



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

## 专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献>> 内分泌科

### 内分泌科

#### 糖尿病周围神经痛研究进展

发表时间: 2011-12-20 9:40:04 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 谢华,王清秀,肖敏 作者单位: <sup>1</sup>邵阳医学院附属太和医院急诊科, 湖北 十堰 442000; <sup>2</sup>同济大学附属东方医院麻醉科, 上海

**【关键词】** 糖尿病,周围神经病变

临床上神经痛十分普遍,其中糖尿病周围神经病变(DPN)占各种神经痛的10%。流行病学研究表明,糖尿病(DM)患者DPN发生率为7.5%~24%[1-2],并随着年龄增加和病程延长而增高,且与血糖控制水平密切相关[3]。DPN的发病与长期严重的高血糖及由此导致的代谢障碍、微循环异常、神经营养因子缺乏、氧化应激自由基增多和自身免疫紊乱等因素有关[4],目前缺少特异性治疗方法。本文对其发病机制和治疗进行综述。

<sup>1</sup> 发病机制

### 特色服务

Serves

在线投稿 投稿指南

绿色通道 特色专区

服务流程 常见问题

编辑中心 期刊阅读

### 期刊约稿

中国社区医师

吉林医学

中外医疗

中国医学工程

中国卫生产业



④ 期刊介绍

④ 在线阅读

④ 在线订阅

④ 在线投稿



QQ留言 1254635326

QQ交谈 4006089123

545493140(重要)

400-6089-123 68590972

DPN发病机制目前尚不清楚,推测可能与高血糖引起的代谢紊乱、神经营养血管缺血缺氧[5]、神经营养因子减少和自身免疫因素共同作用有关。

### 1.1 高血糖及其引起的代谢紊乱

长期高血糖及其引起的一系列代谢紊乱是DPN发生的最主要因素[6],研究表明DM患者长期高血糖可使葡萄糖的多元醇通路和醛糖还原酶活性增强,大量的葡萄糖被还原成山梨醇,后者脱氢氧化生成果糖。山梨醇在细胞内大量积聚,造成神经组织对肌醇摄取减少,最终使 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性下降,神经细胞肿胀、变性、生理功能降低;而神经细胞内果糖的积聚可促进神经细胞骨架蛋白的糖化,干扰神经的轴浆运输,神经细胞蛋白质的合成减少,导致轴突变性、萎缩,最终形成神经细胞结构和功能改变、神经传导障碍。

长期高血糖尚可导致各种组织蛋白非酶糖基化,神经鞘蛋白和微管蛋白糖化显著增加,轴突逆行转运出现障碍,导致轴突变性、萎缩,髓鞘完整性被破坏,使细胞内一些基质蛋白对周围神经纤维的营养作用受到损害。

其他与DPN有关的代谢紊乱还包括高血糖和氧化应激引起的蛋白激酶C- $\beta$ 活性增加、脂代谢异常、维生素缺乏、N-乙酰基-L-肉毒碱或二酮- $\gamma$ -亚麻酸减少等。补充 $\gamma$ -亚麻酸- $\alpha$ -硫辛酸(GLA-LA)可提高早期DM鼠周围神经传导速度,但不能提高晚期DM鼠周围神经传导速度和诱发电位潜伏期[7],这也说明DPN的发生、发展是多因素共同作用的结果。

### 1.2 血管病变

血管变化是DPN另一重要病因,DM患者普遍存在大血管和微血管病变,大血管病变主要促进动脉硬化导致心脑血管疾病发生率增加,而微血管病变则主要损害周围神经,毛细血管基底膜增厚,内皮细胞肿胀、增生、透明变性,管壁内有脂肪及糖蛋白沉积,管腔狭窄,从而导致神经缺血缺氧。研究发现DM患者伴有多灶性缺血近侧神经损害及其腓肠神经有大量关闭的毛细血管。灌注受损在DPN的发生中起重要作用,周围神经低灌注使周围神经缺血缺氧,活性氧自由基增加,引起氧化应激,导致神经结构和功能改变。

### 1.3 神经生长因子的变化

Murakawa等[8]对DM鼠研究发现其坐骨神经节中神经生长因子(NGF) mRNA及蛋白水平明显降低,背根神经节TrkA和p75蛋白表达减少,同时受NGF调控的一些基因表达产物,如P物质和降钙素相关肽表达也大幅度减少,且降低程度与病程有关,而自主神经节中NGF反而呈一过性增高[9]。NGF作用组织与DPN累及躯体感觉神经和交感神经恰好吻合,提示NGF与周围神经病变发生有关。

### 1.4 自身免疫因素

在一些DM患者血中检测到抗神经元抗体,如抗神经节抗体(GM1)和抗磷脂(PLA)抗体等,PLA抗体不仅有直接的神经毒性,还可影响神经血管,是神经损伤的标志之一[10]。

## 2 治疗

DM的早期诊断及有效的控制血糖,可减少DPN的发生和发展,是DPN最有效的治疗措施[11]。对于已发生DPN的患者,在有效控制血糖的基础上,恰当的运用止痛药和血管扩张剂,可减轻疼痛、改善微循环,使受损神经在一定程度上得到修复,从而改善病人生活质量,减少致残率。

