

· 综述 ·

糖尿病与带状疱疹相关性的研究进展

吴征元¹ 杜佳溪² 王溢文¹ 李胜男¹ 申文³¹徐州医科大学麻醉学重点实验室 221004; ²徐州医科大学附属医院皮肤科 221002;³徐州医科大学附属医院疼痛科 221002

通信作者: 申文, Email: shenwen670201@163.com

【摘要】 带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染引起的皮肤急性炎症反应,常伴有严重的神经病理性疼痛。在老年患者中,带状疱疹是糖尿病常见的合并疾病之一。研究证实,糖尿病为带状疱疹的重要危险因素。糖尿病可引起机体代谢紊乱、诱发微血管病变、降低免疫水平,增加了带状疱疹的发生风险;同时带状疱疹也可导致糖尿病患者内分泌失调、血糖恶化、生活质量下降,从而加重社会经济负担。目前,关于糖尿病和带状疱疹相互作用的机制尚不清楚,需要更多高质量的研究进一步明确两者的相关关系。

【关键词】 糖尿病;带状疱疹;治疗;疫苗**基金项目:**国家自然科学基金(81571066)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190807-08008

Research progress on association between diabetes mellitus and herpes zoster Wu Zhengyuan¹, Du Jiaxi², Wang Yiwu¹, Li Shengnan¹, Shen Wen³. ¹Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ²Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ³Department of Pain, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Shen Wen, Email: shenwen670201@163.com

【Abstract】 Herpes zoster is an acute skin inflammatory reaction caused by varicella-zoster virus infection, often accompanied by severe neuropathic pain. Herpes zoster is a common comorbidity with diabetes mellitus among the elderly patients. Many studies have confirmed that diabetes mellitus is an important risk factor for herpes zoster. On the one hand, diabetes can cause metabolic disorders, induce microvascular disease, reduce immune levels, and significantly increase the occurrence of herpes zoster. On the other hand, herpes zoster can cause endocrine disorders, affect blood glucose level, decline the life quality of patients with diabetes mellitus, thereby aggravate the financial burden of society. The mechanism of interaction between diabetes mellitus and herpes zoster is still unclear, and more high-quality studies are required to further clarify the connections between these two diseases.

【Key words】 Diabetes mellitus; Herpes zoster; Treatment; Vaccine**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81571066)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190807-08008

糖尿病是最常见的慢性非传染性疾病之一,也是现代社会最主要的公共卫生问题。它在各国间均具有较高的患病率,其晚期并发症是导致患者致残率和致死率上升的主要原因。据研究资料显示,2017 年我国老年人口占总人口的 17.3%,预计到 2050 年,我国老年人口比例将超过 30%^[1]。其中 20% 以上的老年人是糖尿病患者,45% 以上的老年人处于糖尿病前期状态^[2]。带状疱疹是由水痘-带

状疱疹病毒(VZV)感染后再激活而引起的感染性皮肤病,常伴有神经病理性疼痛。初次感染时 VZV 潜伏在感觉神经内,当机体免疫力下降或受损时, VZV 大量复制并侵犯感觉神经所分布的皮区,发生带状疱疹^[3]。一项关于带状疱疹的大样本流行病学资料显示,≥50 岁的中老年人中,带状疱疹的发病率约为 32%,其中约 15.7% 会发展成带状疱疹后神经痛(PHN)^[4]。糖尿病和带状疱疹均为中老年

人的常见疾病,近年来临床研究发现,糖尿病患者合并带状疱疹的患病率正逐渐增加,且临床相关症状更为严重,治疗更为困难,严重影响患者的身心健康。许多研究表明,糖尿病与带状疱疹存在一定的相关性,但具体作用机制尚不明确。本文对此作一简要阐述。

