



南京鼓楼医院

南京大学医学院附属鼓楼医院

鼓楼医院

# 糖尿病神经病变临床进展

王维敏

南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科

定义、流行病学与分型

病因、发病机制及病理学

筛查和诊断

治疗

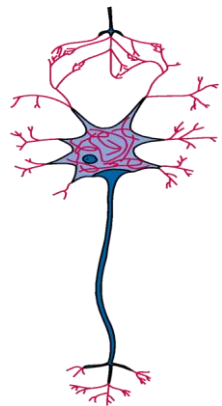
# 什么是糖尿病神经病变？

## 糖尿病中枢神经病变:

指大脑、小脑、脑干、脊髓1级运动神经元及其神经纤维的损伤，另外还包括在脊髓内上行的感觉神经纤维的损伤

## 糖尿病周围神经病变（ Diabetic peripheral neuropathy , DPN ）：

指周围神经功能障碍，包含脊神经、颅神经及植物神经病变，其中以远端对称性多发性神经病变（DSPN）最具代表性



# 糖尿病周围神经病变的分型及临床表现

## ➤远端对称性多发性神经病变（DSPN）

是DPN最常见类型, 双侧肢体疼痛、麻木、感觉异常等

## ➤近端运动神经病变

一侧下肢近端严重疼痛为多见

可与双侧远端运动神经同时受累，伴迅速进展的肌无力和肌萎缩

## ➤局灶性单神经病变

或称为单神经病变，可累及单颅神经和脊神经

## ➤非对称性的多发局灶性神经病变

同时累及多个单神经的神经病变,可出现麻木或疼痛

# 糖尿病周围神经病变的分型及临床表现

## ➤ 多发神经根病变

最常见为腰段多发神经根病变

主要为L2、L3和L4等高腰段的神经根病变引起的一系列单侧下肢近端麻木、疼痛等症状

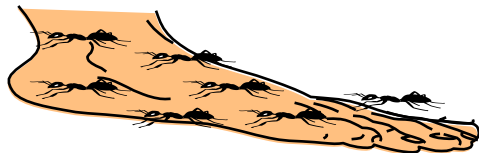
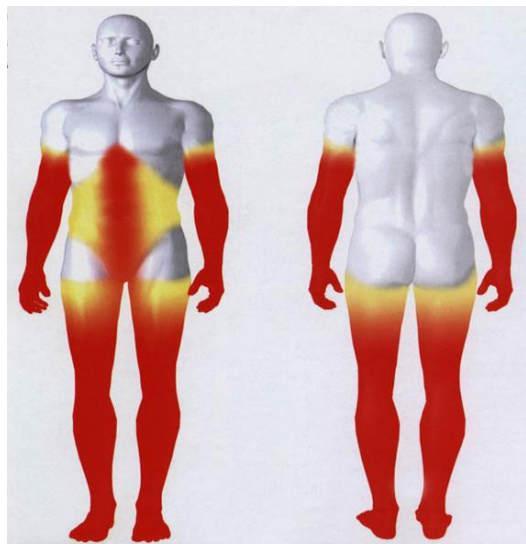
## ➤ 自主神经病变

可累及心血管、消化、呼吸、泌尿生殖等系统

还可出现体温调节、泌汗异常及神经内分泌障碍

# 远端对称性多发性神经病变 (DSPN)

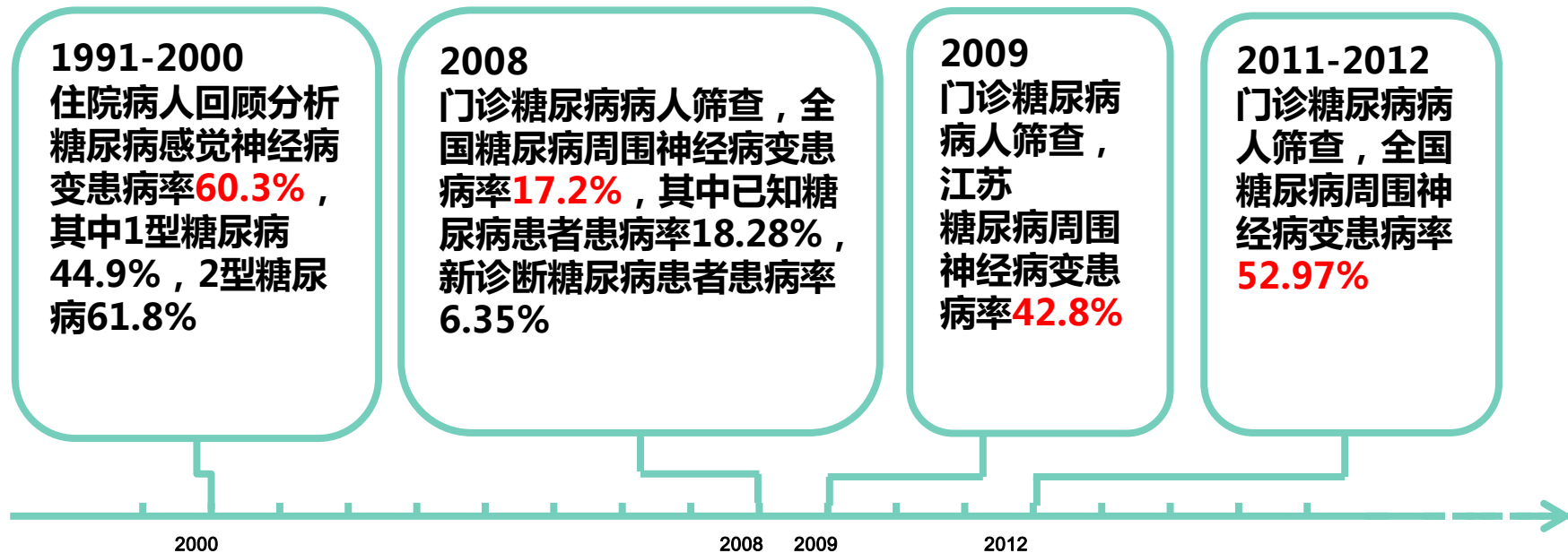
- 最为常见，是足部溃疡和下肢截肢最强的危险因素
- 多对称发生，表现为四肢远端的感觉异常、麻木、刺痛、触觉减退等，呈手套或袜套样分布，多从下肢开始，夜间加剧



