



• 特约综述 •

糖尿病性周围神经病理性疼痛表现、机制及治疗进展 *

景 磊 雷 静 尤浩军[△]

(延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000)

摘 要 糖尿病性周围神经病理性疼痛 (diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP) 是糖尿病常见的慢性并发症, 以对称性感觉和运动神经元损伤为主要特征, 因其发病率高、致残率高, 越来越受到医学界关注。现代医学主要从改善代谢紊乱及微循环障碍等方面予以治疗; 祖国医学则联合中药汤剂、针灸、穴位敷贴等手段, 多方面、多角度予以治疗。本文就该病的发病机制及临床治疗给予相应综述。

关键词 糖尿病; 周围神经病变; 中医疗法; 西医疗法

糖尿病性周围神经病理性疼痛 (diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP) 是 2 型糖尿病最常见的慢性并发症之一, 患病率超过 50%^[1]。该并发症通常以感觉和运动神经元损伤为特征; 临床表现为对称性肢体末端感觉和运动异常, 如灼热样疼痛和/或针刺样疼痛、袜套样分布的蚁走感等。终末期病人生活质量明显下降, 为病人带来巨大的心理和经济负担。本文就 DPNP 的临床表现、发病机制及中西医结合治疗策略进行简要综述。

一、DPNP 临床表现

DPNP 的发生部位一般均始于双足, 逐渐向小腿和手发展。根据病程, DPNP 分为急性和慢性。急性 DPNP 发病急、少见、多与血糖水平急剧变化有关, 病人疼痛严重, 伴有感觉异常及痛觉过敏, 但临床体格检查神经系统体征常不明显。急性 DPNP 呈现自限性, 通过对症治疗多数病例在半年内即可缓解^[2]。慢性 DPNP 的病程常达数年, 其疼痛持续时间也多在半年以上, 夜间更加明显, 表现为持续性灼痛、撕裂样疼痛或电击样痛、间断性刺痛、通常合并严重的痛觉过敏, 且该病镇痛药物治疗效果较差^[3]。

二、DPNP 发病机制

1. 离子通道活性改变

糖尿病累及周围神经损伤后, 背根神经节与轴突细胞膜上的电压门控 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- 等通道表达发生不同程度改变, 引起受损神经出现自发性

放电 (spontaneous discharges) 和痛性神经病变。有实验证实, 在痛性神经病变的大鼠模型上, 可观察到 Nav 1.7, Nav 1.8 mRNA 和蛋白表达水平显著增高^[4,5]; 敲除 Nav 1.7, Nav 1.8 可延缓动物的相关神经支配区域的热痛敏及机械痛敏的发生时间。Todorovic 等^[6]证实, 在 DPNP 大鼠模型上的 Cav 3.2 表达显著增加, 进而引起痛觉过敏。另有证据表明糖尿病神经损伤后的脊髓背角钙离子通道上的 $\alpha 2\text{-}\delta$ 亚基表达异常升高也可导致痛觉过敏^[7]。

2. 受损神经元异常放电

外周神经在病理条件下能够产生异常、持续性自发放电, 引起脊髓背角二级伤害感受性神经元出现功能敏化。有学者发现糖尿病痛性神经病理损害主要表现在外周细神经纤维, 如 A δ 纤维和 C 纤维, 这可能是引起糖尿病大鼠对痛刺激敏感性升高的主要外周致痛因素^[8]。采用神经元胞吐抑制剂 (如 DD04107) 抑制脊髓背角伤害感受性神经元的自发性放电和异常兴奋, 可阻止神经末梢神经递质释放, 减轻 DPNP 动物模型痛觉过敏现象^[9]。

3. 中枢敏化

异常增多的外周伤害性传入能够造成脊髓及脊髓以上高位中枢的伤害感受性神经元兴奋性持续上升。而长时程的、大量外周伤害性刺激通过传入神经纤维不断兴奋上述伤害感受性神经元, 进而引起神经元兴奋阈值降低, 出现持续异常兴奋, 感受野

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81772451、81860410、81473752)

[△] 通讯作者 haojunyou@126.com



扩大, 并对刺激的反应程度增强等中枢敏化现象。DPNP 状态下的中枢敏化现象的维持机制复杂, 多有兴奋性氨基酸、P 物质的释放、离子通道异常开放, 细胞内 Ca^{2+} 积聚等多因素参与^[10]。近年研究发现, 中枢敏化与交感神经系统功能亢进更是呈现正相关关系: 表现在 DPNP 中呈现出交感神经与受损传入神经背根神经节形成篮网状突触联系, 即交感芽生现象。病理生理状态下, 交感节后神经元兴奋后释放的去甲肾上腺素可与背根节神经元上的受体结合, 激活背根节神经元产生灼性神经痛以及痛觉过敏^[11]。

