疗相比,可明显抑制 TNF- α 水平,提升神经传导速度^[6]。

动物模型实验也同样证实中药可以通过抑制 TNF- α 起到改善神经传导速度。中药成方糖痹康主要由黄芪、女贞子、桂枝、赤芍、黄芩、黄连、水蛭等组成,在对 STZ 诱导的 DPN 大鼠进行观察中发现,经 4 周糖痹康灌胃后,与模型组相比,用药大鼠 TNF- α 等炎性因子明显降低,运动神经传导速度、感觉神经传导速度均显著提高^[7]。由黄芪、鸡血藤、当归、葛根、生地黄、延胡索、威灵仙组成的中药芪归糖痛宁颗粒在 STZ 诱导的 SD 大鼠 DPN 模型中,可以通过抑制 TNF- α 起到增强神经传导速度、降低摆尾温度阈值的作用^[8]。中药通络糖泰方主要由水蛭、白芥子、延胡索、玄参、黄连、地骨皮等组成,实验表明通络糖泰方可以通过抑制炎症反应、改善糖脂代谢起到改善 DPN 大鼠模型神经传导速度的作用^[9]。

2.2 中药抑制 TNF- α 缓解 DPN 神经损伤的作用

研究表明, TNF- α 可直接导致神经及髓鞘损伤。Ozay 等^[10]研究发现糖尿病 DPN 模型大鼠 TNF- α 表达增强,氧化应激指标明显上升,在髓鞘轴突数量没有显著减少的基础上,神经纤维的直径和髓鞘片的厚度、轴突直径和面积显著减少。还有学者认

为,高糖诱导胰岛素原-骨髓源细胞分泌 TNF- α ,使 TNF- α 与背根神经融合,引起背根神经失活、凋亡,是 DPN 产生的关键环节^[11-12]。高表达的 TNF- α 还可以刺激蛋白激酶 C 通路、加重己糖胺通路激活、刺激多元醇通路产生的醛糖还原酶生成,进一步造成周围神经损伤,同时因直接损伤小血管内皮减少神经营养因子分泌,从而加重周围神经损伤^[13-15]。因此,抑制 TNF- α 可以起到防治 DPN 的作用。

Yang 等^[16]在高糖条件下诱导背根神经细胞,并用不同浓度肉桂醛干扰,通过 MTT 法检测细胞增殖活性、TUNEL 法检测凋亡,结果发现肉桂醛可以抑制高糖条件下背根神经的失活,并呈剂量依赖性;进一步研究表明,肉桂醛可降低高糖诱导背根神经 TNF- α 等炎性因子 mRNA 及蛋白的表达。该实验表明肉桂醛可能通过影响 TNF- α 等炎性因子来抑制高糖诱导的周围神经损伤。

有学者利用 STZ 诱导 DPN 大鼠模型实验发现,中药成方糖痛方(由黄芪、川芎、桂枝、白芍、土鳖虫、莪术和细辛组成)可以减轻血管损伤,通过影响 TNF- α 等炎性因子表达改善周围神经的炎症细胞浸润、坏死、水肿和充血等病理损伤表现,且其作用呈剂量依赖性^[17]。相同实验方法证实,由中药黄芪、当归、水蛭、川牛膝、玄参、赤芍、地骨皮、白芥子、蚕砂、冰片等组成的通络糖泰方可以使 TNF- α 、IL-6 等炎性因子表达下调,同时降低血清髓鞘碱性蛋白表达,减少神经脱髓鞘改变,改善神经结构,提高坐骨神经传导速度,起到治疗 DPN 的作用,且治疗效果与剂量呈依赖性^[18]。而相似实验证明中药温阳化瘀方(方由附子、干姜、淫羊藿、细辛、当归、红花、桃仁、川芎、牛膝、桂枝)也可以降低糖尿病大鼠 TNF- α 的表达,达到防治 DPN 的目的^[19]。

