

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.03.002

• 特约综述 •

糖尿病周围神经病变线粒体机制研究进展 *

曹 迪¹ 肖礼祖¹ 樊碧发² 熊东林¹ 彭莉萍^{3△} 孙武平^{1△}

(¹ 深圳市南山区人民医院疼痛科 深圳市疼痛学重点实验室, 深圳 518052; ² 中日友好医院疼痛科, 北京 100029; ³ 深圳市南山区人民医院中医科, 深圳 518052)

摘 要 糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症, 其中痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN) 导致的慢性疼痛严重影响病人的生活质量。线粒体作为神经元的主要能量来源, 对维持神经元的结构和功能至关重要。大量的研究表明, 线粒体与 DPN 的发病密切相关, 其病理机制涉及氧化应激、钙稳态失衡以及能量生成障碍等方面, 诱发神经元凋亡, 从而引起神经损伤, 最终导致神经病理性疼痛。目前许多药物通过调控线粒体功能, 发挥镇痛作用, 表明调控线粒体功能障碍可能是有效治疗神经病理性疼痛的策略之一。本文将从线粒体功能障碍出发, 对其在 DPN 中的发病机制进行综述, 为预防和治疗 DPN 提供理论参考。

关键词 糖尿病; 糖尿病周围神经病变; 线粒体; 氧化应激; 神经损伤; 疼痛

Advances in mitochondrial mechanisms of diabetic peripheral neuropathy *

CAO Di¹, XIAO Li-zu¹, FAN Bi-fa², XIONG Dong-lin¹, PENG Li-ping^{3△}, SUN Wu-ping^{1△}

(¹ Department of Pain Medicine, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Pain Science, Shenzhen 518052, China; ² Department of Pain Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ³ Department of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen 518052, China)

Abstract Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is the most common chronic complication of diabetes, in which chronic pain caused by painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) seriously affects patients' quality of life. As the main energy source of neurons, mitochondria are crucial for maintaining the structure and function of neurons. A large number of studies have shown that mitochondria is closely related to the pathogenesis of PDPN, and its pathological mechanism involves oxidative stress, calcium homeostasis imbalance and energy generation disturbance, which induces neuronal apoptosis, thereby causing nerve damage and ultimately lead to neuropathic pain. At present, many drugs exert analgesic effects by regulating mitochondrial function, suggesting that regulating mitochondrial dysfunction may be the effective strategies to treat neuropathic pain. This article will review the pathogenesis of mitochondrial dysfunction in DPN, hoping to provide theoretical reference for the prevention and treatment of DPN.

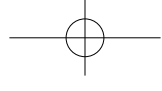
Keywords diabetes; diabetic peripheral neuropathy; mitochondria; oxidative stress; nerve injury; pain

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症, 至少有 50% 的糖尿病病人会发展为糖尿病神经病变^[1]。DPN 包括疼痛和感觉异常两种类型, 其中最严重的是痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN), 据报道发病率为 13%~26%, 表

现为肢体远端为主的对称性周围神经病理性疼痛^[2]。临床上治疗 PDPN 症状的疗效有限, 目前的治疗策略主要分为血糖控制、针对发病机制治疗和疼痛治疗三个方面。国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 建议三环类抗抑郁药 (阿米替林)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (度

* 基金项目: 南山区卫生健康系统科技重大项目 (NSZD2024007、NSZD2023003); 广东省中医药局科技项目 (20232150); 深圳市南山区科技计划项目 (NS2022039); 深圳市南山区人民医院院级课题 (YN2022038); 深圳市医疗卫生三名工程引进“中日友好医院樊碧发教授疼痛医学团队”项目 (SZSM202103018)

△ 通信作者 孙武平 wuping.sun@foxmail.com; 彭莉萍 plp19741026@aliyun.com



洛西汀)和钙通道 α -2- δ 配体加巴喷丁和普瑞巴林做为一线治疗药物^[3]。

线粒体是一种动态的细胞器,参与多种细胞代谢过程,具有生物合成和信号转导两大重要功能,它们最重要的功能是通过氧化磷酸化以三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的形式为细胞供能。外周神经需要高效的能量代谢,正常的线粒体功能是轴突和髓鞘形成和维持的关键因素,但各种因素引起的线粒体数目、质量以及功能的变化均可导致线粒体功能障碍。目前的研究表明,DPN的病理主要涉及炎症、氧化应激和线粒体功能障碍,其特征是神经病理性疼痛,伴背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)伤害感受器高兴奋性,导致钙超载、轴突变性和皮肤神经支配丧失^[4]。

DPN的形成机制错综复杂,但由于其机制尚未完全阐明,治疗方法仍然不足。目前还没有专门用于治疗DPN的药物,现有用于预防和治疗的药物疗效不佳,且通常伴有较多不良反应。因此需要新的治疗策略,并对DPN的机制进行深入研究。本文现就线粒体功能障碍在DPN中的机制进展予以综述,以期今后DPN的机制研究以及临床治疗提供借鉴和思路。

