

2 型糖尿病周围神经病变的治疗进展

马平^{1,*}, 付有娟², 宿艳¹, 王婷婷¹, 高李川¹, 马青青¹, 张汝琪¹

¹宁夏回族自治区中医医院 (宁夏回族自治区中医研究院) 内分泌糖尿病科, 宁夏回族自治区银川 750021

²宁夏宁夏医科大学检验学院, 宁夏回族自治区银川 750001

摘要: DPN, 即糖尿病周围神经病变, 是临床上 2 型糖尿病患者中较为普遍且重要的并发症之一。本文全面综述了 2 型糖尿病 (T2DM) 常见慢性并发症糖尿病周围神经病变 (DPN) 的治疗进展。DPN 发病率在全球呈上升趋势, 严重影响患者生活质量。其发病与糖尿病病程、血糖控制、年龄、性别、生活习惯等因素相关, 主要发病机制涉及代谢紊乱、血液循环障碍、神经营养缺乏、自身免疫反应和遗传因素等多个方面。临床筛查通过病史采集和五项感觉测试进行, 诊断依赖临床表现、症状及多种定量标准, 结合神经传导研究等辅助检查。治疗方面, 旨在早期发现与干预以改善预后和生活质量, 涵盖药物治疗 (如降血糖、营养神经、抗氧化应激、改善微循环药物及其他药物)、非药物治疗 (物理治疗、针灸、按摩、电刺激) 以及生活方式干预 (合理饮食、规律作息、适量运动)。随着科技进步, 干细胞治疗、基因疗法等新型治疗方法展现出潜力。未来需临床医师和科研人员持续探索, 为患者提供更有效的治疗方案。

关键词: 糖尿病; 糖尿病周围神经病变; 2 型糖尿病; 病因病机

DOI: 10.57237/j.cmf.2025.04.001

Advances in the Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus

Ma Ping^{1,*}, Fu Youjuan², Su Yan¹, Wang Tingting¹, Gao Lichuan¹, Ma Qingqing¹, Zhang Ruqi¹

¹China Department of Diabetic Endocrinology, Hospital of Traditional Chinese Medicine and Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750021, China

²China College of Laboratory Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China

Abstract: DPN, or diabetic peripheral neuropathy, is one of the more common and important complications in patients with type 2 diabetes mellitus. This article provides a comprehensive review of the advances in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN), a common chronic complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM), which is on the rise worldwide and has a serious impact on patients' quality of life. Its onset is related to the duration of diabetes, blood glucose control, age, gender, and lifestyle, and its main pathogenesis involves metabolic disorders, blood circulation disorders, neurotrophic deficiencies, autoimmune responses, and genetic factors. Clinical screening is performed through history taking and five sensory tests, and diagnosis relies on clinical presentation, symptoms and multiple quantitative criteria, combined with ancillary tests such as nerve conduction studies. Treatment is aimed at early detection and intervention to improve prognosis and quality of life, and covers pharmacological treatments (e.g., hypoglycaemic,

基金项目: 宁夏自然科学基金 (2025AAC030490); 宁夏医科大学教改项目 (NYJY2025092).

*通信作者: 马平, 973321410@qq.com

收稿日期: 2025-01-22; 接受日期: 2025-02-25; 在线出版日期: 2025-12-29

<http://www.clinmedfront.com>

neurotrophic, anti-oxidative stress, microcirculatory and other drugs), non-pharmacological treatments (physiotherapy, acupuncture, massage, electrical stimulation), and lifestyle interventions (sensible diet, regular rest, and moderate exercise). With the advancement of technology, new therapeutic methods such as stem cell therapy and gene therapy have shown potential. In the future, clinicians and researchers need to continue to explore and provide more effective treatment options for patients.

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Peripheral Neuropathy; Type 2 Diabetes Mellitus; Etiopathogenesis

1 引言

糖尿病已经成为全球性的重大公共卫生挑战, 其中 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 占据了主要比例。糖尿病周围神经病变 (Diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 中最常见的慢性并发症之一, 对患者的生活质量造成了深远的影响[1]。随着全球糖尿病患者数量的持续增长, 特别是 2 型糖尿病 (T2DM) 的流行, 其并发症的诊断和治疗成为了医学界关注的焦点。根据国际糖尿病联盟 2017 年的统计数据, 全球糖尿病患者数量从 2013 年的 3.82 亿增加到了 4.25 亿, 并预计到 2045 年这一数字将激增至 6.29 亿[2]。糖尿病的高发病率及其对患者生活质量的严重影响, 使得其诊断和治疗的进展显得尤为重要。DPN 的发病机制复杂, 涉及由高血糖引起的代谢异常、血管病变、神经炎症等多个方面[3]。DPN 是导致下肢溃疡、截肢以及随后残疾的主要风险因素[4]。临床研究的相关结果表明, 如果糖尿病未能得到及时和有效的治疗, 可能会导致全身多个系统或组织的损伤[5]。这种病变对神经系统的损害通常表现为双下肢或双上肢的对称性麻木, 以及类似套袖的神经变化。这些症状不仅对患者的健康构成威胁, 还可能危及生命安全[6]。

近年来, 随着医学研究的深入, 2 型糖尿病周围神经病变 (DPN) 的诊断和治疗手段也在不断更新和完善。这包括了新诊断技术的应用、治疗药物的研发以及非药物治疗方法的探索等。这些进展不仅提高了 DPN 的诊断准确率, 也为患者提供了更多元化的治疗选择, 有望进一步改善 T2D 患者的预后和生活质量。本次综述 DPN 的诊疗进展, 有助于临床医师更好地了解该并发症的现状及未来发展方向。为 T2DM 患者提供更为科学、有效的治疗策略, 减轻其痛苦。对 2 型糖尿病周围神经病变 (DPN) 的诊疗进展进行综述, 其意义深远。首先, 这有助于我们全面了解 DPN 的发病机制、临床表现、诊断技术及治疗方法的最新动态,

为临床医师提供科学、全面的参考依据。其次, 通过综述, 可以揭示当前诊疗过程中存在的问题和挑战, 如诊断的敏感性和特异性不足、治疗手段的局限性等, 从而激发研究者们探索更加精准、有效的诊疗策略。最后, 综述的发表能够促进学术交流与合作, 推动 DPN 诊疗领域的创新与发展, 为 T2D 患者带来更加优质的医疗服务, 减轻其痛苦, 提高生活质量。因此, 对 DPN 诊疗进展进行综述具有重要的学术价值和临床意义。