2.3 中药通过抑制 TNF- α 对 DPN 神经痛的缓解作用

神经痛是困扰 DPN 患者的最大问题之一,严重影响患者生活质量, TNF- α 在 DPN 神经痛中起到了不可忽视的作用。目前许多学者认为,除造成神经病理改变外,以 TNF- α 为首的炎性因子可能通过多种途径直接引起 DPN 神经痛^[20]。

Ortmann 等^[21]在大鼠 DPN 模型中发现,背根神经、脊髓背角、坐骨神经、皮肤等处的 TNF- α 水平升高,机械痛阈值减低,热痛觉改变。进一步研究表明, TNF- α 可直接激活神经的钠离子电压门控型通道 17(Nav. 17)引起神经损伤性疼痛^[22]。此外,周

围神经损伤时, TNF- α 还可高表达募集巨噬细胞等吞噬受损髓鞘, 形成华勒变性, 引起神经痛^[23-25]。还有实验表明, 晚期糖基化终末产物通路中表皮朗格汉斯细胞活化与表皮下神经丛 TNF- α 阳性的神经纤维直接接触, 引起神经痛^[26]。因此抑制 TNF- α 可直接抑制神经痛的产生。

在体实验表明, 中药成方糖痹康除改善神经传导速度外, 可直接通过抑制 TNF- α 起到抑制 DPN 神经痛的作用^[27]。中药女贞子可以通过抑制 TNF- α 减轻坐骨神经痛^[28]。中药提取物刺蒺藜皂苷可以通过抑制氧化应激及 TNF- α 等炎症因子的表达而起到对 STZ 诱导的 DPN 模型大鼠的周围神经痛缓解的作用, 300 mg/kg 刺蒺藜皂苷的止痛作用相当于 100 mg/kg 止痛剂普瑞巴林^[29]。Visnagri 等^[30] 在相同动物模型中发现, 黄连素对大鼠血清中 TNF- α 也具有抑制作用, 可通过抑制炎症反应, 起到抑制 DPN 所引起的神经痛的作用, 且同刺蒺藜皂苷一样呈剂量依赖性^[31]。还有实验证实, 中药提取物四氢姜黄素可以通过抑制晚期糖基化终末产物通路的 TNF- α 表达, 起到抑制 DPN 引起的疼痛的作用^[32]。还有学者发现将 DPN 模型大鼠随机分组, 并分别给予橙皮苷、胰岛素、胰岛素加橙皮苷治疗, 与单独使用胰岛素相比, 橙皮苷可以抑制 TNF- α 等炎症因子表达, 抑制氧化应激反应, 降低神经痛阈值^[33]。

3 小结与展望

综上, 中药对 DPN 中 TNF- α 具有明显的抑制作用, 并通过抑制 TNF- α 可以达到增加神经传导速度、抑制神经结构损伤、缓解 DPN 引起神经痛的作用。中医理论认为, 糖尿病神经病变大多由肾虚血瘀导致, 而以上方剂均起到了活血补肾的作用, 选用药物多有相似之处, 但由于中药复方成份复杂, 药物之间具有相互作用和未知影响, 单体成份研究尚不充分, 仍需更深入探究, 以明确中药作用的具体机制。

实验表明, TNF- α 在高糖的诱导下表达上调, 而过度表达的 TNF- α 与周围神经传导速度成负相关, 且可直接造成周围神经损伤, 引起神经痛, 降低 DPN 患者生存质量。因此, 抑制 TNF- α 可以成为防治 DPN 的靶点。目前研究表明, 许多治疗 DPN 的中药可以通过抑制 TNF- α 达到增加神经传导速度、改善神经结构、缓解神经痛的作用。