4. 背根神经节卫星胶质细胞活化

卫星胶质细胞可通过释放 ATP 并激活不同亚型嘌呤受体, 引起电突触通道蛋白的表达增多, 在 DPNP 发生和发展中发挥重要作用。有学者认为以 ATP 为配体的嘌呤类受体具有促炎作用; 糖尿病周围神经病变时, 背根神经节释放的 ATP 可通过与 P2X7 受体结合激活卫星胶质细胞, 导致细胞外炎性因子增多, 神经细胞的兴奋性增加, 参与了 DPNP 的发生^[12]。Li 等^[13]发现神经发生病理性损伤后, 卫星胶质细胞释放 TNF- α 使周围神经元对炎症细胞刺激的敏感性增加, 促进 DPNP 发展。

5. 痛觉内源性抑制功能受损

痛觉内源性调控作用在生理性痛和病理性痛调控中起重要作用^[14]。DPNP 可引起抑制性 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、甘氨酸和内源性阿片样物质介导的中间神经元和/或 5-羟色胺和去甲肾上腺素神经递质介导的痛觉下行性抑制调控作用功能受损; 进而诱发脊髓背角伤害感受性神经元自发放电增多, 并参与脊髓水平伤害性反应的维持。GABA 还可通过直接或间接影响神经轴索和神经膜, 促进神经修复, 改善 DPNP^[15]。在 1 型和 2 型糖尿病的 DPNP 模型中, 外周伤害性感受器的兴奋性增高可引起脊髓背根神经节和脊髓背角上的离子通道出现异常, 其中包括脊髓 GABA 抑制功能下降^[16]。作为抑制性神经递质的 GABA, 与其受体结合参与脊髓水平的伤害性反应的调控作用; 例如 GABA_A 受体作为配体门控氯离子通道受体, 激活后导致细胞内氯离子水平增加, 引起胞膜超极化, 参与 DPNP 伤害性反应的调控^[17]。

另外, 糖尿病氧化应激和炎症介导的神经水肿变性也可造成痛觉内源性下行抑制系统中的 5-羟色胺和去甲肾上腺素能通路受损, 进而使疼痛出现迁

延和慢性化趋势^[18]。

6. 神经营养因子

神经营养因子是对神经元与神经纤维功能的维护起着重要作用的一种蛋白质因子, 其中, 神经生长因子、胰岛素样生长因子和脑源性神经营养因子与 DPNP 的发生及发展密切相关^[19]。上述神经营养因子的不足会引起神经组织的生理功能及自我修复能力下降。有研究发现单唾液酸四己糖神经节苷脂钠 (神经修复剂) 可修复直径较细的感觉性 C 型及 A- δ 型纤维, 明显改善痛觉过敏现象^[20]。

三、DPNP 临床治疗

1. 西医治疗

(1) 改善代谢紊乱: 糖尿病及糖尿病性周围神经病理性疼痛治疗的首选方案是降低血糖。糖尿病起始治疗的时间越早, 血糖控制的越好, 其受益亦越多^[21]。一般 DPNP 病人的血糖控制要求是糖化血红蛋白 $< 7\%$, 对于既往有严重低血糖、有严重基础疾病或年龄较小病人可以根据实际情况适当放宽血糖控制范围。在药物治疗的基础上, 还有必要对病人进行糖尿病疾病的健康宣传和教育, 鼓励病人通过控制饮食及适当的体育锻炼等措施以达到延缓糖尿病病程发展。

(2) 抗氧化应激治疗: 主要是通过药物治疗增加体内抗氧化物质、清除自由基并抑制氧化应激反应。 α 硫辛酸是最具有代表性的药物之一, 其脂溶性和水溶性较好, 易被机体吸收, 以清除体内氧自由基, 扩张血管, 增加神经元及施万细胞的血流供应, 促进受损神经细胞恢复^[22]。

(3) 营养神经药物: 甲钴胺是最常用的营养神经药物, 可促进核酸、蛋白质以及卵磷脂的合成, 改善神经元细胞和施万细胞的代谢合成, 促进神经元细胞的修复^[23]。国内外文献显示甲钴胺在治疗 DPNP 病人过程中能迅速修复被损害的神经细胞, 缓解肢体疼痛不适、袜套样感觉异常、运动功能障碍等症状。