1 糖尿病合并带状疱疹的临床流行病学特征

糖尿病常伴有细胞免疫功能下降,可能会增加感染风险。长期以来糖尿病被认为是金黄色葡萄球菌的易感因素,且与 VZV 及乙型肝炎病毒感染有关^[5]。以色列一家大型健康维护组织对 22 294 例带状疱疹患者进行巢式病例对照研究发现,糖尿病患者发生带状疱疹的风险明显增加($OR = 1.53$, 95% CI : 1.44 ~ 1.62)^[6]。一项回顾性研究显示,与非糖尿病者相比,糖尿病患者患带状疱疹的发生率高 78%,而 PHN 患病率高 50%。校正性别、年龄及相关因素后,糖尿病患者带状疱疹的风险较之高 45%,患 PHN 的风险要高 18%^[7]。在加拿大一项回顾性横断面研究发现,糖尿病患者感染 VZV 的风险较一般人群明显增加($RR = 2.64$, 95% CI : 2.34 ~ 2.99),且患有糖尿病或其他慢性病的 65 岁以上女性患带状疱疹的风险最高^[8]。越来越多的研究证明,糖尿病是带状疱疹及 PHN 的重要危险因素。

2 糖尿病对带状疱疹的影响

2.1 代谢紊乱 糖尿病是由于胰岛 β 细胞破坏损伤致胰岛素分泌不足或其他原因导致胰岛素敏感性降低所引起^[9]。糖尿病患者持续高血糖可引起多元醇旁路激活,导致细胞功能损害,从而易发生 VZV 感染^[10]。目前带状疱疹及 PHN 的发生机制尚不明确,但其疼痛主要由于 $A\delta$ 、 $A\beta$ 及 C 神经纤维受损后引起相关痛觉神经元兴奋性异常升高或突触传递增强所导致^[11]。而瞬时高血糖可增加小直径 C 神经纤维的自发性放电,并与神经病理性疼痛增强有关^[12]。吴鹤芬等^[13]发现,与健康对照组相比,PHN 患者糖代谢异常明显增加,且 PHN 患者合并糖尿病前期时小纤维神经病发生率增加。HbA1c 是评价血糖控制水平的金标准,Heymann 等^[6]研究发现,对于年龄 ≤ 45 岁的糖尿病患者, HbA1c $> 8\%$ 的个体发生带状疱疹的风险高于 HbA1c $< 5\%$ 的患者。冯文静等^[14]发现,对于糖尿病患者,在急性带状疱疹感染期间控制血糖可缩短疼痛时间及住院天数。研究显示,有效控制血糖水平有益于控制带状疱疹及 PHN 的发展。

2.2 微血管病变 微血管病变是糖尿病的主要并发症,发病机制复杂,可能与多元醇旁路活性增加、晚期糖基化终末产物(AGEs)形成增加、蛋白激酶 C(PKC)激活和氧化应激增加等因素相关。这些危险因素可损害细胞功能,使血管通透性增加,促使微血管病变的发生^[15-16]。中国台湾一项大型回顾性研究发现,与非糖尿病者相比,糖尿病患者带状疱疹的发生率明显增加。校正性别、年龄后,患有冠状动脉疾病(校正后 $OR = 1.21$, $P < 0.001$)或微血管病变(校正后 $OR = 1.32$, $P < 0.001$)的糖尿病患者带状疱疹的风险显著高于对照组^[17]。Kaiserman 等^[18]认为,糖尿病微血管网络受损而导致的神经元应激反应可能引起 VZV 的再激活,从而使带状疱疹风险增加。

2.3 免疫反应 大量研究证明,糖尿病是带状疱疹的危险因素。Okamoto 等^[19]研究糖尿病患者对于 VZV 的特异性反应,并与健康对照组进行比较后发现,糖尿病患者细胞介导免疫水平显著低于健康受试者,表明细胞介导的免疫反应对预防及控制 VZV 至关重要。研究者还发现,两组患者在体液免疫方面差异无统计学意义。Geerlings 和 Hoepelman^[20]认为,糖尿病患者体内多形核细胞和单核细胞/巨噬细胞的先天性免疫反应(即趋化性、吞噬作用和细胞杀伤)较健康者低。此外,一些微生物可更好的黏附在高葡萄糖的宿主环境中,这些有可能是 VZV 在糖尿病患者中侵袭力更强的原因之一。Li 等^[21]研究证实,糖蛋白 E 在 VZV 感染及复制过程中具有重要作用。胰岛素降解酶(IDE)是一种介导 VZV 感染和细胞间转移的细胞受体,可与 VZV 中糖蛋白 E 结合,增加 VZV 感染的发生率,该受体可能与糖尿病的发病有关。

