

# 糖尿病周围神经病变治疗研究进展

郭羽乔, 李亦梅\*

新疆医科大学第一附属医院疼痛科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月7日; 录用日期: 2023年5月31日; 发布日期: 2023年6月8日

## 摘要

糖尿病周围神经病变是临床上常见的一种危害严重的慢性并发症, 其致残率极高, 不仅对患者的生命安全以及心理健康等造成巨大的伤害, 还会加重患者家庭乃至社会民生的负担。因此, 临床上需要加强对糖尿病周围神经病变的发病机制以及临床治疗的相关研究, 不断提高临床治疗效果, 以保证患者临床治疗的有效性和安全性, 促进其机体功能的改善, 从而帮助患者早日康复。

## 关键词

糖尿病, 周围神经病变, 发病机制, 临床治疗, 研究进展

# Advances in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

Yuqiao Guo, Yimei Li\*

Pain Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 7<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 31<sup>st</sup>, 2023; published: Jun. 8<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Diabetic peripheral neuropathy is a common chronic complication with serious clinical hazards and a very high disability rate, which not only causes great harm to patients' life safety and psychological health, but also increases the burden of patients' families and even society's livelihood. Therefore, clinical research on the pathogenesis and clinical treatment of diabetic peripheral neuropathy needs to be strengthened to continuously improve the clinical treatment effect to ensure the effectiveness and safety of clinical treatment for patients and to promote the improvement of their body functions, so as to help patients recover as soon as possible.

\*通讯作者。

## Keywords

Diabetes Mellitus, Peripheral Neuropathy, Pathogenesis, Clinical Treatment, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病在 21 世纪被视为一种流行病,是导致死亡及发病率最高的因素。据估计,目前全球糖尿病患者率为 50% [1],糖尿病周围神经病变是糖尿病常见的慢性并发症之一(DPNP),就是排除了其它原因,糖尿病患者表现为周围神经功能障碍有关的病症。DPNP 也是创伤后神经损伤的第二大常见原因,影响所有周围神经,包括疼痛纤维、运动神经元和自主神经系统[2]。糖尿病周围神经病变的并发症包括两种类型的疼痛和感觉异常,其中最严重的是糖尿病周围神经痛,据报道发病率为 13%~26% [3]。随着全球糖尿病患者率的增加[4],糖尿病周围神经病变的患病率也在增加,它是导致成人慢性疼痛的原因之一,据估计,2017 年全球有 400 万人因糖尿病死亡。2017 年,全球用于糖尿病的卫生支出估计为 7270 亿美元。国际糖尿病联合会(IDF)所提供的官方统计数据展示了自 2000 年以来国家、地区和全球糖尿病的发生情况。2009 年估计有 2.85 亿人患有糖尿病(T1D 和 T2D 合并),2011 年增加到 3.66 亿,2013 年 3.82 亿,2015 年 4.15 亿,2017 年 4.25 亿。到 2030 年,糖尿病人数将达到 5.52 亿[5]。随着糖尿病患者的不断增多,寻找合适的治疗方法刻不容缓。DPNP 患者通常会经历四肢对称性疼痛,尤其是在四肢远端。最典型的表现是手套和袜子样的疼痛[6]。目前市场上没有专门治疗 DPNP 的药物,用于预防和治疗 DPNP 的药物缺乏疗效和副作用也存在严重的临床问题。因此,需要制定新的治疗策略。

## 2. 糖尿病周围神经病变的诊断方法

在西医中,DPNP 的诊断参考 2 型糖尿病筛查[7],而在中医中,诊断主要依赖于对患者病史的详细调查,以及他们全面详细的体检记录。感觉系统和患者必要的辅助检查在内的神经系统检查也会被作为参考。DPNP 主要根据病人临床症状及体征确诊。在临床表现不够典型时、诊断不明确或疑为其他病因者,会建议病人去看看神经科的专家,或者做神经电生理检查来评估。DPNP 的主要临床表现为肢体对称性疼痛,尤其是远端。最典型的表现是手套和袜子的疼痛。严重者可伴有周围血管疾病和感染引起的足部溃疡或坏疽,可导致截肢或残疾。有部分患者的临床表现不典型,如有些患者运动症状比感觉症状严重,病情发展迅速,病变不对称等,而种种情况都有可能威胁到病人的生活质量和身心健康。

## 3. 糖尿病周围神经病变的发病机制

DPNP 与慢性疼痛相关,其发病机制主要包括外周和中枢敏化。外周敏化被定义为外周疼痛神经元对其感受刺激的反应阈值降低[8]。外周致敏的主要刺激因素包括钠通道、钙通道、瞬时受体电位香草酸(TRPV)、神经免疫等。钠通道活化是由去极化和动作电位的产生引起的。钠通道在感觉神经元的兴奋中起着重要的作用:它们是感觉刺激最初的转导、动作电位的产生和感觉神经元末梢神经递质的释放起着重要作用。其功能障碍可与许多慢性疼痛发病机理相关;所以钠通道始终是镇痛药物研发中的一个重要靶点[9]。钙通道在 DPNP 过程中起作用,它是钙注入传入神经元并随后释放兴奋性神经递质的主要通道。

钙离子通道包括高压活化通道和低压活化通道。高压活化通道存在于脊髓背角的突触前神经末梢。它们随着传入感觉神经元的动作电位打开, 促使突触囊泡的释放, 并与投射到丘脑的上升次级神经元形成突触。因此, 高压活化通道在感觉神经元的痛觉调节中起着关键作用[10]。低压活化通道降低放电阈值, 促进突触活动, 对疼痛起直接作用[11]。瞬时受体电位香草素 1 (TRPV1) 是一种非选择性阳离子通道, 表达于初级痛觉神经, 并作为有害刺激(包括热、酸和一些化学物质)的传感器。TRPV1 被多种化学物质激活, 如香草素和炎症介质[12]。