(4) 改善微循环: 前列腺素类药物属于抗血小板聚集药物, 通过扩张末梢循环的微血管, 增加血流量, 促进神经组织修复, 达到治疗效果。尼莫地平钙通道拮抗剂可通过降低细胞内游离钙水平, 改善血液循环, 提高神经细胞代谢率^[24], 同时可抑制血小板聚集、降低血浆黏稠度, 不仅可以预防 DPNP 的发生, 还可以延缓 DPNP 病情的发展。此外, 阿司匹林、己酮可可碱等药物也已在临床用于 DPNP 治疗。

(5) 对症镇痛: 可选用阿片类镇痛药 (如曲马



多、吗啡)、三环类及其他抗抑郁药(如阿米替林、丙咪嗪)、抗惊厥药(如苯妥因、卡马西平)等,但这些药物因其伴发一定程度的不良反应,不建议长期使用^[25]。辣椒素主要用于局部涂敷治疗,不良反应较少。大剂量辣椒素的主要镇痛机制是通过作用于感觉神经纤维上的辣椒素受体(TRPV1),耗竭P物质及降钙素基因相关肽,从而达到较好的止痛效果^[26]。然而,辣椒素的局部作用也仅仅是短程,不能一劳永逸的解决DPNP。

(6) 外科手术:有临床研究^[27]通过外周神经减压术解除神经的外周组织压迫,可改善神经组织血液循环,提高神经细胞的代谢,有助于神经元细胞的恢复,进而缓解DPNP病人的症状。但因该治疗方案属于有创操作,未在临床广泛应用。

2. 中医治疗

(1) 中药汤剂、中药注射液及中成药:DPNP归属于消渴并发症,大量临床资料显示中医治疗DPNP效果较好,主要是因为能够温通经络的药材可以增加外周组织的血流量,改善肢体缺血缺氧状态,进而达到缓慢改善和恢复神经的功能^[28]。孙江波^[29]通过当归四逆汤治疗120例DPNP病人,发现当归四逆汤能减轻病人的肢体麻木、疼痛等临床症状。临床上木丹颗粒、心脉通胶囊、丹红等药物现已广泛应用。邱文娟等^[30]通过对80例DPNP病人采用甲钴胺联合丹红注射液治疗,发现甲钴胺联合丹红注射液治疗组的疗效高于单用甲钴胺治疗组。

(2) 针灸:许海燕^[31]通过俞穴配伍,针灸足三里、胰俞、肺俞、肾俞、脾俞等穴位,发现针灸组神经功能指标显著优于对照组。熊静^[32]在186例DPNP病人接受胰岛素治疗的基础上,采用低/高频率的疏密波循环电针治疗模式,总疗程2个月,结果发现电针治疗组临床症状较对照组显著改善。

(3) 穴位敷贴:穴位敷贴可在避免口服药物诱发胃肠道反应的情况下通过相关穴位(如足三里、涌泉)刺激,改善局部血液微循环,缓解病人症状。齐慧娟等^[33]通过消痹方穴位敷贴治疗DPNP病人,发现依帕司他联合消痹方穴位敷贴治疗病人神经传导速度及其临床症状较单用依帕司他明显改善。

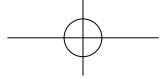
四、小结

综上所述,DPNP因多因素参与和涉及外周和中枢系统的多机制调控,表现出疼痛持续时间较长,单一方法治疗效果有限这一特点。因此,

临床通常采用中西医联合疗法。然而,尽管中西医结合治疗DPNP也已取得了一定的疗效,但仍需进一步研究以探明其相关治痛机制,并进一步发现疗效显著、不良反应少、经济负担低的综合治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Yan P, Zhang Z, Miao Y, *et al.* Physiological serum total bilirubin concentrations were inversely associated with diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes: a cross sectional study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11:100. doi: 10.1186/s13098-019-0498-7.
- [2] Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, *et al.* Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7):629-638.
- [3] Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies[J]. *Med Clin North Am*, 2004, 88(4): 947-999.
- [4] 刘鹏,马贤德,石岩. 复方益糖康对糖尿病大鼠Nav1.7蛋白及mRNA表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(11):222-224.
- [5] 陈曦,郑淑慧,胡昔权,等. A型肉毒毒素调控钠离子通道Nav1.8缓解神经病理性疼痛的作用[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35(6):802-807.
- [6] Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. Targeting of CaV3.2 T-type calcium channels in peripheral sensory neurons for the treatment of painful diabetic neuropathy[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(4):701-706.
- [7] Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy[J]. *BMJ*, 2014, 348:g1799. doi: 10.1136/bmj.g1799.
- [8] 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.
- [9] Ponsati B, Carreño C, Curto-Reyes V, *et al.* An inhibitor of neuronal exocytosis (DD04107) displays long-lasting in vivo activity against chronic inflammatory and neuropathic pain[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341(3):634-645.
- [10] Schreiber AK, Nones CFM, Reis RC, *et al.* Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(3):432-444.
- [11] Greig M, Tesfaye S, Selvarajah D, *et al.* Insights into the pathogenesis and treatment of painful diabetic neuropathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126:559-578.
- [12] Bartlett R, Stokes L, Sluyter R. The P2X7 receptor channel: recent developments and the use of P2X7 antagonists in models of disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(3):638-675.