# DSPN流行病学

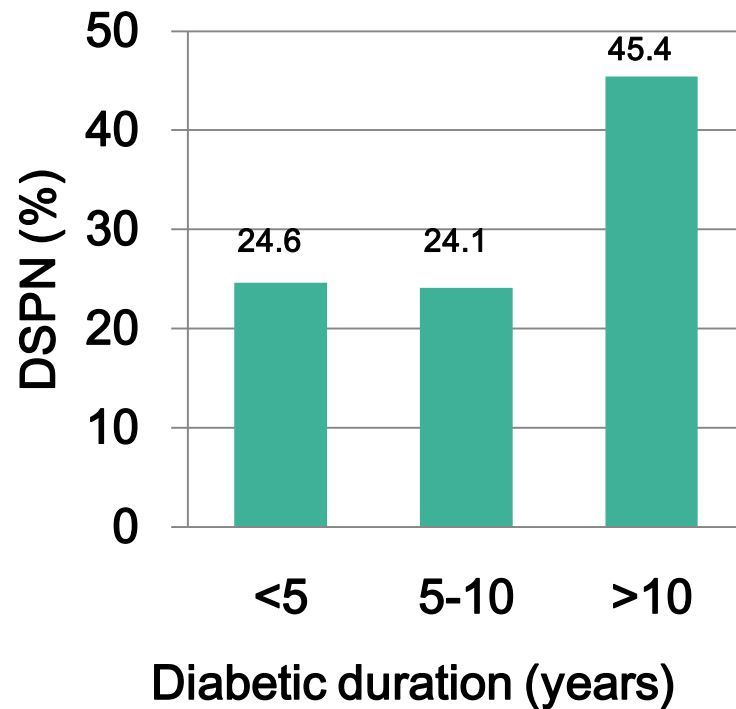
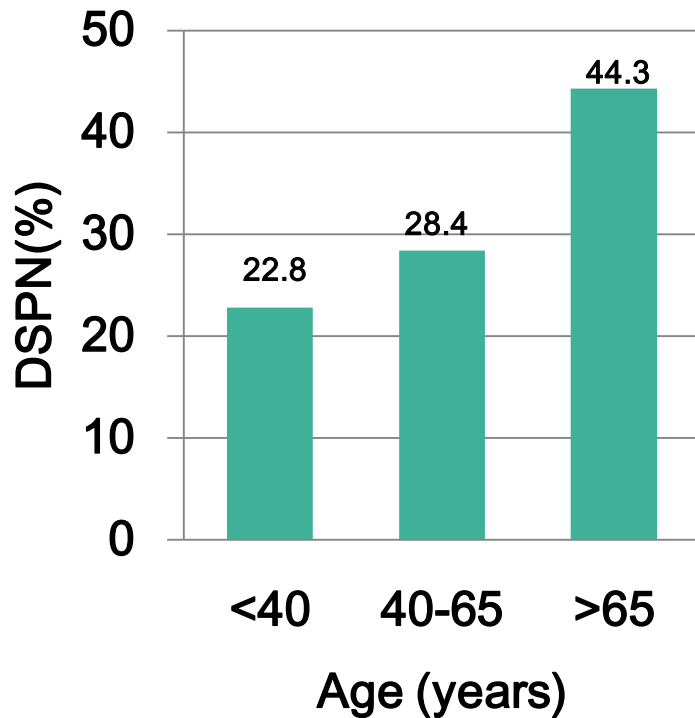
- 病程20年以上的1型糖尿病患者DSPN发病率约20%
- 新确诊的2型糖尿病患者DSPN发病率约10%~15%
- 10年以上病程2型糖尿病患者DSPN发病率可达到50%

# DSPN中国流行病学数据





# 我院DSPN患病率



# 自主神经病变

**糖尿病自主神经病变（DAN）**是糖尿病或糖尿病前期代谢紊乱，排除其他原因后的一种自主神经疾病，属于**全身对称性多发性神经病变**



# DAN临床表现

- 体位性低血压
- 晕厥、心脏骤停或猝死
- 冠状动脉舒缩功能异常
- 无痛性心肌梗死等

## CAN

- 吞咽困难、呃逆、上腹饱胀
- 胃部不适、胃轻瘫、食管运动障碍
- 便秘、腹泻、排便障碍等

## 胃肠道自主神经病变

- 排尿障碍、尿滞留、尿失禁
- 性欲减退、勃起功能障碍、月经紊乱等

## 泌尿生殖系统自主神经病变

- 出汗减少或不出汗
- 手足干燥开裂，易继发感染

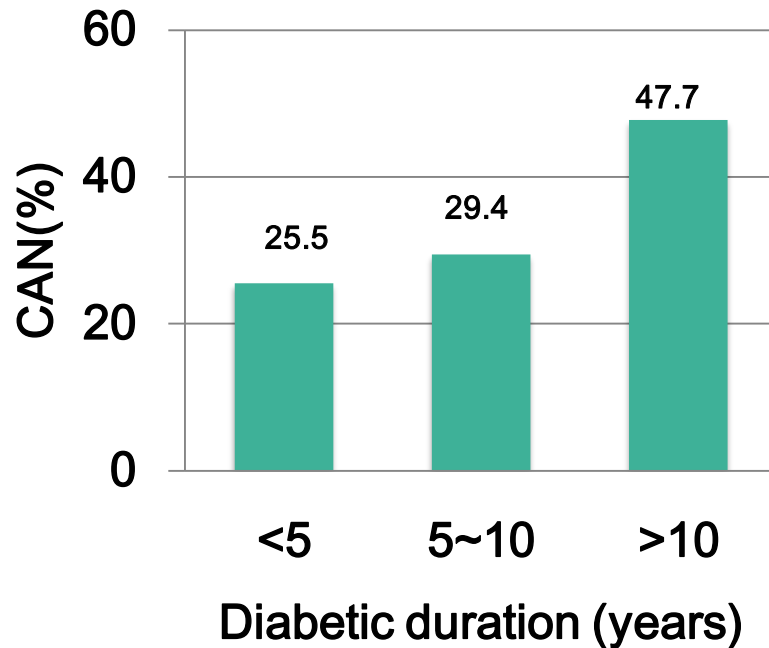
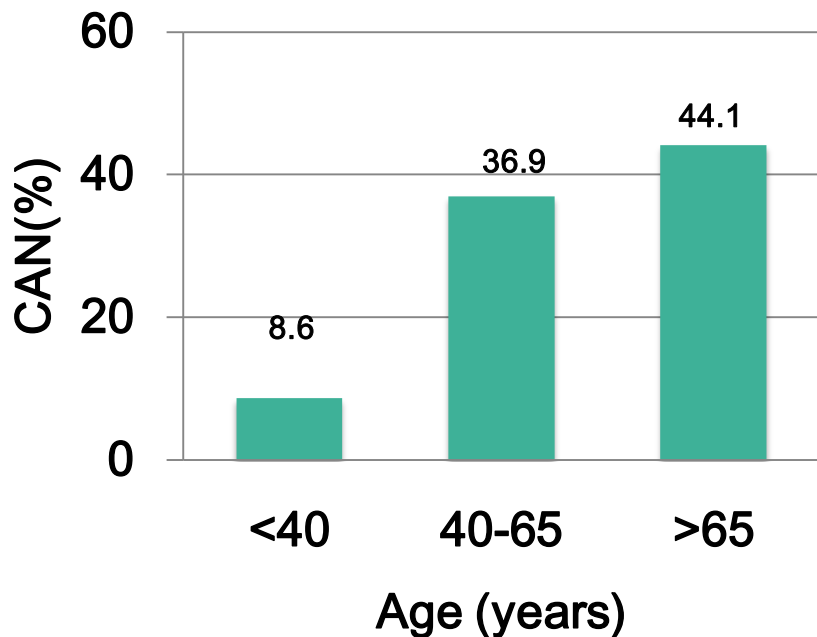
## 排汗功能障碍

## DAN临床表现

# CAN流行病学

- 确诊CAN患病率16.6%-20%，随年龄与病程增加可能增至65%
- 40-70岁1型糖尿病患病率增至38%，2型糖尿病增至44%
- 初诊糖尿病患者（1型及2型患者）CAN发病率在7%
- CAN年发病增长率：2型糖尿病6%，1型糖尿病2%
- 长病程糖尿病患者，1型糖尿病患病率增至35%，2型糖尿病增至65%