中枢敏化最初被定义为由强烈的痛觉刺激产生的功能性突触可塑性的变化, 这种变化可引起痛觉过敏, 并依赖于痛觉活动。中枢敏化的主要刺激因素包括  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、p2X4 受体、脑源性神经营养因子(BDNF)、三磷酸腺苷(ATP)。中枢敏化可由 GABA 释放抑制中间神经元的丧失或脊髓水平的强直性和阶段性抑制控制的减少而引起。GABA 能中间神经元主要位于 I 层投射神经元, 降低其兴奋性, 调节疼痛[13]。嘌呤能 p2X4 受体已被证明在神经损伤引起的疼痛中起重要作用。p2X4 受体的刺激驱动 BDNF 介导的核心疼痛信号通路, 从而增强脊髓背角痛觉神经元细胞内氯的抑制。早在 2003 年 Tsuda [14] 等人首次证实 p2X4 受体在神经病理痛中具有重要的作用, 他观察到外周神经损伤所致的触觉异常性疼痛可通过药理学阻断 p2X4 受体而逆转。小胶质细胞在疼痛病理生理中的作用被认为越来越重要, 研究表明 P2X4 受体在神经病理痛模型动物脊髓中的小胶质细胞表达上调, 且抑制 p2X4 受体的功能可以减轻外周神经损伤所致的神经病理痛。此外, ATP 是外周神经性疼痛的关键分子。

脊髓中嘌呤能受体的细胞外 ATP 激活对周围神经损伤后的神经过敏至关重要。在周围神经病变模型中, 损伤神经元在脊髓背角释放 ATP, 小胶质细胞表达的嘌呤能受体检测到 ATP, 从而导致疼痛[15]。

#### 4. 糖尿病周围神经病变的病理改变

DPNP 的主要病理学表现为髓质细胞数量下降, 轴突退化, 神经纤维节段脱髓鞘, 雪旺细胞增多, 甚至呈“洋葱头”样结构, 微血管病变(血管壁增厚, 基底膜增厚, 使血管壁增厚, 管腔狭窄), 神经束膜增厚, 系膜结缔组织增生[16]。这些变化在其它一些慢性外周神经病变中也有发生。在其它的慢性外周神经疾病中也会出现这种变化。阐明 DPNP 的病理生理神经炎症是糖尿病神经病变的一个方面。此外, 轻度炎症可能是与表皮神经纤维变性相关的糖尿病神经病变的常见终末途径。与先前报道的高铁含量的毒性作用相反, 营养性铁缺乏会导致低度炎症和纤维化。肥胖和血脂异常也可能引起周围神经的轻度炎症。即使没有明显的糖尿病症状, 肥胖和血脂异常也与[17]神经病相关。

#### 5. 糖尿病周围神经病变的治疗方法

DPNP 的发病机制尚未完全了解。因此, 临床经验表明, DPNP 可能与神经和血供障碍、高血糖毒性和自身免疫性疾病[18]相互作用。目前认为 DPNP 的发病机制与胰岛素缺乏或胰岛素抵抗、高血糖和血脂异常有关。胰岛素缺乏或胰岛素抵抗导致胰岛素受体通过 P13K/AKT 通路促进细胞凋亡。高血糖时, 葡萄糖通过葡萄糖转运体(GLUT)进入细胞, 导致山梨醇积累, 肌醇聚磷酸酯减少,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性降低。同时, 电子链通过糖酵解、三羧酸循环和氧化磷酸化三个阶段超载, 导致线粒体功能障碍。此外, 高血糖还会引起晚期糖基化终产物的增加。晚期糖基化终产物和己糖胺途径都会引起慢性低度炎症, 增加炎症因子, 或增强炎症反应信号。血脂异常可促使氧化性低密度脂蛋白胆固醇和游离脂肪酸升高, 导致炎症因子升高或炎症反应信号增强。这些途径最终导致细胞损伤, 如神经元、胶质细胞和血管内皮细胞, 导致 DPNP。美国食品和药物管理局尚未批准 DPNP 的疾病改善疗法。因此, DPNP 的临床治疗, 除了改善血糖控制和心血管危险因素外, 主要是缓解临床症状, 也就是控制血糖, 神经修复, 减轻氧化应激, 改善微循环, 改善代谢紊乱[19]。

## 5.1. 西药治疗

疼痛性 DPNP 的治疗重点是治疗疾病的症状, 除了改善血糖控制和改变心血管危险因素。更多的三环类抗抑郁药, 应使用抗惊厥药和辣椒素来缓解症状, 必要时添加阿片类药物。抗抑郁药和抗惊厥药是缓解 DPNP [18] 症状最常用的药物。

### 5.1.1. 抗抑郁药

小三环类抗抑郁药可有效缓解 DPNP, 但其抗胆碱能和镇静特性可能不能被患者很好地耐受。这些药物包括度洛西汀、阿米替林和文拉法辛。在这些药物中, 度洛西汀和文拉法辛被分类为 5-羟色胺(5-HT) 和去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂[20]。DPNP 的发生和发展涉及神经递质的各种变化, 包括受损受体神经元释放的化学物质, 如 NE、谷氨酸、一氧化氮、SP 等; 神经生长因子(NGF); 组织损伤产物, 如慢激肽和 5-HT, 直接或间接地去极化不同的受体, 并参与疼痛感知信息的调节。NE 通过下行抑制调节内源性镇痛作用, 这种不平衡导致脊髓神经元过度兴奋, 导致持续疼痛。度洛西汀抑制 5-HT 和 NE 再摄取的速率分别是文拉法辛的 3.5 倍和 8.8 倍。可提高中枢 NE 浓度, 达到镇痛作用。

