

神经生长因子在糖尿病心血管系统病变中作用的研究进展

高盼 岳维

摘要 糖尿病性心血管疾病是糖尿病(diabetes mellitus, DM)进展引起的最严重的系统性并发症,大约65%的DM患者死于心血管疾病。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在促进中枢和外周神经系统生长、分化、发育过程中起着重要作用。许多研究发现,神经生长因子可能与糖尿病心血管疾病发病机制存在相关关系,因此,本文对糖尿病心血管疾病和神经生长因子相关研究进行综述。

关键词 神经生长因子 糖尿病 动脉粥样硬化 心律失常 心力衰竭

中图分类号 R614 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.003

糖尿病是一组以血糖持续性升高、糖脂代谢紊乱和胰岛细胞破坏为特征的慢性代谢性疾病。这种疾病几乎影响身体的每一个组织,诱发重要的器官功能障碍,导致糖尿病相关的高发生率和高病死率。心血管系统疾病是糖尿病病程中重要的合并症,病理过程主要累及内皮细胞、血管组织,同时引起氧化应激反应等,造成血管功能状态改变、内皮细胞凋亡和心肌纤维化^[1]。神经生长因子(NGF)被认为是参与细胞增殖、分化和神经元髓鞘形成的趋化因子,然而,研究发现NGF还可通过自分泌与旁分泌的作用方式在心血管系统中调节内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞和神经组织的存活和生长^[2]。糖尿病心血管疾病的致病因素有很多,NGF表达下调也是其中一个致病因素。NGF表达下调后,可影响多器官信号通路活性,如氧化应激反应、肾素-血管紧张素系统和内皮细胞功能等,导致血管调节功能障碍、内皮细胞损伤和心肌纤维化影响血管和心肌收缩功能。

一、神经生长因子概况及其生物学效应

神经营养因子作为蛋白类物质对神经元的发育、存活和凋亡起重要作用,其神经营养因子家族成员包括NGF、脑源性生长因子(BDNF)、神经营养因子3(NT-3)、神经营养因子4(NT-4)等。NGF是Rita Levi Montalcini和Stanley Cohen发现的神经营养因子

家族的重要一员,也是一个已经得到充分研究的神经营养因子。NGF合成后以囊泡形式与靶器官神经元或者神经末梢低亲和力受体(p75^{NTR})和高亲和力受体(Trks)结合。NGF经逆向轴浆转运形式被运输至胞体,通过第二信使转导,对靶区域内细胞的基因表达进行调控,然后诱导相关神经递质合成,蛋白质磷酸化、甲基化修饰和ras-蛋白的基因表达及所需酶的合成。同时,对交感神经神经元和周围神经系统的小纤维感觉神经元进行营养和促进其再生,发挥交感神经、感觉神经和中枢部分胆碱能神经元发育、分化、损伤修复等生物学效应^[3,4]。NGF作为一种“多向性”分子,除了维持神经系统的正常生理功能之外,NGF还促进新生血管形成、内皮细胞NGF受体表达、平滑肌细胞和心肌细胞存活,并参与组织炎症、神经肽表达调节和外周组织再生等多种外周活动^[5]。

二、NGF及其受体

1. NGF的合成:NGF最早于1949年在一项小鼠肉瘤植入鸡胚实验中被Levi. Montalcini发现,经过分离纯化被定义为一种蛋白质,其转录翻译后合成较大且复杂的复合物称为7S复合物。其7S前体蛋白复合物由3种不同的分子组成:α亚基:功能未知;γ亚基:具有蛋白酶活性;β亚基:NGF的生物活性形式^[5]。

2. NGF受体及信号通路:研究表明,NGF是一个高度保守的分子,具有高度的种间同源性,其生物学活性由两个结构无关的受体调控:低亲和力p75^{NTR}受体和Trk酪氨酸激酶受体家族的高亲和力TrkA受体^[6]。NGF通过与这两类受体结合发挥生物学作用。

高亲和力受体酪氨酸蛋白激酶,包括3种类型:

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(34100940);教育部高等学校博士点专项科研基金资助项目(20131417120001);山西省教育厅高等学校科技创新项目(2013120)

作者单位:030001 太原,山西医科大学麻醉系(高盼);030001 太原,山西医科大学第二临床医院(岳维)