# 我院CAN患病率



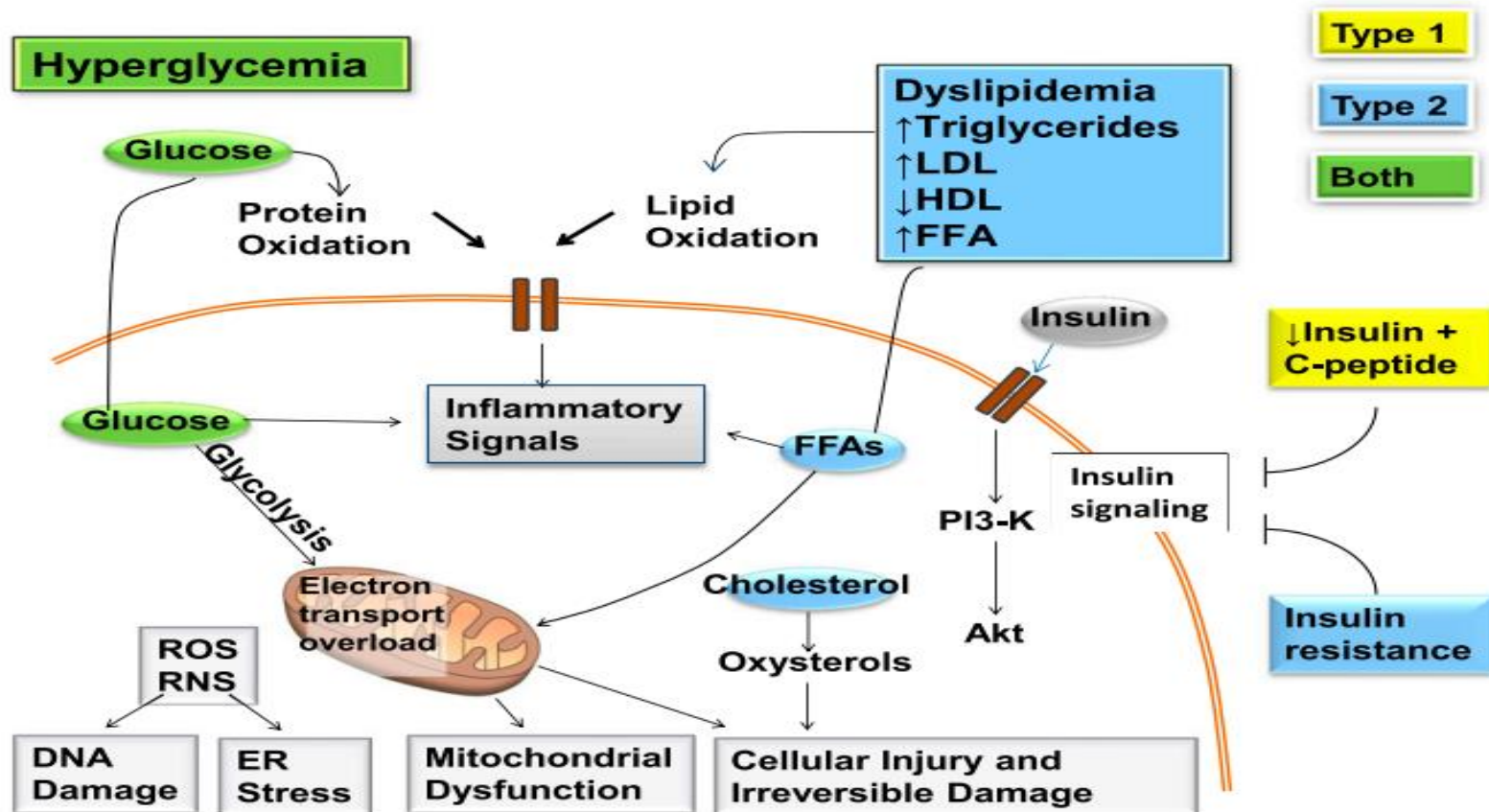
定义、流行病学与分型

病因、发病机制及病理学

筛查和诊断

治疗

# 病因和发病机制



糖尿病  
无DPN

毛细血管



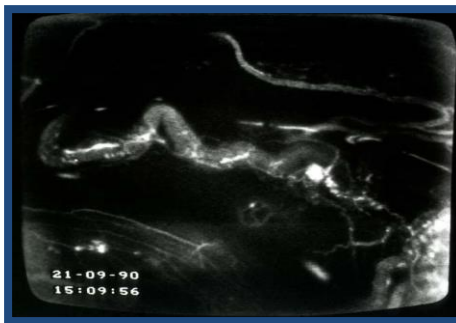
DPN



A-V Shunting



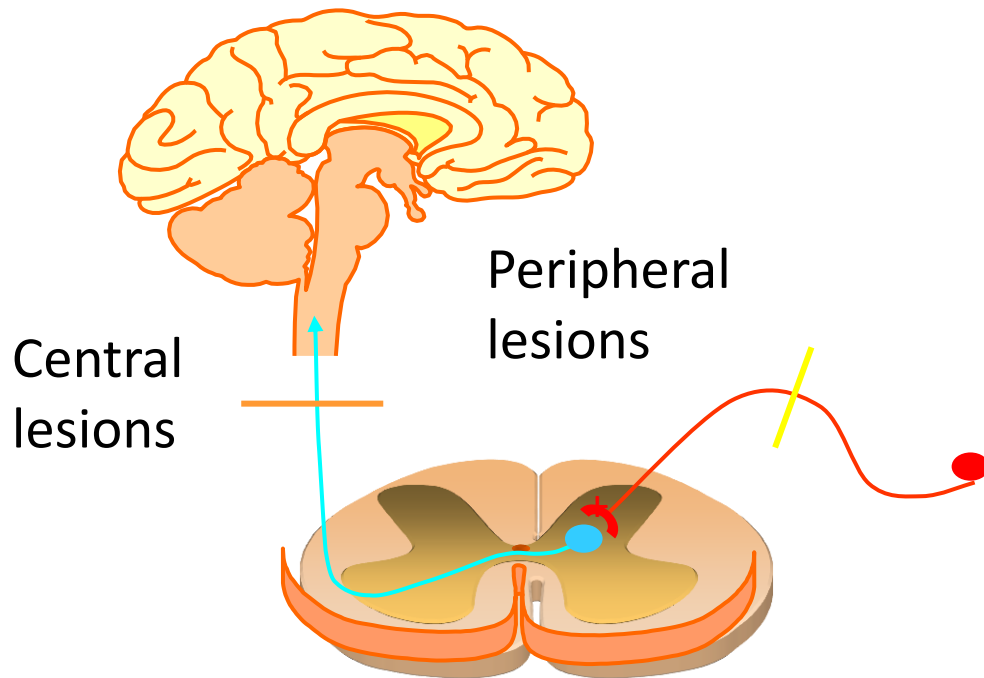
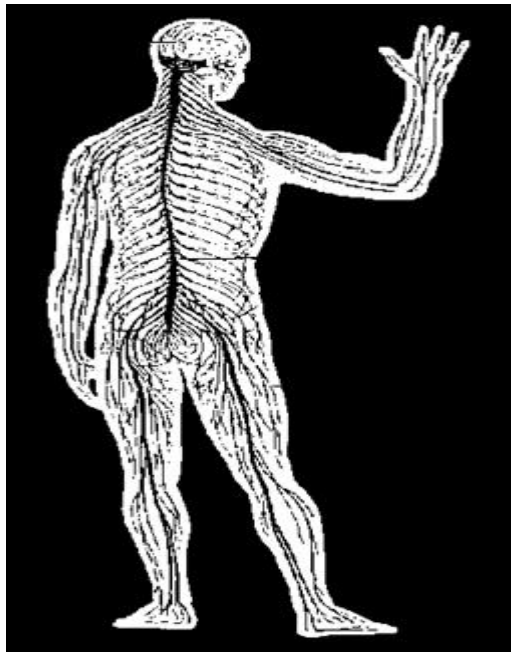
神经血流





