离可能是一个非常有效的既降低血糖又增加游离 IGFBP-1 的途径，从而达到减少并发症的目的，这可能成为糖尿病治疗新的途径和方法。我们的实验显示若有 IGF-1 存在条件下，IGFBP-1 可以更明显抑制一些组织、细胞的生长，这与 Gustafsson 等[7] 的研究基本一致，他们发现 500 ng/ml 的 IGFBP-1 可以强烈抑制 IGF-1 刺激的蛋白质合成，并认为在 IGFBP 家族中对 IGF-1 抑制效应最强的是 IGFBP-1。

IGFBP-1 在体内存在两种形式-磷酸化、非磷酸化，根据文献[8]报道，这两种形式的 IGFBP-1 的生物学作用截然相反，磷酸化的 IGFBP-1 具有抑制 IGF-1 作用。我们使用的 IGFBP-1 是从人羊水中提取的，它主要是以磷酸化的形式的存在，所以我们的研究支持这一观点。

总之，根据我们研究的结果，IGFBP-1 可以抑制血管内皮细胞生长、增殖并对 IGF-1 促生长的作用都有重要影响，有助于我们了解 IGF-1、IGFBP-1 在糖尿病并发症发生发展中的作用。

参考文献：

[1] Thrailkill K M. Insulin-like growth factor-Ⅰ in diabetes mellitus: its physiology, metabolic effects, and potential clinical utility[J]. Diabetes Technol Ther, 2000, 2(1): 69-80.

[2] Gockerman A, Prevette T, Jones J I, *et al*. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins inhibit the smooth muscle cell migration responses to IGF-Ⅰ and IGF-Ⅱ[J]. Endocrinology, 1995, 136(10): 4168-4173.

[3] Heald A H, Cruickshank J K, Riste L K, *et al*. Close relation of fasting insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) with glucose tolerance and cardiovascular risk in two populations[J]. Diabetologia, 2001, 44(3): 333-339.

[4] Chiarelli F, Santilli F, Mohn A. Role of growth factors in the development of diabetic complications[J]. Horm Res, 2000, 53(2): 53-67.

[5] 于学军，何作云，戚文航. 心肌组织内 IGF-1 和 TGF-β_1 在高血压不同发病阶段的表达及意义[J]. 第三军医大学学报，2001，23(4)：410-412.

[6] Krsek M, Prazny M, Skrha J, *et al*. IGFBP-1 and its protective role in the pathogenesis of microangiopathy in type 1 diabetes mellitus[J]. Cas Lek Cesk, 2001, 140(8): 234-237.

[7] Gustafsson T, Andersson P, Arnqvist H J. Different inhibitory actions of IGFBP-1, -2 and -4 on IGF-Ⅰ effects in vascular smooth muscle cells[J]. J-Endocrinol, 1999, 161(2): 245-253.

[8] Yu J, Iwashita M, Kudo Y, *et al*. Phosphorylated insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 (IGFBP-1) inhibits while non-phosphorylated IGFBP-1 stimulates IGF-induced amino acid uptake by cultured trophoblast cells[J]. Growth Horm IGF Res, 1998, 8(1): 65-70.

（编辑 张 宁）

文章编号：1000-5404(2003)13-1145-01

个案与短篇

2 型糖尿病周围神经病变的临床分析

Clinical analysis of peripheral neuropathies in type 2 Diabetes Mellitus

于化梅[1]，张 玲[1]，姜友昭[2]，王海惠[2]，陈 兵[2]（第三军医大学附属西南医院：[1]预防保健科；[2]内分泌科，重庆 400038）

有些糖尿病病例常首先出现神经系统损害症状，比较容易误诊。现就 2 型糖尿病合并周围神经损害的早期发现、诊断及相关因素分析如下。

1 资料和方法

2 型糖尿病人 110 例，糖尿病诊断符合 1985 年 WHO 标准，糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)的诊断参照 1988 年 San Antonio 的标准[1]。植物神经病变的诊断标准参照张红总结的标准[2]。临床症状：对称性肢体麻木 41 例，刺痛 19 例，感觉异常 32 例，腱反射减弱或消失 58 例。按病程分 5 组，采用肌电图仪(Nicolet Viking Ⅳ型)测量肢体正中神经，腓总神经的运动传导速度(MCV)和感觉传导速度(SCV)。

2 结果

110 例中，MCV 异常 54 例(49%)，SCV 异常 66 例(60%)，肌电图异常 31 例(28%)。病程 5 年以上者，神经电生理检查异常率超过 60%。神经症状与神经电生理检查异常之间明显相关，有神经症状者 67 例，MCV 异常 32 例(48%)，SCV 异常 50 例(75%)，肌电图异常 21 例(31%)；无神经症状的 43 例，MCV 异常 18 例(42%)，SCV 异常 13 例(30%)，肌电图异常 7 例(16%)。

62 例植物神经病变的患者全部合并周围神经病变，病例在 10 年以上者发病率高达 97%；各组间有显著差异($\chi^2=23.625$, $P<0.005$)。

3 讨论

糖尿病周围神经病变是糖尿病常见的慢性并发症之一，其发病机制尚未完全明确。目前认为高血糖引起山梨醇、果糖在神经细胞中的蓄积可引起胞内渗透压增高，造成水钠潴留，致使神经细胞水肿、变性、坏死，引起神经纤维脱髓鞘和轴突变性；高血糖可竞争性地抑制一种调控肌醇运输系统的钠依赖载体，使细胞对肌醇的摄取减少，此代谢环路的变化可导致 Na^+/K^+-ATP 酶活性下降，直接影响神经组织中 Na^+ 依赖性的氨基