2 DPN 的流行病学

T2DM, 也被称为非胰岛素依赖型糖尿病, 是一种全球范围内普遍存在的慢性代谢性疾病。尽管全球糖尿病患者数量持续上升, 但其筛查、治疗和控制情况并不乐观。在中国大陆进行的一项大规模调查显示, 近半数成年人存在血糖问题[7]。该病不仅发病率高, 其并发症的多样性和严重性亦不容忽视。糖尿病周围神经病变 (DPN), 作为 T2DM 中最常见的慢性并发症之一, 其流行病学特征对于疾病的预防和控制至关重要。研究显示, 约半数糖尿病患者会发展成 DPN, 且此过程多始于病程早期, 其进展程度和速度受患者年龄、糖尿病持续时间和血糖控制水平等因素影响[8-11]。随着诊断技术的进步使得神经传导测试更为敏感, 导致 DPN 诊断呈现上升趋势[12]。研究表明, 北京的 1 型和 2 型糖尿病患者中, 分别有 21.92% 和 35.34% 患有 DPN [13]。远端对称性多发神经病 (Distal symmetrical polyneuropathy DSPN) 是糖尿病周围神经病变 (DPN) 的常见类型, 影响约 28% 的糖尿病患者[14]。一项针对中国糖尿病患者的临床研究显示, 心脏自主神经病变 (cardiac autonomic neuropathy CAN) 与糖尿病共存的患病率高达 63% [15]。

3 病因病机探讨

DPN 的病因和发病机制尚无定论,但目前认为主要与高血糖、血脂异常和胰岛素抵抗引起的一系列病理生理过程有关[16]。葡萄糖-脂质异常和胰岛素抵抗可引起线粒体功能改变、炎症、氧化应激和基因表达异常,导致神经损伤。一些药物,如质子泵抑制剂和二甲双胍,可能通过引起维生素 B12 缺乏,加重糖尿病性周围神经病变[17, 18]。

DPN (糖尿病性周围神经病变)是一种常见的糖尿病并发症,它会削弱患者的运动能力。该病可能导致神经性疼痛、糖尿病足等疾病及其并发症,包括足部溃疡,并可能增加截肢和死亡的风险[19-21]。DPN 的特征表现为袜套和手套样分布的多发性神经病变,以及远端对称性。其成因包括髓鞘的丧失、无髓神经的损伤、轴突的萎缩等,这些因素导致神经传导速度减慢和感觉功能异常[22-23]。

这种疾病的特征源于周围神经系统中运动感觉神经元和神经胶质细胞的特定解剖结构,周围神经包括轴突、细胞质突和雪旺细胞[24]。神经胶质细胞对神经传导速度至关重要,它们的绝缘特性有助于动作电位的快速、远距离传导[25, 26]。神经胶质细胞包裹有髓神经纤维的轴突,小轴突形成无髓 Remak 束[27]。髓鞘和轴突构成的组织具有径向极性,由不同内膜组成。它含有丰富的受体和粘附分子,能够维持轴突周围空间并传递轴突生长因子信号[28, 29]。在高血糖和高脂血症的影响下,信号转导通路受损,导致施万细胞(SCs)调节功能如细胞自噬和代谢异常,以及线粒体功能障碍[30, 31]。感觉神经元,尤其是背根神经节中的,若无神经胶质细胞如施万细胞的保护,更易受损[32, 33]。感觉神经元结构功能脆弱,通常形成无髓神经纤维,很少有髓鞘包裹[34]。糖尿病引起的氧化应激、代谢异常、微血管病和其他因素,通过特殊的信号转导途径,破坏神经细胞的正常结构和功能,导致神经元脱髓鞘和神经元损伤,这是周围神经病变的主要原因[35, 36]。

3.1 代谢紊乱

T2D (2 型糖尿病)患者由于胰岛素分泌不足或作用障碍,机体对葡萄糖的利用能力显著降低。为了维持能量供应,身体不得不分解蛋白质和脂肪以供能,从而导致高血糖症状的出现。动物实验已经证实,血糖波动是引发糖尿病慢性并发症的关键风险因素[37]。

持续的高血糖可能引发代谢问题,研究指出,血糖波动对糖尿病神经病变的影响尤为显著[38]。高血糖可导致 Na^+/K^+ 泵功能异常,引起轴突外 Na^+ 积聚,降低 Na^+ 跨膜运输,从而损害轴突的结构和功能[39]。在糖代谢途径中,多元醇通路涉及两个关键酶:醛糖还原酶和山梨醇脱氢酶。在这个过程中,葡萄糖被转化为山梨醇,随后转化为果糖。由于神经组织缺乏果糖激酶,无法有效利用果糖,导致山梨醇和果糖积累,形成高渗透压,进而引起神经细胞肿胀、变性和坏死[40]。糖尿病性周围神经病变是由糖脂代谢紊乱和氧化应激引起的,它影响神经功能和修复,导致感觉障碍和传导速度减慢[41]。

3.2 胰岛素

胰岛素是一种关键的激素,它在调节血糖水平方面扮演着至关重要的角色。在 2 型糖尿病 (T2D) 患者中,由于胰岛素分泌不足或其作用受阻,葡萄糖无法有效地被细胞吸收,导致血糖水平升高。这种高血糖状态不仅干扰了细胞的能量代谢,还可能引发一系列代谢问题。研究证据表明,胰岛素不仅有助于降低血糖,还间接影响糖尿病性周围神经病变 (DPN) 的发病机制,并直接参与 DPN 的进展,作为关键的神经营养因子支持周围神经[42, 43]。背根神经节 (DRG) 在脊髓 (SC) 的基底层、质膜和细胞质中表达胰岛素受体[44]。功能失调的施万细胞 (SCs) 在 DPN 的发病中起着至关重要的作用,而胰岛素通过改变 SCs 的生理功能来影响 DPN。进一步深入研究表明,胰岛素信号传导路径的异常可能是 DPN 发生发展的重要因素之一。胰岛素通过与其受体结合,激活一系列细胞内信号通路,这些通路调控着细胞的增殖、分化、代谢以及存活等关键过程。在 DPN 中,胰岛素信号传导的障碍可能导致施万细胞 (SCs) 的生理功能受损,包括其支持、保护和营养周围神经的能力减弱。这进而可能引发神经纤维的退化和功能丧失,表现为感觉和运动功能的障碍,如疼痛、麻木、肌力减弱等。为了逆转或减缓 DPN 的进展,研究者们正在探索通过恢复胰岛素信号传导途径来改善 SCs 功能的方法。这包括开发新的胰岛素类似物、胰岛素增敏剂以及针对胰岛素信号通路中关键分子的靶向药物。此外,通过基因编辑技术调节胰岛素受体及其下游分子的表达,也为治疗 DPN 提供了新的策略。

3.3 血液循环障碍

在高血糖的状况下, 患者的循环血量往往会有所增加。然而, 由于血管内皮细胞的受损以及血小板功能的异常, 血液的流变学特性会发生改变, 进而导致微循环出现障碍。这种微循环的障碍使得神经组织难以获得充足的氧气和营养物质的供应, 从而引发缺血和缺氧性损伤。与此同时, 微循环障碍还会促进炎症因子的产生和释放, 这些炎症因子会进一步加剧神经组织的损伤。这种情况不仅影响了神经组织的正常功能, 还可能导致一系列并发症的出现, 对患者的健康状况构成严重威胁。因此, 在高血糖状态下, 积极采取措施改善微循环和保护血管内皮细胞, 对于预防和减轻神经组织损伤具有重要意义。