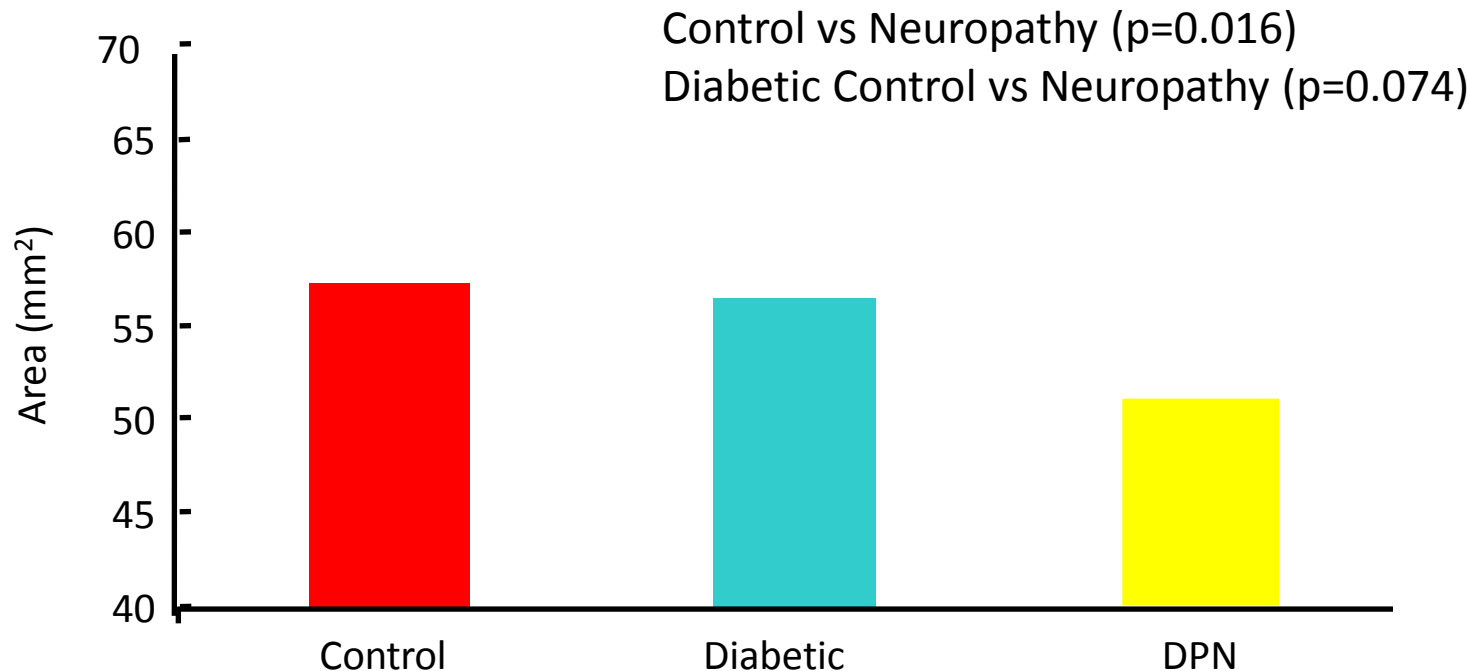
# 糖尿病神经病变-中枢系统表现

鼓楼醫院

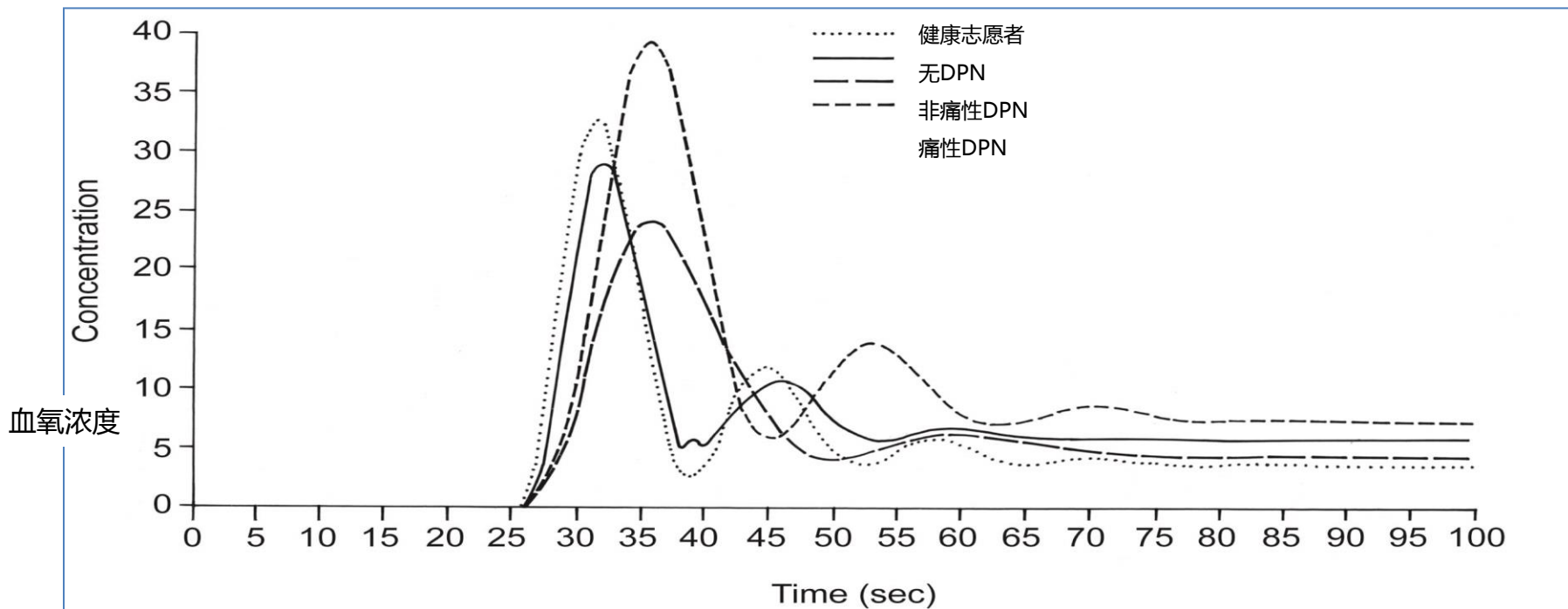


## Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy

Simon E M Eaton, Nigel D Harris, Satyan M Rajbhandari, Pam Greenwood, Iain D Wilkinson, John D Ward, Paul D Griffiths, Solomon Tesfaye