（下转 1148 页）

作者简介：于化梅(1971-)，女，四川省平昌市人，医师。电话：(023)68753507
收稿日期：2003-03-16；修回日期：2003-06-04

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

近年大量有关 PPARγ 的研究，揭示PPARγ 核受体在生物学过程中有多种功能，参与了细胞的分化、新陈代谢的调节、细胞的增生和维持胰岛素的敏感性等[6]。同时 PPARγ 与某些代谢性疾病，如动脉粥样硬化的形成和2型糖尿病的发生等有关，由于 PPARγ 属于配体激活调节因子，因此如果能寻找到新的高亲和力、高特异性配体，对于防治其相关疾病具有十分重要的意义。因此以 PPARγ-LBD 作为靶分子筛选新的高特异性、高亲和力的配体，用于 2 型糖尿病等相关疾病的治疗成了研究的热点。

目前发现的 PPARγ 的配体均存在亲和力低或特异性不高的问题[7]，均是 PPARγ 的部分激动剂，只能在较高的浓度范围内与 PPARγ 结合，部分活化 PPARγ；如人工合成的 TZD（Thiazolidinedione，TZD）是 PPARγ 的高亲和力配体（目前是2型糖尿病的首选药物），但特异性较差，并且部分2型糖尿病患者在使用这类药物时，发现对肝脏有一定的毒副作用，因此限制了这类药物的广泛使用。所以以 PPARγ-LBD 作为靶分子筛选新一类 PPARγ 高特异性、高亲和力的配体仍然是开发2型糖尿病药物的有效途径。

本研究对 PPARγ-LBD 蛋白在大肠杆菌 BL21（DE3）中进行 IPTG 常规诱导表达时，发现可溶性重组蛋白的量较少，不利于天然构象 PPARγ-LBD 蛋白的大量制备，因此我们通过设置不同 IPTG 浓度和降低大肠杆菌培养温度[8]，使可溶性 PPARγ-LBD 蛋白的量比在常规培养条件 37 ℃，1.0 mmol/L IPTG 浓度下提高50%以上。这可能是因为进行低温诱导时减弱了蛋白表面疏水基的相互作用，降低了目的蛋白的表达速度，有利于蛋白的正确折叠，而形成可溶性的具有天然构象的蛋白。由于构建的表达载体在目的蛋白的 N 端融合了 6×His 的纯化标签，并且此纯化标签据文献报道和我室以前表达的蛋白来看，一般对表达蛋白的活性无太大的影响，根据 6×His 与过渡态金属离子 Ni^{2+} 能高亲和力结合的特点，利用 Ni^{2+}-NTA 亲和树脂可对表达蛋白进行直接纯化，免去了用包涵体来纯化目的蛋白的繁琐以及避免了复性时蛋白不易形成正确折叠的缺点。目前，我室正在用纯化的 PPARγ-LBD 蛋白进行噬菌体呈现肽库的配体筛选实验。因此这一工作对进一步研究 PPARγ-LBD 的功能和进行体外新配体的筛选奠定了坚实的基础。

参考文献：

[1] Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism[J]. Endocr Rev, 1999, 20(5): 649－688.

[2] Kliewer S A, Forman B M, Blumberg B, *et al*. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(15): 7355－7359.

[3] Tontonoz P, Hu E, Graves R A, *et al*. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer[J]. Genes Dev, 1994, 8(10): 1224－1234.

[4] Evan D R, Bruce M S. PPARγ: A nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth[J]. J Biol Chem, 2001, 276(41): 37731－37734.

[5] 王小行，周 建，向 珑，等. PPARγ 配体结合域的表达纯化和鉴定[J]. 四川大学学报，2001，38(6)：919－923.

[6] Juge A C, Pernin A, Favez T, *et al*. DNA binding properties of peroxisome proliferator-activated receptor subtypes on various natural peroxisome proliferator response elements. Importance of the 5′-flanking region[J]. J Biol Chem, 1997, 272(40): 25252－25259.

[7] Reginato M J, Krakow S L, Bailey S T, *et al*. Prostaglandins promote and block adipogenesis through opposing effects on peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. J Biol Chem, 1998, 273(4): 1855－1858.

[8] F 奥斯伯，R E 金斯顿，J G 塞得曼，等. 精编分子生物学实验指南[M]. 北京：科学出版社，2001. 639－640.

（编辑 刘洪娥）

（上接 1145 页）

酸转运，引起神经细胞发生病理及电生理方面的改变。

在相关因素的研究中，病程的长短一直被认为是最重要的。本研究表明，随着病程的延长，糖尿病周围神经病变的发生率明显增加，各组间有显著差异。与文献[4]报道结果相符。而在糖尿病患者的神经电生理检查中，以 SCV 最为敏感，特异性则是肌电图最好。

神经电生理检查，尤其是 SCV，是早期发现糖尿病周围神经病变的一个敏感性较高的指标。因此不管有无神经症状，行神经电生理检查是十分必要的，这有助于糖尿病周围神经病变的早期诊断与治疗。

关键词：2型糖尿病；周围神经病变
中图法分类号：R587.106 文献标识码：B

参考文献：

[1] 毛微波，郭晓蕙. 糖尿病周围神经病变的分类、鉴别诊断与分期[J]. 中国糖尿病杂志，1998，6(3)：190－192

[2] 张 红，廖二元. 糖尿病自主神经病变的临床表现及其识别与评价[J]. 实用糖尿病杂志，1998，6(3)：5－7.

[3] Said G. Diabetic neuropathy: an update[J]. J Neurol, 1996, 243(6): 431－440.

（编辑 陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net