2.4 降糖药物 有研究指出,在糖尿病患者中满意的血糖控制可改善带状疱疹的预后^[14]。目前糖尿病患者主要是通过药物治疗来控制血糖水平。Ke 等^[17]研究发现,与单独使用二甲双胍或磺脲类药物的患者相比,接受胰岛素或其他药物联合治疗的患者发生带状疱疹的风险显著增加($OR = 1.25$, 95% CI : 1.11 ~ 1.41, $P < 0.001$)。二肽基肽酶 4(DPP-4)又称淋巴细胞表面蛋白 CD26,是一种 II 型跨膜糖蛋白,在体内各种类型细胞中广泛分布,在糖尿病的发病过程中具有重要作用^[22]。CD26 可存在于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和巨噬细胞表面,可导致细胞活化和增殖。因此, DPP-4 抑制剂对 CD26 的抑制可能会

减弱细胞介导的免疫,并降低中性粒细胞的趋化作用。中国台湾一项队列研究发现,短期使用DDP-4抑制剂治疗糖尿病可显著增加带状疱疹的发生风险(校正后 $HR=2.04$,95% $CI:1.03\sim4.04$)^[23-24]。基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)是一种天然的对PP-4底物,是干细胞动员及内皮细胞功能的主要调节因子。近期有研究证实,DDP-4抑制剂(如沙格列汀)可通过SDF-1 α 增加血管生成细胞的数量、逆转促血管生成细胞的功能障碍、诱导血管生成,该研究表明,DDP-4抑制剂在防治糖尿病相关心血管事件方面具有重要作用^[25]。此外,Heymann等^[6]发现,与2型糖尿病相比,1型糖尿病患者具有更高的带状疱疹发生风险($OR=1.86$,95% $CI:0.66\sim5.25$)。

3 带状疱疹对糖尿病的影响

众多研究表明,糖尿病作为带状疱疹及PHN的危险因素可增加感染的风险,但较少有研究分析带状疱疹对糖尿病的影响。Mañoz-Quiles等^[26]研究发现,血糖控制良好的糖尿病患者($HbA1c\leq 6.5\%$)在感染带状疱疹后, $HbA1c$ 水平较前升高。Bosco等^[27]指出,PHN患者糖代谢异常发生率显著高于健康对照组,该研究表明PHN可能是糖耐量受损的标志物。有文献指出,带状疱疹感染可抑制免疫细胞,尤其是T淋巴细胞,导致其数量或功能下降,从而引起自然杀伤细胞或白细胞介素-2的下降^[28]。赵江波等^[29]发现,带状疱疹感染机体后可引起糖皮质激素、胰高血糖素以及儿茶酚胺水平升高,进一步导致糖尿病患者血糖的持续升高。带状疱疹或PHN患者常伴有严重的神经病理性疼痛,不仅可导致睡眠、工作和生活能力的下降,还会增加抑郁、焦虑等情感障碍的发病率,严重者甚至可引起患者自杀。这些不良情绪可反射性升高血糖,降低机体免疫力。此外,与糖尿病患者相比,带状疱疹合并糖尿病时可增加医疗资源的消耗,加重了社会的经济负担^[26]。

4 糖尿病患者发生带状疱疹的治疗

有研究指出,高达30%的糖尿病患者尚未被诊断出来,因此,可能低估了糖尿病患者中带状疱疹的真实发病率^[7]。目前的指南尚不建议在带状疱疹患者中筛查糖尿病,但鉴于带状疱疹患者中糖尿病患病率高,可在诊断带状疱疹时复查血糖水平,用以排除糖尿病。同时,快速和持续的血糖控制是预防病毒感染的最佳措施。由于胰岛素的降糖作用迅速,且具有易于调整剂量及较低低血糖风险的特性,建议将胰岛素作为糖尿病患者活动性带状疱疹感染