### 2.1 醛糖还原酶抑制剂(ARIS)

ARIS来源广泛,有人工合成的如SNK-860、托瑞司他、依瑞司他,有从中草药提取的黄酮类化合物,尚可从微生物中提取。大量实验表明ARIS治疗可有效减少疼痛,但也有用托瑞司他治疗52周疗效欠佳的报道。

### 2.2 抗抑郁药、抗惊厥药、抗痉挛药及其他止痛药

Meta分析已证实抗抑郁药、抗惊厥药、曲马多、局部用辣椒素、类罂粟碱对DPN疼痛治疗有效[12-13],目前尚没有何种形式的神经痛,如烧灼样疼痛或针刺样痛应用何种药物的治疗指南[14]。理论上钙通道阻滞剂与阿片类药物联合、肾上腺素能抑制剂或5-羟色胺能抑制剂与钠通道阻滞剂联合可用于治疗DPN[15]。1977年三环类抗抑郁药最早用于神经痛的治疗,其机理为通过阻断钠通道、钙通道,增加单胺释放和阻断NDMA受体。但由于副反应(如嗜睡、直立性低血压、抗胆碱能副反应等)强烈,发生率高,病人难以耐受而限制了应用。抗焦虑药加巴喷丁是GABA衍生物[5],通过与电压门控性钙通道结合阻断初级传入神经元去极化而减轻疼痛,试验表明其对治疗DPN较其他神经痛更为有效[16];抗痉挛药普加巴林[17]是加巴喷丁的同源化合物,生物利用度较加巴喷丁高,对DPN和带状疱疹后神经痛尤其有效[18]。以上两种药物在提高疗效的同时降低了副作用,在临床有广阔的应用前景,但价格昂贵,不能作为一线常规用药。

### 2.3 血管舒张因子

血管舒张药物包括前列腺素E1及类似物, $\alpha$ 肾上腺素能受体拮抗剂,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),血管紧张素II(AT II)受体拮抗剂和内皮素受体拮抗剂。因局部缺血是DPN发生发展的一个重要因素,应用血管舒张药物可有效改善神经内血流[19],

减轻疼痛。

#### 2.4 造血单核细胞移植

Hasegawa等[19]用外周造血单核细胞(PBMNCs)和骨髓造血单核细胞(BMNCs)分别移植入用链脲霉素诱导小鼠左后肢肌内, 4周后, 运动神经传导速度(MNCV)分别提高54%和67%, 神经血流量(NBF)分别增加74%和62%, 而免疫组织化学染色显示坐骨神经血管数量没有明显增加, 推测移植PBMNCs和BMNCs后提高MNCV和NBF是通过提供内皮祖细胞和血管生长因子(包括血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血管生长素-1)。目前PBMNCs和BMNCs移植主要系造血系统疾病患者异体移植, 相信自体PBMNCs和BMNCs移植治疗DPN很快将广泛应用于临床。

#### 2.5 NGF

临床研究已证实DM患者皮肤NGF mRNA水平发生改变与表皮C纤维减少和继发的热痛觉减退有关[20-21]。动物试验证明补充外源性NGF有利于神经轴索的修复和再生, NGF和IGF-1(胰岛素样生长因子)对末梢神经病变有较好的改善作用, 表现为感觉神经的病理性再生可部分逆转, 同时可阻滞痛觉过敏的进展。但NGF治疗DPN临床试验还未取得进展, 是由于个体神经营养因子纤维选择性和生长因子作用于全身的副作用, 使其应用受限。

#### 2.6 神经细胞生长因子增强药

Neotrofin(AIT-082)是一种含来普立宁钾的神经细胞再生促进剂, 可增加脊髓背根神经节NGF水平和诱导皮肤NGF依赖性周围神经侧索发芽[19], 而对正常组织无影响, 且其仅增强DM和外伤引起的神经病变的NGF水平及类似物[22]。

#### 2.7 钾通道开放剂

ATP敏感性钾通道(KATP)除存在于胰腺β细胞、心肌细胞、血管平滑肌和神经元中外, 还存在于神经滋养血管, 钾通道开放剂使KATP开放引起膜去极化, 导致神经滋养血管舒张以增加血流量。研究表明用KATP开放剂celikalim和way135201治疗DM小鼠, 其神经传导速度和血流得到改善, 而谷胱甘肽含量无影响。

#### 2.8 氨基脲敏感性胺氧化酶(SSAO)抑制剂

SSAO是一种广泛存在于血浆和血管平滑肌中的含铜氧化酶, 在DM时其活性增强。DM时氨基丙酮和甲胺水平也增高, 通过SSAO的去氨基作用, 生成高毒性产物, 人血浆和血管中无SSAO抑制剂, 目前已证实胍屈嗪可在体内和体外抑制SSAO, 而氨基胍可在生物体内抑制糖基化产物在胶原和基底膜沉积, 也是一种有效的SSAO抑制剂, 目前尚需进一步研究不同器官的血管中是否存在不同亚型, 以进一步研制特异性更强的SSAO抑制剂。

