

· 综述 ·

糖尿病足感觉性神经病变的评估与治疗

顾光超, 郑月宏*

(中国医学科学院北京协和医院血管外科, 北京 100730)

【摘要】 糖尿病足是糖尿病的严重并发症之一, 糖尿病患者中有 25% 可能会患有糖尿病足。研究表明, 糖尿病神经病变是糖尿病足发病的重要因素之一, 约 85% 糖尿病足的发病与神经病变相关, 而糖尿病神经病变通常累及感觉性神经纤维。因而更好地评估和治疗糖尿病足感觉性神经病变至关重要。本综述对糖尿病足感觉性神经病变的评估和治疗方法进行总结, 希望能够对临床工作提供参考。

【关键词】 糖尿病足; 感觉性神经病变; 评估和治疗

【中图分类号】 R587.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.01.019

Evaluation and treatment of diabetic foot sensory neuropathy

GU Guang-Chao, ZHENG Yue-Hong*

(Department of Vascular Surgery, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Diabetic foot is one of the serious complications of diabetes and develops in up to 25% of diabetic patients during their lifetime. Studies have shown that diabetic neuropathy is one of the important factors for the onset of diabetic foot, that about 85% diabetic feet are associated with neuropathy, and that diabetic neuropathy usually involves sensory nerve fibers. Therefore, it has become crucial to investigate how to better diagnose and treat diabetic foot sensory neuropathy. This review summarizes the current evaluative and therapeutic methods for diabetic foot sensory neuropathy with a view of providing reference for clinicians.

【Key words】 diabetic foot; sensory neuropathy; evaluation and treatment

Corresponding author: ZHENG Yue-Hong, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

糖尿病足是严重威胁人类健康的一种糖尿病并发症, 其截肢的风险比非糖尿病患者高 15 倍, 据统计, 每年约有 9 万人因糖尿病足而截肢。引发糖尿病足的因素有很多, 其中糖尿病神经病变(特别是感觉性病变)在糖尿病足的发病中发挥重要作用, 有数据显示约 50% 的糖尿病足是由糖尿病感觉性神经病变导致^[1-3]。因此, 更好地评估和治疗糖尿病足感觉性神经病变对提高糖尿病足的防治效果具有重要意义。本综述总结了糖尿病足感觉性神经病变的现有评估手段和治疗方法, 以期为临床医师提供参考。

1 糖尿病足神经病变的发病机制

糖尿病足是指糖尿病患者由于合并神经病变、周围血管病变和末梢血管病变而导致的下肢感染、溃疡和(或)深部组织破坏^[1]。糖尿病神经病变是

糖尿病足的重要致病因素之一, 有研究显示, 高达 66% 的糖尿病患者患有下肢周围神经病变^[4]。目前, 高血糖被认为是导致糖尿病足神经病变的关键因素, 但糖尿病足神经病变的具体发病机制尚不清楚。有研究发现了多种潜在机制, 这些机制可能参与了该病变的发生和发展, 包括多元醇通路、己糖胺通路、蛋白激酶 C 通路、糖基化终末产物堆积、促炎性细胞因子升高[白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等]、生长因子下调、自噬通路、环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 通路、脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 通路等^[5]。另外, 腓肠神经活检发现糖尿病神经病变患者的神经内膜微血管结构存在异常, 包括基底膜增厚、内皮细胞增殖和肥大等, 提示微血管病变也是糖尿病足神经病变发病的一个因素^[6]。

2 糖尿病足感觉性神经病变的病理生理

糖尿病足感觉性神经病变的表现包括下肢深感觉(震动觉、位置觉)和浅感觉(触觉和痛温觉)的减退,部分表现为感觉过敏,如下肢“烧灼感”等,常在夜间加重,伴随严重疼痛。下肢触觉减退通常呈对称性、袜套样分布,常伴随本体感觉和腱反射减退。由于足部感觉减退,患者对持续性的足部压力缺乏感知,若是较强的压力可导致局部缺血性坏死和胼胝的形成;而反复轻微的压力刺激则会导致局部炎症和组织自溶;已有炎症基础的皮肤若长期反复受压,可能会加重炎症和组织坏死,促进溃疡的形成。另外,足部对锐器等若缺乏回避易造成机械性损伤;而温度觉的减退则致足部更容易被烫伤。以上诸多因素若导致足部皮肤破损,更易于细菌的入侵,使感染风险增大^[1,2]。