的首选降糖药物^[30]。抗病毒治疗应在确诊带状疱疹后尽快开始,目前常用的抗病毒药物包括阿昔洛韦、泛昔洛韦及膦甲酸钠等。抗病毒治疗可有效缩短病程,减轻疼痛,抑制病毒复制及促进病变愈合。但有研究表明,早期使用抗病毒药物与PHN的发展无关($OR=1.04$,95% $CI:0.99\sim1.46$)^[31]。目前用于预防带状疱疹的减毒活疫苗已在很多国家批准使用,该疫苗主要用于50岁以上中老年患者。有文献指出,应用带状疱疹疫苗可使带状疱疹发生风险降低61.1%,而使PHN风险降低66.5%^[32]。为了更好的降低带状疱疹发生风险,近期引入了含有VZV糖蛋白E和AS01B佐剂的重组亚单位疫苗。在一项受试者 ≥ 50 岁的大型随机、安慰剂对照试验中发现,该疫苗预防带状疱疹的效力可达97.2%,并且该效力并未随年龄增加而下降。然而,该研究并未单独评估疫苗在糖尿病上的安全性与有效性^[33]。Queenan等^[8]认为,带状疱疹疫苗虽不适用于获得性免疫缺陷或使用免疫抑制药物的患者,但可考虑在糖尿病患者中接种带状疱疹疫苗。

综上所述,糖尿病和带状疱疹作为中老年患者常见的慢性疾病,其相关性机制仍有待继续研究。通过以上证据可知,糖尿病常伴有细胞免疫功能下降,可增加带状疱疹的发生风险,也可导致带状疱疹疼痛程度加重,增加患有PHN的可能性;而带状疱疹也可导致糖尿病患者血糖恶化,影响患者的生活质量,增加医疗资源的消耗,加重社会经济负担。糖尿病合并带状疱疹作为主要的公共健康问题,需引起社会极大的关注,应早期预防、诊断及治疗,有必要对干预措施进行临床、公共卫生和经济效益的评估,以减轻患带状疱疹的糖尿病患者的风险。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家统计局. 中华人民共和国 2017 年国民经济和社会发展统计公报[R/OL]. (2018-02-28) [2018-04-28]. DOI:CNKI:SUN:CSGT.0.2018-05-021.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2523. DOI:10.1001/jama.2017.7596.
- [3] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(6):403-408. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.06.001.
- [4] Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Orrico-Sánchez A, et al. Impact of postherpetic neuralgia: a six year population-based analysis on people aged 50 years or older[J]. J Infect, 2018, 77(2):131-136. DOI:10.1016/j.jinf.2018.04.004.
- [5] Jay CA, Solbrig MV. Neurologic infections in diabetes mellitus