微血管的改变导致血液和氧气供应不足, 这一现象在糖尿病周围神经病变 (DPN) 的病理机制中扮演了关键角色。在坐骨神经中, 观察到内皮细胞功能障碍, 这与神经血流的减少和氧紧张状况相关[45, 46]。DPN 患者的腓神经脉管系统出现异常, 具体表现为血管连接蛋白减少、微血管基底膜增厚、内皮细胞增殖肿胀以及周细胞变性。这些变化导致血管狭窄, 影响血流, 进而引起周围神经组织的缺血缺氧[47-49]。在神经微环境中, 缺氧状况会加剧氧化应激和炎症反应, 导致施万细胞 (SC) 和神经元的损伤, 并最终导致神经损伤[50]。并非所有模型都支持神经系统血流变化直接导致神经损伤的观点。最近的研究发现, 在 T2DM 患者中, 周围神经微血管通透性与神经传导参数和临床神经病变评分之间存在相关性。T2DM 患者的胫神经和腓神经的临床及电生理参数与微血管通透性和血管外细胞外体积分数相关, 但与血浆体积分数无关。这表明神经缺血是由微血管通透性降低引起的, 而非血容量减少[51]。研究人员提出, 微血管系统的变化可能不影响整体血流, 但会扰乱毛细血管血流模式, 影响神经血液和氧气供应。毛细血管颞叶异质性 (CTH) 的概念指出, 当 CTH 轻微升高时, 氧气提取效率降低, 但通过充血状态可以得到改善; 然而, 当 CTH 显著升高时, 会导致内皮功能障碍和组织氧分压下降, 进而损害神经功能[47]。微血管变化可能不是 DPN 初始机制的原因, 而是可能促进其后期发展[52]。还有研究发现, DPN 可引起微血管疾病, 通过改变内皮屏障和神经源性机制, 无论身体是处于休息还是运动状态[53, 54]。微血管变化是在 DPN 发展之前出现还是在 DPN 发展后期起作用的问题, 目前仍在研究之中。总之,

尽管关于微血管作用的争议仍然存在, 但微血管变化应在 DPN 的发展中发挥作用, 这需要更多的实验来进一步确定微血管的作用。

3.4 神经营养缺乏

T2D 患者由于代谢紊乱和血液循环障碍等原因, 导致神经细胞无法得到充足的营养支持。这种长期的营养不足状态, 使得神经细胞可能会发生不同程度的损伤和凋亡。神经屏障的破坏, 特别是周围神经的微血管, 由血液-神经屏障 (BNB) 组成, 该屏障由内皮细胞、紧密连接蛋白、周细胞和基底膜构成, 存在于神经内膜中[55, 56]。这个屏障通过表达营养物质转运蛋白, 形成关键的能量供应结构和神经防御[57]。BNP 功能的改变可能是糖尿病神经病变 (DN) 发展的首个生物标志。当屏障受损时, 其通透性会增加, 导致高分子量蛋白如白蛋白和 IgG 渗入神经内膜[58, 59]。通过腓肠神经活检, 我们可以揭示小神经内膜血管内皮细胞肿胀和基底膜增厚, 这些变化会导致血管腔缩小。活检还表明紧密连接减少, 纤维蛋白积累, 以及周细胞减少, 这种破坏导致的缺血可刺激巨噬细胞释放血管内皮生长因子[60, 61]。这些病理变化进一步加剧了神经细胞的损伤和凋亡, 从而导致了糖尿病患者常见的神经病变症状。随着神经屏障的破坏加剧, 神经内膜的微环境逐渐恶化, 形成了一个恶性循环。缺血状态不仅影响神经细胞的存活, 还促进了炎症反应的发生。巨噬细胞在缺血刺激下, 不仅释放血管内皮生长因子, 还释放其他促炎细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6, 这些因子进一步招募更多的免疫细胞到受损区域, 加剧了局部的炎症反应。

炎症反应不仅加剧了神经细胞的损伤, 还影响了神经传导的速度和效率。受损的神经细胞可能无法正常传递电信号, 导致患者出现感觉异常、疼痛、麻木等症状。同时, 由于神经细胞的凋亡, 神经纤维的数量减少, 神经传导路径变得不完整, 进一步影响了患者的运动和感觉功能。

此外, 神经屏障的破坏还可能影响药物的渗透和分布。一些治疗神经病变的药物可能无法有效地穿过受损的屏障, 进入神经内膜, 从而降低了治疗效果。因此, 在治疗 T2D 患者的神经病变时, 除了针对代谢紊乱和血液循环障碍进行治疗外, 还需要关注神经屏障的修复和保护, 以提高治疗效果, 减轻患者的症状。

3.5 自身免疫反应

近年来,越来越多的科学研究和医学研究结果表明,自身免疫反应在糖尿病性周围神经病变(DPN)的产生和发展过程中可能扮演着一个至关重要的角色。具体而言,糖尿病患者的体内可能会产生一些针对神经组织的自身抗体或免疫复合物,这些物质可以被视为潜在的致病因素。这些致病因素的存在,可能会引发一系列的炎症反应和损伤过程,从而对神经组织造成损害。这种炎症反应和损伤过程,被认为是DPN发生和发展的重要机制之一。

具体来说,糖尿病患者的免疫系统可能会错误地将自身的神经组织视为外来物质,从而产生针对这些组织的自身抗体。这些自身抗体与神经组织结合,形成免疫复合物,进一步激活免疫系统,引发炎症反应。这种炎症反应会导致神经组织的损伤,从而引发或加剧糖尿病性周围神经病变的症状。此外,这些自身抗体和免疫复合物的存在,还可能通过其他机制,如直接损伤神经细胞或干扰神经信号传导,进一步加剧神经病变的发展。

因此,自身免疫反应在糖尿病性周围神经病变的发生和发展过程中起到了双重作用。一方面,自身抗体和免疫复合物的形成和激活,引发炎症反应和神经组织损伤;另一方面,这些自身抗体和免疫复合物还可能通过其他机制,进一步加剧神经病变的发展。这些发现提示我们,针对自身免疫反应的治疗策略可能在预防和治疗糖尿病性周围神经病变中具有潜在的应用价值。

3.6 遗传因素

在糖尿病周围神经病变(DPN)的发病机制中,遗传因素起着不可忽视的作用。大量研究已经明确指出,某些特定基因的多态性与DPN的易感性之间存在显著的相关性。这些基因的变异可能通过影响神经细胞的代谢过程、修复机制以及再生能力等多种生物学途径,从而在DPN的发生和发展中发挥关键作用。具体来说,这些基因的多态性可能导致神经细胞对损伤的敏感性增加,或者影响细胞内信号传导的效率,进而影响神经功能的正常维持。因此,了解这些基因的多态性及其对DPN易感性的影响,对于早期识别高风险人群以及制定更为个性化的治疗方案具有重要的临床意义。这些发现不仅有助于我们更好地理解DPN的发病机制,还为未来的预防和治疗策略提供了新的思