通讯作者:岳维,副主任医师,电子信箱:45889535@qq.com

TrkA、TrkB 和 TrkC, 统称为 Trk 受体。由于组织环境和亲和力的不同, NGF 更易于与 TrkA 结合。NGF 与 TrkA 结合, 促进 TrkA 磷酸化, 触发下游信号通路: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI₃K)、激活丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 及磷脂酶 (phospholipase C, PLC)。同时, NGF-TrkA 也可以激活 MAPK-P38 和 MAPK-JNK 通路而发挥细胞保护作用同时减少炎症反应的作用。MAPK/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 通路可激活 NF- κ B 和 Rho 激酶信号途径, 促进神经元的分化和轴突生长。这一通路主要作用参与神经和细胞的增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运, 同时激活下游第二信使与细胞内相关蛋白 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-inositol dependent protein kinase 1, PDK1) 和 Akt 结合, 活化的 Akt 蛋白在磷酸化作用下激活或抑制下游蛋白 Foxo3a、caspase-9、Bad 蛋白等, 进一步调节细胞增殖分化、凋亡来发挥生物学作用^[7]。

低亲和力受体 p75NTR 是肿瘤坏死因子受体超家族成员, 其主要的生物学作用是调节神经元生长, 诱导神经元凋亡。NGF、p75NTR 和 TrkA 相互组合形成稳定的聚合物, 且 p75NTR 可以聚集大量的 NGF 使之与 TrkA 稳定结合^[8]。

三、糖尿病心血管疾病中 NGF 的作用

1. 与动脉粥样硬化的关系: 动脉粥样硬化是一种慢性进行性血管病变, 其病理学因素包含多种方面。首先是病变处平滑肌细胞、巨噬细胞及 T 细胞的聚集, 其次是胶原蛋白、弹性纤维蛋白及蛋白多糖增多和平滑肌细胞的增殖, 最后是脂质的沉积。Noller 等^[9]发现, 动脉粥样硬化的进展能够引起交感神经的重构, 而 NGF 是交感神经元存活和轴突生长的必需物质。动脉粥样硬化形成比较复杂, 起初新生内皮细胞扩张引起单核细胞聚集、浸润, 而后分化为巨噬细胞。病情进展过程中单核细胞和巨噬细胞分泌 NGF, 同时出现 NGF 受体过度表达, 导致交感神经过度支配, 加重了动脉硬化的进程。NGF 作为一种神经保护因子, 可在 ERK1/2 和 PI₃K/Akt 信号通路的介导下, 激活 Akt 和有丝分裂原-激活素等信号转导途径, 上调 VEGF 的表达, 促进血管内皮祖细胞增殖、迁移、分化, 介导血管生成^[10]。王刚^[11]研究发现, 外源性给予 NGF 可引起损伤后人脐静脉血管内皮细胞的细胞活力提升、ROS 的产生、细胞凋亡率降低、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽分泌量增加, 从而提高细胞

抵抗氧化损伤的能力, 并且通过 NGF 与 TrkA 受体相结合降低 caspase-3 表达, 减弱氧化应激反应, 可减少氧化应激诱导的细胞凋亡。表明 NGF 对血管内皮细胞损伤具有保护作用, 并通过 TrkA 受体抑制细胞凋亡, 对防止动脉粥样硬化的产生具有重要价值。

2. 与心肌缺血的关系: 众多研究表明 NGF 具有神经保护作用, 大鼠嗜铬细胞瘤 PC 12 细胞是交感神经元的常用模型, NGF 通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节激酶 (MAPK/ERK) 途径 (包括 p44/42 MAPK 和 p38 MAPK), 在血清缺少状态下诱导神经元突起生长。Meloni 等^[12]研究显示, 运用转基因方式向糖尿病小鼠体内转染 NGF 基因可激活 Akt/Foxo3a 通路, 从而抑制 Foxo3a 转录因子引发的促凋亡和负性血管调节作用, 起到心肌保护作用。表明 NGF 可能通过 Akt/Foxo3a 通路调节途径来抑制糖尿病小鼠心肌病的产生。另有研究发现, 糖尿病心肌病的发病过程中 NGF 不仅发挥着神经保护作用, 同时 NGF 还可在心血管系统发挥促生存作用, 增加血管再生能力, 抑制内皮细胞凋亡^[13]。在体大鼠研究表明, 心肌 I/R 后引起 ROS 分泌增加产生心肌细胞毒性作用, 同时损害心交感神经和感觉神经的痛觉感受功能, 而 NGF 和 BDNF 的变化可能在一定程度上减少 ROS 的产生, 保护心脏神经组织功能^[14]。Zheng 等^[15]进行了糖尿病小鼠离体心脏 I/R 损伤实验, 外源性给予离体小鼠 I/R 心脏 NGF 治疗, 结果发现 NGF 可延缓糖尿病小鼠缺血区域的神经损伤, 与对照组比较, 经 NGF 治疗组 LVEDP 降低, LVSP、+ dp/dtmax 和 CF 都增加, 说明 NGF 改善缺血后心功能, 对糖尿病神经性病变和缺血性心肌起保护作用。Ke 等^[16]研究发现, 对离体心脏进行 NGF 灌注, 可激活心肌的 PI₃K/AKT 通路, 抑制 ER 应激反应产生的细胞凋亡作用, 保护缺血心脏免受 I/R 损伤。这些结果表明, NGF 家族参与心肌缺血的病变过程, 并可能通过保护心脏神经发挥一定的生物学作用。

