

· 综述 ·

糖尿病痛性神经病变的治疗新进展

刘新明, 李全民*

(中国人民解放军火箭军总医院 内分泌科, 北京 100088)

【摘要】目的:糖尿病痛性神经病变引起的神经痛让患者备受煎熬,有效缓解患者神经痛、改善患者生活质量,越来越受到医学界关注。如何选择多种治疗神经痛药物,成为临床医生面临的问题。**方法:**本文概括了糖尿病痛性神经病变的可能发生机制及治疗药物,结合2017年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病医学诊疗标准与糖尿病神经病变立场声明,归纳了糖尿病痛性神经病变的治疗进展。**结果:**纳入了糖尿病痛性神经病变的多种药物治疗相关研究结果。**结论:**随着越来越多关于糖尿病痛性神经病变药物的临床研究开展及指南的不断更新,人们对糖尿病痛性神经病变治疗的认识越来越多。

【关键词】糖尿病痛性神经病变;普瑞巴林;度洛西汀;加巴喷丁;曲马多

【中图分类号】 R587.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.001

Advances in the treatment of painful diabetic neuropathy

LIU Xin-ming, LI Quan-min*

(Department of Endocrinology, PLA Rocket Force General Hospital, Beijing 100088, China)

【Abstract】 Objective: Patients are suffering from the pain of diabetic neuropathy. How to alleviate patient's neuralgia effectively and improve their quality of life is a problem for clinicians. **Methods:** This article summarized the possible mechanisms and drug treatment of painful diabetic neuropathy (PDN), combined with the standards of medical care in diabetes and diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association (ADA) in 2017, and summarized the progress in treatment of PDN. **Results:** The results of research of various drug treatments for PDN were included. **Conclusion:** With studies of drugs for PDN being carried out and updated, the awareness of treatment of PDN is growing.

【Key words】 painful diabetic neuropathy; pregabalin; duloxetine; gabapentin; tramadol

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,基于不同的糖尿病周围神经病变的诊断标准、研究设计、抽样人群的特征,不同研究所获得的糖尿病周围神经病变的患病率存在巨大差异。全球数据显示^[1-2],糖尿病周围神经病变的患病率为2.4%~78.8%,中位患病率为59%。其中75%糖尿病周围神经病变为远端对称性神经病变(distal symmetric polyneuropathy, DSPN)^[3],约25%的DSPN患者存在糖尿病痛性神经病变(painful

diabetic neuropathy, PDN)^[4]。

典型的糖尿病痛性神经病变患者以自发痛、痛觉过敏和异常性疼痛为特征,可表现为烧灼样疼痛、针刺痛、电击样疼痛等,夜间疼痛明显,严重影响日常生活质量、限制日常活动,并且可能导致患者情绪抑郁、影响社交。然而引起糖尿病痛性神经病变的确切机制不明,有效治疗方法亦未明确。本文结合2017年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病医学诊疗标准与糖尿病神经病变立场声明,总结目前关于糖尿病痛性神经病变可能发病机制及治疗最有效

[收稿日期] 2017-09-26

[作者简介] 刘新明,女,住院医师;研究方向:糖尿病及并发症;Tel: 13240339120; E-mail: xinming2211@126.com

[通讯作者] *李全民,男,主任医师;研究方向:糖尿病及并发症;Tel: 18910883326; E-mail: liqm0806@163.com

的药物证据,包括目前治疗已应用的药物,以及基于作用机制和临床研究证据的其他药物,以期为临床医生在制定临床决策时提供参考。

1 糖尿病痛性神经病变的发病机制

1.1 损伤神经异位放电

正常情况下,神经纤维不产生自发性活动,而受损的轴突和胞体自发性放电,使脊髓受到长期刺激,引起脊髓背角次级伤害感受神经元敏化和兴奋,对非伤害性刺激开始反应,从而引起疼痛感觉。

1.2 离子通道活性改变

外周神经损伤使脊髓背根神经节和轴突细胞膜电压门控 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 等通道引起自发的异位放电和痛性神经病变。高血糖激活细胞多元醇代谢途径和损伤 Na^+ - K^+ 泵而影响 Na^+ 离子电流。