路和方向。通过深入研究这些基因的多态性,我们可以进一步揭示DPN的复杂病因,从而为患者提供更为精准的诊断和治疗方案,改善他们的生活质量。

3.7 其他因素

除了上述提到的因素之外,还有一些其他的因素也可能与糖尿病周围神经病变(DPN)的发生和发展有关。例如,年龄的增长、性别差异、吸烟和饮酒等不良生活习惯,以及合并症的存在等。这些因素可能通过不同的生理和病理机制,对神经系统的功能和结构产生影响,从而进一步增加患有DPN的风险。具体来说,随着年龄的增长,人体的神经系统可能会逐渐退化,导致神经传导速度减慢和神经纤维损伤的可能性增加。性别差异也可能在某些方面影响DPN的发生,尽管目前的研究尚未完全明确具体机制。此外,吸烟和饮酒等不良生活习惯已被证实会对血管健康产生负面影响,进而可能导致神经供血不足,加速神经病变的进程。最后,合并症如高血压、高血脂等也可能通过多种途径增加DPN的患病风险。因此,在预防和治疗DPN的过程中,除了关注主要因素外,还应综合考虑这些相关因素,采取全面的干预措施。

4 DPN 的临床筛查、表现与诊断

DPN 筛查是一个全面的过程,旨在评估糖尿病患者是否患有糖尿病周围神经病变(DPN)。这一筛查过程包括两个主要方面:病史采集和五项感觉测试。首先,病史采集是通过询问患者一系列问题来了解其症状和病史,包括是否有麻木、刺痛、疼痛或其他异常感觉,以及这些症状的持续时间和严重程度。

接下来是五项感觉测试,这些测试分别评估不同的感觉功能,以确定是否存在神经损伤。首先是踝反射测试,通过敲击膝盖下方的肌腱来评估神经反射功能;其次是振动测试,使用校准的 Rydel Seiffer 音叉放置在特定部位,如脚踝或膝盖,以检测患者对振动的感知能力;第三项是压迫测试,通过使用 10 克 Semmes-Weinstein 单丝轻轻触碰皮肤,以评估患者对轻微压力的感觉。第四项是针刺痛感测试,通过使用针刺工具轻轻刺入皮肤,以检测患者对疼痛的感知;最后是温度觉测试,使用 Tiptherm 温度杆在皮肤上施加冷热刺激,以评估患者对温度变化的感知能力[62]。

4.1 DPN 临床筛选

2 型糖尿病患者常常会遭受一种名为周围神经病变 (DPN) 的并发症, 这种病变的临床表现非常多样且复杂。具体来说, 2 型糖尿病患者在周围神经病变的影响下, 主要会表现出一系列感觉异常和远端肌肉无力的症状[63]。这些感觉异常通常包括四肢末梢的感觉异常, 如麻木、刺痛、烧灼感或蚁走感等。这些症状往往呈现出对称性的分布, 类似于手套或袜套样的改变, 使得患者在日常生活中感到极大的不适。

随着病情的不断进展, 患者可能会感到肢端疼痛, 这种疼痛在夜间及寒冷季节尤为明显, 给患者带来了极大的困扰。此外, 部分患者还可能出现痛觉和温觉的缺失, 以及跟腱、膝腱反射的减退或消失, 这些症状进一步加剧了患者的痛苦。

如果神经病变进一步累及运动神经, 患者还可能出现手足小肌群的萎缩, 导致感觉性共济失调及神经性关节病。这些并发症不仅影响患者的日常生活, 还可能导致严重的功能障碍, 使得患者在行动和生活自理方面面临极大的挑战。

4.2 DPN 诊断

DPN 的诊断主要依赖于临床表现和症状, 并可借助多种定量标准进行评估, 例如运用密歇根神经病变筛查工具[64]、神经病变症状评分[65]、总症状评分[66], 以及神经性体征的神经病变残疾评分[66]。当症状表现不典型时, 才会进一步采用神经传导研究 (NCS)、定量感觉测试和表皮内神经纤维密度检测等方法。此外, 磁共振成像 (MRI) 定量测量胫神经 T2 值也被证实是一种非侵入性的可靠方法, 用于诊断和监测 DPN 的进展[67]。在神经学检查过程中, 医生可能会发现患者存在感觉减退、反射减弱或消失、肌力减退等体征。这些体征进一步支持了 DPN 的诊断。为了进一步确诊, 神经电生理检查是一种常用的诊断工具。通过这种检查, 医生可以评估神经传导速度、神经兴奋性和肌肉电活动。通常情况下, 神经电生理检查会显示出神经传导速度减慢、神经兴奋性异常等改变, 这些改变进一步证实了 DPN 的诊断。特别是, 神经传导研究对于排除疼痛的其他原因至关重要[68]。皮肤活检评估表皮内神经纤维密度是诊断糖尿病神经病变的主要方法[69]。小纤维损伤时, 神经传导检查通常正常, 无明显神经系统症状。可采用汗液试验、定量感官试验或皮肤活检来检测小纤维受损, 具体技术选择可能依赖于

临床中心的专业能力[70]。DPN 是一种排除性诊断方法, 主要通过病史、体检和临床测试来排除其他可能引起疼痛的原因[71]。密切监测糖尿病患者的神经症状很重要, 因为超过 10% 的患者未向医生报告症状[72]。此外, 为了确保诊断的准确性, 医生还需要排除其他可能引起神经损害的原因, 如维生素缺乏、酒精中毒、药物副作用等。通过排除这些因素, 医生可以更加确信 DPN 的诊断, 避免误诊或漏诊。总之, DPN 的诊断是一个综合性的过程, 需要结合病史、临床表现、神经学检查和辅助检查等多种手段, 才能做出准确的诊断。根据文献, 神经病变症状或体征的存在定义了可能的 DPN 的情况。体征和症状可能同时出现, 若它们与神经传导检查结果相符, 则可确诊[73]。

5 DPN 的治疗进展

5.1 药物治疗

5.1.1 降血糖药物

维持血糖水平在正常范围内对于治疗糖尿病性周围神经病变 (DPN) 至关重要。血糖水平的恶化会显著增加周围神经病变的发生率, 糖尿病患者的发病率大约是血糖正常者的五倍[11]。积极控制血糖水平能够显著降低 1 型糖尿病患者 DPN 的风险和进展速度。而在 2 型糖尿病患者中, 控制血糖的益处主要体现在改善神经传导速度 (NCS) 结果和振动感知阈值上[74, 75]。研究人员正在深入探讨代谢综合征 (MetS) 与糖尿病性周围神经病变 (DPN) 之间的潜在联系。现有研究表明, MetS 及其组成部分会增加 1 型和 2 型糖尿病患者发展神经病变的风险[74]。例如, 肥胖被认为是 DPN 的一个关键代谢驱动因素, 来自世界各地不同人群的统计研究已经证实, 肥胖是非糖尿病患者周围神经病变的一个潜在原因[76-78]。这要求临床医生不仅要提供适当的运动和饮食控制建议, 同时还要保持对患者血糖水平的稳定控制, 以有效干预代谢因素对 DPN 的不利影响。

在治疗糖尿病周围神经病变 (DPN) 方面, 降血糖药物扮演着至关重要的角色。对于 2 型糖尿病患者而言, 严格控制血糖水平是延缓 DPN 进展的关键步骤。常用的降血糖药物主要分为两大类: 一类是口服降糖药, 如二甲双胍和阿卡波糖等; 另一类是胰岛素。这些药物通过降低血糖水平来减少高血糖状态对神经系统的损害, 从而间接缓解 DPN 的症状, 并帮助患者改