3. 与心律失常及心脏性猝死的关系: 糖尿病常伴发心脏自主神经病变, 该并发症是心源性猝死的高危致病因素。交感神经和副交感神经在心脏组织的支配范围是极其丰富的, 并且生物调节机制复杂。交感和副交感神经之间有效的作用和相互平衡维持着心脏的正常功能。心脏自主神经病变发生时, 交感神经和副交感神经之间的平衡紊乱, 心脏交感神经失神经, 致命性心律失常和心脏猝死的发生率呈显著增加^[17]。在心肌梗死并伴有完全性房室传导阻滞犬模

型中,将 NGF 分别注射到两侧星状神经节中,与正常未注射 NGF 组比较,注射 NGF 一侧的非梗死区心室组织表现出交感神经过度生长和分布现象,这表明外源性给予 NGF 作用于星状神经节,可促进心脏交感神经的生长和分布^[18]。刘野等^[19]研究发现,糖尿病病程进展心肌细胞中 NGF 的表达下调,引起心脏交感神经损伤,导致心脏交感神经去神经支配。糖尿病心脏自主神经病变引起左心室心肌组织各层 NGF 分布水平的下降和区域内各神经分布紊乱,其中交感神经发生去神经化支配,其去极化发生部位和 NGF 分布不均匀程度十分吻合。心脏电生理的异质性常导致心律失常的易感性增加,其原因可能与心脏交感神经不均衡的神经支配增加有关。外源性 NGF 的干预可促进了感神经再生,纠正交感神经和迷走神经的支配失衡,降低室性心律失常的易感性和发生率。

有研究者认为,NGF 在心肌组织内的表达变化与心律失常和猝死的发生密切相关。因此,为了预防糖尿病慢性心肌损伤和心肌梗死引起的心律失常和心源性猝死,修复和再生糖尿病期间损伤的交感神经支配对于糖尿病心律失常患者可能是至关重要的。NGF 能促进神经系统的存活和再分化,其神经修复作用可能会成为治疗这一疾病的新的治疗思路。

4. 与心力衰竭的关系:在大量的心力衰竭模型中,笔者发现 NGF 可以对交感和感觉神经的异常状态进行调节。大鼠心力衰竭模型中,星状神经节和背根神经节 NGF 含量显著降低,说明慢性心力衰竭影响星状神经节和背根神经节 NGF 的表达^[20]。心力衰竭发生进展的病理生理学机制是左心室重塑,以心肌肥大和舒缩功能下降为主要标志。甄洁等^[21]建立的心力衰竭模型显示心脏向心性肥大,并出现舒缩功能障碍,心脏发生缺血后经检测,心肌组织 TH 表达下降,但心肌 NE 含量增加,同时观察心肌组织相关蛋白发现 NGF 和 TrkA 蛋白表达在心力衰竭心脏中显著下降。因此甄洁等^[21]认为发生心力衰竭时交感神经活性的显著提高与心室重塑共存,但神经再生速度滞后于心肌细胞的生长,因此交感重塑相对于心肌细胞重塑而言其交感密度是相对下降的,同时心力衰竭大鼠 NGF 和 TrkA 表达也显著降低。另外, Kaye 等^[22]研究发现,心力衰竭大鼠 NGF 和 TrkA 蛋白表达显著降低,引起交感神经分化与再生能力下降,最终导致交感神经分布密度降低,自主调节紊乱。这一研究结论在另一方面证明了心力衰竭疾病与交感神经引起的 NGF 和 TrkA 蛋白下降存在相关关系。前