3 糖尿病足感觉性神经病变的评估

糖尿病足感觉性神经病变的评估内容包括对触觉、震动觉、痛温觉的检测,检查时应双侧对比。(1)触觉评估。常用10g尼龙丝检查法。该方法需要一根特制的尼龙丝,尼龙丝弯曲45°可产生10g的压力。建议的检测点包括第1、3、5趾腹,足心,足跟,足掌外侧,足背第1、2跖骨间以及第1、3、5跖骨头处,共10个点。每个检查点试压2~3s,检查时应该双侧对比,并且避开胼胝和溃疡处皮肤。检查前可在手掌或前臂处试用该尼龙丝,让被检查者感受10g压力的正常感觉。若患者有≥2个感觉异常点,视为异常^[7]。(2)震动觉评估。使用128Hz的标准音叉(Rydel-Seiffer tuning fork)对双下肢进行检查,先将音叉置于跖趾关节处,若感觉消失或减弱,则将音叉往近心端关节移动。该音叉将人体能够感知的震动强度阈值标记为连续变化的级别,最高为8级,最低为0级,级别越高代表该部位音叉震动觉越敏感^[8]。测定结果通常表示为“实际感知级别/理论最高级别(即‘8’)”。常见部位的正常阈值是根据Volmer-Thole等^[2]研究得出的标准:跖趾关节≥6/8(年龄<30岁)或≥5/8(年龄≥30岁);内踝≥6/8(年龄<40岁)或≥5/8(年龄≥40岁)。但实际临床中难以对足部音叉震动觉进行定量,因此,通常对比足部与正常部位(如乳突等)的震动觉,以此粗略评估是否有震动觉减退^[7]。(3)痛、温觉评估。目前临床上对痛觉的评估可以用牙签、大头针等尖锐的器具进行检查,具体是以适度的力度刺激足部皮肤来判断患者疼痛感觉是否减弱。温度

觉的评估可以用冰水处理后的试管等检测下肢皮肤对温度的感觉^[2],应避免使用冰凉的金属器具进行检查^[9]。

4 糖尿病足感觉性神经病变的治疗

糖尿病足感觉性神经病变的治疗必须在良好控制血糖的基础上进行。具体治疗包括针对神经病变发病机制的治疗和针对疼痛症状的治疗。

4.1 针对神经病变发病机制的治疗

糖尿病足感觉性神经病变发病机制是多因素作用的结果,而针对其可能发病机制研发的药物包括醛糖还原酶抑制剂、抗氧化剂硫辛酸、血管紧张素转化酶抑制剂、前列环素类似物、前列腺素衍生物、C-肽、血管内皮生长因子以及维生素B1衍生物(苯磷硫胺)等^[10]。目前硫辛酸和苯磷硫胺在部分国家已经被批准用于糖尿病周围神经病变的治疗,但是硫辛酸的治疗效果较为明显,证据也较为充分。一项纳入1258例糖尿病患者的荟萃分析显示,通过静脉给药硫辛酸600mg/d,治疗3周后可改善神经病变症状和功能^[11]。另一项研究显示,口服硫辛酸600mg/d,治疗5周后,糖尿病周围神经症状明显改善,包括麻木、疼痛和感觉异常等^[12]。

4.2 针对疼痛症状的治疗

目前针对糖尿病足神经性疼痛症状的治疗药物主要有抗抑郁药、抗惊厥药以及阿片类镇痛药。一般选择抗抑郁药物或抗惊厥药作为疼痛的一线治疗,如效果不佳,可以选择阿片类镇痛药作为二线治疗。研究认为,效果较好的抗抑郁药包括三环类抗抑郁药(第一代)和5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors, SNRIs, 第二代)^[10,13]。其中三环类药物已经被用于治疗慢性疼痛长达30年,可能的作用机制是抑制突触间隙再摄取去甲肾上腺素和5-羟色胺,以及拮抗介导疼痛的N-甲基-D-天冬氨酸受体作用。三环类药物包括阿米替林、地昔帕明、丙咪嗪、氯米帕明等^[14]。SNRIs目前也被用于糖尿病神经病变的治疗研究中,其中度洛西汀已经被批准上市^[15]。抗惊厥药的代表药物包括加巴喷丁和普瑞巴林。(1)加巴喷丁是与γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)结构相关的一种抗惊厥药,其治疗疼痛的机制可能和与L-氨基酸转运蛋白相互作用并且与电压激活钙通道的α2-δ亚单位高亲和力结合相关^[10]。一项多中心研究纳入165例糖尿病周围神经病变患者,对比口服不同剂量加巴喷丁(900~3600mg/d)与安慰剂对疼痛的治疗效果。结