虽然国家健康和护理卓越研究所推荐度洛西汀作为 DPNP 的一线药物, 但长期使用它会显著提高血糖水平。度洛西汀治疗疼痛 DPNP 的起始剂量为 60 mg/d (进餐时服用), 逐渐增至有效或最大耐受剂量(120 mg/d)。常见不良反应为嗜睡, 恶心等、便秘, 食欲不振。文拉法辛的有效剂量为 75~225 mg/d [21]。

对疼痛传递的研究发现, GABA 去抑制是疼痛时间化的重要因素。阿米替林治疗糖尿病神经性疼痛可明显减轻患者疼痛, 及时满足, 并改善神经传导的进展。由于阿米替林价格低廉, 大多数指南都推荐其作为一线用药, 但关于其疗效、缓解疼痛和对生活满意度影响的临床研究鲜有报道[22]。

### 5.1.2. 抗惊厥类药物

抗惊厥药物主要有普瑞 gabalin 和加巴喷丁。普瑞巴林是一种新型 GABA 受体激动剂, 可抑制神经系统  $\alpha$  2- $\delta$  亚基的发育, 可减少谷氨酸和兴奋性神经递质如 NE 和 Substance P (SP) 的释放, 有效控制 DPNP。普瑞巴林已被国际疼痛研究协会推荐为治疗神经性疼痛[23]的一线药物, 初始剂量为 50 mg, 3/d, 在 1 周内根据其疗效和耐受性增加至 300 mg/d。氨基丁基的衍生物, 加巴喷丁具有抗痛机制: 拮抗中枢神经钙通道及周围神经的传导, 降低神经递质的释放, 使突触后兴奋性下降, 阻止并降低 NE 及兴奋性递质谷氨酸释放, 拮抗 n-甲基-d 天冬氨酸受体, 防止 NMDA 引起后角神经元, 增加输入  $\gamma$ -氨基丁基介导的通路抑制剂输入。加巴喷丁初始剂量为 900 mg/d, 逐渐增加至 3600 mg/d。加巴喷丁等相关治疗药物具有不良反应发生率低、经肾脏代谢等优点。普瑞巴林与加巴喷丁在 DPNP 中的优势尚未确定[24]。

### 5.1.3. 阿片类药物

曲马多和羟考酮在阿片类镇痛药中已被证明有效, 但其副作用, 如便秘和身体依赖, 可能会限制其作为 DPNP 一线治疗药物的有效性。曲马多是一种具有两种机制的中枢镇痛药。

首先, 曲马多及代谢产物为阿片  $\mu$ -阿片受体的选择性激动剂, 通过兴奋外周及中枢阿片受体而起镇痛作用。二是曲马多可通过抑制血清素, NE 等神经元重新摄入而起镇痛作用。对病理性疼痛有一定的镇痛作用。临床试验证实曲马多可缓解带状疱疹后神经痛、多发性神经病变、糖尿病神经痛[25]等病理性疼痛。曲马多的推荐起始剂量为 200 mg/d, 在需要时逐渐增加到有效剂量或最大耐受剂量(400 mg/d)。

盐酸羟考酮是一种吗啡类阿片激动剂, 作用于神经受体并产生镇痛作用。其作用机制主要是通过激活中枢神经突触神经细胞膜上的阿片受体而产生镇痛作用。阿片类受体还分布于外周神经和交感神经、胃肠细胞和生殖系统, 可产生相应的副作用。研究表明, 氧密码素在中枢神经系统内主要是通过启动阿片受体[26]而起镇痛作用。盐酸 Oxycodon 缓释片联合普瑞巴林可在不增加糖尿病神经痛当病人发生不



良反应时, 镇痛药物剂量降低, 其机理可能与普瑞巴林拮抗中枢神经系统钙通道, 以及普瑞巴林发挥中枢镇痛作用[27]等协同相关。Oxycodon 的平均剂量为 37 mg/d, 最大剂量为 120 mg/d。

#### 5.1.4. 其他药物

$\alpha$ -硫辛酸( $\alpha$ -硫辛酸)为强抗氧化剂, 能抑制脂质过氧化, 提高神经  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶的活性以拮抗炎症, 对血管内皮功能有保护作用。Meta 分析显示, 连续三周静脉注射 600 mg/d  $\alpha$ -硫辛酸显著改善疼痛症状, 证实氧化应激在 PDN [28]发病中的重要作用。甲钴胺素(甲钴胺素)对神经有良好的营养作用。高血糖引起的代谢紊乱和神经血管紊乱参与了 DPNP 的发病机制, 可引起氧化应激, 形成晚期糖基化终产物, 激活山梨醇代谢途径。它们同时与血脂异常及必需脂肪酸代谢紊乱有关, 二者相互影响, 对糖尿病并发症的产生与发展起着重要的作用。因此, 醛糖还原酶抑制剂、ACE 抑制剂、降脂药物、硫辛酸、甲钴胺等多用于治疗。当口服治疗无法缓解疼痛时, 一线局部治疗为 5%利多卡因乳膏, 可提供局部缓解。8%的辣椒素贴片也有可能为 DPNP 提供局部治疗。在一项研究中, 治疗方案由三组组成; 利多卡因 + 利多卡因(LI), 利多卡因 + 安慰剂(LP), 利多卡因 + 辣椒素(LC)。治疗程序最初进行一次, 然后在第 12 周重复。