善生活质量。

5.1.2 营养神经药物

营养神经药物在治疗糖尿病周围神经病变（DPN）方面扮演着至关重要的角色。这些药物的核心功能是促进受损神经细胞的修复与再生，从而改善神经传导功能，并有效缓解 DPN 的症状。

在临床实践中，常用的营养神经药物包括甲钴胺（维生素 B12 的一种形式）以及维生素 B 族的其他成员，例如维生素 B1（硫胺素）和维生素 B6（吡哆醇）。这些药物通过各自不同的作用机制协同工作，助力神经细胞恢复功能，并减轻患者的不适。

除了上述药物， α -硫辛酸作为一种强效抗氧化剂，也常用于 DPN 的治疗。作为维生素 B 群的一员， α -硫辛酸在清除加速衰老和致病的自由基方面发挥着关键作用。研究指出，补充 α -硫辛酸能显著降低胰岛素及胰岛素抵抗的稳态模型评估值[79]。与依帕司他等药物联合使用时，ALA 在治疗 DPN 方面显示出更佳的疗效和安全性。中国的一项荟萃分析显示，ALA 与 epalrestat 联合使用相较于单独使用 ALA 或 epalrestat，能更显著地改善临床疗效并加快神经传导[80]。进一步的研究表明，相较于单独使用甲钴胺，每天一次使用 ALA 加甲钴胺治疗 2-4 周，能更有效地改善神经性症状和神经传导速度，同时，ALA-甲钴胺联合治疗并未增加与糖尿病周围神经病变相关的严重不良事件[81]。 α -硫辛酸能够有效抑制脂质过氧化反应，减少自由基对神经细胞的损伤。它还能增加神经营养血管的血流量，从而改善局部血液循环，保护血管内皮功能。通过这些作用， α -硫辛酸有助于改善神经感觉症状，如麻木、刺痛和疼痛，并且能够提高神经传导速度，使神经信号传递更加顺畅。因此， α -硫辛酸在 DPN 的治疗中具有重要的辅助作用，与其他营养神经药物联合使用，可以进一步提高治疗效果。

5.1.3 抗氧化应激药物

氧化应激在糖尿病周围神经病变（DPN）的发病机制中扮演着至关重要的角色。这种应激状态是由体内过多的自由基和活性氧物质引起的，它们会攻击和损伤细胞，尤其是神经细胞。为了应对这一问题，开发了专门针对抗氧化应激的药物，这些药物的主要作用是抑制氧化应激反应，减少自由基的生成，从而保护神经细胞免受氧化损伤，维持其正常功能。

依帕司他（Epalrestat）是一种特定的药物，它通过抑制醛糖还原酶的活性来发挥作用。醛糖还原酶是一种在体内糖代谢过程中起关键作用的酶，其活性过高会导致代谢紊乱，进而引发 DPN。依帕司他通过降低醛糖还原酶的活性，改善了代谢紊乱的状况，从而有效缓解了 DPN 患者的主观症状，如疼痛、麻木和刺痛感。此外，该药物还能改善神经传导速度，这对于恢复神经功能至关重要。通过这些机制，依帕司他不仅能够缓解症状，还能延缓 DPN 疾病的进展，为患者带来更为持久的临床益处。

5.1.4 改善微循环药物

微循环障碍在糖尿病周围神经病变（DPN）的发病机制中扮演着至关重要的角色。为了缓解 DPN 的症状，改善微循环的药物发挥着关键作用。这些药物通过多种机制促进微循环的正常化，包括舒张血管平滑肌以增加血流、降低血液黏度以改善血液流动性和减少血栓形成的风险，从而有效地改善微循环。通过这些作用，这些药物有助于缓解 DPN 的症状，提高患者的生活质量。常用的改善微循环的药物包括前列腺素及其类似物，这些药物能够有效地扩张血管，增加血流量，从而改善微循环状态。此外，己酮可可碱也是一种常用的药物，它通过降低血液黏度和改善红细胞的变形能力，进一步促进微循环的改善。这些药物的联合使用，可以更全面地改善微循环障碍，从而为 DPN 患者提供更为有效的治疗选择。

5.1.5 其他药物

除了上述提及的药物，其他一些药物亦广泛用于治疗糖尿病周围神经病变（DPN）。例如，乙酰左卡尼汀通过促进细胞内能量合成，有效缓解 DPN 患者的疼痛，并有助于提升神经纤维再生能力及振动知觉的恢复。此外，诸如木丹颗粒和复方丹参滴丸等中药制剂，亦被应用于 DPN 治疗，并在临床实践中显示出一定的疗效。这些中药制剂通常包含多种天然成分，通过多种机制的协同作用，实现缓解症状和改善神经功能的效果。

5.2 非药物治疗

5.2.1 物理治疗

物理治疗在缓解糖尿病周围神经病变（DPN）方

面发挥着至关重要的辅助作用。在众多物理治疗手段中, 针灸、按摩和电刺激是最为普遍的几种方法。针灸通过精确刺激特定穴位, 能够有效地调节人体经络气血流动, 从而缓解 DPN 引起的多种不适症状。这种方法不仅源远流长, 而且在现代医学领域也获得了广泛的认可和应用。

按摩治疗则利用专业手法促进局部血液循环, 改善神经组织的营养供应, 有助于减轻 DPN 患者的疼痛和麻木感。按摩不仅能提供即时的舒适感, 还能长期改善神经功能, 提升患者的生活质量。

电刺激治疗是一种利用电流作用于人体的疗法, 包括经皮神经电刺激 (TENS) 和脊髓电刺激等多种形式。这些方法通过不同的机制作用于神经纤维, 能够有效减轻患者的疼痛感, 改善其日常活动能力。电刺激治疗的优势在于其非侵入性, 以及相对较小的副作用, 因此在临床上得到了广泛的应用。

5.2.2 生活方式干预

生活方式的调整和干预在糖尿病周围神经病变 (DPN) 的治疗中扮演着至关重要的角色。对于患者而言, 采取合理的饮食习惯是基础, 其中特别推荐低糖和低脂的饮食方式。这样的饮食有助于有效控制血糖水平, 从而减缓神经病变的进一步发展。通过减少糖分和脂肪的摄入, 可以避免血糖的剧烈波动, 从而减轻对神经系统的损害。

此外, 规律的作息时间和对于患者来说同样重要。保持充足的睡眠和避免过度劳累, 有助于身体的恢复和神经系统的稳定。良好的生活习惯还包括避免吸烟和限制饮酒, 因为这些不良习惯会进一步损害已经脆弱的神经组织。

适当的体育锻炼也是不可或缺的一部分。通过有规律的运动, 可以增强身体的代谢功能, 提高血液循环, 从而为受损的神经提供更多的营养和氧气。运动还可以刺激神经系统的自我修复机制, 增强肌肉力量和协调性, 减少神经病变带来的功能障碍。

6 DPN 的预防与护理

6.1 预防措施

强调健康生活方式在预防糖尿病周围神经病变 (DPN) 中的关键作用, 这一点至关重要。健康生活方式涵盖了合理膳食、适量运动、戒烟限酒等多个方

面。合理膳食意味着要均衡摄入各类营养素, 避免高糖、高脂肪的食物, 优先选择蔬菜水果和全谷类食品。适量运动有助于控制体重、提高胰岛素敏感性, 建议每周至少进行 150 分钟的中等强度有氧运动, 例如快走、游泳或骑自行车。戒烟限酒是减少血管损伤、改善血液循环的重要措施, 有助于降低 DPN 的风险。