一、线粒体功能障碍

健康的线粒体是高度动态的,在细胞内的形状、大小和位置不断变化,这赋予了它们很高的可塑性。这种动态性使线粒体能够通过融合和分裂来修复受损的部分,还可以形成自噬体去除受损和功能失调的线粒体,对于能量的产生至关重要。线粒体动力学、生物发生、自噬之间的平衡,以及维持线粒体内的钙水平和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的平衡,对于它们的最佳运作至关重要,这些过程中任何的破坏都可能导致线粒体功能障碍。

临床研究发现,糖尿病病人线粒体多异常,ROS水平升高,随着高血糖症严重程度的增加,线粒体氧化应激指数逐渐升高,线粒体功能障碍加重^[5]。在糖尿病与神经病变的机制联系网络中,高血糖、胰岛素抵抗以及血脂异常协同进入一个氧化应激、炎症、线粒体功能障碍和细胞损伤的自我持续恶性循环。高血糖使葡萄糖代谢通量增加,过量的糖酵解导致线粒体电子传递链过载和ROS的产生,多元醇途径通量增加可以增加细胞渗透压,导致氧化应激,己糖胺途径通量增加与炎症性损伤有关,最终导致细胞损伤。首先,周围神经氧化应激诱发线粒体功能障碍,损伤神经元和致敏受体、调节离子通道、刺激促炎介质的产生、引起周围神经损伤以及激活MAPK和NF- κ B等细胞信号通路来激活疼

痛通路。其次,线粒体功能障碍导致能量代谢受损,ATP生成减少,细胞内钙稳态破坏,触发细胞凋亡和激活炎症途径来导致痛觉过敏^[6]。此外,在PDPN的临床前模型中,调节感觉神经元中的线粒体功能已被证明可以减轻痛觉过敏^[7]。

二、线粒体功能障碍在PDPN中的机制

神经病理性疼痛是一种由神经损伤或功能障碍引起的慢性疾病,PDPN是其中的一种。PDPN的形成机制包括中枢敏化导致的疼痛上行传导功能增强、丘脑皮质间功能紊乱导致的疼痛下行抑制受损,以及急性血糖引起疼痛发生机制的改变,并且多种机制相互影响^[2]。其中高血糖、高脂血症以及周围神经供血的微血管变化可能导致神经损伤,引发神经炎症或伤害性离子通道功能变化,造成神经元过度兴奋,最终导致糖尿病神经病理性疼痛^[8]。高血糖可诱导线粒体自由基的产生增加,引起线粒体能量生成障碍和动力学受损,从而引起感觉神经系统损伤。

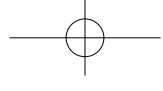
1. 氧化应激

细胞内无氧时,葡萄糖通过糖酵解转化为丙酮酸,产生ATP;有氧时,通过线粒体呼吸代谢丙酮酸。当氧结合的电子少于4个时,会形成活性氧自由基,攻击周围的分子来劫持电子。脂质和蛋白质等分子失去电子会降低生物活性,导致细胞损伤或功能失调。正常情况下,体内氧自由基的产生和清除是平衡的,当ROS的产生超出细胞抗氧化系统的清除能力时,细胞处于氧化应激状态,增加糖尿病并发症的风险。

目前普遍认为,代谢和血管损伤导致细胞氧化应激增加,损害线粒体功能,是诱发糖尿病神经损伤的关键病理过程。持续高血糖状态下产生的氧化应激导致线粒体遗传物质发生改变,并增加电子向线粒体运输链的传递,进而引起线粒体功能障碍,ROS过度生成,在线粒体内形成恶性循环,产生强烈的氧化损伤,促进细胞凋亡^[9]。ROS的增加损害神经髓鞘结构中的脂质,导致轴突丢失和周围神经系统微血管系统中断,进而引发传入伤害感受器和中枢神经元过度兴奋,导致神经轴突和神经DRG产生自发冲动,引起神经病理性疼痛^[10]。有报道,ROS的产生和神经元损伤的线粒体机制在高血糖损伤后1~2小时内被激活,因此可能是DPN的最大诱因^[11]。产生的ROS又会损害线粒体及其DNA,进一步加重线粒体功能障碍,导致神经能量功能障碍,蛋白质轴突运输受损,最终导致与PDPN相关的细胞凋亡,加剧慢性疼痛的发展。

2. 能量生成障碍

线粒体在细胞能量供应中扮演着核心角色,它



们通过三羧酸循环和线粒体电子传递链这两个密切联系的酶反应系统产生 ATP。在糖尿病中,无论是慢性还是急性高血糖都会在周围神经系统引发氧化应激,线粒体受氧化应激影响,在过量超氧阴离子(O_2^-)存在下,一氧化氮(NO)被转化为过氧亚硝酸盐($ONOO^-$),同分子氧竞争,并与细胞色素 C 氧化酶不可逆结合,进而影响线粒体功能并抑制 ATP 合成。这种线粒体功能障碍进一步导致细胞能量代谢受损,损害神经元膜电位的维持,动作电位后神经元膜电位的恢复,以及细胞内 Ca^{2+} 水平的稳定,这些影响可能最终导致神经元损伤和死亡^[12]。此外,轴突运输依赖于高效的能量代谢来维持其功能,能量代谢受损导致轴突运输障碍,并同神经元损伤共同促进神经衰竭。在 DPN 动物模型中,抗氧化反应受到抑制,导致 ROS 启动广泛的损伤级联反应,并因 ATP 产生减少和神经元功能障碍而加剧。有研究表明,紫嘌呤可以通过操纵氧化还原状态和改变线粒体生物能量学,从而在糖尿病小鼠模型中起到镇痛作用^[13]。综上所述,线粒体功能障碍引发神经能量代谢障碍、轴突运输缺陷,协同作用导致神经元损伤和功能异常,最终驱动 PDNP 的病理进程。

