

糖尿病周围神经病变治疗研究进展

贾炯宁¹ 郑宪玲²

1. 承德医学院 河北承德 067000

2. 邯郸市中心医院内分泌科 河北邯郸 056001

摘要: 糖尿病周围神经病变 (Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 其患病率随糖尿病病程的延长而显著升高。DPN 不仅导致患者出现感觉异常、疼痛及肌无力, 严重者可引发足部溃疡甚至截肢, 是糖尿病致残的主要原因之一。尽管其发病机制尚未完全阐明, 但目前普遍认为高血糖引起的代谢紊乱、氧化应激、微血管损伤及神经营养因子缺乏是核心病理环节。本文系统综述了 DPN 在血糖管理、代谢干预、抗氧化应激、微循环改善及神经修复等方面的治疗研究进展, 旨在为临床规范化诊疗提供参考。

关键词: 糖尿病周围神经病变; 发病机制; 治疗进展

糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 已成为当今全球性的重大公共卫生挑战, 其患病率在全球范围内持续攀升, 给社会与家庭带来了沉重的经济与健康负担^[1]。更为严峻的是, 长期持续性的高血糖状态会引发一系列的微血管与大血管并发症, 其中最常见的是糖尿病周围神经病变 (Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)。流行病学调查显示, 约半数糖尿病患者在其疾病进展过程中可能出现不同程度的 DPN^[2]。该疾病临床主要表现为肢体麻木、疼痛及感觉异常等症状, 重症患者可并发足部溃疡、感染, 甚至面临截肢风险, 严重影响患者的生活质量及长期预后。因此, 重点探讨 DPN 的治疗策略具有重要的临床价值及意义。近年来, 该领域已取得一定进展, 本文旨在对相关治疗进展作一系统综述。

一、DPN 的发病机制

DPN 的发病机制较为复杂, 目前尚未完全明确^[3]。一般认为, 长期慢性高血糖是导致 DPN 发生发展的首要因素, 其可通过多种途径引起神经系统的损伤。首先, 高血糖可导致多元醇通路异常激活, 使细胞内山梨醇和果糖堆积, 造成细胞渗透压改变, 从而损伤神经细胞。其次, 氧化应激反应增强, 产生大量的活性氧 (ROS) 和自由基, 导致神经细胞膜变性, 引发神经细胞的结构和功能的破坏。此外, 还有蛋白激酶 C (PKC) 激活、晚期糖基化终末产物 (AGEs) 形成、神经营养因子缺乏以及微血管病变等也都在 DPN 的发病过程中发挥着重要作用^[4]。

二、DPN 的治疗

(一) 控制血糖及生活方式的改变

血糖控制是糖尿病周围神经病变 (DPN) 治疗的基础, 严格控糖可有效预防或延缓其进展^[5]。需通过饮食、运动及药物等综合手段, 将糖化血红蛋白 (HbA1c) 控制在目标范围。早期强化血糖控制对降低 DPN 发生风险具有积极意义, 但在 1 型糖尿病 (T1DM) 与 2 型糖尿病 (T2DM) 患者中存在差异。随机对照试验显示, T1DM 患者接受胰岛素强化控糖治疗, 相较于传统胰岛素注射治疗, 平均 6.5 年内远端对称性多神经病的发病风险更低^[6]。而 T2DM 患者中, 血糖控制对神经病变的预防作用更为复杂。美国坦桑尼亚州退伍军人试验表明, 强化控糖可减缓神经病变进展, 但无法显著降低其发生率^[7]。2015 年一项前瞻性研究亦显示, 血糖改善仅轻微降低神经病变风险^[8]。生生活方式干预在 DPN 防治中不可或缺, 肥胖、高血压、血脂异常、吸烟及缺乏运动均为其危险因素。指导患者养成健康饮食习惯, 均衡搭配谷物、果蔬、瘦肉及健康脂肪, 可改善血糖并减少心血管危险因素; 规律适度运动能提升胰岛素敏感性, 促进神经再生及改善神经传导速度。国内研究证实, 太极拳可改善 DPN 患者血糖、缓解神经病变症状并提升生活质量^[9]。

(二) 营养神经治疗

甲钴胺作为活性维生素 B₁₂, 无需肝脏转化即可高效渗透神经细胞, 通过促进轴突结构蛋白合成、髓鞘磷脂再生及纠正代谢异常减少神经毒性, 改善神经传导功能^[10]。

Sawangjit 等对 15 项共约 1700 例 DPN 患者的 RCT 荟萃分析显示, 虽 11 项研究存在高偏倚风险, 甲钴胺单药仍具临床有效性, 但改善疼痛评分和神经传导速度 (NCV) 效果不显著; 与其他药物联合使用时, 临床有效性更突出且安全性良好, 无明显不良反应^[11]。

胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 是肠道 L 细胞释放的肽类激素, 其受体广泛表达于全脑及全身多组织。大量实验研究证实, GLP-1 受体信号通路在阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、帕金森病及缺血性脑损伤等多种神经退行性疾病模型中, 均展现出神经保护与神经营养功效^[12]。研究已证实 GLP-1 受体可在背根神经节 (DRG) 神经元及施万细胞表达。Himeno 等将分离的表达 GLP-1R 的小鼠 DRG 神经元, 置于模拟糖尿病环境的施万细胞条件培养基中培养, 经 Exendin-4 治疗后发现, 该药物可显著促进此前被损伤的神经突起生长^[13], 为其治疗 DPN 提供了实验依据。尽管临床前研究证实 GLP-1 受体激动剂的神经营养作用, 但相关临床研究较少。Wegeberg 等对 48 名 DPN 的 T1DM 患者开展 26 周随机双盲安慰剂对照试验, 以无线动力胶囊和症状问卷为评价指标, 结果显示利拉鲁肽可显著加速结肠传输时间、降低结肠动力指数, 提示其可能改善肠道蠕动协调性, 对 T1DM 患者肠道神经功能具有积极作用^[14]。Brock 等针对 48 名长期 1 型糖尿病合并确诊对称性多神经病变患者的 26 周随机双盲对照试验显示, 与安慰剂相比, 利拉鲁肽可显著降低系统性炎症因子 IL-6 水平, 但未改善中枢、自主神经及周围神经功能; 研究者分析, 这可能与患者患病时间较长等因素相关^[15]。综上, GLP-1 受体激动剂展现出治疗 DPN 的潜在前景, 具备深入开展临床研究的价值。

(三) 抗氧化应激治疗

氧化应激是 DPN 发生的关键环节, α -硫辛酸 (ALA) 作为强效抗氧化因子, 具有抑制脂质过氧化、改善神经内血流、增强神经组织能量代谢与葡萄糖摄取、提升 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性及保护血管内皮功能等作用。Ziegler 等开展的多中心随机双盲安慰剂对照试验, 对 460 名 DPN 患者干预 4 年发现, 600mg/d 的 α -硫辛酸可显著改善神经病变损伤评分, 减少病情进展患者比例, 尤其对肌肉无力有益^[16]。Mijnhout 等整合 4 项高质量 RCT (共 672 名患者) 的荟萃分析显示, α -硫辛酸能显著降低 DPN 患者神经病理性疼痛; 其中静脉给药短期可产生临床相关改善, 口服给药虽统计有效 ($P > 0.05$), 但改善程

度的临床意义尚不明确^[17]。

(四) 抑制醛糖还原酶活性治疗

醛糖还原酶抑制剂在 DPN 治疗中具有重要作用, 依帕司他作为特异性醛糖还原酶抑制剂, 可选择性抑制酶活性, 减少山梨糖醇与果糖蓄积, 纠正代谢失衡, 进而促进肌醇活性及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶功能恢复^[18]。既往多数醛糖还原酶抑制剂因疗效不确切或存在肝毒性、视觉障碍等不良反应, 未能进入临床或已撤出; 目前仅依帕司他在中、日等亚洲国家获批用于 DPN 治疗, 欧美国家相关指南未纳入此类药物^[19]。我国一项纳入 100 例 DPN 患者的回顾性研究显示, 甲钴胺联合依帕司他治疗优势显著, 总有效率达 94.54%, 可更有效降低炎症因子水平、改善神经传导速度、减轻氧化应激反应, 且未增加不良反应风险^[20]。

(五) 改善微循环治疗

微血管病变是 DPN 发生的重要因素, 表现为血管紧密连接相关蛋白减少、神经内微血管基底膜增厚等, 可导致血管狭窄、血流异常, 引发外周神经缺血缺氧, 进而加剧氧化应激和炎症, 最终造成神经损伤^[21]。临床常用的改善 DPN 微循环药物主要有两类。其一为前列腺素及类似物, 如前列腺素 E1 (PGE1), 作为血管扩张剂可松弛血管平滑肌、减少血小板聚集。我国一项纳入 119 例 DPN 患者的随机对照试验显示, 每日静脉注射脂微球 PGE1 的实验组, 神经传导速度等电生理指标较仅行标准血糖控制的对照组显著改善^[22]。一项涵盖 31 项 RCT、2676 名参与者的荟萃分析证实, PGE1 联合 α -硫辛酸治疗的临床疗效显著优于单药治疗 ($p < 0.00001$, $RR = 1.32$, $95\%CI = 1.26$ 至 1.38)^[23]。其二为 ACEI 及 ARB 类药物, 通过干预肾素-血管紧张素系统改善血管内皮功能和血流。Didangelos 等对 63 例合并心血管自主神经病变及周围神经病变的糖尿病患者开展 2 年随机对照研究, ACEI 组 (20mg/天) 较安慰剂组显著改善心血管自主神经功能, 但未改善周围神经病变症状体征, 研究者认为可能与研究时间较短相关^[24]。