1.3 中枢敏化

伤害感受的过度刺激可引起脊髓背角神经元兴奋性持续升高,这一现象称为中枢敏化。这使非疼痛刺激激活 C 纤维和脊髓背角神经元,大量伤害感受信息传入,使神经元兴奋性进行性增强,不断引发疼痛感觉。

1.4 皮质抑制功能丧失

A β 纤维选择性受损引起阶段性的抑制中间神经元(如 γ -氨基丁酸、甘氨酸和内源性阿片样物质介导的)和/或下行性抑制通路(如 5-羟色胺和去甲肾上腺素神经递质介导的)功能受损,就会增加背角神经元自发放电或有利于初级传入冲动的传递。

此外,还有研究显示,PDN 可能与神经生长因子表达水平下调相关,但仍存在争议。

2 糖尿病痛性神经病变治疗

良好的血糖控制和生活方式干预可以预防糖尿病周围神经病变发生、发展。然而在 2 型糖尿病以及糖尿病前期,却无可靠证据^[5],认为单纯通过严格控制血糖、调整生活能够治疗糖尿病痛性神经病变,因此需要通过药物干预才能使神经痛得到有效治疗。PDN 的药物治分为:针对神经病变发病机制的药物治和针对疼痛症状的药物治。

2.1 针对发病机制的药物治

2.1.1 抗氧化应激药物 氧化应激主要由自由基介导,损伤神经微血管,引起神经内膜缺血、神经功

能受损,是导致糖尿病慢性并发症的共同机制。代表药物为 α -硫辛酸,是一种强有力的抗氧化剂,能清除自由基,螯合金属离子,通过抑制神经内氧化应激,增加神经血液供应,改善神经传导速度、增加神经 Na^+ - K^+ -ATP 酶活性等机制缓解 PDN 症状,是国内外研究最多的治疗药物。多项临床试验证实, α -硫辛酸对 PDN 的治疗安全、有效,尤其 $>600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 α -硫辛酸静脉应用 3~5 周能有效缓解疼痛^[6]。然而,目前研究主要是单中心、小样本的研究证实 α -硫辛酸对 PDN 治疗有效,尚缺乏多中心、大样本随机对照研究证实其在 PDN 治疗有效性。因此,2017 版美国糖尿病学会糖尿病神经病变立场声明中并未推荐 α -硫辛酸作为糖尿病神经病变的病因治疗药物。

2.1.2 醛糖还原酶抑制剂 高糖状态下多元醇旁路激活是糖尿病周围神经病变发病机制之一,醛糖还原酶抑制剂阻断异常活跃的多元醇旁路,促进细胞外肌醇进入细胞内,使 NAKATP 酶恢复活性,阻止并减缓糖尿病性神经功能和形态结构的异常。代表药物依帕司他是一种可逆性的醛糖还原酶非竞争性抑制剂,通过抑制患者红细胞内的山梨醇积累,改善神经功能、缓解症状。

2.1.3 营养神经药物 包括神经营养因子、神经节苷酯 C 肽、肌醇和亚麻酸等。其中,甲钴胺为一种活性维生素 B 制剂,通过促进髓鞘修复,刺激轴突再生,缓解疼痛症状。

2.1.4 改善微循环药物 通过提高神经细胞血液供应、提高氧供,改善神经功能。前列腺素 E_1 及其类似物能增加神经内膜血流,西洛他唑、阿司匹林通过抑制血小板凝集,改善神经组织的血流从而有利于缓解临床症状。胰激肽原酶是一种蛋白水解酶,能扩张血管,改善微循环。葛根素、川芎嗪、复方丹参、黄芪、冠心宁等活血化瘀类中药,可抑制醛糖还原酶活性,抑制蛋白非酶糖基化,从而促进损伤神经的修复和再生。

