

糖尿病神经病变的诊治进展

姜静雯, 吴敏

摘要 糖尿病神经病变(DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,分为糖尿病中枢神经系统病变、糖尿病周围神经病变和糖尿病自主神经病变。DN的发病机制尚不完全明确。目前认为高血糖途径、氧化应激、营养缺乏、微血管病变、胰岛素信号受损等多种原因均可诱发DN。本文拟结合DN的发病机制,从不同方面对DN的诊治进展以及未来研究方向进行综述。

关键词 糖尿病神经病变;糖尿病中枢神经病变;糖尿病周围神经病变;糖尿病自主神经病变

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R745 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201102

本文引用格式:姜静雯, 吴敏. 糖尿病神经病变的诊治进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(2): 95-96, 102.

作者单位

武汉科技大学附属

孝感医院内分泌科

湖北 孝感 430081

收稿日期

2021-06-20

通讯作者

吴敏

minwuy@126.com

糖尿病神经病变(diabetic neuropathy, DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,分为糖尿病中枢神经系统病变(diabetic central neuropathy, DCN)、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)和糖尿病自主神经病变(diabetic autonomic neuropathy, DAN)。其中DPN最为常见,以远端对称性多发性神经病变最常见;DAN患者自主神经感觉减退甚至消失,可出现无症状性心脑血管意外;DPN患者常出现下肢疼痛以及感觉丧失,并可能会发生糖尿病足溃疡,感染和截肢。本文拟结合DN的发病机制,对DN的诊治进展以及未来研究方向进行综述。

1 发病机制

DN的病因及发病机制目前尚不完全明确,研究认为可能与高血糖途径、氧化应激、营养缺乏、微血管病变、胰岛素信号受损等相关。

1.1 高血糖途径

葡萄糖被多元醇途径中的醛糖还原酶催化生成山梨糖醇和果糖,二者累积导致肌醇和牛磺酸浓度降低,伴 Na^+/K^+ -ATP酶活性下降,细胞内 Na^+ 增加,神经细胞结构破坏,引起周围运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MCV)减慢^[1];同时己糖胺、PKC途径被激活,周围的施万细胞结构和功能受损,轴突和感觉神经元变性通路激活,导致远端轴突病变,表现为MCV和感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SCV)异常及表皮内神经纤维减少^[2,3]。非酶促糖化使晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)形成,可累积于各部位,导致蛋白代谢异常、神经结构及血管损害,AGE受体(RAGE)可激活NF- κ B介导通路,诱发DN等^[3]。

1.2 氧化应激

糖尿病患者通常合并代谢综合征。高血糖和脂代谢异常可通过多元醇、己糖胺途径、 β -氧化分解产生过量游离脂肪酸等多种途径诱导活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)过量产生,导致

线粒体功能障碍,损伤神经元^[4,5]。

1.3 营养缺乏

糖尿病导致血管形成的介质(如神经生长因子、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子、血管生成素),营养神经的B族维生素(如维生素 B_6 、 B_{12})和维生素D减少,会在一定程度上诱发DN^[1]。

1.4 微血管病变

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)在多元醇途径中被大量消耗,导致生产抗氧化剂还原型谷胱甘肽减少,损伤血管内皮细胞,并失去一氧化氮介导的血管舒张作用。有学者发现,糖尿病患者神经内毛细血管密度增加,可能因神经对缺血缺氧敏感性增高,导致基底膜增厚、内皮细胞功能障碍,微血管异常^[1]。

1.5 胰岛素信号受损

胰岛素和神经生长因子的结构相似,能够促进轴突生长,且胰岛素受体表达于背根神经节和轴突中的感觉神经元。控制血糖对延缓1型糖尿病患者的DN病变进展疗效更佳,这可能与2型糖尿病存在胰岛素抵抗相关^[3,5]。

1.6 其他

研究发现,离子通道异常开放、神经元受损导致外周及中枢敏化、痛觉下行抑制功能受损是疼痛性DN重要的发生机制。小胶质细胞可以释放脑源性神经营养因子,放大脊髓内的伤害性突触信号,与中枢神经系统、糖尿病视网膜病变、疼痛性糖尿病神经病变相关^[5-7]。

2 诊断方法

2.1 神经传导研究

快速检测设备POCDs(point-of-care devices)是一种评估大纤维功能的方法(DN早期通常以小纤维神经病变为主),可以测定神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)和动作电位波幅,但耗时、费用高。DPN Check可在3 min内进行腓肠神经传导研究,具有很好的可靠性和有效性^[8]。

2.2 皮肤活检

皮肤活检中的表皮内神经密度是诊断DN的金标准。该方法具有侵入性、价格高昂的特点,不适合用于筛查^[8]。

2.3 辅助诊断

Tip Therm 温度觉、10 g 单丝压力觉、128 Hz 音叉测振动觉、踝反射等方法简单、可重复,常用于糖尿病足筛查和诊断。此处需注意压力觉和振动觉阈值升高是足部溃疡和足部溃疡和下肢截肢的危险因素^[8,9]。