果发现不同剂量加巴喷丁治疗组总体有 60% 的病例能获得症状缓解,而安慰剂组只有 33% 的患者获得缓解,这就表明加巴喷丁对神经症状有一定的疗效^[16]。(2)普瑞巴林是一种与 $\alpha 2-\delta$ 亚单位亲和力更高的钙离子调节剂。一项综合了 6 项有关普瑞巴林治疗糖尿病神经病变的研究分析发现,口服不同剂量普瑞巴林治疗组能够获得比安慰剂组更高的疼痛症状缓解率(600 mg/d: 46% 缓解率; 300 mg/d: 39% 缓解率; 150 mg/d: 27% 缓解率; 安慰剂组: 22% 缓解率),证明该药对糖尿病神经性疼痛也有一定疗效^[17]。除此之外,对于抗抑郁药和抗惊厥药均无效的患者,可考虑使用阿片类镇痛药。其中曲马多可以直接通过阿片受体或间接通过单胺能受体发挥作用,和强效阿片类药物相比,其药物依赖性和成瘾性都较低。因此推荐首先用该药替代强效阿片类药物治疗。而对于症状仍然难以控制的患者,可以尝试使用更强效的阿片类镇痛药,如羟考酮等^[18]。

5 夏科氏足病

夏科氏足病(Charcot foot)是一种由于周围神经病变导致的严重足部并发症,表现为足部骨质和关节的破坏及足的畸形,而糖尿病是导致夏科氏足病的最常见疾病,大约 0.2% 的糖尿病患者存在夏科氏足病。夏科氏足病表现为足部皮肤充血、红肿热痛以及骨组织破坏。典型的足部 X 线检查可见关节的膨胀、关节和骨头的错位、骨头碎片、关节和骨骼的重组和骨质的增生^[19,20]。研究认为^[21,22],夏科氏足病可能的发病机制主要有以下 3 方面。(1)周围神经病变使得患者对足部压力感知减弱,对足部伤害性刺激缺乏感觉回避,且足部肌肉力量减弱,这些因素的共同作用导致患者足部更容易受到反复创伤和压迫,从而导致足部骨质的微小骨折和关节的破坏,进而刺激骨质异常增生和足部畸形;(2)自主神经病变导致足部局部血流增加,从而加重了局部骨组织的吸收和减少;(3)新近研究发现,核转录因子 κB (nuclear factor Kappa-B, NF- κB),以及 NF- κB 受体激活剂/NF- κB 受体激活剂配体/骨保护素(receptor activator of nuclear factor Kappa-B/RANK ligand/osteoprotegerin, RANK/RANKL/OPG) 细胞因子系统也参与了夏科氏足病的发生。

那么,准确识别夏科氏足病各期的症状和体征,将有助于该病的准确诊断和合理治疗,从而防止夏科氏足病的进展和足部畸形的发生。(1)夏科氏足病急性期主要表现为足部皮肤红肿热痛,此期患者的治疗以及时足部减压为主,可以通过制动和穿保

护性支具(全接触支架等)等方式实现。此外,双磷酸盐对急性期夏科氏足病可能也有一定疗效,一项随机对照研究显示,单一剂量 90 mg 氨羟二磷酸二钠静脉输液可以显著降低骨转化的指标和皮温。(2)处于慢性稳定期的患者表现为足部充血基本消失,皮温下降,足部可能还有肿胀,X 线检查可见骨折愈合、硬化和骨组织重构。处于此期间的患者足部减压可由急性期的全接触支架逐渐过渡到矫形步行器,但仍应该限制足部活动,因过量的活动可能加重骨折。当临床检查和辅助检查提示足部炎症消失、关节和骨折愈合时可以逐渐让足部负重。随着负重的平稳增加,患者可以在无支具辅助下逐渐开始行走^[23,24]。另外,夏科氏足底骨性突起部位往往压力较高,容易形成胼胝和足溃疡,因此应该尽量去除足部胼胝以预防溃疡的形成。若足部溃疡形成,则应该在溃疡愈合后手术切除外生骨疣。需要注意的是,夏科氏足病最严重的结局为踝关节和足跟畸形,导致患者丧失行走能力,临床上可以考虑外科重建手术和长期踝部足跟矫形器的使用,以增加保肢率和临床获益^[25]。