3. 线粒体动力学

线粒体通过不断的融合和分裂来维持线粒体的形态、数量和功能,这一过程称为线粒体动力学。暴露于高血糖的 DRG 表现为线粒体碎片化、线粒体功能障碍、氧化应激水平升高和线粒体动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 表达增加,处于线粒体动力学稳态失衡状态。早期高血糖诱导的 ROS 刺激线粒体代谢性分裂,试图通过此途径清除过量的葡萄糖。然而长期的高血糖刺激下,Drp1/Bax 复合物增加,从而促进线粒体凋亡性分裂,最终导致细胞退化并伴有凋亡特征。轴突功能性线粒体的丧失和局部凋亡程序的诱导会破坏轴突结构并最终导致功能紊乱^[14]。有研究表明,Drp1 的磷酸化受钙水平的影响,过多钙进入线粒体,使钙依赖性线粒体裂变增加,敲除 PDPN 小鼠 DRG 神经元的线粒体钙单转运体来阻止钙进入线粒体,可以恢复正常的线粒体形态和动力学,防止轴突变性,并逆转机械异常性疼痛^[7]。总之,线粒体分裂过剩促进 PDPN 病理生理的发展进程,线粒体动力学的病理改变可导致生物能量功能受损和线粒体介导的细胞死亡^[10]。

4. 线粒体自噬

线粒体自噬是由氧化应激诱导的分解代谢过程,降解受损的线粒体以维持适当的线粒体功能,与线粒体裂变、融合以及线粒体生物发生一起维持

线粒体质量。糖尿病中高血糖和血脂异常会促进线粒体产生 ROS,导致氧化应激,产生功能失调的线粒体蛋白,并触发细胞中自噬标志物表达的降低,在链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病小鼠组织中证实了自噬的下调^[15]。在 PDPN 大鼠模型中,DRG 神经元内受损线粒体积聚,线粒体自噬受到抑制,激活线粒体自噬信号通路以恢复线粒体自噬水平,能够缓解 PDPN 大鼠的疼痛超敏反应^[16]。这表明线粒体自噬在 PDPN 的病理生理学中起着潜在的重要作用,尽管如此,线粒体自噬与 DPN 引起的神经病理性疼痛之间的确切机制尚未完全明确,需要进一步的研究来深入理解线粒体自噬与糖尿病神经病理性疼痛之间的机制联系。

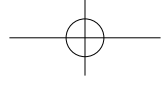
5. 钙调节的变化

突触前细胞内钙离子 (Ca^{2+}) 是神经递质释放和突触可塑性的重要调节因子,与痛觉传递密切相关。线粒体对突触前 Ca^{2+} 高度敏感,是突触前 Ca^{2+} 浓度及信号传递的主要调节细胞器之一,可以通过短暂地清除细胞内储存或细胞外释放的 Ca^{2+} 来调节钙信号,在维持细胞内钙稳态中发挥重要作用。正如上述中提到的,线粒体的形态和动力学也可以通过调节 Drp1 的磷酸化来影响钙水平。

反过来,线粒体内 Ca^{2+} 在线粒体动力学和形态的调节中也起着关键作用,线粒体膜上的 Ca^{2+} 单转运体推动 Ca^{2+} 内流,并产生线粒体 Ca^{2+} 信号,控制三羧酸循环酶的活性,从而调节 ATP 的合成^[17]。暴露于高血糖条件下的线粒体膜电位降低,损害对 Ca^{2+} 的摄取,导致细胞质内 Ca^{2+} 超载,细胞质 Ca^{2+} 调节的原发性紊乱可能导致继发性线粒体功能障碍,随着 Ca^{2+} 失调的恶化,原发性线粒体功能障碍将不可避免地导致细胞 Ca^{2+} 失调,形成恶性循环^[18]。 Ca^{2+} 失调的过程中可能会刺激线粒体内 ROS 的产生,不仅引发各种类型的细胞死亡,而且引起脊髓背角神经元突触可塑性改变,最终诱发慢性疼痛^[19]。体内钙成像显示 PDPN 小鼠 DRG 中的钙信号传导增加,选择性的删除伤害感受器中的线粒体钙单转运蛋白能够防止钙进入线粒体,恢复正常的线粒体形态和动力学,防止轴突变性,并逆转 PDPN 小鼠模型中的机械异常性疼痛^[7]。另外, Ca^{2+} 是线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放的主要激活剂,线粒体内 Ca^{2+} 积聚导致 mPTP 过度开放,从而诱导线粒体肿胀、线粒体膜电位去极化,也会导致线粒体功能障碍^[20]。