#### 2.9 中医中药治疗

中医学者根据DPN血流障碍及淤血特点研制出许多活血化淤方剂, 如益气活血汤[23]、益气养阴活血方[24]、罂粟通络胶囊等, 有效提高了神经运动传导速度及血流量, 但由于缺乏统一DPN中医辨证分型标准和疗效判断标准, 有待扩大样本量或Meta分析证实其疗效。

此外应用弥可保联合其他药物治疗已成常规, 还有报道用脉冲红外线治疗以及复方制剂, 如QR-333(一种局部应用复合物, 由醛糖还原酶抑制剂、抗坏血酸棕榈酸盐及维生素D3组成)能更有效地减轻症状[2], 提示联合用药或复方药更有效。

目前, 因治疗DPN的药物及方法较多, 对各种疗效报道也不一致, 临床上以联合用药较常见, 通常是抗抑郁药、抗惊厥药、抗痉挛药及其他止痛药中的一种与改善局部血流的药物联合运用, 其他方法仍需大样本Meta分析证实疗效。

#### 【参考文献】

- [1]Calcutt NA. Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes[J]. Int Rev Neurobiol, 2002, 50: 205-228.
- [2]Valensi P, Le Devehat C, Richard JL, et al. A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. A preliminary report[J]. J Diabetes Complications, 2005, 19(5): 247-253.
- [3]Li F, Abatan OI, Kim H, et al. Taurine reverses neurological and neurovascular deficits in Zucker diabetic fatty rats[J]. Neurobiol Dis, 2006, 22(3): 669-676.
- [4]马叶萍, 孙新芳. 糖尿病周围神经病变的药物治疗进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(5): 631-632.
- [5]Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Diabetologia, 2001, 44(11): 1973-1988.
- [6]Hemstreet B, Lapointe M. Evidence for the use of gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. Clin Ther, 2001, 23(4): 520-531.

[7]Biessels GJ, Smale S, Duis SE, et al. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats[J]. J Neuro Sci, 2001, 182(2): 99-106.

[8]Murakwaa Y, Zhang W, Pieron CR, et al. Impaired glucose tolerance and insulinopenia in the GK-rat causes peripheral neuropathy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18(6): 473 -483.

[9]Lee PG, Hohman TC, Cai F, et al. Streptozotocin-induced diabetes causes metabolic changes and alterations in neurotrophin content and retrograde transport in the cervical vagus nerve[J]. Exp Neurol, 2001, 170(1): 149-161.

[10]王宇石, 吕萍, 饶明俐, 等. 糖尿病周围神经病发病机制探讨[J]. 中风与神经病杂志, 2005, 22(2): 74-76.

[11]Vinik AI, Bril V, Litchy WJ, et al. Sural sensory action potential identifies diabetic peripheral neuropathy responders to therapy [J]. Muscle Nerve, 2005, 32(5): 619-625.

[12]Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review[J]. J Pain Symptom Manage, 2000, 20(6): 449-458.

[13]Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy[J]. Pain, 2003, 105(1-2): 71-78.

[14]Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia[J]. Clin J Pain, 2002, 18(1): 22-27.

[15]Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain[J]. J Pain Symptom Manage, 2003, 25(5): 12-17.

[16]Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 20(3): CD005452.

[17]Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. Pain, 2004, 110(3): 628-638.

[18]Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial[J]. J Pain, 2005, 6(4): 253-260.

[19]Hasegawa T, Kosaki A, Shimizu K, et al. Amelioration of diabetic peripheral neuropathy by implantation of hematopoietic mononuclear cells in streptozotocin-induced diabetic[J]. Exp Neurol, 2006, 199(2): 274-280.

[20]Yiangou Y, Facer P, Sinicropi DV, et al. Molecular forms of NGF in human and rat neuropathic tissues: decreased NGF precursor-like immunoreactivity in human diabetic skin[J]. J Peripher Nerv Syst, 2002, 7(3): 190-197.

[21]Shun CT, Chang YC, Wu HP, et al. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments [J]. Brain, 2004, 127(7): 1 593-1 605.

[22]Calcutt NA, Freshwater JD, Hauptmann N, et al. Protection of sensory function in diabetic rats by Neotrofin[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 534(1-3): 187-193.

[23]施剑, 曲妮妮. 益气活血治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(6): 473.

[24]刘冰. 益气养阴活血通络法治疗糖尿病周围神经病变120例临床观察[J]. 山西中医, 2002, 18(3): 12.

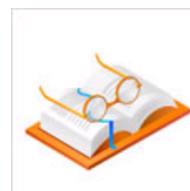
最热点



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程



- ▶ 糖尿病周围神经痛研究进展 2011-12-20
- ▶ 痛性糖尿病周围神经病变的临床治疗进展 2011-9-19
- ▶ 回药水浴手足法治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察 2011-8-3
- ▶ 丹红注射液联合弥可宝、前列地尔治疗糖尿病周围神经病变 2011-8-1

[★ 加入收藏夹](#) [👤 复制给朋友](#) [📡 分享到外站](#)

评论内容

请文明上网，文明评论。

[发表评论](#) [重置](#)

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页