6 小结

糖尿病足是糖尿病严重的并发症之一,糖尿病感觉性神经病变在糖尿病足的发病机制中发挥重要作用。因此,感觉性神经病变的系统评估有助于建立正确诊断方法。感觉性神经病变的治疗包括针对神经病变机制的药物治疗和针对疼痛症状的止痛药物治疗。除此之外,夏科氏足病是糖尿病足的严重并发症,治疗主要以早期足部减压为主,必要时需要手术治疗。

【参考文献】

- [1] Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer: a review on pathophysiology, classification and microbial etiology[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(3): 192-199. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.04.007.
- [2] Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 917. DOI: 10.3390/ijms17060917.
- [3] Ramsey SD, Newton K, Blough D, *et al*. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(3): 382-387. DOI: 10.2337/diacare.22.3.382.
- [4] Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update [J]. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21(5): 527-533. DOI: 10.1097/wco.0b013-e32830b84cb.
- [5] Dewanjee S, Das S, Das AK, *et al*. Molecular mechanism of

- diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 472–523. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034.
- [6] Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28, (Suppl 1): 8–14. DOI: 10.1002/dmrr.2239.
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(4): 251–258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.04.004.
- Diabetic Foot Branch of Chinese Association for International Exchange and Promotion of Health Care. Guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot in China[J]. *Natl Med J China*, 2017, 97(4): 251–258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.04.004.
- [8] Martina IS, Koningsveld RV, Schmitz PI, *et al.* Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy[J]. *J Neurol Psychiatry*, 1998, 65(5): 743–747. DOI: 10.1136/jnnp.65.5.743.
- [9] Ahmad J. The diabetic foot[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10(1): 48–60. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.04.002.
- [10] Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: an overview[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(Suppl 1): 169–178. DOI: 10.1002/dmrr.2740.
- [11] Ziegler D, Nowak H, Kempler P, *et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis[J]. *Diabetic Med*, 2004, 21(2): 114–121. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
- [12] Ziegler D, Ametov AA, Dyck PJ, *et al.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2365. DOI: 10.2337/dc06-1216.
- [13] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations[J]. *Pain*, 2007, 132(3): 237–251. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.033.
- [14] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, *et al.* Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal[J]. *Pain*, 2005, 118(3): 289. DOI: 10.1016/j.pain.2005.08.013.
- [15] Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, *et al.* Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(3): 664. DOI: 10.2337/dc06-2009.
- [16] Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, *et al.* Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *J Am Med Assoc*, 1998, 280(21): 1831–1836. DOI: 10.0000/PMID11.
- [17] 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. DOI: 10.2337/dc07-2105.
- [18] Harati Y, Gooch C, Swenson M, *et al.* Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy[J]. *Neurology*, 1998, 50(6): 1842. DOI: 10.1212/wnl.50.6.1842.
- [19] Sommer TC, Lee TH. Charcot foot: the diagnostic dilemma[J]. *Am Fam Phys*, 2001, 64(9): 1591–1598. DOI: 10.1016/S0095-4543(05)70045-2.
- [20] Schulz F, Tietz K, Baumann K, *et al.* Evaluation of the diabetic Charcot foot by MR imaging or plain radiography: an observational study[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(8): 428–431. DOI: 10.1055/s-2006-924229.
- [21] Jeffcoate WJ. Theories concerning the pathogenesis of the acute Charcot foot suggest future therapy[J]. *Curr Diabetes Rep*, 2005, 5(6): 430–435. DOI: 10.1007/s11892-005-0050-z.
- [22] Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes[J]. *Lancet (North Am Ed)*, 2005, 366(9502): 2060–2061. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67029-8.
- [23] Boulton AJM. Pressure and the diabetic foot: clinical science and offloading techniques[J]. *Am J Surg*, 2004, 187(5): S17–S24. DOI: 10.1016/s0002-9610(03)00297-6.
- [24] Saltzman CL, Hagy ML, Zimmerman B, *et al.* How effective is intensive nonoperative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 23(435): 185–190. DOI: 10.1097/00003086-200506-000-00026.
- [25] Molines L, Darmon P, Raecah D. Charcot foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Diabetes Metab*, 2010, 36(4): 250–255. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.04.002.

(编辑: 张美)