2.4 问卷评分

根据患者症状及体征进行神经功能缺损评分(neurological severity scores, NSS)、密西根神经病变筛查量表(Michigan Neuropathy Screening Scale Score, MNSI)评分等,可量化病损程度,但主观性强,个体差异大^[8]。

2.5 角膜共聚焦显微镜

能够反映角膜神经变化,检测角膜神经损伤。该方法无创、快速、可量化,可用于筛查糖尿病周围和中枢神经病变,但其量化是借助自动图像分析方法,精准度不高^[8,9]。

2.6 DAN 检测

自主神经病变检测可使用心血管自主反射测试,通过深呼吸、站立位、Valsalva 动作等方法观察心率、血压变化进行评估。但早期可无症状,唯一的标志是深呼吸会降低心率变异性(heart rate variability, HRV)。因此临床上以动态心电图观察HRV最为常用^[9]。自主神经功能障碍还可表现为皮肤干燥(脱水)伴有味觉出汗,Sudomotor 可测量富含汗腺的手和脚的皮肤电化学电导率^[8]。

3 治疗

3.1 治疗原则

控制血糖、血脂、血压(使用ACEI/ARB类药物,降压的同时能够延缓糖尿病肾病及视网膜病变)和改变生活方式(戒烟、限酒、合理饮食、适当运动、预防心血管事件)是预防和治疗DN最重要的手段,需注意对不同人群进行不同的治疗方案^[4,10-12]。

3.2 改善代谢紊乱

醛糖还原酶抑制剂ARI(如依帕司他)、糖基化终产物抑制剂(如苯丁胺、氨基胍)以及PKC抑制剂(如ruboxistaurin),可对DN有一定疗效,但也有学者发现ruboxistaurin对于糖尿病视网膜病变和肾病患者疗效不佳^[1,5]。

3.4 抗氧化药物

α -硫辛酸(ALA)、谷胱甘肽、维生素E、白藜芦醇、阿魏酸钠等药物均有抗氧化作用,可用于治疗DN^[1]。ALA能够改善DPN症状,且不良反应较少^[13]。

3.5 改善微循环

血管扩张剂、抗血小板聚集药物、改善血液高凝、血管动脉粥样硬化、活血化痰类药物能改善视网膜微血管、肾脏血流量,阻止微血管基底膜增厚以及改善下肢运动功能,常用药物有前列腺素1、钙拮抗剂、己酮可可碱等^[4,10-12]。

3.6 减轻神经损伤

神经营养因子、肌醇、牛磺酸对于减轻神经损伤有一定的疗效,其中血管内皮生长因子能够改善糖尿病性黄斑水肿及促进糖尿病足创面愈合^[1,4,10,11]。

3.7 维生素

甲钴胺(内源性维生素B₁₂)联合阿魏酸钠能够改善MCV及SCV^[14]。同时应注意纠正血清低维生素D水平^[6]。

3.8 神经性疼痛对症治疗

目前主张进行止痛、缓解焦虑、抑郁、睡眠障碍等对症治疗。被美国FDA批准的一线药物有抗惊厥类(如普瑞巴林、卡马西平、加巴喷丁),选择性5-羟色胺再摄取抑制药度洛西汀,三环抗抑郁类阿米替林,非阿片类镇痛药(尽管阿片类对于糖尿病神经性疼痛有很好的疗效,但考虑药物成瘾,不推荐过度使用)。局部使用辣椒素也有一定的止痛效果。还有一些非药物治疗,如电刺激、针灸、低强度激光治疗等^[5,6]。

3.9 DAN 对症治疗

目前仅局限于体位性低血压、胃轻瘫、糖尿病膀胱及勃起功能障碍等对症治疗。一般主张非药物治疗为主,必要时可适当使用口服药。如肾上腺素能激动剂米多君改善血压,生长素释放肽受体激动剂和选择性5-羟色胺受体激动剂促进胃排空,抗毒蕈碱类药物促排尿,口服磷酸二酯酶5抑制剂和雄激素改善勃起功能^[9]。

3.10 糖尿病足的治疗

在进行糖尿病足治疗之前,应进行病变分类,区分神经型、缺血型、混合型。神经型糖尿病足患者通常伴有周围神经病变,严重者可发生神经性关节炎(Charcot 关节病)。在治疗此类患者DN的同时,需对足部的感染、溃疡进行创面处理。而对于混合型糖尿病足患者,改善下肢缺血也可使DN获益^[10]。

3.11 非药物治疗

干细胞移植可以改善受损的神经传导速度、血流量、感觉障碍和表皮内神经密度,有望治愈DN以及糖尿病足^[10]。

4 预后

由于发病机制复杂和诊断困难,且高达50%DPN患者可能无症状,当患者确诊时,绝大多数患者已出现了糖尿病足部溃疡,因此预后极其不佳。DN发展预测因子是糖尿病病程、血糖水平和年龄。因此我们需要重点对长期血糖控制不佳的糖尿病老年患者进行DN筛查,对具有肥胖、高脂血症、吸烟等具有高危因素的患者也应予以重视^[15]。