2.2 针对疼痛症状的药物治

2.2.1 三环类抗抑郁药 该药的作用机制不十分明确,可能通过作用于钠离子通道和 N-甲基-D-天门冬氨酸受体而抑制神经突触对去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取,提高疼痛阈值而缓解疼痛,此外,也能阻止受损神经发放神经冲动,止痛效果较强。代表药物:阿米替林、丙咪嗪、去甲阿米替林、地

昔帕明、氯米帕明,最主要副作用为嗜睡。去甲阿米替林和地昔帕明比阿米替林、丙咪嗪副作用更少,对于老年人和有副作用倾向的患者,选择这类药更好。很多研究指出,三环类药物增加心肌缺血和心律失常相关风险^[7]。由于潜在心肌毒性,三环类抗抑郁药应慎用有已知或可疑心脏疾病患者。阿米替林尽管没被FDA批准,仍是目前应用最广泛的三环类药物。基于一些随机双盲对照临床报道显著改善神经痛,之前的很多指南推荐该药作为一线治疗,但其作用不依赖于抗抑郁作用,目前仍没有明确证据表明阿米替林在DSPN疼痛方面有治疗作用。

2.2.2 抗惊厥药 苯妥因、卡马西平,通过阻断钠离子通道,稳定神经细胞膜,缓解疼痛,但疗效欠佳。加巴喷丁、普瑞巴林,通过与电压依赖性钙离子通道结合,阻断钙离子通道,减少神经递质释放。由于药代动力学作用,加巴喷丁需要逐渐调整剂量,一般需要1 800~3 600 mg才能起效^[8],老年患者不良反应较严重^[9]。普瑞巴林在PDN药物治疗中是目前研究最广的药物。大多数已报道的研究显示,普瑞巴林对至少30%~50%研究人群有很好的改善疼痛作用^[10]。然而,并非所有关于普瑞巴林的研究都有阳性结果,尤其对于难治性PDN。与加巴喷丁相比,普瑞巴林在治疗范围(每天150~600 mg),具有剂量吸收线性关系^[10]。普瑞巴林起效快,用量范围有限,需要小剂量调整,但对于老年人的不良反应可能更严重,可以通过减少起始量并逐渐增加剂量减弱其不良反应。

2.2.3 选择性肾上腺素和5-羟色胺再摄取抑制剂 度洛西汀、文拉法辛均选择性抑制去甲肾上腺素和-5羟色胺再摄取,并且没有出现三环类抗抑郁药常出现的毒蕈碱样、组胺样和肾上腺素样不良反应。多中心、随机试验显示,度洛西汀每天60、120 mg剂量可有效改善PDN疼痛。然而在长期随访研究中,与安慰剂组相比,接受度洛西汀治疗的糖尿病患者A1C轻度升高^[11]。度洛西汀对老年人的不良反应可能更严重,可通过减少起始剂、逐渐增加剂量减弱其不良反应。文拉法辛治疗糖尿病痛性神经病变有效,尽管其缓解疼痛效果不如普瑞巴林,但与卡马西平相比无显著差异^[12]。文拉法辛可能降低癫痫发作阈值,推荐逐渐减少剂量以避免停药副作用。与文拉法辛相比,度洛西汀证据

水平较高。

2.2.4 阿片类药物 曲马多是作用较强的阿片类药物,属于中枢作用镇痛药,通过激活弱 μ 阿片样受体激动剂、抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺再摄取,缓解疼痛。研究显示^[13],与安慰剂相比,曲马多治疗糖尿病痛性神经病变有效,并且能较长时间缓解疼痛。与其他阿片类药物相比,尽管曲马多存在滥用风险较低,但出于安全性考虑,不推荐曲马多作为一线或二线用药。他喷他多也是中枢作用的阿片类镇痛剂,通过激动 μ 阿片样受体和抑制去甲肾上腺素再摄取双重作用发挥镇痛作用。尽管阿片类药物在缓解神经痛方面的作用已经证实,但由于即使短期用药,也仍有很高的成瘾、滥用以及其他并发症和心理问题,因此在应用其他药物之前,不推荐应用阿片类药物治疗糖尿病痛性神经病变。