6. 细胞凋亡

线粒体在细胞凋亡中起主导作用,当线粒体无



法承受应激或过度的氧化损伤时, 它们会启动程序性细胞死亡, 与伴随线粒体功能障碍的 DPN 有关。线粒体功能障碍使氧化剂与抗氧化剂失衡, 过量的 ROS 导致 mPTP 不可逆开放, 激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, 还通过促进细胞色素 C 向细胞质的易位参与这一过程, 诱导细胞凋亡。另外, Drp1 利用三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 水解来驱动线粒体的收缩和分裂, 其介导的线粒体片段化被认为是细胞凋亡程序中的早期事件^[21]。STZ 诱导的糖尿病大鼠周围神经传导速度降低, 线粒体膜电位升高, DRG 神经元凋亡增加, 血糖恢复正常后线粒体膜电位正常化, 细胞凋亡减少。并且有研究报道, 增强线粒体功能可以抑制细胞凋亡, 改善 DPN 以及糖尿病小鼠疼痛的症状^[22]。

7. 轴突转运

轴突运输在神经元发育、功能和损伤后的再生中起着重要作用, 轴突转运受损与 PDPN 的发生和发展密切相关。突触区域有丰富的线粒体, 在正常情况下, 轴突接受来自体细胞的脂质和蛋白质, 而需要降解或再循环的成分则被运输回细胞。在高血糖或血脂异常时, 线粒体运动的数量和速度降低, 轴突中的线粒体数量减少、ATP 产生下降, 导致轴突转运受损。轴突萎缩甚至退化是 DPN 最常见的病理特征, 会对细胞造成严重的毒性作用, 表现为持续的周围神经纤维丢失。

线粒体不仅通过能量生成障碍影响轴突转运, 还在糖尿病离子通道变化引起的生理改变中对轴突转运产生影响。瞬时感受器电位香草酸受体 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 被激活后促进细胞外 Ca^{2+} 内流, Ca^{2+} 水平升高可能通过与线粒体表面蛋白 Miro 结合直接抑制线粒体轴突转运。有研究报道, TRPV4 因细胞外渗透压降低而激活^[23], 并在患有 PDPN 的大鼠中表达上调, 其拮抗剂 HC-067047 可以减轻糖尿病大鼠和小鼠的机械性疼痛^[24]。总之, 异常线粒体无法满足轴突的高能量需求是 PDPN 病理生理学的重要组成部分。

三、靶向线粒体治疗 PDPN 的研究进展

PDPN 严重影响病人的正常生理和精神状态, 导致出现睡眠和运动障碍, 甚至导致残疾, 严重影响病人的生活质量和工作能力。目前的治疗策略主要分为血糖控制、针对发病机制治疗和疼痛治疗三个方面。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的治疗 PDPN 的药物包括 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (度洛西

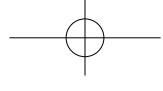
汀) 和 γ 氨基丁酸 (普瑞巴林)、阿片类药物 (他喷他多缓释剂) 以及外用辣椒素用于缓解糖尿病病人的足部疼痛。此外, 抗惊厥药 (加巴喷丁) 和三环类抗抑郁药 (阿米替林) 也被 IASP 建议用于治疗 PDPN^[3]。目前许多靶向线粒体机制治疗 PDPN 的研究也正在开展, 其中应用最广泛的是通过抗氧化剂来降低线粒体的氧化应激损伤。

1. 抗氧化剂

(1) α -硫辛酸 (alpha-lipoic acid, ALA): ALA 是靶向线粒体抗氧化治疗最具有代表性的药物之一, 可作为线粒体酶的辅助因子, 具有巨大的抗氧化潜力, 被广泛用作治疗 PDPN 和感觉异常。最近的研究表明, ALA 治疗对糖尿病大鼠瞬时感受器电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 通道刺激介导的 Ca^{2+} 内流、线粒体膜电位和神经病理性疼痛具有保护作用^[25]。ALA 可以穿过血脑屏障, 并参与其他抗氧化剂的再生, 清除体内氧自由基, 抑制脂质过氧化, 避免糖尿病导致的线粒体功能障碍, 来减缓 DPN 的发展并减轻疼痛的症状^[4]。另外临床前和临床数据表明, ALA 具有良好的安全性, 并且可以在中等剂量下具有生物利用度, 但临床试验结果多变, 对于 ALA 的疗效解释应谨慎^[10]。

(2) 二甲双胍: 二甲双胍 (metformin) 是广泛使用的抗糖尿病药物, 具有阻止线粒体通透性转变的能力, 并且对线粒体呼吸链反应的复合物 I 有轻微的抑制作用, 从而保护细胞免受线粒体相关高血糖毒性诱导的凋亡。2011 年, 二甲双胍第一次被证明在疼痛中具有抗伤害作用, 之后接连的研究表明, 二甲双胍通过激活腺苷单磷酸激活蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 增强线粒体功能和自噬, 促进神经修复, 并且减轻 STZ 诱导 PDPN 小鼠的异常性疼痛^[26]。