然而目前关于中药通过抑制 TNF- α 影响 DPN

的实验多集中于在体实验, 系统的在体实验、细胞水平实验研究尚缺乏, 临床研究不足。而且中药目前的研究只停留在抑制炎症因子 TNF- α 的层面, 并未深入探讨其作用机制, 由于实验中缺乏阳性对照药物的选择, 对结论推理直接证据尚不十分充足, 因此 TNF- α 在 DPN 中的作用机制可以进一步深入研究。有实验表明, 中药可以通过抑制氧化应激反应、抑制晚期糖基化终末产物生成等途径起到抑制 DPN 的作用^[34-37], 而中药对 TNF- α 的影响是通过直接作用于 TNF- α 自身还是通过其他途径起到多重影响还需要进一步证实。因此可考虑更完善的细胞水平、动物水平的相关研究, 以全面探索中药对 DPN 中 TNF- α 的作用机理, 为中药的临床应用提供实验基础和理论依据。

参 考 文 献

- [1] Farmer KL, Li C, Dobrowsky RT. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(4):880-900.
- [2] 吴群勋, 梁晓春, 姜楠, 等. 中药筋脉通胶囊治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(10):860-865.
- [3] Mu ZP, Wang YG, Li CQ, et al. Association between tumor necrosis factor- α and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 14(1):1-14.
- [4] Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, et al. Serum levels of TNF- α in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2013, 7(4):238-242.
- [5] 韦凌云, 杨丕坚, 李舒敏, 等. 丹参多酚酸盐对糖尿病周围神经病变患者炎症细胞因子及血管内皮功能的影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(3):303-305.
- [6] 洪兵, 陈丽娟, 殷学超, 等. 中药足浴结合前列地尔注射对糖尿病周围神经病变的疗效观察及对血清脂联素、IL-6 及 TNF- α 水平的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 12(33):2891-2894.
- [7] Yang XW, Liu FQ, Guo JJ, et al. Antioxidation and anti-inflammatory activity of Tang Bi Kang in rats with diabetic peripheral neuropathy [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1):1-10.
- [8] 李道卫, 申国明, 王浩, 等. 芪归糖痛宁颗粒调节炎症因子预防糖尿病周围神经病变的机制研究 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2015, 34(5):61-64.
- [9] 王明选, 旷云祥. 通络糖泰方对糖尿病周围神经病变大鼠血清肿瘤坏死因子- α 影响的实验研究 [J]. *河南中医*, 2010, 30(4):354-357.
- [10] Ozay R, Uzar E, Aktas A, et al. The role of oxidative stress and inflammatory response in high-fat diet induced peripheral