2.2.5 局部用药 0.025%辣椒素碱膏可减少受损害的C纤维P物质,局部外涂,起初可能有烧灼感和不适,大约4周后缓解,最长疗程6~8周。

3 糖尿病痛性神经病变药物治疗的地位

3.1 已被批准的药物

普瑞巴林和度洛西汀已经被美国FDA、加拿大卫生部以及欧洲药品管理局批准用于治疗糖尿病痛性神经病变。美国和加拿大批准阿片类药物他喷他多用于治疗PDN,但其证据不足,主要是基于两个多中心临床研究,在这两个研究中,先给予研究对象他喷他多最佳剂量,再随机分为继续应用该剂量他喷他多、安慰剂两组^[14]。这两个研究设计都纳入了对他喷他多有治疗反应的患者,因而不具有普遍性。出于成瘾风险和安全性考虑,他喷他多并不作为一线或二线治疗推荐。

3.2 2017年美国糖尿病协会(ADA)关于糖尿病痛性神经病变治疗推荐^[15]

推荐应用普瑞巴林或度洛西汀作为糖尿病痛性神经病变起始症状治疗(A)。综合评估患者社会地位、合并症以及潜在药物相互作用,加巴喷丁也可用于起始治疗(B)。尽管没有被美国FDA批准,三环类抗抑郁药对糖尿病痛性神经病变也有效,但由于严重不良反应风险,应谨慎使用(B)。由于成瘾风险和其他并发症风险,包括他喷他多、曲马多在内的阿片类药物不推荐作为治疗糖尿病痛性神经病变的一线或二线用药(E)。

三环类抗抑郁药、加巴喷丁、文拉法辛、卡马西平、曲马多和局部应用辣椒素, 尽管没有获得批准用于治疗糖尿病痛性神经病变, 仍有研究证实可能治疗糖尿病痛性神经病变患者的神经痛有效。目前对因治疗证据尚不充分, 为了更好地减轻患者痛苦、改善患者生活质量, 考虑到药物治疗部分有效, 国内外多项研究证实, 联合应用多种对因治疗药物对缓解 PDN 临床症状有效, 很多最新指南和系统回顾也指出, 大量循证医学证据支持应用不同级别药物治疗糖尿病痛性神经病变, 需密切关注患者症状改善情况、合并症、用药依从性以及药物不良反应, 及时调整用药方案。

【参考文献】

- [1] Callaghan B C, Cheng H T, Stables C L, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments.[J].The Lancet Neurology, 2012, 11(6): 521-34.
- [2] Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(Suppl.): S8-S14.
- [3] Albers J W, Popbusui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes[J].Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14(18):473.
- [4] Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the monica/kora augsburg surveys S2 and S3.[J].Pain Medicine, 2009, 10(2): 393-400.
- [5] Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials.[J].BMJ, 2011, 343(7817): 4169.
- [6] Mijnhout G S, Alkhala F A, Kleestra N, et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes?[J]. Neth J Med, 2010, 68(4): 158-62.
- [7] Leonard C E, Bilker W B, Newcomb C, et al. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011, 20(9): 903-13.
- [8] Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain[J].BMC Neurol, 2009, 19(1):6.
- [9] Dworkin R H, Jensen M P, Gammitoni A R, et al. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain[J]. The Journal of Pain, 2006, 8(2): 118-26.
- [10] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses[J]. Diabetes Care, 2008, 31(7): 1448-1454.
- [11] Elkeles R S, Godslan I F, Feher M D, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the predict study[J]. Plos One, 2014, 10(5):eo126767.
- [12] Razazian N, Baziyar M, Moradlan N, et al. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind trial[J]. Neurosciences, 2014, 19(3): 192-198.
- [13] Freeman R, Raskin P, Hewitt D J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(1): 147-161.
- [14] Anand D V, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy[J]. Eur Heart J, 2006, 27(6): 713-721.
- [15] Pop-Busui R, Boulton A J, Feldman E L, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1):136.