# 痛性和非痛性DPN的丘脑血流



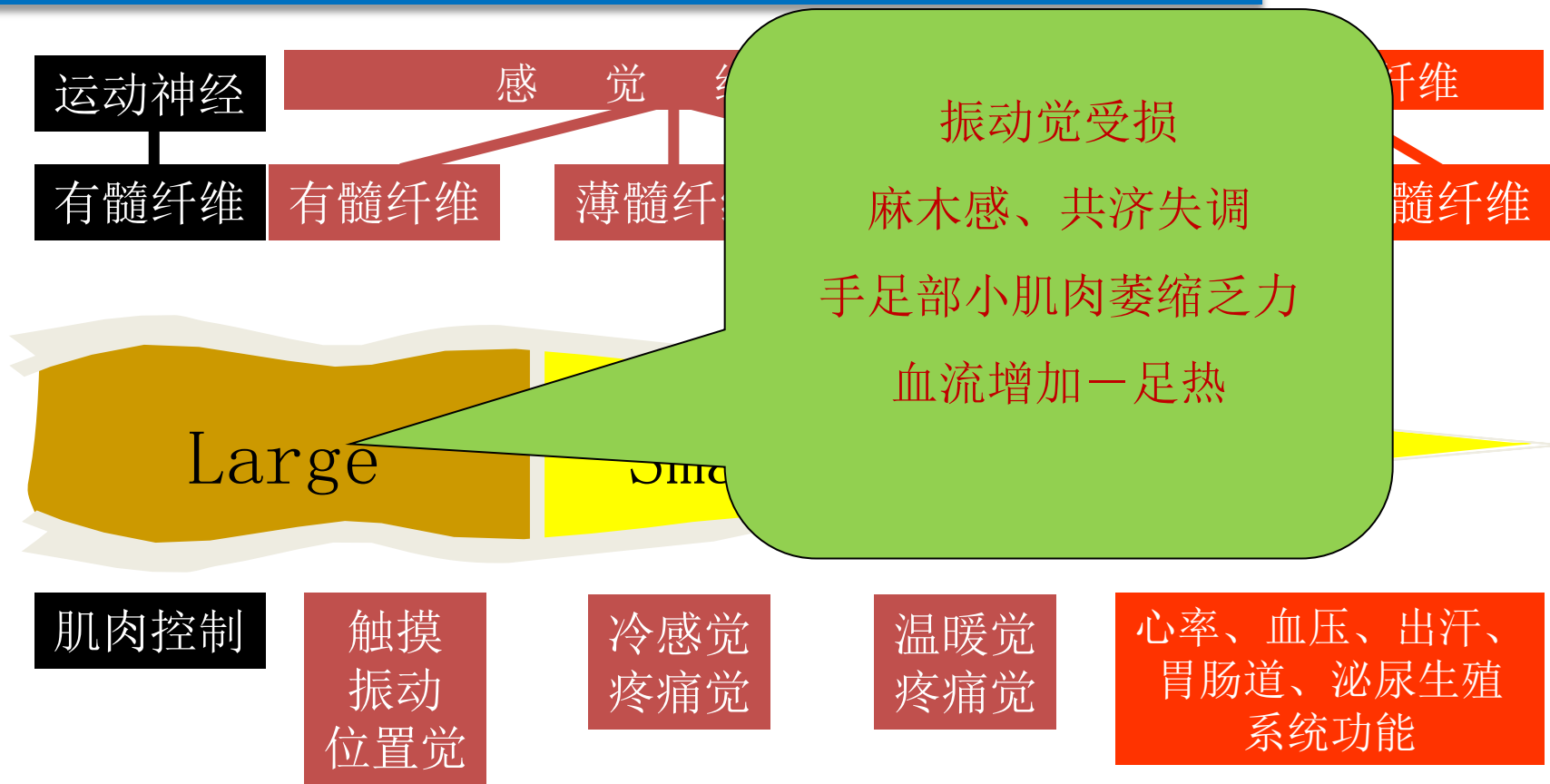
定义、流行病学与分型

病因、发病机制及病理学

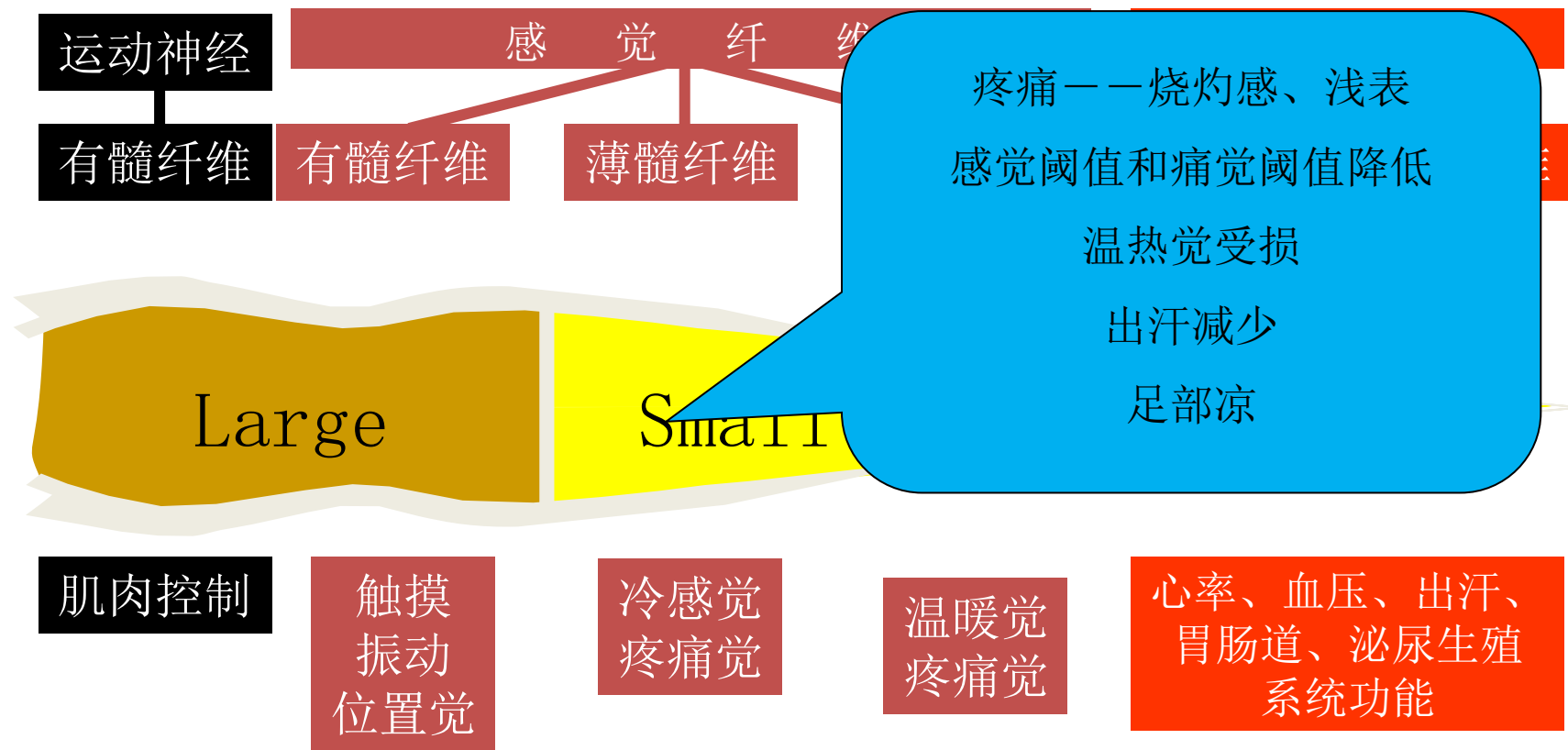
筛查和诊断

治疗

# 大神经纤维感觉神经病变的临床表现


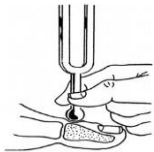
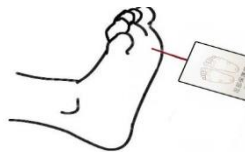




# 小神经纤维神经病变的临床表现



# 神经系统检查-筛查方法

鼓楼醫院

踝反射	振动觉	压力觉	针刺痛觉	温度觉
				

需要注意的共性问题：

1. **双侧都要检查**（除踝反射要双侧同时减弱或消失才可判断为阳性外，其余四项感觉只要单侧异常或缺失就可判断为阳性）；
2. 检查**环境**安静、舒适，温度适宜（25℃左右）；
3. 注意**避开**胫胝、溃疡、疤痕和坏死组织等部位；
4. **检查前先检查患者的正常感觉/反射部位作为参照**；
5. **不要让患者看到或听到筛查仪器，以免对患者判断造成主观干扰。**

## 2017年ADA指南仍建议：

所有2型糖尿病确诊时和1型糖尿病确诊5年后应进行DSPN的筛查，此后至少每年筛查一次。

评估DSPN应包括详细病史、温度觉、针刺觉、用128-Hz音叉评估振动觉  
所有糖尿病患者应进行10g尼龙丝试验以明确足溃疡和截肢的风险  
存在微血管和神经病变并发症的患者应该评估自主神经病变的症状和体征



# DSPN的诊断标准

- 明确的糖尿病病史
- 在诊断糖尿病时或之后出现的神经病变
- 临床症状和体征与DPN的表现相符
- **有临床症状**（疼痛、麻木、感觉异常等）者，5项检查（针刺痛觉、振动觉、压力觉、温度觉、踝反射）中任1项异常；
- 无临床症状者**，5项检查中任2项异常

# 需要排除的情况

- 需排除其他病因，如
  - ✓ 颈腰椎病变（神经根压迫,椎管狭窄,颈腰椎退行性变）
  - ✓ 脑梗死后遗病变
  - ✓ 格林-巴利综合征
  - ✓ 严重动静脉血管性病变（静脉栓塞、淋巴管炎）等
  - ✓ 药物尤其是化疗药物的神经毒性作用
  - ✓ 肾功能不全体内蓄积的代谢毒物对神经的损伤
- 如根据以上检查仍不能确诊，可做神经肌电图检查鉴别

# 诊断分层

- **确诊**：有DSPN的症状或体征，同时存在神经传导功能异常
- **临床诊断**：有DSPN的症状及1项体征为阳性，  
或无症状但有2项以上（含2项）体征为阳性
- **疑似**：有DSPN的症状但无体征；或无症状但仅一项体征阳性
- **亚临床**：无症状和体征，仅存在神经传导功能异常

# DSPN检查方法

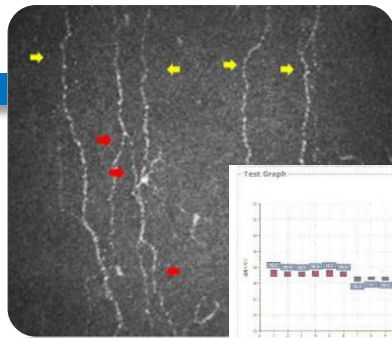
## 神经电生理检查

- 评估周围有髓鞘的**大纤维神经**传导电信号的能力
- 检测正中神经，尺神经，腓总神经，胫神经，腓肠神经等
- 为临床确诊DSPN的重要器械检查
- **无法检测小纤维神经功能**