此外, 对于 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的早期筛查和干预策略也极为关键, 这有助于延缓 DPN 的发生和发展。早期筛查包括定期进行神经功能检查, 如震动感觉阈值测试、针刺痛觉测试和温度觉测试等。一旦发现早期神经病变的迹象, 应立即采取干预措施, 包括严格控制血糖水平、优化血压和血脂管理, 以及使用神经营养药物等。通过这些综合措施, 可以显著延缓 DPN 的进展, 改善患者的生活质量。

6.2 护理要点

在探讨糖尿病周围神经病变 (DPN) 患者的日常护理要点时, 首要关注点应是足部护理。鉴于糖尿病患者常伴有神经病变和血液循环问题, 足部护理显得尤为关键。患者应养成每日检查双脚的习惯, 以便及时发现任何伤口、红肿或感染迹象。保持足部的清洁与干燥, 并避免赤脚行走, 选择合适的鞋履和袜子以减轻足部压力和摩擦。定期修剪趾甲, 注意不要剪得过短或损伤皮肤。

此外, 皮肤护理对于 DPN 患者同样至关重要。由于糖尿病导致的皮肤干燥和血液循环不畅, 皮肤更易出现干燥、瘙痒和裂纹等问题。建议使用温和的保湿霜以保持皮肤湿润, 并避免使用过热的水洗澡以防烫伤。同时, 应避免使用刺激性强的肥皂或沐浴露, 以免进一步损害皮肤。

疼痛管理是 DPN 患者护理的另一个核心环节。神经病变引起的疼痛可能严重影响患者的生活质量, 因此采取适当措施缓解疼痛至关重要。在医生指导下, 可以考虑使用非处方止痛药, 如对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药。物理治疗和按摩也可能有助于减轻疼痛。此外, 良好的血糖控制是缓解疼痛的重要策略。

最后, 不可忽视患者教育的重要性。通过教育, 患者能更深入地了解自身疾病, 提高对糖尿病及其并发症的认识。掌握正确的血糖监测方法、合理饮食、规律运动和按时服药, 是提升自我管理能力的关键。患者还应学会应对低血糖事件, 并掌握必要的急救措施。通过定期参与糖尿病教育课程和咨询医生, 患者

可以更好地掌握自我管理技能，从而提升生活质量，降低并发症的风险。

7 综合治疗策略

DPN 的治疗需要采取一个全面的综合治疗策略，这意味着需要将药物治疗和非药物治疗相结合。患者应当在专业医生的指导下合理使用药物，并且要特别注意调整和改善自己的生活方式，从而达到最佳的治疗效果。对于那些病情较为严重的患者，可能需要考虑采取手术治疗的方法，以解除神经根的压迫。此外，患者还应当定期进行神经学检查和血糖监测，这样可以及时发现和调整治疗方案，有效预防并发症的发生。

8 结论与展望

8.1 结论

糖尿病周围神经病变（DPN）的诊疗进展概述，涉及流行病学、病因学、临床表现、诊断技术、治疗策略以及预防护理等多个维度。首先，从流行病学的视角审视，DPN 作为糖尿病中最普遍的慢性并发症之一，其发病率在全球范围内持续攀升，对患者的生活质量构成了重大影响。接着，探讨病因时，DPN 的出现与长期的高血糖引发的代谢紊乱、微血管损伤、神经营养因子的不足等紧密相关。在临床表现方面，DPN 患者通常会经历感觉异常、疼痛、麻木等症状，严重时甚至可能引发足部溃疡、感染，乃至截肢的风险。

在诊断技术方面，除了详尽的病史采集和神经系统检查，电生理检查、神经传导速度测定、定量感觉测试等辅助检查手段也日益得到广泛应用。治疗策略上，强调了综合治疗的必要性，这包括血糖控制、药物治疗、物理治疗以及心理支持等多方面的综合干预。在药物治疗方面，抗抑郁药、抗癫痫药和神经营养药物等多种药物在缓解症状和改善神经功能方面已展现出积极效果。此外，物理治疗和心理支持也显著提升了患者的生活质量。

在预防护理方面，强调了早期筛查和干预的重要性，通过健康教育、生活方式的调整和定期随访，可以有效延缓 DPN 的进展。综上所述，DPN 的诊疗需要一个多学科团队的协作，通过综合治疗和预防护理，可以显著改善患者的预后和生活质量。

8.2 展望

展望糖尿病周围神经病变（DPN）的诊疗未来，我们目睹了多个激动人心的领域正在蓬勃发展，涵盖了新药物的开发、治疗技术的革新以及个性化医疗的推进。随着医学研究的持续深入，我们有望揭示更多针对 DPN 的有效治疗手段，显著提升患者的预后和生活质量。在新药研发领域，科学家们正致力于探索新的药物靶点，旨在开发出更安全、更有效的治疗药物。这些新药物不仅能缓解 DPN 的症状，还可能具备延缓疾病进展的潜力。此外，基因治疗和细胞治疗等前沿技术也正逐步进入临床试验阶段，为未来的治疗带来新的希望。在治疗技术方面，创新的医疗设备和手术方法不断涌现。例如，神经刺激技术和再生医学的应用为 DPN 患者提供了新的治疗选择。这些技术不仅能够减轻患者的痛苦，还能帮助恢复受损神经的功能，从而提高患者的生活质量。同时，个性化医疗的推进也将为 DPN 的治疗带来革命性的变化。通过对患者基因、代谢和生物标志物的深入研究，医生能够为每位患者量身定制最适合的治疗方案。这种精准医疗的理念将使治疗更加高效和安全，最大限度地满足患者的个体需求。在此背景下，我们呼吁临床医师和科研人员继续关注 DPN 的研究，不断探索和创新，为 2 型糖尿病（T2DM）患者提供更多的治疗选择。通过多学科的合作和跨领域的研究，我们有理由相信，未来的 DPN 治疗将更加多样化、个性化和高效化，为患者带来更加光明的前景。

糖尿病周围神经病变（DPN）是 2 型糖尿病（T2DM）患者常见的并发症，其发病率高且严重性不容忽视。DPN 的发病与糖尿病病程、血糖控制、年龄、性别、生活习惯等因素有关，主要影响因素包括代谢紊乱、血液循环障碍、神经营养缺乏、自身免疫反应和遗传因素。DPN 的治疗目标是早期发现、早期干预，以改善预后和生活质量。治疗策略包括药物治疗、非药物治疗和生活方式干预，药物治疗包括降糖药物、营养神经药物和抗氧化应激药物，非药物治疗包括物理治疗、针灸、按摩和电刺激，生活方式干预包括合理饮食、规律作息和适量运动。随着科技的发展，干细胞治疗、基因疗法等新型治疗方法有望为患者带来新的治疗选择。未来，临床医师和科研人员需持续关注 DPN 的研究，探索更有效的治疗方案，以期为患者带来更光明的未来。