- [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126: 175-194. DOI: 10. 1016/B978-0-444-53480-4. 00014-X.
- [6] Heymann AD, Chodick G, Karpati T, et al. Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel [J]. *Infection*, 2008, 36 (3): 226-230. DOI: 10. 1007/s15010-007-6347-x.
- [7] Suaya JA, Chen SY, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2014, 1 (2): ofu049. DOI: 10. 1093/ofid/ofu049.
- [8] Queenan JA, Farahani P, Ehsani-Moghadam B, et al. The prevalence and risk for herpes zoster infection in adult patients with diabetes mellitus in the Canadian primary care sentinel surveillance network [J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42 (5): 465-469. DOI: 10. 1016/j. cjcd. 2017. 10. 060.
- [9] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 中国老年 2 型糖尿病诊疗措施专家共识 (2018 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (9): 626-641. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2018. 09. 004.
- [10] Katsuda Y, Sasase T, Tadaki H, et al. Contribution of hyperglycemia on diabetic complications in obese type 2 diabetic SDT fatty rats: effects of SGLT inhibitor phlorizin [J]. *Exp Anim*, 2015, 64 (2): 161-169. DOI: 10. 1538/expanim. 14-0084.
- [11] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22 (3): 161-167. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9852. 2016. 03. 001.
- [12] Boulton A. What causes neuropathic pain? [J]. *J Diabetes Complications*, 1992, 6 (1): 58-63. DOI: 10. 1016/1056-8727(92)90050-U.
- [13] 吴鹤芬, 刘鹤, 刘洋. 带状疱疹后遗神经痛患者糖代谢异常情况的研究 [J]. *浙江医学*, 2014, (9): 770-771.
- [14] 冯文静, 刘虹, 张睿. 急性带状疱疹感染合并 2 型糖尿病的老年患者降糖治疗对神经性疼痛及住院天数的影响 [J]. *中外医疗*, 2018, 37 (1): 13-15, 19. DOI: 10. 16662/j. cnki. 1674-0742. 2018. 01. 013.
- [15] Pavy-Le Traon A, Fontaine S, Tap G, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes [J]. *Clin Auton Res*, 2010, 20 (3): 153-160. DOI: 10. 1007/s10286-010-0062-x.
- [16] Thallas-Bonke V, Jha JC, Gray SP, et al. Nox-4 deletion reduces oxidative stress and injury by PKC- α -associated mechanisms in diabetic nephropathy [J]. *Physiol Rep*, 2014, 2 (11): pii: e12192. DOI: 10. 14814/phy2. 12192.
- [17] Ke CC, Lai HC, Lin CH, et al. Increased risk of herpes zoster in diabetic patients comorbid with coronary artery disease and microvascular disorders: a population-based study in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0146750. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0146750.
- [18] Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, et al. Herpetic eye disease in diabetic patients [J]. *Ophthalmology*, 2005, 112 (12): 2184-2188. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2005. 07. 014.
- [19] Okamoto S, Hata A, Sadaoka K, et al. Comparison of varicella-zoster virus-specific immunity of patients with diabetes mellitus and healthy individuals [J]. *J Infect Dis*, 2009, 200 (10): 1606-1610. DOI: 10. 1086/644646.
- [20] Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1999, 26 (3-4): 259-265. DOI: 10. 1111/j. 1574-695X. 1999. tb01397. x.
- [21] Li Q, Ali MA, Cohen JI. Insulin degrading enzyme is a cellular receptor mediating varicella-zoster virus infection and cell-to-cell spread [J]. *Cell*, 2006, 127 (2): 305-316. DOI: 10. 1016/j. cell. 2006. 08. 046.
- [22] Ishibashi Y, Matsui T, Maeda S, et al. Advanced glycation end products evoke endothelial cell damage by stimulating soluble-dipeptidyl peptidase-4 production and its interaction with mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 125. DOI: 10. 1186/1475-2840-12-125.
- [23] Chen HH, Lin CL, Yeh SY, et al. Short-term dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use increases the risk of herpes zoster infection in Asian patients with diabetes [J]. *QJM*, 2016, 109 (2): 91-95. DOI: 10. 1093/qjmed/hcv096.
- [24] Zhao Y, Yang L, Wang X, et al. The new insights from DPP-4 inhibitors: their potential immune modulatory function in autoimmune diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30 (8): 646-653. DOI: 10. 1002/dmrr. 2530.
- [25] Poncina N, Albiero M, Menegazzo L, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin improves function of circulating pro-angiogenic cells from type 2 diabetic patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 92. DOI: 10. 1186/1475-2840-13-92.
- [26] Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Ampudia-Blasco FJ, et al. Risk and impact of herpes zoster on patients with diabetes: a population-based study, 2009-2014 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13 (11): 2606-2611. DOI: 10. 1080/21645515. 2017. 1368600.
- [27] Bosco D, Plastino M, De Bartolo M, et al. Role of impaired glucose metabolism in the postherpetic neuralgia [J]. *Clin J Pain*, 2013, 29 (8): 733-736. DOI: 10. 1097/AJP. 0b013e318274b2ed.
- [28] 刘贞富, 梁智辉, 刘敏. 老年带状疱疹患者外周血 NK 细胞和 IL-2 活性测定 [J]. *中华老年医学杂志*, 1994, (2): 120.
- [29] 赵江波, 陆颖理, 袁国跃, 等. 甘精胰岛素对老年危重疾病合并高血糖患者预后的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30 (22): 3258-3260. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2010. 22. 013.
- [30] Kalra S, Chawla A. Herpes zoster and diabetes [J]. *J Pak Med Assoc*, 2016, 66 (8): 1042-1043.
- [31] Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: a cohort study [J]. *Neurology*, 2016, 87 (1): 94-102. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000002808.
- [32] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (22): 2271-2284. DOI: 10. 1056/NEJMoa051016.
- [33] Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (22): 2087-2096. DOI: 10. 1056/NEJMoa1501184.

(收稿日期: 2019-08-07)

(本文编辑: 刘欣)