# 小纤维神经病变的检查手段

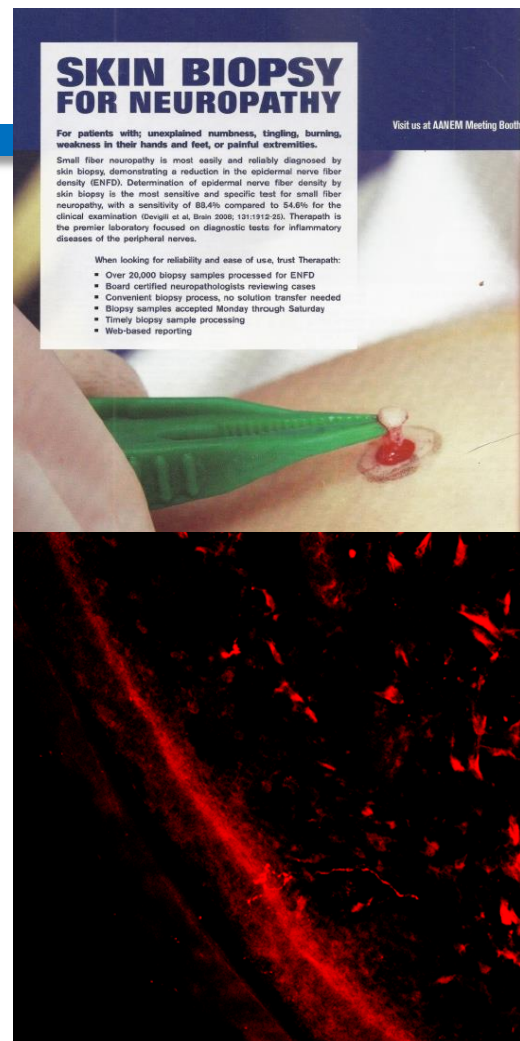
- 角膜共聚焦显微镜 ( CCM ) : 检测角膜小纤维神经改变 , 无创检查 , 可早期检测DPN
- 定量感觉测试 ( QST ) : 振动觉阈值、温度觉阈值 ( 包括冷感觉及温暖觉阈值 ) , 检查大、小纤维神经功能
- 电流感觉阈值 ( CPT ) : 采用三种神经选择性正弦波形频率(2000 Hz , 250 Hz 和 5 Hz) , 分别评估 A $\beta$  , A $\delta$  和 C 神经纤维
- 接触性热痛诱发电位 ( CHEPS )
- 激光多普勒测速技术 ( LDIFT )



# 皮肤环钻活检

## 小纤维神经病变诊断的金标准

- 方法：无菌操作，利多卡因局部麻醉，通过皮肤活检钳取直径3mm的皮肤，无需缝线；（微创检查）
- 取材：皮肤活检包括表皮、真皮和腺体；
- 部位：外踝上方10cm处是常用的活检部位；其他活检部位还包括大腿外上部髂前上棘下20cm处；
- 评估指标：外踝上方用以观察表皮内神经纤维密度及平均神经分支长度，主要评估小纤维神经病变，大腿外侧用以反应长度依赖性神经纤维缺失；



# 皮肤环钻活检

## 常用取材部位

- 外踝上方10cm
- 大腿外上部髂前上棘下20cm处



# 皮肤环钻活检

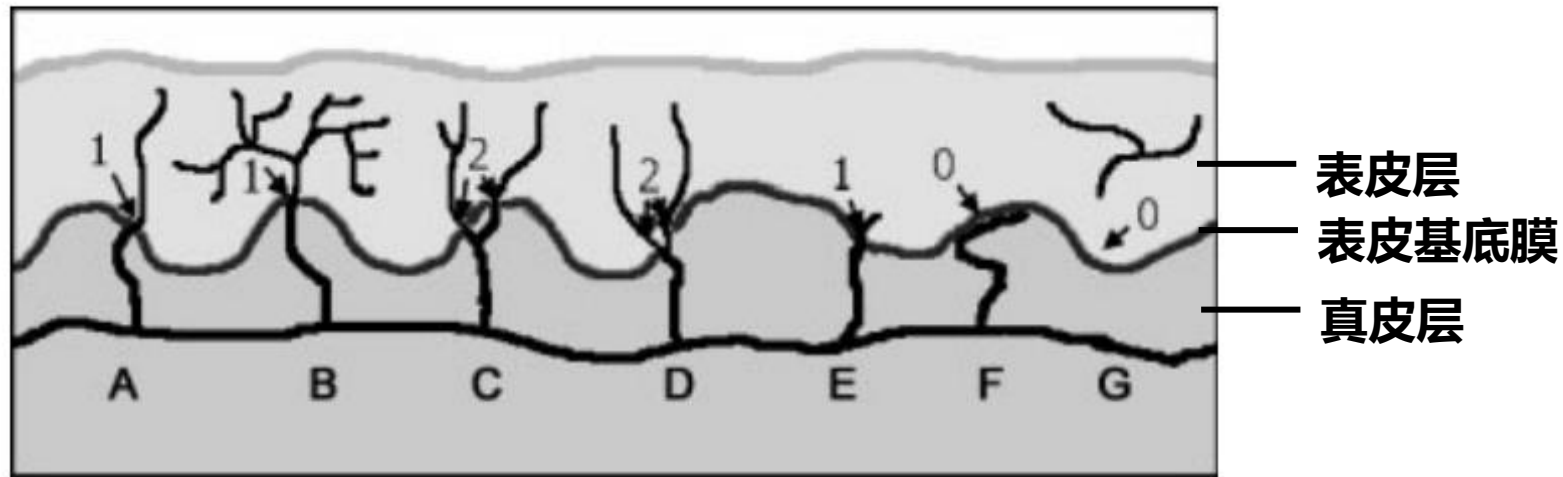
## 活检后注意事项：

- 嘱咐患者操作后2小时不下床活动，操作当天不做剧烈活动，操作当天不能洗澡
- 操作后8-9小时观察一下局部伤口情况，若敷料存在出血，给予碘伏消毒并更换纱布
- 操作后24小时给予碘伏消毒并更换纱布，后2天换一次药
- 伤口一般3天左右可以结痂





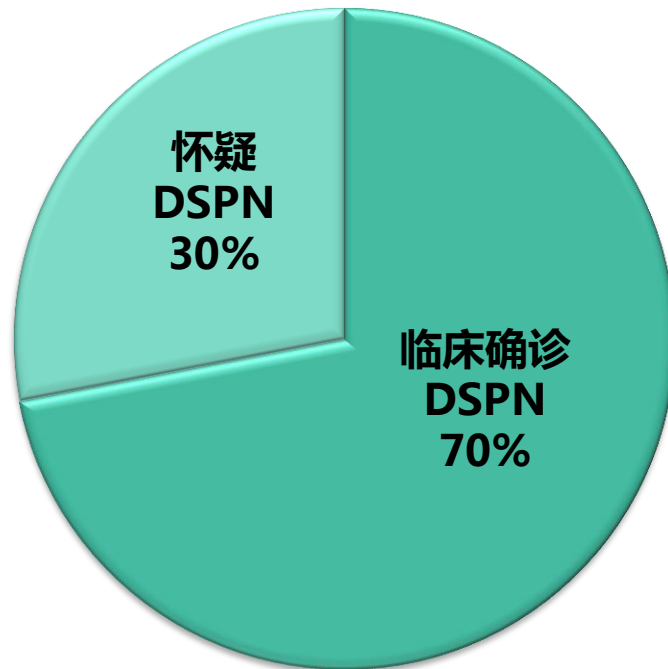
# 皮肤环钻活检



- 表皮内神经纤维计数方法
- 仅计数穿过表皮基底膜的神经纤维数目

# 皮肤环钻活检

- ◆ 目前已开展皮肤活检50例
- ◆ 其中正常对照13例
- ◆ 糖尿病患者37例



# 皮肤环钻活检

	正常对照	DSPN
年龄（岁）	56.5±12.7	54.1±10.6
性别（男，%）	77%	66%
空腹血糖（mmol/L）	4.8±0.8	8.3±3.2
病程（年）	-	11.2±9.0
糖化血红蛋白（%）	5.1±0.5	8.6±2.8
糖尿病视网膜病变（%）	-	65.7
糖尿病肾病（%）	-	45.7