参考文献

- [1] Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(6): 828-849.
- [2] Motataianu A, Maier S, Bajko Z, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 126.
<https://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-251>
- [3] Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, Feldman EL. Prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical manifestations, pathogenesis, and new treatments. *The Lancet Neurology*. 2022 Oct; 21(10): 922-936.
- [4] Selvaraja, D.; Carr, D.; Quinty, K.; Davis, MJ; Scott, A. R.; Walker, J.; Tesfaye, S. Diabetic peripheral neuropathy: diagnostic advances and strategies for screening and early intervention. *The Lancet Diabetes Endocrinology*. 2019, 7, 938-948.
- [5] Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. diabetes mellitus prevalence, epidemiologic characteristics, and vascular complications. *arch Cardiol Mex*. 2023; 93(1): 30-36.
- [6] 周立志, 李才华, 李良明, 等. 加味当归四逆汤在治疗慢性疼痛疾病中的应用 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2022, 22(88): 168-171.
- [7] Li Y, Teng D, Shi X, Qin G, Qin Y, Quan H, et al. Documenting the prevalence of diabetes mellitus in mainland China using the American Diabetes Association's 2018 diagnostic criteria: a national cross-sectional study. *br Med J* (2020) 369: m997.
- [8] Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *br Med J* (2019) 365: l1108.
- [9] Badiu C. Williams Textbook of Endocrinology - 14th Revised Edition. *Journal of Endocrinology (Bucharest)* (2019) 15(3): 416-418.
- [10] Shabeeb D, Najafi M, Hasanzadeh G, Hadian MR, Musa AE, Shirazi A. Electrophysiologic measurements of diabetic peripheral neuropathy: a systematic evaluation. *Diabetic metabolic syndrome: a clinical study revised edition* (2018) 12(4): 591-600.
- [11] Callahan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M et al. Diabetes and obesity are major metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Trans Neurology* (2018) 5(4): 397-405.
- [12] Kirchmair R, Weisman A, Bril V, Ngo M, Lovblom LE, Halpern EM, et al. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *Public Library of Science One* (2013) 8(3): e58783.
- [13] Pan Q, Li Q, Deng W, Zhao D, Qi L, Huang W, et al. Prevalence and risk factors of peripheral neuropathy in Chinese diabetic patients: a multicenter cross-sectional study. *Front Endocrinology* (2018) 9: 617.
- [14] Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. epidemiology of diabetic and prediabetic polyneuropathies. *handb Clin Neurology* (2014) 126: 3-22.
- [15] Pan Q, Li Q, Deng W, Zhao D, Qi L, Huang W, et al. Prevalence and diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in Beijing, China: a retrospective multicenter clinical study. *Frontier Neuroscience* (2019) 13: 1144.
- [16] Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *National Review: Endocrinology* (2021) 17(7): 400-20.
- [17] Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, Du X, Luo Z, Hu J, Peng S. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenesis and treatment. *Proc Natl Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 9; 14: 1265372.
- [18] Miller JW. proton pump inhibitors, H₂ receptor antagonists, metformin and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Advanced Nutrition* (2018) 9(4): 511s-8s.
- [19] Bell DSH. metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or exacerbate distal symmetric, autonomic, and cardiac neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* (2022) 24(8): 1423-8.
- [20] Enders J, Elliott D, Wright D. Emerging non-pharmacologic interventions for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Antioxidant Redox Signaling* (2022) 38(13-15): 989.
- [21] Carstens MH, Quintana FJ, Calderwood ST, Sevilla JP, R ós AB, Rivera CM, et al. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with adipose-derived stromal vascular fraction cell injections: safety and evidence for 1-year efficacy. *Stem Cells Trans Med* (2021) 10(8): 1138-47.
- [22] Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *nat Rev Dis Primer* (2019) 5(1): 41.
- [23] Li J, Guan R, Pan L. Mechanisms of chervon cells in diabetic peripheral neuropathy: a review. *Medicine (Baltimore)* (2023) 102(1): e32653.
- [24] Lin T, Gargya A, Singh H, Sivanesan E, Gulati A. Mechanisms of peripheral nerve stimulation in chronic pain. *Pain Medicine* (2020) 21 (Suppl 1): s6-s12.
- [25] Previtali SC. peripheral nerve development and pathogenesis of peripheral neuropathy: sorting points. *Neurotherapeutics* (2021) 18(4): 2156-68.

- [26] Hoke A, Cerri F, Fisgin A, Riva N, Quattrini A. Normal structural and pathological features of peripheral neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System* (2021) 26 Suppl 2: S11-s20.
- [27] Bosch-Queralt M, Fledrich R, Stassart RM. Functions of chervon cells in peripheral nerve development and repair. *Diseases in Neurobiology* (2023) 176: 105952.
- [28] Salzer JL. myelin sheath formation in Schwann cells. *Cold Spring Harbor Observational Biology* (2015) 7(8): a020529.,
- [29] Monje M. Myelin plasticity and nervous system function. *Annu Rev Neurosci* (2018) 41: 61-76.
- [30] Du W, Wang N, Li F, Jia K, An J, Liu Y, et al. STAT3 phosphorylation mediates high-glucose-impaired cellular autophagy in diabetic peripheral neuropathy ceviche cells in both an HDAC1-dependent and nondependent manner. *faseb j* (2019) 33(7): 8008-21.
- [31] Liu YP, Shao SJ, Guo HD. apoptosis in cervine cells is induced by hyperglycemia in diabetic peripheral neuropathy. *Life Sciences* (2020) 248: 117459.
- [32] Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism: clinical trials* (2021) 123: 154867.
- [33] Shen J. Plasticity in the central nervous system involving peripheral nerve transfers. *Neuroplasticity* (2022) 2022: 5345269.
- [34] Feldman EL, Naff KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* (2017) 93(6): 1296-313.
- [35] DiAntonio A. Axonal degeneration: mechanistic insights provide therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy. *International Association for the Study of Pain* (2019) 160 (Suppl 1): s17-s22.
- [36] Modrak M, Talukder MAH, Gurgenshavi K, Noble M, Elfar JC. Peripheral nerve injury and myelin formation: potential therapeutic strategies. *Journal of Neuroscience Research* (2020) 98(5): 780-95.
- [37] Azuma K, Kawamori R, Toyofuku Y, et al. Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2006, 26(10): 2275-2280.
- [38] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, 杜冠华. 2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016,(05): 598-602.
- [39] Kiernan M C. Emergence of a predictive clinical biomarker for dia-betic neuropathy [J]. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1346-7.
- [40] Miranda-Massari J R, Gonzalez M J, Jimenez F J, et al. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(4): 260-73.
- [41] 王明慧, 马飞, 田崇妮, 等. 当归四逆汤化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(3): 991-1001.
- [42] Agrawal R, Reno CM, Sharma S, Christensen C, Huang Y, Fisher SJ. Insulin action in the brain regulates central and peripheral function. *American Journal of Physiology Endocrine Metabolites* (2021) 321(1): e156-e63.
- [43] Grote CW, Wright DE. the role of insulin in diabetic neuropathy. *Front Neuroscience* (2016) 10: 581.
- [44] Shetter AR, Murtaghi G, Sagar CB. expression and localization of insulin receptor in dissociated primary cultures of rat chervon cells. *Cell Biology International* (2011) 35(3): 299-304.
- [45] Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* (2001) 44(11): 1973-88.,
- [46] Tuck RR, Schmelzer JD, Low PA. intraneural blood flow and oxygen tension in the sciatic nerve of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain* (1984) 107(part 3): 935-50.
- [47] Østergaard L, Finnerup NB, Terkelsen AJ, Olesen RA, Drasbek KR, Knudsen L, et al. Effect of capillary dysfunction on oxygen and glucose extraction in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. (2015) 58(4): 666-77.
- [48] Takeshita Y, Sato R, Kanda T. Diabetic peripheral neuropathy and blood-nerve barrier (BNB) pathology in an in vitro human BNB model. *International Journal of Molecular Sciences* (2020) 22(1): 62.
- [49] Giannini C, Dyck PJ. Basement membrane duplication and pericyte degeneration precede the onset of diabetic polyneuropathy and correlate with its severity. *Ann Neurology* (1995) 37(4): 498-504.
- [50] Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, Østergaard L, Calcutt NA, Jensen TS. Interaction of chervon cells with axons and microvasculature in diabetic neuropathy. *National Review: neurology* (2017) 13(3): 135-47.
- [51] Jende JME, Mooshage C, Kender Z, Schimpfle L, Juerchott A, Heiland S, et al. Reduced sciatic nerve microvascular permeability in neuropathic patients with type 2 diabetes. *Ann Clin Trans Neurol* (2022) 9(6): 830-40.
- [52] Zochodne DW. The challenge of diabetic polyneuropathy: a brief update. *Curr Opin Neurology* (2019) 32(5): 666-75.
- [53] Stirban A. Microvascular dysfunction in the context of diabetic neuropathy. *Current Diabetes Rep*. (2014) 14(11): 541.