- [13] Li G, Zou L, Xie W, *et al.* The effects of NON-RATT021972 In-cRNA siRNA on PC12 neuronal injury mediated by P2X7 receptor after exposure to oxygen-glucose deprivation[J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(3):479-487.
- [14] 雷静, 尤浩军. 丘脑: 痛觉内源性调控作用的“启动子” [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(6):401-403.
- [15] Magnaghi V, Castelnovo LF, Faroni A, *et al.* Nerve regenerative effects of GABA-B ligands in a model of neuropathic pain[J]. *BioMed Res Int*, 2014. doi:10.1155/2014/368678.
- [16] Todorovic SM. Treating painful diabetic neuropathy: Preventing pain vs. blocking pain by targeting nociceptive ion channels in sensory neurons[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 127(2):211-225.
- [17] Bravo-Hernández M, Corleto JA, Barragán-Iglesias P, *et al.* The $\alpha 5$ subunit-containing GABAA receptors contribute to chronic pain[J]. *Pain*, 2016, 157(3):613-626.
- [18] Silva M, Costa-Pereira JT, Martins D, *et al.* Pain modulation from the brain during diabetic neuropathy: Uncovering the role of the rostroventromedial medulla[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 96:346-356.
- [19] Santos D, Gonzalez-Perez F, Navarro X, *et al.* Dose-dependent differential effect of neurotrophic factors on in vitro and in vivo regeneration of motor and sensory neurons[J]. *Neural Plast*, 2016. doi:10.1155/2016/4969523.
- [20] 申潇竹, 田昌荣. 西酞普兰联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗老年痛性糖尿病周围神经病变临床观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(5):333-336.
- [21] Wang N, Guo C, Han P, *et al.* Glycated albumin indicates peripheral diabetic neuropathy [J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(6):973-979.
- [22] Juhn MS, Parsons B, Varvara R, *et al.* Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy: strategies for dosing, monotherapy vs. combination therapy, treatment-refractory patients, and adverse events[J]. *Curr Medi Res Opin*, 2015, 31(5):1017-1026.
- [23] Tawfik MK, Helmy SA, Badran DI, *et al.* Neuroprotective effect of duloxetine in a mouse model of diabetic neuropathy: role of glia suppressing mechanisms[J]. *Life Sci*, 2018, 205:113-124.
- [24] Javed S, Alam U, Malik RA. Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12):1115-1125.
- [25] 韩俊萍, 田如新, 刘莹, 等. 度洛西汀和普瑞巴林治疗糖尿病性周围神经病理疼痛疗效与安全性比较的 Meta 分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(5):357-361.
- [26] Derry S, Sven-Rice A, Cole P, *et al.* Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013:CD007393. doi:10.1002/14651858.cd007393.pub3.
- [27] Jenkins PJ, Duckworth AD, Watts AC, *et al.* The outcome of carpal tunnel decompression in patients with diabetes mellitus[J]. *J Bone Joint Surgery Br*, 2012, 94(6):811-814.
- [28] 赵利婷, 董惠洁, 赵杰, 等. 加味四顾汤辅治 2 型糖尿病痛性神经病变对血浆 β -内啡呔水平的影响 [J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(5):582.
- [29] 孙江波. 当归四逆汤治疗糖尿病周围神经病变的临床效果评价 [J]. *糖尿病新世界*, 2019, 4:180-181.
- [30] 邱文娟, 杨雪梅, 丁韬. 丹红注射液联合甲钴胺治疗老年糖尿病周围神经病变的疗效分析 [J]. *医学综述*, 2015, 21(23):4387-4389.
- [31] 许海燕. 针灸对糖尿病周围神经病变患者的治疗成效分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2019, 24:193-194.
- [32] 熊静. 电针治疗 2 型糖尿病周围神经病变的效果研究 [J]. *中国医疗器械信息*, 2016, 22(10):98-99.
- [33] 齐慧娟, 汪玖瑛, 冯继明, 等. 消痹方穴位敷贴治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效和对神经电生理的影响 [J]. *中医药导报*, 2019, 25(24):48-50.