5 展望

目前公认的糖尿病神经病变发病机制有葡萄糖途径、氧化应激、营养缺乏、血管病变、胰岛素信号受损等,但具体发病机制尚未明确。诊断方法虽多但需根据不同个体进行选择,仍应积极探索更好的诊断方法。治疗通常局限于对症治疗,单一用药疗效通常欠佳,且通常一经确诊,难以逆转病变。我们需要更进一步地探索糖尿病神经病变的发病机制,针对这些机制发现新的治疗药物。积极预防糖尿病神经病变以及靶向治疗将是未来

- immunoglobulin suppress anti-ganglioside antibody mediated nerve injury [J]. *Exp Neurol*, 2016, 282: 49-55.
- [13] Hoffmann JHO, Enk AH. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of dermatological autoimmune diseases[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017, 15: 1211-1226.
- [14] 刘书平, 卢祖能, 肖哲曼, 等. 吉兰-巴雷综合征病理学和免疫机制研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26: 61-64.
- [15] Issekutz AC, Rowter D, Miescher S, et al. Intravenous IgG (IVIg) and subcutaneous IgG (SCIg) preparations have comparable inhibitory effect on T cell activation, which is not dependent on IgG sialylation, monocytes or B cells[J]. *Clin Immunol*, 2015, 160: 123-132.
- [16] Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56: 45-49.
- [17] Espéli M, Smith KG, Clatworthy MR. FcγRIIB and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2016, 269: 194-211.
- [18] Pyzik M, Rath T, Lencer WI, et al. FcRn: The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin[J]. *J Immunol*, 2015, 194: 4595-603.
- [19] Esen F, Orhun G, Ozcan PE, et al. Neuroprotective effects of intravenous immunoglobulin are mediated through inhibition of complement activation and apoptosis in a rat model of sepsis[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5: 1.
- [20] Barnum SR. Complement: A primer for the coming therapeutic revolution[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172: 63-72.
- [21] Zhang G, Lopez PH, Li CY, et al. Anti-ganglioside antibody-mediated neuronal cytotoxicity and its protection by intravenous immunoglobulin: implications for immune neuropathies[J]. *Brain*, 2004, 127: 1085-1100.
- [22] Dalakas MC. Mechanistic effects of IVIg in neuroinflammatory diseases: conclusions based on clinicopathologic correlations[J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34 Suppl 1: S120-S126.
- [23] Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Ann Neurol*. 2001, 50: 195-201.
- [24] Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, et al. Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 4788-4792.
- [25] Dyer WB, Tan JC, Day T, et al. Immunomodulation of inflammatory leukocyte markers during intravenous immunoglobulin treatment associated with clinical efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Brain Behav*, 2016, 6: e00516.
- [26] Klehmet J, Goehler J, Ulm L, et al. Effective treatment with intravenous immunoglobulins reduces autoreactive T-cell response in patients with CIDP[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86: 686-691.
- [27] Créange A, Gregson NA, Hughes RA. Intravenous immunoglobulin modulates lymphocyte CD54 and monocyte FcγRII expression in patients with chronic inflammatory neuropathies[J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 135: 91-95.
- [28] Ritter C, Förster D, Albrecht P, et al. IVIg regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274: 225-229.
- [29] Richard A, Corvol JC, Debs R, et al. Transcriptome Analysis of Peripheral Blood in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Patients Identifies TNFR1 and TLR Pathways in the IVIg Response[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19): e3370.
- [30] Meyer Zu Horste G, Cordes S, Pfaff J, et al. Predicting the Response to Intravenous Immunoglobulins in an Animal Model of Chronic Neuritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0164099.
- [31] Keller CW, Quast I, Dalakas MC, et al. IVIg efficacy in CIDP patients is not associated with terminal complement inhibition[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 330: 23-27.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第96页)

值得研究的方向。

参考文献

- [1] Dewanjee S, Das S, Das AK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 472-523.
- [2] Naruse Keiko, Schwann Cells as Crucial Players in Diabetic Neuropathy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1190: 345-356.
- [3] Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain[J]. *Neuron*, 2017, 93: 1296-1313.
- [4] [1]中华医学会儿科学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38: 53-56.
- [5] Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 41.
- [6] 《临床医学研究与实践》编辑部. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3: 封3.
- [7] 张祚, 周洪莉, 周吉银. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用机制[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 340-343.
- [8] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 938-948.
- [9] Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, et al. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-186.
- [10] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48: 19-27.
- [11] 中华医学会儿科学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10: 241-247.
- [12] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48: 522-527.
- [13] 吴敏, 黄淑玉, 晏益民, 等. α-硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 40-42.
- [14] 樊琳, 韩欣睿, 刘政, 等. 阿魏酸钠联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 335-336, 359.
- [15] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: 136-154.

(本文编辑:唐颖馨)