文描述的研究结果证明,心力衰竭的发生引起交感神经分布密度相对下降,同时 NGF 和 TrkA 蛋白显著降低,而交感神经的生理功能维持与 NGF 的关系密不可分,心肌中 NGF 和 TrkA 的含量下降,最终导致心脏交感神经分布的减少,自主调节紊乱,说明心力衰竭过程中与 NGF 相关的病理生理过程可能是心脏功能发生异常的原因。

综上所述,神经生长因子在糖尿病心血管疾病有着密不可分的联系,通过与不同受体结合发挥神经保护作用,同时促进内皮细胞、血管平滑肌及心肌细胞存活或凋亡。参与冠心病,心肌缺血、心力衰竭和心律失常等疾病的病理过程并发挥相应调节作用。基于神经生长因子的治疗策略可有效修复损伤心功能,提高临床治疗效果。

参考文献

- 1 Yosuke K, Uwe R, Ann J, *et al.* Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10):25234 - 25263
- 2 Skaper, Stephen D. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons[J]. *Immunology*, 2017, 151(1):1 - 15
- 3 周廷冲. 多肽生长因子基础与临床[M]. 北京:中国科学技术出版社, 1992
- 4 Madduri S. Synergistic effect of GDNF and NGF on axonal branching and elongation in vitro[J]. *Neurosci Res*, 2009, 65(1):88 - 97
- 5 Aloe L, Rita Levi - Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology[J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(7):395 - 399
- 6 Meakin SO, Shooter EM. The nerve growth factor family of receptors [J]. *Trends Neurosci*, 1992, 15(9):323
- 7 Li R, Wu YQ, Zou S, *et al.* NGF Attenuates high glucose - induced ER stress, preventing Schwann cell apoptosis by activating the PI3K/Akt/GSK3 β and ERK1/2 pathways[J]. *Neuro Chem Res*, 2017, 11(42):3005 - 3018
- 8 Khodorova A, Nicol GD, Strichartz G. The TrkA receptor mediates experimental thermal hyperalgesia produced by nerve growth factor: modulation by the p75 neurotrophin receptor [J]. *Neuroscience*, 2017, 340:384
- 9 Noller CM, Mendez AJ, Szeto A, *et al.* Structural remodeling of sympathetic innervation in atherosclerotic blood vessels: role of atherosclerotic disease progression and chronic social stress [J]. *Psychosomat Med*, 2017, 79(1):59 - 70
- 10 Wang J, He C, Zhou T, *et al.* NGF increases VEGF expression and promotes cell proliferation via ERK1/2 and AKT signaling in Müller cells[J]. *Mol Vision*, 2016, 22:254 - 263
- 11 王刚. β - NGF 对过氧化氢损伤血管内皮细胞的保护作用[D]. 宜昌:三峡大学, 2015:1 - 49
- 12 Meloni M, Descamps B, Caporali A, *et al.* Nerve growth factor gene therapy using adeno - associated viral vectors prevents cardiomyopathy in type 1 diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2012, 61(1):229 - 240