结果显示, 在 24 周内, 对 8%辣椒素贴片的初始和重复治疗产生了持续的治疗反应。对于疼痛性糖尿病神经病变患者, 特别是疼痛缓解不足或在有效的全身治疗中出现副作用的患者[29], 贴片可作为一种有效的长期治疗选择。

## 5.2. 传统中药治疗

中医对 DPNP 的概念没有明确的描述。根据“麻木、疼痛、寒凉、阳痿”等病的特点, 分为“小科脉痹”、“小科”、“痹证”、“阳痿证”[30]。中医辨证诊断 DPNP 可分为麻木主期、疼痛主期和肌肉萎缩主期[31]。它基本按照气虚血瘀或阴虚血瘀的规律演变; 气阴虚血瘀; 阴阳虚痰瘀; 阳虚寒凝; 肝脏和肾脏缺陷。近年来, 单味中药、中成药、复方中药、针灸等中药疗法在治疗 DPNP 方面取得了积极的临床疗效。

### 5.2.1. 单味中药治疗

疼痛发生的机制表明, 炎症因子的释放导致神经兴奋性异常, 这和疼痛出现的证据密不可分。故中医抗炎镇痛研究在神经病理性疼痛研究中占有重要地位。临床使用最多的中药为黄芪, 占总用药频次的 5.94% [32]。

此外, 抗氧化应激是治疗 DPNP 的重要机制, 黄芪[33]、葛根[34]、杏叶[35]、白牡丹[36]等均可对抗。近年来, 对单个中药的研究除了针对特定药物外, 还包括了各种中药提取物。如龙胆苦方是中药龙胆泻肝汤的重要活性成分, 其单体成分清, 被广泛用于肝胆疾病的治疗。胆甙具有镇痛作用, 最近的文献报道[37]。AMPK (adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase, 腺苷 5' monophosphate-activated protein kinase)也被推断为协同治疗 DPNP 的靶点, 它可以促进 AMPK 的表达, 提高药物治疗 DPNP 的效率。张倩等研究槲皮素在体内外激活 AMPK/PGC-1 $\alpha$  通路, 纠正线粒体异常, 从而缓解 DPNP [38]。黄素、葛根素、银杏叶提取物、桑叶提取物等提取物在治疗 DPNP 中也有一定作用。

### 5.2.2. 复合疗法

主中医辨证论治, 麻木主要包括气虚、血瘀; 阴虚血瘀; 气阴虚血瘀。气虚血瘀证主要表现为手脚麻木, 四肢末梢疼痛, 多处刺痛但多见于下肢, 夜间疼痛, 乏力, 气短, 类似刺的肋痛, 舌暗紫。黄芪桂枝五物汤[39]。

(黄芪、桂枝、红药、鸡血藤、寿五藤、姜、大枣等)常用于治疗气虚血瘀证, 用于补气活血, 以及化痰通痹。阴虚血瘀证是一种常见的证候, 可引起午后潮热, 胸、掌、底热烦躁, 口、喉干, 局部刺痛,

或血凝块出血, 舌上紫瘀血, 脉细涩等。少药甘草汤[40] (白牡丹、甘草、地黄、当归、川芎、木瓜、双叶丹、煎枳壳、芍药皮、桃仁、寿乌、石斛等)常用于治疗, 其主要作用为养阴活血、柔筋。气阴虚血瘀证的显著临床表现为四肢麻木; 肢体疼痛; 下肢刺痛或灼痛或腿部抽搐, 特别是在夜间; 呼吸短促和疲劳; 精神疲劳; 自发出汗, 厌恶风; 胸部、手掌和脚底的恼人热; 腰膝无力; 舌头呈暗红色, 等等。参芪地黄汤[41] (党参、黄芪、地黄、山茱萸、芍药皮、泽泻、桃仁、红花、川芎、红牡丹等)补气滋阴, 活血通络。疼痛的主期主要有阳虚、寒凝证。阳虚寒凝证的主要症状有喜寒, 如热抑, 或体温偏低; 嘴唇和舌头洁白而轻盈; 慢脉冲; 内向, 倾向于安静和很少运动; 或者胆小怕事, 容易受惊吓。当归四逆汤[42] (附子、当归、红牡丹、桂枝、细辛、桐草、干姜、乳香、没药等)常用于治疗阳虚寒凝证。其主要作用是温经、散寒、通络、止痛。对于肌萎缩的主要阶段, 主要辨证诊断为肝肾虚证。主要临床表现为肢体关节屈伸不良, 无力无力, 甚至肌肉萎缩, 并伴有腰膝酸痛, 头晕耳鸣, 舌轻苔少或无苔等。六味地黄汤[43] (地黄、山茱萸、芍药皮、山药、茯苓、泽泻等)常用于治疗肝肾虚证。在充分辨证 DPNP 的基础上, 众多医生通过经典方、自制方、成人方联合其他治疗取得了显著疗效。