- [54] Reynès C, Beaume JB, Latil-Plat F, Ennaifer H, Rocher L, Antoine-Jonville S, et al. Concomitant peripheral neuropathy and type 2 diabetes impair skin perfusion and flow after exercise. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2021) 106(10): e3979-e89.
- [55] Takeshita, Y.; Sato, R.; Kanda, T. Blood Nerve Barrier (BNB) Pathology of Diabetic Peripheral Neuropathy and In Vitro Human BNB Model. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 22, 62.
- [56] Kanda, T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune-mediated neuropathies. *Journal of Neurosurgery. Psychiatry*. 2013, 84, 208-212.
- [57] Ubogu, E. E. Molecular and biophysical characterization of the human blood nerve barrier: current concepts. *J. Vasc. Res.* 2013, 50, 289-303.
- [58] Reichthand, E.; Smith, Q. R.; Ratke, CH; Rapoport, SI Altered permeability of the blood-nerve barrier to small molecules in experimental diabetes mellitus. *J. Neuropathology Exp. Neurol.* 1987, 46, 302-314.
- [59] Poduslow, JF; Curran, GL; Dyck, PJ Increased albumin, IgG, and IgM blood-nerve barrier indices in human diabetic neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1988, 85, 4879-4883.
- [60] Lin, TK; Shi X. Q.; Johnson, JM; Ron, MB; Antle, JP; David, S.; Zhang, J. Peripheral nerve injury induces persistent vascular dysfunction and nerve endothelial hypoxia leading to neuropathic pain. *Journal of Neuroscience.* 2015, 35, 3346-3359.
- [61] Xiong M.; Elson, G.; Legarda, D.; Leibovich, S. J. Production of vascular endothelial growth factor by mouse macrophages: regulation by hypoxia, lactate, and inducible nitric oxide synthase pathways. *American J. Pathol.* 1998, 153, 587-598.
- [62] Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Journal of Investing in Diabetes* (2021) 12(4): 464-75.
- [63] 程金莲, 肖爽, 宣雅波, 等. “贺氏三通法”治疗 2 型糖尿病周围神经病变的随机对照研究 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2018, 37(6): 46-49.
- [64] Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Green DA. Practical two-step quantitative clinical and electrophysiologic assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* (1994) 17(11): 1281-9.
- [65] Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. a multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in a British hospital clinic population. *Diabetologia* (1993) 36(2): 150-4.
- [66] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia* (1995) 38(12): 1425-33.
- [67] Wang D, Wang C, Duan X, Yang Z, Bai Z, Hu H, et al. MR T2 values of the tibial nerve as a potential noninvasive quantitative biomarker for diagnosing diabetic peripheral neuropathy. *European Radiology* (2018) 28(3): 1234-41.
- [68] Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations for diagnosis, evaluation, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 629-38.
- [69] Timar B, Popescu S, Timar R et al. Usefulness of quantifying intraepidermal nerve fiber density in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study. *Diabetic Metabolic Syndrome* 2016; 8: 31.
- [70] Turkelson, AJ; Carlson, P.; Lauria, G.; Freeman, R.; Finnerup, NB; Jensen, T. S. Diagnostic challenges in small-fiber neuropathies: clinical presentation, assessment, and causes. *The Lancet Neuro.* 2017, 16, 934-944, 2017, 16, 954.
- [71] Park JH, Won JC. patterns of nerve conduction abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus based on clinical phenotypes determined by current perceptual thresholds. *Journal of Diabetes Metabolism* 2018; 42: 519-28.
- [72] Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an update. *American Family Physician* 2016; 94: 227-34.
- [73] Tesfaye, S.; Bolton, AJ; Decker, PJ; Freeman, R.; Horowitz, M.; Kempler, P.; Lauria, G.; Malik, RA; Spallone, V.; Vinick, A.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Panel. Diabetic neuropathy: an update on definitions, diagnostic criteria, severity estimates, and treatment. *Diabetes Care* 2010, 33, 2285-2293, *Diabetes Care Errata* 2010, 33, 2725.
- [74] 1Kazamel M, Stino AM, Smith AG. metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* (2021) 63(3): 285-93.
- [75] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Correlation of blood glucose with macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 35): a prospective observational study. *br Med J* (2000) 321(7258): 405-12.
- [76] Hanewinkel R, Drenthen J, Ligthart S, Dehghan A, Franco OH, Hofman A, et al. Metabolic syndrome is associated with polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a population-based prospective cohort study. *Journal of neurology: neurosurgical psychiatry* (2016) 87(12): 1336-42.

- [77] Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF, et al. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in obese populations. *JAMA Neurology* (2016) 73(12): 1468-76.
- [78] Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care* (2016) 39(5): 801-7.
- [79] Mahmoudi-Nezhad M, Vajdi M, Farhangi MA. An updated systematic evaluation and dose-response meta-analysis on the effects of alpha-lipoic acid supplementation on glycemic markers in adults. *Nutrition* (2021) 82: 111041.
- [80] Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, Phumart P. Efficacy and safety of methylcobalamin in peripheral neuropathy: a systematic evaluation and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Altern Complementary Medicine* (2020) 26(12): 1117-29.
- [81] Xu Q, Pan J, Yu J, Liu X, Liu L, Zuo X, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Research Clinical Practice* (2013) 101(2): 99-105.