此外, 二甲双胍和白藜芦醇都通过抑制 Drp1 活性来保护线粒体的完整性, 从而保护脂肪功能免受高糖损伤, 其机制都涉及 AMPK 的磷酸化。白藜芦醇具有抗高血糖的作用, 可显著减轻 STZ 诱导 PDPN 小鼠的热痛觉过敏^[27], 与 4-氨基 1, 8-萘二甲酰亚胺联合使用可减轻传导和神经血流缺陷, 并改善糖尿病神经病理性疼痛。另外一种 AMPK 激活剂白藜芦醇苷 (polydatin) 可以激活沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1), 增强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1-alpha (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α)/核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号, 从而减



轻 STZ 诱导 DPN 大鼠的氧化损伤, 并提高线粒体生物发生^[28]。

(3) 类黄酮: 黄酮类化合物是最大和最重要的多酚类化合物, 具有强大的抗氧化特性^[10], 不仅能降低血液中的葡萄糖水平, 还能中和导致神经损伤的 ROS, 减弱氧化应激。葡萄籽原花青素、槲皮素、葛根素和姜黄素都可以通过不同的机制, 调节神经的形态和功能, 从而改善 PDPN^[29]。例如, 天竺葵花青素通过减弱氧化应激来预防糖尿病痛觉过敏; AMPK 激活剂槲皮素, 通过激活 AMPK/PGC-1 α 通路改善线粒体的氧化应激来减轻 DPN; 姜黄素通过调节 TRP 通道和 Ca²⁺ 浓度来缓解 STZ 诱导糖尿病小鼠的神经疼痛。

除此之外, 甘草中发现的黄酮类化合物异甘草素, 除了逆转线粒体去极化和减少 ROS 生成外, 还能通过增加 SIRT1 活性来改善感觉神经传导速度和感觉异常。与异甘草素都来源于甘草, 但属于三萜类化合物的甘草酸衍生盐甘草酸胺也能够防止高糖引起的细胞毒性和线粒体断裂, 并且减轻 STZ 诱导糖尿病小鼠的痛觉过敏。

2. 能量代谢药物

能量失衡是 PDPN 的特征之一, 因此目前许多治疗 PDPN 的尝试都是为了增加能量的产生。乙酰左旋肉碱 (acetyl L-carnitine, ALC) 是一种源自线粒体中肉碱乙酰化的分子, 是线粒体中促进能量代谢的必须辅助因子, 在能量产生中起着至关重要的作用。临床前研究表明, ALC 可通过降低突触中谷氨酸的浓度来发挥镇痛作用, 对 STZ 诱导的糖尿病小鼠热痛觉过敏具有预防作用^[30]。此外, ALC 在神经病理性疼痛和伤害性疼痛模型中均具有中枢抗伤害性作用, 但目前 ALC 减轻病人神经病理性疼痛效果的证据有限, 无法得出明确结论。

3. 自噬调节剂

雷帕霉素 (rapamycin) 是一种诱导自噬的免疫抑制药物, 通过增强线粒体自噬减轻脑缺血后的线粒体功能障碍, 在 2 型糖尿病中可能起作用^[10]。尿石素 A (uroolithin A, UA) 是一种天然存在的微生物群落衍生代谢物, UA 可以通过抑制小胶质细胞的激活和诱导线粒体自噬激活来缓解小鼠的神经病理性疼痛和骨关节炎疼痛。水飞蓟素 (silymarin, SBN) 是一种 SIRT1 激活剂, 通过激活 SIRT1 来改善线粒体生物发生和自噬, 从而减轻 DPN 和高血糖导致的神经毒性^[31]。同 SBN 一致, 白皮杉醇 (piceatannol, PCN) 也是 SIRT1 激活剂, 在多种炎症条件下调节氧化应激, 可以通过增加 SIRT1 和 Nrf2 的活性, 抵消糖尿病大

鼠和高糖条件下线粒体功能和抗氧化活性的下降, 诱导线粒体自噬和生物发生来促进神经保护。

4. 钙调节剂

目前有一些针对神经元 Ca²⁺ 调节的新兴神经病理性疼痛药物。例如, 临床广泛使用的加巴喷丁及普瑞巴林, 可以缓解 DPN 病人的疼痛, 两者都是钙通道 $\alpha 2\delta$ 配体, 抑制 $\alpha 2\delta 1$ 亚基从 DRG 细胞体到脊髓背角突触前末端的运输, 可能阻碍损伤引起的局部 Ca²⁺ 电流增加。

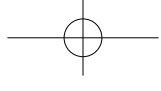
除了临床用药以外, 还有很多正在研究的靶向 Ca²⁺ 调节的 PDPN 治疗药物。例如, 硒 (Se)、姜黄素 (CRC) 和褪黑激素通过阻断 DRG 神经元中的 TRP 通道, 减少胞质 Ca²⁺, 对 STZ 诱导的糖尿病神经病理性疼痛起保护作用^[32]。甘氨酸乙酯 (noopept) 通过抑制大鼠 TRPV1 通道, 下调线粒体 ROS 的产生以及 Ca²⁺ 浓度的增加, 来减轻糖尿病介导的神经病理性疼痛^[33]。人重组神经营养因子-3 (human recombinant neurotrophin-3, hrNT-3) 治疗可使 STZ 诱导 PDPN 大鼠的线粒体极化和钙稳态恢复正常^[34]。此外, α -硫辛酸抑制 Cav3.2 T-型钙电流, 降低了急性分离大鼠感觉神经元中 T 通道依赖性细胞的兴奋性, 从而发挥镇痛作用^[35]。