### 5.2.3. 治疗中成药

主牡丹颗粒[44] (黄芪、醋延胡索、三七、芍药、丹参、川芎、红花、苏木精、鸡血藤)补气、活血通络、止痛。常用于治疗气虚络阻证的 DPNP。临床表现为四肢和躯干麻木、疼痛、感觉异常。皮肤鳞状干燥、肤色黝黑、疲劳、精神疲劳、自发出汗等也是表现。芪明颗粒(黄芪、葛根、地黄、枸杞、桂子、苇子、蒲黄、水蛭)补气、补肾、通络、明目[45]。meta 分析显示, 常规疗法联合芪明颗粒可提高糖尿病视网膜病变的临床疗效; 但由于整体文献的证据水平较低, 风险较高, 且存在一定的发表偏倚, 仍需更多高质量、大规模的临床研究进行进一步验证。起明颗粒在中医中主要用于辨证[45]。参芪降汤颗粒(人参总皂苷茎叶、五味子、黄芪、山药、地黄、覆盆子、冬青、茯苓、天花粉、泽泻、枸杞)补气、滋阴、健脾、补肾[46]。参芪降汤颗粒可治疗气阴不足的症状, 如口渴、自汗、乏力等。药理研究表明, 参芪降糖颗粒的主要成分人参皂苷、黄芪具有降低糖异生、保护胰岛细胞、保护心肌、调节脂质、改善胰岛素抵抗、发挥抗氧化作用[46]等作用。消栓肠溶胶囊[47] (黄芪、当归、红勺、蚯蚓、川芎、桃仁、红花)益气活血、疏通络。消栓肠溶胶囊联合甲钴胺治疗 DPNP 的临床试验, 有效地改善了 DPNP 患者临床症状并促进感觉及运动神经传导速度恢复; 疗效十分显著。常用于治疗头晕、四肢麻木、瘫痪、昏厥等症状。通赛脉片[48] (当归、黄芪、党参、石斛、玄参、金银花、甘草)通赛脉片具有活血、通络、补气、滋阴等作用。通过建立糖尿病足溃疡模型, 观察溃疡创面愈合情况, 并对溃疡组织进行组织病理学检查, 可以缓解糖尿病足大鼠的病理改变, 其机制可能与氧化应激有关。该药常用于治疗恢复期气虚血瘀证。

### 5.2.4. 中医外治

部分 DPNP 病例在中医基础上, 采用中药熏蒸[49]、针灸[50]、艾灸[51]、穴位按摩[52]、穴位注射[53] 等有效治疗。近年来, 中医药在严重慢性病的防治中发挥了重要作用。中药熏蒸可以直接作用于患者的患处, 加速血液循环, 促进神经功能, 从而缓解症状。中药熏蒸目前用于治疗 DPNP, 并观察到一定的疗效[49]。电针已被证明对糖尿病的各种并发症具有抗炎作用, 并在很大程度上可以减轻糖尿病患者的疼痛。Wang 等人建立了 2 型糖尿病模型。他们发现电针可以改善神经痛觉过敏, 减少促炎细胞因子, 影响 2 型糖尿病引起的 DPNP 的治疗[50]。Li 等[51]通过动物实验探索艾灸(用烧灼或烧灼草药敷穴)治疗 DPNP 的机制, 发现改善了大鼠神经传导, 减少了对髓鞘和轴突的损伤。白细胞介素(NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等)的分泌增加坐骨神经中神经生长因子的表达, 从理论上证明了中医灸法治疗 DPNP 的可行性。目的是评价中药足浴联合穴位按摩治疗 DPNP 的疗效和安全性。对照组干预包括西药、中药口服、西药其他对症治疗、空白对照组。提示中药足浴联合穴位按摩治疗 DPNP 可能更安全有效[52]。

穴位注射在中国是一种常见的治疗方法。一些实验表明,在足三里穴位注射中药提取物和(或)常规药物可以治疗 DPNP。研究表明,与肌注相比,足三里穴位注射治疗 DPNP 更安全,在缓解疼痛和提高神经传导速度方面可能更有效[53]。

## 6. 腰交感神经射频损毁术治疗法

腰椎交感节的解剖学依据表明,其数目、位置、形态因个人不同而有较大的差别。单侧腰椎交感神经节数一般在 2~6 个节段之间,以 4 个节段为主[54]。第 2 腰交感神经节大多在第 2 腰椎的水平,在腰交感神经节合并的时候,它还可以出现在第 2 腰椎以及第 2、3 腰椎间盘的一段区域[55],特别是在腰椎体的前部,弓状腱膜的前部,被覆的椎前筋膜,上下两个区域分别连接着胸交感干和腰交感干的骨盆部分,并且在左右腰交感神经间有交通支。一般情况下,腰交感神经节是扁平的,也有可能是梭形的,如果是合并的话,就会呈现出长条形,也有可能是一个葫芦状的。色泽为白或黄白,较为坚韧。近几年,RF 在糖尿病下肢疾病中得到了广泛应用,对于伴有下肢血管疾病、外周神经疾病的糖尿病患者,疗效肯定[56]。

### 腰交感神经射频损毁术的研究历史

腰交感神经 RF 损毁术指的就是通过 RF 对其进行的伤害,由于局部温度的升高,导致了其内部的无髓鞘 c 类神经纤维轴索的融化和死亡,之后可以在较长时间的时间里,将其切断,最终达到缓解患者痛苦的一种技术,1991 年 Dominkus M 首次报告可用于外周血管疾病[57],随着腰交感神经射频技术发展及治疗范围的扩大,近年来在糖尿病下肢病变中得到了广泛应用,对于下肢血管病变及周围神经病等包括糖尿病并发症都具有明确疗效。