- neuropathy [J]. *J Chem Neuroanat*, 2014, 55(2):51-57.
- [11] Urabe H, Terashima T, Lin F, et al. Bone marrow-derived TNF- α causes diabetic neuropathy in mice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(2):402-410.
- [12] Urabe H, Terashima T, Kojima H, et al. Ablation of a small sub-population of diabetes-specific bone marrow-derived cells in mice protects against diabetic neuropathy [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(4):269-275.
- [13] Mendez C, Garcia, Maier RV. Oxidants augment endotoxin-induced activation of alveolar macrophages [J]. *Shock*, 1996, 6(3):157-163.
- [14] Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, et al. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro [J]. *Diabetes*, 1996, 45(7):954-959.
- [15] Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR, et al. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling [J]. *Science*, 1988, 240(4858):1546-1548.
- [16] Yang D, Liang XC, Shi Y. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of cinnamaldehyde on protecting high glucose-induced damage in cultured dorsal root ganglion neurons of rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1):19-27.
- [17] Li MD, Huang D, Liu XX, et al. Tang-Tong-Fang Confers Protection against Experimental Diabetic Peripheral Neuropathy by Reducing Inflammation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2015(5):1-12.
- [18] 张翕宇, 谢春光, 杜联. 通络糖泰方对糖尿病周围神经病变大鼠炎症细胞因子的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(1):55-59.
- [19] 李永发, 付小忍, 陈婷, 等. 温阳化痰方对糖尿病周围神经病变大鼠炎症因子及其相关因子的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2):153-156.
- [20] Bishnoi M, Bosgraaf CA, Abooj M, et al. Streptozotocin-induced early thermal hyperalgesia is independent of glycemic state of rats: role of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and inflammatory mediators [J]. *Mol Pain*, 2011, 7(1):3278-3294.
- [21] Ortmann KL, Chattopadhyay M. Decrease in neuroimmune activation by HSV-mediated gene transfer of TNF α soluble receptor alleviates pain in rats with diabetic neuropathy [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41:144-151.
- [22] Huang Y, Zang Y, Zhou L, et al. The role of TNF- α /NF- κ B pathway on the up-regulation of voltage-gated sodium channel Nav1.7 in DRG neurons of rats with diabetic neuropathy [J]. *Neurochem Int*, 2014, 75(9):112-119.
- [23] Kato K, Liu H, Kikuchi S, et al. Immediate anti-tumor necrosis factor- α (etanercept) therapy enhances axonal regeneration after sciatic nerve crush [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(2):360-368.
- [24] Myers RR, Campana WM, Shubayev VI. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets [J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11(1-2):8-20.
- [25] Stoll G, Jander S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2002, 7(1):13-27.
- [26] Dauch JR, Bender DE, Luna-Wong LA. Neurogenic factor-induced Langerhans cell activation in diabetic mice with mechanical allodynia [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(1):1-10.
- [27] 吕翠岩, 张胜容, 徐瞰海, 等. 糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经 p38 丝裂素活化蛋白激酶及血浆肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 3(23):67-69.
- [28] Han YX, Liang D, Han XR, et al. Comparative analysis of the influence of Fructus Ligustri Lucidi on a rat lumbar disc herniation model [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12:1225-1232.
- [29] Ranjithkumar R, Prathab Balaji S, Balaji B, et al. Standardized Aqueous Tribulus terrestris (nerunjil) extract attenuates hyperalgesia in experimentally induced diabetic neuropathic pain model: role of oxidative stress and inflammatory mediators [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(11):1646-1657.
- [30] Visnagri A, Kandhare AD, Chakravarty S, et al. Hesperidin, a flavanoglycone attenuates experimental diabetic neuropathy via modulation of cellular and biochemical marker to improve nerve functions [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(7):814-828.
- [31] 蓝星莲, 潘龙瑞, 龚新荣, 等. 黄连素对 2 型糖尿病神经病变大鼠神经传导速度的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 38(4):392-395.
- [32] Greeshma N, Prasanth KG, Balaji B. Tetrahydrocurcumin exerts protective effect on vincristine induced neuropathy: Behavioral, biochemical, neurophysiological and histological evidence [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 238:118-128.
- [33] Visnagri A, Kandhare AD, Chakravarty S, et al. Hesperidin, a flavanoglycone attenuates experimental diabetic neuropathy via modulation of cellular and biochemical marker to improve nerve functions [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(7):814-828.
- [34] 郝伟欣, 贾力, 徐慧媛, 等. 筋脉通对糖尿病大鼠晶体多元醇代谢的影响 [J]. *中国全科医学*, 2004, 16(7):1124-1125.
- [35] 张倩, 梁晓春, 孙青, 等. 筋脉通对糖尿病大鼠背根神经节氧化应激的影响 [J]. *协和医学杂志*, 2012, 3(4):441-447.
- [36] 石玥, 梁晓春, 张宏, 等. 筋脉通含药血清降低高糖培养大鼠雪旺细胞活性氧水平及 PARP-1 蛋白表达 [J]. *基础医学与临床*, 2013, 9(23):1059-1063.
- [37] 黄文智, 梁晓春, 王普艳, 等. 筋脉通对实验性糖尿病大鼠坐骨神经 AGEs 及其受体表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*. 2011, 26(4):806-809.

(收稿日期: 2016-03-05)

(本文编辑: 禹佳)