## 正常对照 IENFD

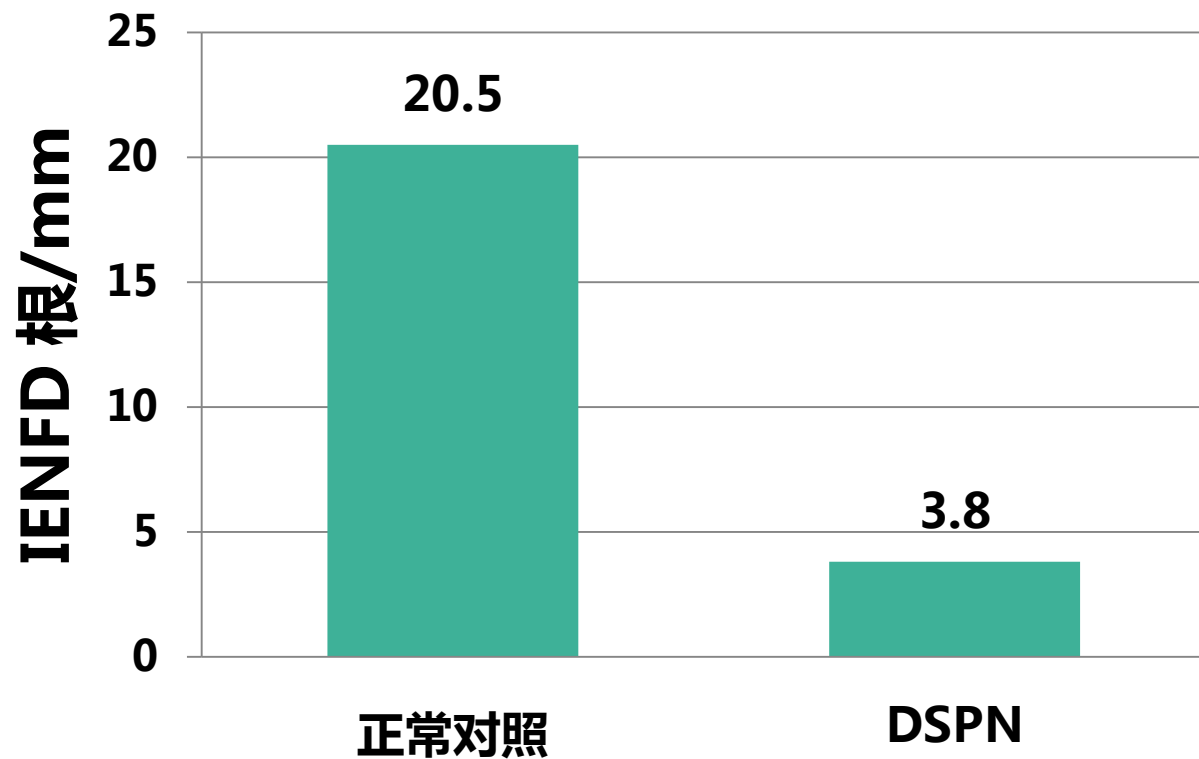
20.5 ± 6.1根/mm

5%分位数：11.4根/mm

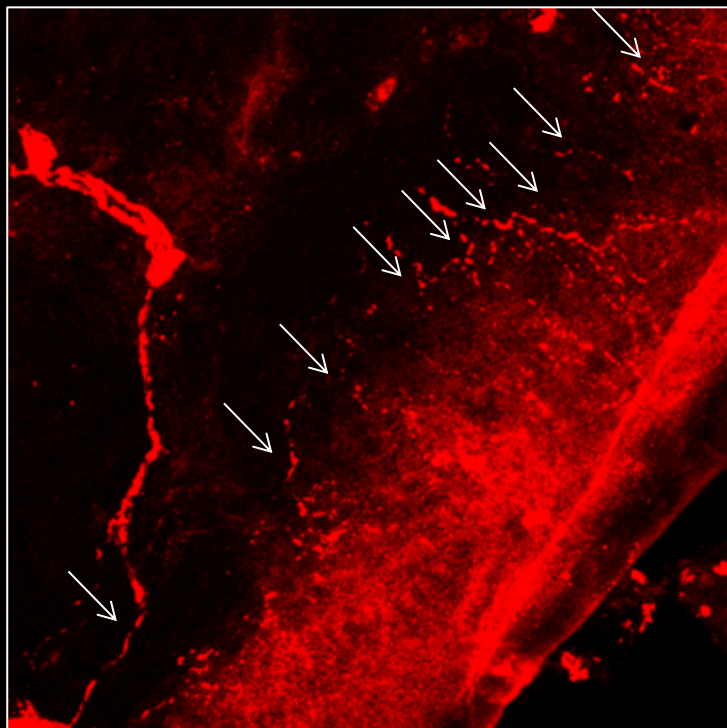
**Table 1** Intraepidermal nerve fibre (IENF) density at the ankle: normative values for clinical use (reproduced from Bakkers et al., Neurology, with permission)

Age (years)	Females (n = 97)		Males (n = 91)	
	0.05 Quantile values per age span	Median values per age span	0.05 Quantile values per age span	Median values per age span
20–29	6.7	11.2	5.4	9.0
30–39	6.1	10.7	4.7	8.4
40–49	5.2	9.9	4.0	7.8
50–59	4.1	8.7	3.2	7.1
60–69	3.3	7.9	2.4	6.3
≥70	2.7	7.2	2.0	5.9