近年来,射频热凝(radio frequency thermocoagulation, RFT)已广泛用于心律失常、实体瘤的治疗、腰间盘突出症等、三叉神经痛等等,疗效显著。当射频施加到神经组织上时,在神经纤维中,由于局部温度较高,没有髓鞘的 c 型神经纤维轴突溶解坏死,继而长时间阻滞神经痛觉冲动的传递,实现缓解疼痛。还有研究证实,温度高低对射频治疗的影响相差较小。目前低温射频技术也已广泛用于临床。在过去 10 年中腰交感神经节射频治疗是一种比较新型的神经节毁损疗法,有了较快的发展,逐步取代传统交感神经节摘除或破坏技术,为近代腰交感神经节干预治疗提供了一种重要方法。射频治疗时,经 CT 或 x 线定位穿刺腰交感神经节后将射频针尖端加热,致使神经节变性固化,达到神经毁损的目的,本实用新型定位精准、创伤小,并发症较少等特点。

## 7. 结论

目前,DPNP 通常采用控制血糖、营养补充、抗氧化应激等治疗[58]。在 DPNP 早期,治疗有一定疗效;但病变后期可引起周围神经病变,造成不可逆的神经损伤,治疗效果差。研究了许多 DPNP 的治疗方法,然而没有一种方法可以完全治愈 DPNP 的病因或症状[59]。确定一种副作用最小的单一药物或组合药物是一个挑战,但这是一项正在进行的工作。DPNP 的常用靶点主要有 ap2 相关蛋白激酶 1 抑制剂、血管紧张素 II AT-2 受体拮抗剂、钠通道抑制剂、NMDA 受体拮抗剂、GABA A 受体  $\alpha$ -亚基 2 刺激剂、GABA A 受体  $\delta$ -亚基刺激剂等。药物包括 LX-9211、奥洛丹利根、HSK-16149、AJ-302 等。以中医基础理论为指导[60]通过对 DPNP 病因学的深入研究,在治疗 DPNP 方面取得了一定的疗效,可以有效缓解患者的病情,延缓疾病的发展。

与传统医学相比,中药副作用更少,疗效更好。但由于对其作用机理研究不足,治疗方法较难统一,存在若干局限性[61]。

近年来, 腰交感神经射频毁损术已被广泛用于糖尿病下肢病变的诊断和治疗, 对下肢血管病变和周围神经病, 包括糖尿病并发症均有明确的治疗效果。但是已有的研究显示, 射频治疗具有镇痛效果不能持久的特点、远期效果不佳等。

## 参考文献

- [1] Feldman, E.L., Callaghan, B.C., Pop-Busui, R., *et al.* (2019) Diabetic Neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
- [2] Selvarajah, D., Kar, D., Khunti, K., Davies, M.J., Scott, A.R., Walker, J. and Tesfaye, S. (2019) Diabetic Peripheral Neuropathy: Advances in Diagnosis and Strategies for Screening and Early Intervention. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **7**, 938-948. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30081-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30081-6)
- [3] Zakin, E., Abrams, R. and Simpson, D.M. (2019) Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology*, **39**, 560-569. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688978>
- [4] Yang, H., Sloan, G., Ye, Y., Wang, S., Duan, B., Tesfaye, S. and Gao, L. (2019) New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection and Precision Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article 929. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00929>
- [5] Ling, E., Lepow, B., Zhou, H., Enriquez, A., Mullen, A. and Najafi, B. (2020) The Impact of Diabetic Foot Ulcers and Unilateral Offloading Footwear on Gait in People with Diabetes. *Clinical Biomechanics*, **73**, 157-161. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2020.01.014>
- [6] Jeyam, A., McGurnaghan, S.J., Blackburn, L.A.K., *et al.* (2020) Diabetic Neuropathy Is a Substantial Burden in People with Type 1 Diabetes and Is Strongly Associated with Socioeconomic Disadvantage: A Population-Representative Study from Scotland. *Diabetes Care*, **43**, 734-742. <https://doi.org/10.2337/dc19-1582>
- [7] Davidson, K.W., Barry, M.J., Mangione, C.M., *et al.* (2021) Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **326**, 736-743. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12531>
- [8] Li, C., Kim, H.J., Back, S.K. and Na, H.S. (2021) Common and Discrete Mechanisms Underlying Chronic Pain and Itch: Peripheral and Central Sensitization. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, **473**, 1603-1615. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02599-y>
- [9] Bennett, D.L., Clark, A.J., Huang, J., *et al.* (2019) The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling. *Physiological Reviews*, **99**, 1079-1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2017>
- [10] Wang, M. and Thyagarajan, B. (2022) Pain Pathways and Potential New Targets for Pain Relief. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **69**, 110-123. <https://doi.org/10.1002/bab.2086>
- [11] Zamponi, G.W., Lewis, R.J., Todorovic, S.M., Arneric, S.P. and Snutch, T.P. (2009) Role of Voltage-Gated Calcium Channels in Ascending Pain Pathways. *Brain Research Reviews*, **60**, 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.021>
- [12] Matsushita, Y., Manabe, M., Kitagawa, I., Higuchi, M., Hosaka, Y.Z. and Kitamura, N. (2021) Inhibition of Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 through  $\alpha_2$  Adrenergic Receptors at Peripheral Nerve Terminals Relieves Pain. *Journal of Veterinary Medical Science*, **83**, 1570-1581. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0429>
- [13] Li, J., Zhan, L., Xu, C., *et al.* (2020) Prolonged Use of NMDAR Antagonist Develops Analgesic Tolerance in Neuropathic Pain via Nitric Oxide Reduction-Induced GABAergic Disinhibition. *Neurotherapeutics*, **17**, 1016-1030. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00883-w>
- [14] Beggs, S., Trang, T. and Salter, M.W. (2012) P2X4R<sup>+</sup> Microglia Drive Neuropathic Pain. *Nature Neuroscience*, **15**, 1068-1073. <https://doi.org/10.1038/nn.3155>
- [15] Masuda, T., Ozono, Y., Mikuriya, S., *et al.* (2016) Dorsal Horn Neurons Release Extracellular ATP in a VNUT-Dependent Manner that Underlies Neuropathic Pain. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12529. <https://doi.org/10.1038/ncomms12529>
- [16] Zenker, J., Ziegler, D. and Chrast, R. (2013) Novel Pathogenic Pathways in Diabetic Neuropathy. *Trends in Neurosciences*, **36**, 439-449. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.04.008>
- [17] Baum, P., Toyka, K.V., Blüher, M., Kosacka, J. and Nowicki, M. (2021) Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)—New Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10835. <https://doi.org/10.3390/ijms221910835>
- [18] Xue, T., Zhang, X., Xing, Y., *et al.* (2021) Advances about Immunoinflammatory Pathogenesis and Treatment in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 748193. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.748193>