5. 肽类衍生物

MOTS-c 是一种由线粒体 DNA 编码的线粒体衍生肽, 已被证明可以调节葡萄糖代谢、胰岛素敏感性和炎症反应, 通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路降低 STZ 诱导的 PDPN 小鼠疼痛超敏反应^[36]。除靶向线粒体的衍生肽以外, 还有胰岛素相关肽也能够改善糖尿病。例如, 胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是食物摄入后刺激肠道分泌的肽, 可诱导 β 细胞分泌胰岛素, 从而调节血糖。胰岛素原 C 肽可刺激 Na⁺、K⁺-ATP 酶和内皮型一氧化氮合酶的活性, 从而改善糖尿病神经功能障碍^[37], 这些肽类衍生物均是治疗 PDPN 的潜在药物。

6. 其他

(1) AMPK/PGC-1 α 靶向调节剂: AMPK 是细胞能量状态的传感器, 在低 ATP 下, AMPK/PGC-1 α 激活的主要作用是驱动线粒体生物发生、调节线粒体动力学和提高线粒体自噬来增强电子传递和氧化磷酸化的更新。Zhang 等^[38]研究表明, 糖尿病病人 DRG 神经元中 AMPK/PGC-1 α 的表达下调, 会损害线粒体生物能量谱, 引起神经元线粒体功能障碍, 而激活 AMPK/PGC-1 α 通路, 能够改善线粒体功能, 对 DPN 具有潜在的神经保护作用。越来越多证据表明, 抑制 AMPK/PGC-1 α 通路会导致神经



元或施万细胞线粒体功能障碍,促进DPN神经元凋亡、远端轴突病和神经脱髓鞘,因此此途径介导的线粒体功能障碍在DPN中被认为起着关键作用。AMPK激活剂Polydatin可以激活SIRT1,从而减轻DPN大鼠的氧化损伤,增强线粒体生物发生^[28]。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 亚型(peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ)配体吡格列酮可以改善糖尿病小鼠的氧化应激和线粒体损伤,降低糖尿病小鼠疼痛评分的升高,抑制糖尿病痛觉过敏的发展^[39]。AMPK/SIRT/PGC-1 α 通路操作的明显疗效进一步强调了线粒体在DPN发病机制中的整体作用,并为潜在的治疗提供了令人兴奋的靶点。

(2) 分子伴侣调节剂: 分子伴侣,例如热休克蛋白90(heat shock protein 90, Hsp90)和Hsp70对于新翻译或变性蛋白质的折叠至关重要。KU-32是一种基于新生霉素的Hsp90抑制剂,可以抑制Hsp90并增加Hsp70水平,改善线粒体生物能量学,并减少糖尿病感觉神经元中的炎症转录组。另外有研究报道,KU-32疗法通过抑制Hsp90减弱DPN的病理进展,发挥此功能可能与神经元线粒体能量的改善和氧化应激的减少有关^[40]。

KU-596是另一种新生霉素衍生物,可逆转DPN症状,改善感觉神经元线粒体生物能量学,此疗法可以提高线粒体对糖尿病应激的耐受性,降低线粒体自噬清除率。KU-596以剂量依赖性方式改善糖尿病诱导的痛觉减退和感觉神经元生物能量缺陷^[41]。这些研究表明,靶向分子伴侣可以逆转与DPN相关的痛觉减退。

(3) 非药物治疗: 目前针对线粒体治疗神经病理性疼痛的药物研究居多,但也有一些物理疗法正在进行中。例如,高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)疗法通过上调小胶质细胞的线粒体自噬来缓解CCI诱导的大鼠神经病理性疼痛。另有研究报道,HBO可促进线粒体自噬,从而缓解疼痛,并且HBO治疗对于DPN病人也具有显著的治疗效果^[42]。

电针(electroacupuncture, EA)是一种将传统针灸与电刺激相结合的针灸疗法^[43]。Shi等^[44]研究表明,EA治疗可以通过增强线粒体自噬来保护海马体免受氧化应激和炎症,还能够通过核因子 κ -B的B细胞的 κ -轻链增强(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路抑制STZ诱导的糖尿病大鼠的机械异常性疼痛。临床前研究表明,EA可改善神经传导、疼痛和氧化应激,可能具有髓鞘再生作用,被视为治疗DPN的潜在辅助治疗。

四、总结与展望

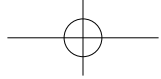
线粒体在糖尿病代谢失衡中扮演关键角色,通过引起能量生成障碍、动力学受损和轴突运输异常,导致感觉神经系统损伤,最终驱动PDPN的发生发展。尽管线粒体功能障碍在PDPN机制中备受关注,但研究仍在起步阶段,临床缺乏针对线粒体损伤的药物。