- 13 Meloni M, Caporali A, Graiani G, *et al.* Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction[J]. *Circulat Res*, 2010, 106(7):1275 - 1284
- 14 Hiltunen JO, Laurikainen A, Väkevä A, *et al.* Nerve growth factor and brain - derived neurotrophic factor mRNAs are regulated in distinct cell populations of rat heart after ischaemia and reperfusion[J]. *J Pathol*, 2001, 194(2):247 - 253
- 15 Zheng LR, Zhang YY, Han J, *et al.* Nerve growth factor rescues diabetic mice heart after ischemia/reperfusion injury via up - regulation of the TRPV1 receptor[J]. *J Diabetes Complicat*, 2015, 29(3):323 - 328
- 16 Ke W, Li L, Fei X, *et al.* Nerve growth factor protects the ischemic heart via attenuation of the endoplasmic reticulum stress induced apoptosis by activation of phosphatidylinositol 3 - kinase[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(1):83 - 91
- 17 Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(1):17 - 39
- 18 喜杨, 曲秀芬. 神经生长因子家族在心血管疾病中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2004, 31(2):81 - 84
- 19 刘野, 路军, 刘雄涛, 等. II型糖尿病大鼠心肌梗死后交感神经重构与神经生长因子(NGF)的表达改变[J]. *心脏杂志*, 2010, 3:347 - 350
- 20 Xing J, Lu J, Li J. Nerve growth factor decreases in sympathetic and sensory nerves of rats with chronic heart failure[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(8):1564 - 1570
- 21 甄洁, 李晓霞. 有氧运动抑制心梗后心力衰竭大鼠左室重塑及交感神经重塑[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(6):973 - 979
- 22 Kaye DM, Vaddadi G, Gruskin SL, *et al.* Reduced myocardial nerve growth factor expression in human and experimental heart failure[J]. *Circulat Res*, 2000, 86(7):e80 - e84
(收稿日期:2019 - 03 - 11)
(修回日期:2019 - 04 - 15)
- (上接第6页)
- 10 方霖楷, 陈启云, 温义权, 等. 梅州地区居民高尿酸血症及痛风的流行病学调查[J]. *新医学*, 2016, 47(3):183 - 186
- 11 谭立夫, 朱君, 严妙娟, 等. 惠州市惠阳区 2008 ~ 2014 年痛风和高尿酸血症的流行病学调查[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(10):1919 - 1920
- 12 陈晓波, 李诺利, 陈樱君, 等. 钦州地区痛风和高尿酸血症影响因素流行病学研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(23):3470 - 3472
- 13 杨丽辉, 宋嘉, 石荔, 等. 拉萨市区成年人高尿酸血症和痛风的流行病学调查[J]. *西部医学*, 2015, 27(10):1476 - 1478
- 14 刘新琼, 王晓朋, 关黎清, 等. 新疆伊犁哈萨克自治州不同民族中高尿酸血症与痛风患病率及相关危险因素分析[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(7):1186 - 1188
- 15 Dalbeth N, Fransen J, Jansen TL, *et al.* New classification criteria for gout: a framework for progress[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(10):1748 - 1753
- 16 Zhou Z, Cui L, Han L, *et al.* Polymorphisms in GCKR, SLC17A1 and SLC22A12 were associated with phenotype gout in Han Chinese males: a case - control study[J]. *BMC Med Genet*, 2015, 16(1):99
- 17 王晓敏, 李鑫德, 苗志敏, 等. PDZ 蛋白激酶 1 基因 rs1967017 位点单核苷酸多态性与中国山东汉族男性人群原发性痛风的相关性研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(3):187 - 190
- 18 彭元洪, 钟晓武, 青玉凤, 等. 原发性痛风患者外周血单个核细胞 DNA 甲基转移酶表达的研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(8):552 - 556
- 19 Jin TB, Ren Y, Shi X, *et al.* Genetic variations in the CLNK gene and ZNF518B gene are associated with gout in case - control sample sets[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(7):1141 - 1147
- 20 Zhang XY, Geng TT, Liu LJ, *et al.* SLC2A9 and ZNF518B polymorphisms correlate with gout - related metabolic indices in Chinese Tibetan populations[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):9915 - 9921
- 21 Kuo C, Grainge MJ, See L, *et al.* Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan[J]. *Ann Rheumat Dis*, 2015, 74(2):369 - 374
- 22 陈耀龙, 王琪, 曾小峰. 从循证视角探析大数据研究一痛风与高尿酸血症患者多中心网络注册及随访研究[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3):167 - 170
- 23 陈玉柱, 方志峰, 唐振柱, 等. 基于主成分回归分析的尿酸与相关影响因素研究[J]. *中国卫生统计*, 2016, 33(3):382 - 384
- 24 Fields TR, Rifaat A, Yee A, *et al.* Pilot study of a multidisciplinary gout patient education and monitoring program[J]. *Semin Arthri Rheum*, 2017, 46(5):601 - 608
- 25 李谦华, 戴冽. 重视痛风新的危险因素—果糖摄入过量[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(6):361 - 363
- 26 Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, *et al.* Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study[J]. *Lancet*, 2004, 363(9417):1277 - 1281
- 27 Li Q, Zeng SH, Du XY, *et al.* Fructose - containing beverages is an independent risk factor for gout earlyonset in south China[J]. *Ann Rheuma Dis*, 2018;142 - 143
- 28 Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, *et al.* Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: Meta - analysis of population based cohorts[J]. *BMJ*, 2018, 363:k3951
- 29 Kuo C, Grainge MJ, Mallen C, *et al.* Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case - control study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 75(1):210 - 217
- 30 Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, *et al.* Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case - control study[J]. *BMJ*, 2012, 344:d8190
- 31 Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout[J]. *Lancet*, 2016, 388:2039 - 2052
(收稿日期:2019 - 03 - 29)
(修回日期:2019 - 04 - 24)