- [19] Jia, W., Weng, J., Zhu, D., *et al.* (2019) Standards of Medical Care for Type 2 Diabetes in China 2019. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **35**, e3158. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3158>
- [20] Waldfoegel, J.M., Nesbit, S.A., Dy, S.M., *et al.* (2017) Pharmacotherapy for Diabetic Peripheral Neuropathy Pain and Quality of Life: A Systematic Review. *Neurology*, **88**, 1958-1967. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003882>
- [21] Schneider, C., Breilmann, J., Reuter, B., Becker, T. and Kösters, M. (2021) Systematic Evaluation of the 'Efficacy-Effectiveness Gap' in the Treatment of Depression with Venlafaxine and Duloxetine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **144**, 113-124. <https://doi.org/10.1111/acps.13293>
- [22] Spallone, V. (2012) Management of Painful Diabetic Neuropathy: Guideline Guidance or Jungle? *Current Diabetes Reports*, **12**, 403-413. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0287-2>
- [23] Guan, Y., Ding, X., Cheng, Y., *et al.* (2011) Efficacy of Pregabalin for Peripheral Neuropathic Pain: Results of an 8-Week, Flexible-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in China. *Clinical Therapeutics*, **33**, 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.02.007>
- [24] Chong, M.S. and Heste, J. (2007) Diabetic Painful Neuropathy: Current and Future Treatment Options. *Drugs*, **67**, 569-585. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767040-00006>
- [25] Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., *et al.* (1998) Double-Blind Randomized Trial of Tramadol for the Treatment of the Pain of Diabetic Neuropathy. *Neurology*, **50**, 1842-1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.6.1842>
- [26] Tesfaye, S., Vileikyte, L., Rayman, G., *et al.* (2011) Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **27**, 629-638. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1225>
- [27] Pafili, K. and Papanas, N. (2021) Considerations for Single- versus Multiple-Drug Pharmacotherapy in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 2267-2280. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1909570>
- [28] Mijnhout, G.S., Alkhalaf, A., Kleefstra, N., *et al.* (2010) Alpha Lipoic Acid: A NEW treatment for Neuropathic Pain in Patients with Diabetes? *The Netherlands Journal of Medicine*, **68**, 158-162.
- [29] Hussain, N., Said, A.S.A., Javaid, F.A., *et al.* (2021) The Efficacy and Safety Profile of Capsaicin 8% Patch versus 5% Lidocaine patch in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled Study of South Asian Male Patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **20**, 271-278. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00741-2>
- [30] Li, M., Su, H., Xiang, Y., *et al.* (2013) Features Analysis on Traditional Chinese Medicine Syndromes in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **33**, 637-641. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60034-0](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60034-0)
- [31] Xu, J.Y. and Gao, H.Y. (2018) Combined Treatment of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **32**, 945-949.
- [32] Cao, W., Wang, Q., Rong, Y.U., Su, L., Wu, M. and Liu, X. (2017) Analysis of Traditional Chinese Medicine Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy Based on Literature Research. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, **44**, 1121-11123.
- [33] Yu, J., Zhang, Y., Sun, S., *et al.* (2006) Inhibitory Effects of Astragaloside IV on Diabetic Peripheral Neuropathy in Rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **84**, 579-587. <https://doi.org/10.1139/y06-015>
- [34] Xue, B., Wang, L., Zhang, Z., Wang, R., Xia, X., Han, P., Cao, L., Liu, Y. and Sun, L. (2017) Puerarin May Protect against Schwann Cell Damage Induced by Glucose Fluctuation. *Journal of Natural Medicines*, **71**, 472-481. <https://doi.org/10.1007/s11418-016-1067-0>
- [35] Taliyan, R. and Sharma P.L. (2012) Protective Effect and Potential Mechanism of *Ginkgo biloba* Extract EGb 761 on STZ-Induced Neuropathic Pain in Rats. *Phytotherapy Research*, **26**, 1823-1829. <https://doi.org/10.1002/ptr.4648>
- [36] Yang, X., Yao, W., Shi, H., Liu, H., Li, Y., Gao, Y., Liu, R. and Xu, L. (2016) Paeoniflorin Protects Schwann Cells against High Glucose Induced Oxidative Injury by Activating Nrf2/ARE Pathway and Inhibiting Apoptosis. *Journal of Ethnopharmacology*, **185**, 361-369. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.031>
- [37] Liu, N., Li, Y.X., Gong, S.S., *et al.* (2016) Antinociceptive Effects of Gentiopicroside on Neuropathic Pain Induced by Chronic Constriction Injury in Mice: A Behavioral and Electrophysiological Study. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **94**, 769-778. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0462>
- [38] Zhang, Q., Song, W., Zhao, B., Xie, J., Sun, Q., Shi, X., Yan, B., Tian, G. and Liang, X. (2021) Quercetin Attenuates Diabetic Peripheral Neuropathy by Correcting Mitochondrial Abnormality via Activation of AMPK/PGC-1 $\alpha$  Pathway *in Vivo* and *in Vitro*. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article 636172. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.636172>
- [39] Zhang, Y., Gong, G., Zhang, X., *et al.* (2019) Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for Diabetic Peripheral Neuropathy: Protocol for a Systematic Review. *Medicine*, **98**, e16696. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016696>