(六) 改善细胞能量代谢治疗

长期高血糖可致线粒体能量代谢障碍, 引发神经内微循环受损, 进而导致神经细胞能量衰竭、轴索变性及再生困难。乙酰左旋肉碱 (ALC) 可促进脂肪酸进入线粒体 β -氧化以恢复能量生产, 改善神经细胞代谢并修复神经功能^[25]。我国多中心随机双盲研究纳入 232 例 DPN 患者, ALC 组 (1500mg/日) 与甲钴胺组 (1.5mg/日)

治疗24周后,神经传导速度均显著改善,不良事件发生率相近($P=0.78$)^[26]。希腊一项12个月小型试验显示,含ALC复合制剂可显著改善T2DM合并DPN患者症状及生活质量^[27]。

三、总结与展望

目前DPN的致病机制尚未完全阐明,主要治疗手段还是集中在以强化血糖、血压、血脂控制为基础,联合生活方式干预以延缓疾病进展。对症状显著者,可早期启动多靶点药物治疗(如抗氧化应激制剂、醛糖还原酶抑制剂等),必要时可联合使用。同时,严格的足部护理与定期并发症筛查是预防溃疡及截肢的关键。总体而言,实施个体化综合管理方案,并深入对DPN的研究是未来的关键方向。

参考文献

[1]Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.

[2]Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10): 922–36.

[3]Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 41.

[4]Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 400–20.

[5]Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? [J]. *Pain*, 2020, 161(Suppl 1): S65–s86.

[6]Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group [J]. *J Pediatr*, 1994, 125(2): 177–88.

[7]Liu Y, Sayam S, Shao X, et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Veterans, United States, 2005–

2014 [J]. *Prev Chronic Dis*, 2017, 14: E135.

[8]Nisar MU, Asad A, Waqas A, et al. Association of Diabetic Neuropathy with Duration of Type 2 Diabetes and Glycemic Control [J]. *Cureus*, 2015, 7(8): e302.

[9]Ahn S, Song R. Effects of Tai Chi Exercise on glucose control, neuropathy scores, balance, and quality of life in patients with type 2 diabetes and neuropathy [J]. *J Altern Complement Med*, 2012, 18(12): 1172–8.

[10]Bhriugu B, Sharma S, Kumar N, et al. Assessment for Diabetic Neuropathy: Treatment and Neurobiological Perspective [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2025, 21(6): 12–31.

[11]Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, et al. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(12): 1117–29.

[12]Miyashita A, Kobayashi M, Yokota T, et al. Diabetic Polyneuropathy: New Strategies to Target Sensory Neurons in Dorsal Root Ganglia [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6).

[13]Himeno T, Kamiya H, Naruse K, et al. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(9): 2397–406.

[14]Wegeberg AL, Hansen CS, Farmer AD, et al. Liraglutide accelerates colonic transit in people with type 1 diabetes and polyneuropathy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(6): 695–704.

[15]Brock C, Hansen CS, Karmisholt J, et al. Liraglutide treatment reduced interleukin-6 in adults with type 1 diabetes but did not improve established autonomic or polyneuropathy [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(11): 2512–23.

[16]Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2054–60.

[17]Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 456279.

[18]Sato K, Tatsunami R, Wakame K. Epalrestat suppresses inflammatory response in lipopolysaccharide-

stimulated RAW264.7 cells [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2021, 49(5): 1–8.

[19]Bernardoni BL, D' Agostino I, Scianò F, et al. The challenging inhibition of Aldose Reductase for the treatment of diabetic complications: a 2019–2023 update of the patent literature [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2024, 34(11): 1085–103.

[20]Song L, Ye J, Cheng Q. Therapeutic effects of mecobalamin combined with epalrestat on diabetic peripheral neuropathy: reduction of inflammatory factors and improvement in electromyogram indices [J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(4): 2898–906.

[21]Østergaard L, Finnerup NB, Terkelsen AJ, et al. The effects of capillary dysfunction on oxygen and glucose extraction in diabetic neuropathy [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(4): 666–77.

[22]Wu JD, Tao S, Jin X, et al. PGE1 improves diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2016, 126: 24–8.

[23]Jiang DQ, Li MX, Ma YJ, et al. Efficacy and safety

of prostaglandin E1 plus lipoic acid combination therapy versus monotherapy for patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 27: 8–16.

[24]Didangelos T, Tziomalos K, Margaritidis C, et al. Efficacy of Administration of an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Two Years on Autonomic and Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 6719239.

[25]Acetyl-L-carnitine [J]. *Altern Med Rev*, 1999, 4(6): 438–41.

[26]Li S, Chen X, Li Q, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(5): 777–85.

[27]Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11).