随着对线粒体功能异常在PDPN发展中机制认识的加深,有望寻找新的治疗途径来纠正线粒体功能障碍,提高糖尿病病人生活质量。因此,未来的研究应当加强对线粒体功能障碍在PDPN领域的深入探究,为新治疗资源的发现和开发铺平道路。

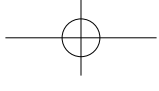
利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, *et al.* Diabetic neuropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):41.
- [2] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8):561-567.
- [3] Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, *et al.* Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy[J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(4): 589-624.
- [4] Roman-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodriguez-Carrizalez AD, *et al.* Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 3425617.
- [5] Bhansali S, Bhansali A, Walia R, *et al.* Alterations in mitochondrial oxidative stress and mitophagy in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8:347.
- [6] Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, *et al.* Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients[J]. Lancet, 2005, 365(9453):53-59.
- [7] George DS, Hackelberg S, Jayaraj ND, *et al.* Mitochondrial calcium uniporter deletion prevents painful diabetic neuropathy by restoring mitochondrial morphology and dynamics[J]. Pain, 2022, 163(3):560-578.
- [8] Joksimovic SL, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. The mechanisms of plasticity of nociceptive ion channels in painful diabetic neuropathy[J]. Front Pain Res (Lausanne), 2022, 3:869735.
- [9] Fernyhough P, Calcutt NA. Abnormal calcium homeostasis in peripheral neuropathies[J]. Cell Calcium, 2010, 47(2):130-139.
- [10] Sifuentes-Franco S, Pacheco-Moises FP, Rodriguez-Carrizalez AD, *et al.* The role of oxidative stress, mito-



- chondrial function, and autophagy in diabetic polyneuropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017:1673081.
- [11] Vincent AM, Russell JW, Low P, *et al.* Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4):612-628.
- [12] Khuankaew C, Sawaddiruk P, Surinkaew P, *et al.* Possible roles of mitochondrial dysfunction in neuropathy[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(10):1019-1041.
- [13] Chen W, Wu JY, Fan YY, *et al.* Purpurin ameliorated neuropathic allodynia and hyperalgesia by modulating neuronal mitochondrial bioenergetics and redox status in type 1 diabetic mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 978:176749.
- [14] Leininger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, *et al.* Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2(11):620-628.
- [15] Du W, Wang N, Li F, *et al.* Stat3 phosphorylation mediates high glucose-impaired cell autophagy in an hdac1-dependent and -independent manner in schwann cells of diabetic peripheral neuropathy[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7):8008-8021.
- [16] Yang J, Yu Z, Jiang Y, *et al.* SIRT3 alleviates painful diabetic neuropathy by mediating the FoxO3a-PINK1-Parkin signaling pathway to activate mitophagy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4):e14703.
- [17] Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, *et al.* Calcium and mitochondria[J]. *FEBS Lett*, 2004, 567(1):96-102.
- [18] Bernardi P, Rasola A. Calcium and cell death: the mitochondrial connection[J]. *Subcell Biochem*, 2007, 45:481-506.
- [19] Kim HY, Lee KY, Lu Y, *et al.* Mitochondrial Ca^{2+} uptake is essential for synaptic plasticity in pain[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(36):12982-12991.
- [20] Rasola A, Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis[J]. *Apoptosis*, 2007, 12(5):815-833.
- [21] Cribbs JT, Strack S. Reversible phosphorylation of Drp1 by cyclic AMP-dependent protein kinase and calcineurin regulates mitochondrial fission and cell death[J]. *EMBO Rep*, 2007, 8(10):939-944.
- [22] Pang B, Zhang LL, Li B, *et al.* Bmp5 ameliorates diabetic peripheral neuropathy by augmenting mitochondrial function and inhibiting apoptosis in schwann cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 643:69-76.
- [23] Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, *et al.* OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10):695-702.
- [24] Cui YY, Li MY, Li YT, *et al.* Expression and functional characterization of transient receptor potential vanilloid 4 in the dorsal root ganglion and spinal cord of diabetic rats with mechanical allodynia[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162:30-39.
- [25] Yazgan B, Yazgan Y, Naziroglu M. Alpha-lipoic acid modulates the diabetes mellitus-mediated neuropathic pain via inhibition of the TRPV1 channel, apoptosis, and oxidative stress in rats[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2023, 55(3):179-193.
- [26] Ma J, Yu H, Liu J, *et al.* Metformin attenuates hyperalgesia and allodynia in rats with painful diabetic neuropathy induced by streptozotocin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764:599-606.
- [27] Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. Effect of resveratrol, a polyphenolic phytoalexin, on thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007, 21(1):89-94.
- [28] Bheerreddy P, Yerra VG, Kalvala AK, *et al.* Sirt1 activation by polydatin alleviates oxidative damage and elevates mitochondrial biogenesis in experimental diabetic neuropathy[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(7):1563-1577.
- [29] Ding Y, Dai X, Jiang Y, *et al.* Functional and morphological effects of grape seed proanthocyanidins on peripheral neuropathy in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7):1082-1087.
- [30] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6):540-557.
- [31] Khan I, Preeti K, Kumar R, *et al.* Activation of SIRT1 by silibinin improved mitochondrial health and alleviated the oxidative damage in experimental diabetic neuropathy and high glucose-mediated neurotoxicity[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130(4):420-436.
- [32] Aydin B, Naziroglu M. Involvement of TRPM7 channel on the induction of diabetic neuropathic pain in mice: protective role of selenium and curcumin[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(5):2377-2395.
- [33] Duzova H, Naziroglu M, Cig B, *et al.* Noopept attenuates diabetes-mediated neuropathic pain and oxidative hippocampal neurotoxicity via inhibition of TRPV1 channel in rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(10):5031-5051.
- [34] Huang TJ, Sayers NM, Fernyhough P, *et al.* Diabetes-induced alterations in calcium homeostasis in sensory neurones of streptozotocin-diabetic rats are restricted to lumbar ganglia and are prevented by neurotrophin-3[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(4):560-570.
- [35] Lee WY, Orestes P, Latham J, *et al.* Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(30):9500-9509.
- [36] Xu L, Tang X, Yang L, *et al.* Mitochondria-derived peptide is an effective target for treating streptozotocin induced painful diabetic neuropathy through induction of activated protein kinase/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha-mediated mitochondrial biogenesis[J]. *Mol Pain*, 2024, 20:17448069241252654.