- [40] Lee, H.S., Lee, I.H., Kang, K., *et al.* (2020) An Investigation of the Molecular Mechanisms Underlying the Analgesic Effect of Jakyak-Gamcho Decoction: A Network Pharmacology Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 6628641. <https://doi.org/10.1155/2020/6628641>
- [41] Pang, B. and Ni, Q. (2019) [Application of Classical Formula in Treatment of Diabetes]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **44**, 3895-3898. (In Chinese)
- [42] Ding, R., Wang, Y., Zhu, J.P., *et al.* (2020) Danggui Sini Decoction Protects against Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Rats. *Journal of Integrative Neuroscience*, **19**, 663-671. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.04.1154>
- [43] Zheng, W., Wang, G., Zhang, Z., Wang, Z. and Ma, K. (2020) Research Progress on Classical Traditional Chinese Medicine Formula Liuwei Dihuang Pills in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109564. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109564>
- [44] Zhang, Y., Jin, D., Duan, Y., *et al.* (2021) Efficacy of Mudan Granule (Combined With Methylcobalamin) on Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy: Study Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Multi-Center Trial. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 676503. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.676503>
- [45] An, X., Jin, D., Duan, L., Zhao, S., Zhou, R., Lian, F. and Tong, X. (2020) Direct and Indirect Therapeutic Effect of Traditional Chinese Medicine as an Add-On for Non-Proliferative Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chinese Medicine*, **15**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00380-4>
- [46] Li, T., Li, H., Wu, Y., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Shenqi Jiangtang Granules Plus Oral Hypoglycemic Agent in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis of 15 RCTs. *Medicine*, **100**, e23578. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023578>
- [47] Ye, C. (2017) To Observe the Curative Effect of Xiaoshuan Enteric Capsule Combined with Mecobalamin on Diabetic Peripheral Neuropathy. *China Continuing Medical Education*, **9**, 121-123.
- [48] Guo, J., Meng, Q.H., Yin, Q.Y., *et al.* (2014) [Study of Effect of Tongsaimei Tablets on Experimental Diabetic Foot Model Rats]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **39**, 2091-2096. (In Chinese)
- [49] Kang, S., Zhong, Y., Liu, D. and Li, W. (2021) Traditional Chinese Medicine Fumigation as Auxiliary Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e24200. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024200>
- [50] Wang, X., Li, Q., Han, X., *et al.* (2021) Electroacupuncture Alleviates Diabetic Peripheral Neuropathy by Regulating Glycolipid-Related GLO/AGEs/RAGE Axis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 655591. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.655591>
- [51] Li, J., Hu, X., Liang, F., *et al.* (2019) Therapeutic Effects of Moxibustion Simultaneously Targeting *Nrf2* and *NF-κB* in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **189**, 1167-1182. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-03052-8>
- [52] Fu, Q., Yang, H., Zhang, L., *et al.* (2020) Traditional Chinese Medicine Foot Bath Combined with Acupoint Massage for the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 31 RCTs. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3218. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3218>
- [53] Wang, L.Q., Chen, Z., Zhang, K., *et al.* (2018) Zusanli (ST36) Acupoint Injection for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **24**, 1138-1149. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0053>
- [54] Gandhi, K.R., Verma, V.K., Chavan, S.K., *et al.* (2013) The Morphology of Lumbar Sympathetic Trunk in Humans: A Cadaveric Study. *Folia Morphologica*, **72**, 217-222. <https://doi.org/10.5603/FM.2013.0036>
- [55] 邓兆宏, 尚静, 唐杰. 腰交感神经阻滞有关解剖结构[J]. 解剖学杂志, 2012, 35(5): 642-644.
- [56] 卢振和, 高崇荣, 张丽雯, 等. 射频热凝腰交感神经节的临床应用[J]. 中华麻醉学杂志, 2002, 22(12): 752-754.
- [57] Dominkus, M., Kepplinger, B., Baue, W., *et al.* (1991) Percutaneous Radiofrequency Thermolysis of the Sympathetic Chain in the Treatment of Peripheral Vascular Disease. *Acta Medica Austriaca*, **18**, 69-70.
- [58] 于敏, 薛天宇, 张鑫, 等. 糖尿病周围神经病变药物治疗研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(5): 473-476.
- [59] 薛婧. 糖尿病周围神经病变危险因素及治疗研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2022, 37(8): 33-35.
- [60] Li, M., Yao, L., Huang, H., Zheng, H., Cao, J., Wang, G., Liu, Y. and Wang, H. (2021) Study on Acupuncture in the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Based on rs-fMRI: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **11**, 825-829. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055874>
- [61] Faraz, A., Ashraf, H., Singhal, S., Hussain, F. and Jaiswal, J. (2020) P47 Correlation of Neurophysiological Parameters with HRV in Patients of Diabetic Peripheral Neuropathy Across Sectional Study. *Clinical Neurophysiology*, **131**, 1043-1046. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.12.053>