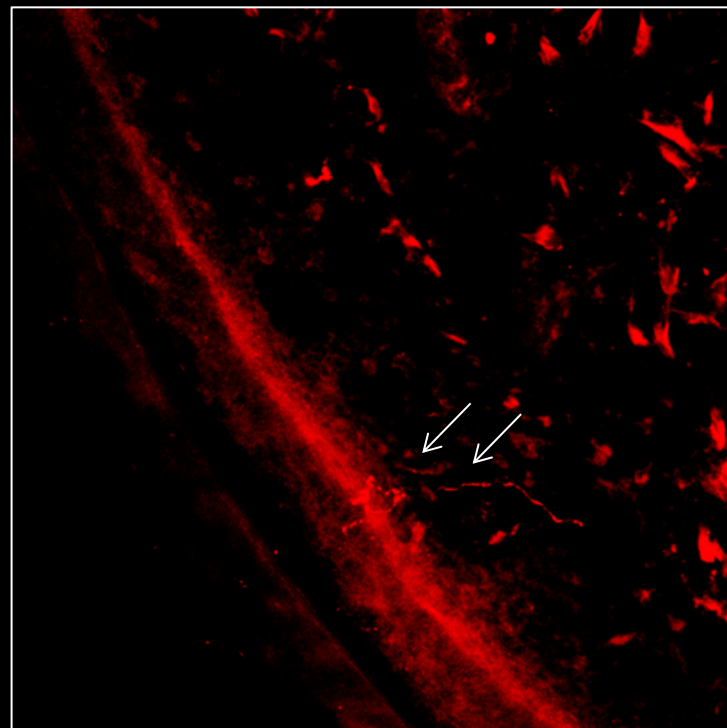
# 皮肤环钻活检



## 皮肤环钻活检

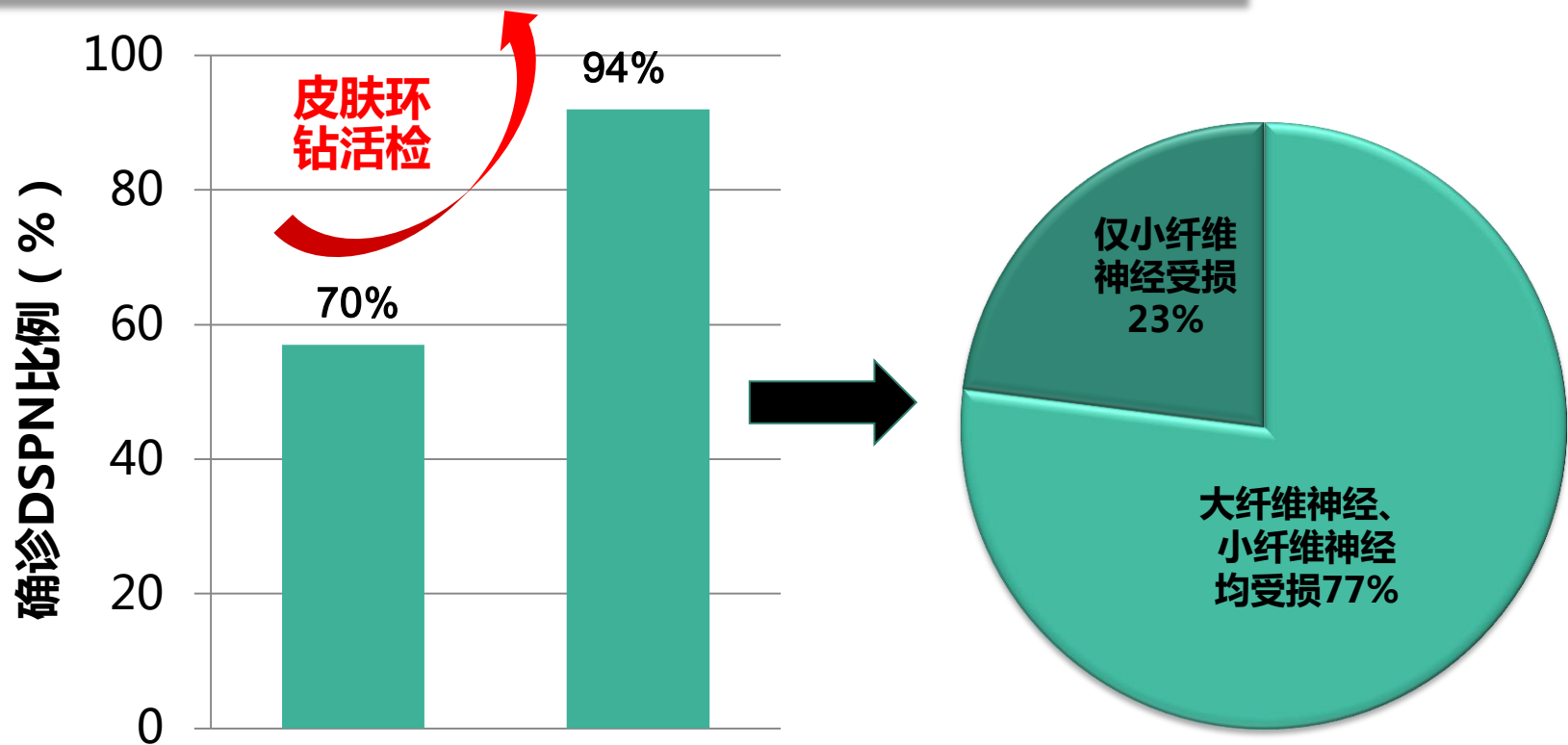


正常对照



DSPN患者

# 皮肤环钻活检



# 皮肤环钻活检

- 为诊断小纤维神经病变的**金标准**，也是DSPN病理诊断的金标准
- 可以直接观察**无髓纤维神经**的损伤情况，早期发现并诊断DSPN
- **微创操作**，操作简便，术后患者恢复良好
- 适合**存在临床症状但肌电图检查无明显异常**患者明确诊断；也适合肌电图存在异常，**辅助判断周围神经损伤情况及累及平面**



- 心血管自主神经病变：

可以采用心率变异性及体位性血压变化测定、**24 h**动态血压监测等

- 消化系统自主神经病变：

胃电图、胃排空的闪烁图扫描（测定固体和液体食物排空的时间）等

- 泌尿生殖系统自主神经病变：

超声检查可判定膀胱容量、残余尿量等确定糖尿病神经膀胱

定义、流行病学与分型

病因、发病机制及病理学

筛查和诊断

治疗

- 针对病因治疗
- 针对神经病变的发病机制治疗
- 疼痛管理
- 自主神经病变的治疗

- 血糖控制：

积极严格地控制高血糖并保持血糖稳定是预防和治疗**DPN**的最重要措施

- 神经修复：

常用药物有甲钴胺、神经生长因子等

- 其他：

神经营养因子、肌醇、神经节苷酯和亚麻酸等

## ●抗氧化应激：

通过抑制脂质过氧化，增加神经营养血管的血流量，增加神经Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性，保护血管内皮功能。常用药物为硫辛酸

## ●改善微循环：

通过扩张血管、改善血液高凝状态和微循环，提高神经细胞的血氧供应。常用药物为前列腺素E<sub>1</sub>、贝前列素钠、西洛他唑、己酮可可碱、胰激肽原酶、钙拮抗剂和活血化瘀类中药等

## ●改善代谢紊乱：

通过抑制醛糖还原酶、糖基化产物、蛋白激酶C、氨基己糖通路、血管紧张素转化酶而发挥作用  
常用药物为醛糖还原酶抑制剂，如依帕司他

- 抗惊厥药：

包括普瑞巴林、加巴喷丁、丙戊酸钠和卡马西平等

普瑞巴林可以作为初始治疗药物，改善症状

- 抗忧郁药物：

包括度洛西汀、阿米替林、丙米嗪和西肽普兰等

度洛西汀可以作为疼痛的初始治疗药物

- 阿片类药物（曲马多和羟考酮）和辣椒素（capsaicin）等

由于具有成瘾性和发生其他并发症的风险较高，阿片类药物曲马多不推荐作为治疗

DSPN疼痛的一、二线药物

# 痛性DPN的治疗——ADA指南

鼓楼醫院

美国批准药物：普瑞巴林和度洛西汀，但不能完全缓解症状

其他备选药物：文拉法辛、阿米替林、加巴喷丁、丙戊酸钠和阿片类药物（硫酸吗啡、曲马多、羟考酮缓释剂）

2016指南推荐：评估和治疗患者以减轻糖尿病周围神经病变相关的疼痛和自主神经病变的症状，从而改善生活质量。

2017指南推荐：评估和治疗患者以减轻糖尿病周围神经病变相关的疼痛和自主神经病变的症状，从而改善生活质量。

治疗糖尿病神经病变性疼痛的初始治疗建议使用普瑞巴林或度洛西汀 (A)

# 自主神经病变的治疗

- 考虑短期使用胃复安等治疗糖尿病性胃轻瘫

- 勃起功能障碍的治疗：

控制其他危险因素如高血压和血脂异常

主要治疗药物为磷酸二酯酶5型抑制剂，可以作为一线治疗

经尿道前列腺素海绵体内注射、真空装置和阴茎假体可以改善患者的生活质量



# ADA推荐：自主神经病变的治疗

鼓楼醫院

- 研究证明一种针对血糖、血压、血脂、吸烟和其他生活方式因素的加强多因素心血管风险干预措施可减缓2型糖尿病患者CAN的进程和发展

对于有明显CAN的患者，可与心脏病专家会诊

- 饮食改变和促胃肠动力药物可改善胃轻瘫症状
- FDA建议甲氧氯普胺只留作其他疗法无反应的最严重病例使用



- 治疗目标：最小化体位性症状而非使血压恢复正常。大多数患者需要使用药物和非药物治疗措施
- 米多君和屈昔多巴是FDA批准用于治疗直立性低血压的药物.....

- 勃起功能障碍的治疗可能包括5型磷酸二酯酶抑制剂、体内或尿道内前列腺素、真空设备或阴茎假体

- 良好的代谢控制，包括血糖、血压、血脂管理
- 定期进行神经病变的筛查及评估
- 重视足部护理，降低足部溃疡的发生风险



南京鼓楼医院

南京大学医学院附属鼓楼医院

鼓楼医院

谢谢！