- [37] Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, *et al.* Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(2):536-541.
- [38] Zhang Q, Liang XC. Effects of mitochondrial dysfunction via AMPK/PGC-1 α signal pathway on pathogenic mechanism of diabetic peripheral neuropathy and the protective effects of chinese medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(5):386-394.
- [39] Mirshekar M, Roghani M, Khalili M, *et al.* Chronic oral pelargonidin alleviates streptozotocin-induced diabetic neuropathic hyperalgesia in rat: involvement of oxidative stress[J]. *Iran Biomed J*, 2010, 14(1-2):33-39.
- [40] Urban MJ, Li C, Yu C, *et al.* Inhibiting heat-shock protein 90 reverses sensory hypoalgesia in diabetic mice[J]. *ASN Neuro*, 2010, 2(4):e00040.
- [41] Ma J, Pan P, Anyika M, *et al.* Modulating molecular chaperones improves mitochondrial bioenergetics and decreases the inflammatory transcriptome in diabetic sensory neurons[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(9):1637-1648.
- [42] Yin L, Shao Y. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in patients with diabetes mellitus complicated by peripheral neuropathy[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(6):26-31.
- [43] 鲍阳, 章勇, 张学学, 等. 电针缓解慢性炎性痛的外周及中枢机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(4):255-262.
- [44] Shi L, Zhang HH, Xiao Y, *et al.* Electroacupuncture suppresses mechanical allodynia and nuclear factor κ B signaling in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(2):83-90.

• 消 息 •

中国中西医结合学会疼痛学专业委员会第十次学术年会通知

为促进中西医结合疼痛新理念、新技术的临床应用,由中国中西医结合学会主办,中国中西医结合学会疼痛学专业委员会承办,山东第一医科大学附属省立医院协办的第十次学术年会定于2025年4月10~14日在山东省济南市召开。

一、会议内容

1. 中西医结合疼痛领域新技术新理念推广交流; 2. 多学科交叉融合, 探索各类慢性疼痛中西医结合治疗方案; 3. 全面展示分享, 剖析特色疼痛诊疗技术应用与经典案例; 4. 集体智慧碰撞, 共商疼痛学专委会长远发展创新策略。

二、会议征文

征文内容: 1. 慢性肌肉骨骼疼痛、神经病理性疼痛、风湿性疼痛、癌痛等诊疗经验与诊疗技术规范研究; 2. 脊柱内镜的临床应用新进展及相关并发症的总结与研究; 3. 疼痛微创介入技术的临床应用及相关基础研究; 4. 中医、西医、中西医结合疼痛疾病的临床和相关基础研究; 5. 中医整脊、中医微创(手法整脊、针刀、银质针、内热针等)的临床及基础研究; 6. 疼痛疾患的中西医护理新进展; 7. 与疼痛科相关的国内外临床与基础研究; 8. 运动康复与疼痛; 9. 疼痛与心理的临床与基础研究; 10. 红外热成像及心率变异在疼痛诊断中的应用新进展。

征文要求: 未在公开发行的刊物上发表过的论文。摘要500~800字, 结构为目的、方法、结果、结论。论文请勿涉及保密内容, 文责自负。本次会议只接受在线投稿。论文审稿、录用及评选: 凡经审核录用的论文, 将录入大会汇编。

投稿网址: <https://schedule.zhevent.com/userItem/login.html?eventId=47>

三、会议地点

济南市美豪·丽致酒店(山东省济南市槐荫区齐州路绿地齐鲁之门B2-D栋)

四、联系方式

筹备处联系人: 李顺 13989305515 任莉梅 13910566182 黄佳彬 13302480392

会务处联系人: 刘磊 18801393293 刘浩辰 13651209712

电子邮箱: zgzyjhtt@126.com

