

糖尿病周围神经病变及其康复治疗

吕海莉¹ 吴建民¹ 刘宽芝^{2,3}

糖尿病神经病变(diabetic neuropathy,DN)是糖尿病常见的并发症,可累及中枢神经、周围神经、感觉神经、运动神经、自主神经等多种神经,造成神经纤维的损伤。糖尿病周围神经病变(diabetic polyneuropathy,DPN)是最常见的神经并发症,提高了糖尿病患者的病死率和残疾率,占用了较多的卫生资源。

1 DPN 的主要临床表现

DPN 的临床表现主要是肢端感觉异常如麻木、灼热、针刺感及感觉迟钝等,呈手套或短袜状分布,通常为对称性,下肢较上肢严重,夜间及寒冷季节加重。早期腱反射亢进,后期减弱或消失,震动感减弱或消失。触觉和温度觉有不同程度减弱,感觉迟钝易受创伤或灼伤致皮肤溃疡,溃疡较难愈合。若继发感染,可引起急性或慢性骨髓炎甚至败血症。多发性神经病变中一个较少见的类型表现为感觉异常伴严重烧灼样痛,皮肤非常敏感,甚至不能耐受床单覆盖,常伴有失眠、食欲不振、精神抑郁。后期运动神经可受累,出现肌张力减弱,肌力降低以致肌肉萎缩和瘫痪,多累及手、足小肌肉,常出现垂足。

2 DPN 发病机制

2.1 血管因素

DNP 主要与微血管病变有关,表现为毛细血管基底膜增厚,血管内皮细胞增生、透明变性,血管壁内有脂肪及糖蛋白沉积,管腔狭窄甚至闭塞,导致神经组织缺血、缺氧而引起周围神经损伤。此外,一氧化氮(nitric oxide,NO)为起源于神经内膜的舒张因子,有调节局部血流、扩张血管及神经传导的作用。研究表明^[1],在人和实验性糖尿病大鼠存在依赖于神经内膜的平滑肌舒张功能受损,NO 及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)的减少影响血管扩张及神经传导,导致血管损害和神经传导障碍。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是目前所知的最强内皮细胞选择性有丝分裂因子和血管生成因子,它能特异性刺激血管内皮细胞增殖、增加血管通透性,并参与多种生理和病理新生血管形成过程。研究发现^[2],糖尿病伴有周围神经病变的患者血清 VEGF 水平明显高于糖尿病不伴有周围神经病变的患者,说明其在糖尿病神经病变发生中起了重要的作用。

2.2 代谢紊乱

高血糖可使多元醇代谢通路活性增高,葡萄糖经醛糖还原酶催化后生成山梨醇和果糖,而神经细胞内无果糖激酶,不能分解果糖,因此,山梨醇和果糖在神经细胞内大量沉积,导致神经纤维渗透压增高,神经纤维水肿、变性坏死;肌醇与葡萄糖结构相似,高血糖时可竞争性抑制神经组织摄取肌醇,导致神经组织内肌醇减少;高血糖抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,使其通过合成磷酸肌醇来调节细胞的功能受损,最终造

成神经纤维结构破坏,引起周围神经传导速度减慢,节段性脱髓鞘和轴突消失^[3]。有研究证明,高血糖可持续激活 N 型钙通道,使钙离子进入突触前神经末梢,促进神经递质的释放,从而发生顽固性疼痛^[4]。

糖尿病时持续的高血糖可导致机体各种组织蛋白的非酶促糖基化异常增高,神经髓鞘蛋白和微管蛋白糖基化显著增加,从而破坏髓鞘的完整性,还可引起具有神经分泌和轴索传导的微管系统的结构与功能变化,使得轴突的逆行转运出现障碍,轴突变性、萎缩,最终形成神经细胞结构和功能改变,神经传导障碍^[5]。

2.3 神经营养因子减少

DPN 的发生与靶组织中神经生长因子 (nerve growth factor,NGF)的合成及受体亲和力降低密切相关。国外研究表明^[6],随着糖尿病的进展实验性糖尿病小鼠各组织的 NGF mRNA 均表达减少。临床研究也发现,DPN 患者血和尿中低亲和力 NGF 受体的浓度增高,低亲和力受体可被认为是一种阻断受体,其可使 NGF 以最低限度转运而影响 NGF 作用的发挥。

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors,IGFs)具有促进神经生长和修复作用。研究证明,在糖尿病早期 IGFs 的水平及作用降低,神经组织的 IGFs 基因表达减少,引起神经的营养支持减少,终致 DNP 的发生^[7]。

2.4 自身免疫因素

近年研究发现,自身免疫在 DPN 的发生中起着重要作用,高血糖可引起神经-血管屏障的破坏,导致神经组织自身免疫性损伤^[8]。国外研究发现,糖尿病性神经病变患者的腓肠神经神经束膜和神经内膜处有 IgG、IgM 和 C3 等免疫球蛋白沉积,提示糖尿病发生神经病变时存在着神经组织的自身免疫性损伤^[9]。另外,抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody,PLAs2ab)为一组紧密相关的免疫球蛋白,能与一种或多种带有负电荷的神经组织的磷脂反应而致病,高浓度的 PLAs2ab 血清可抑制神经细胞的生长与分化。有学者发现,在 2 型糖尿病轻度神经病变患者中无 PLAs2ab 阳性表达,而在中、重度神经病变中其阳性率分别为 36%和 30%,与轻度者相比有显著性差异。对神经细胞培养发现,其免疫激活敏感作用,损害神经元旁分泌,并激活丝裂原活化蛋白激酶依赖性旁分泌而改变靶细胞生物活性,从而损伤神经细胞^[10]。

3 DNP 的康复治疗

周围神经损伤后,早期水肿、无菌性炎症反应影响神经的修复和再生。而神经损伤本身及损伤周围均可产生瘢痕组

1 邯郸钢铁集团职工医院老年病科,056001

2 河北医科大学第三医院内分泌科

3 通讯作者

作者简介:吕海莉,女,硕士,副主任医师

收稿日期:2008-07-17

织,导致神经粘连和瘢痕压迫,形成卡压,影响神经再生。物理治疗可通过扩张血管,改善神经和周围组织的血液循环及营养代谢,提高局部组织免疫细胞吞噬功能,使神经肌肉兴奋性和生物电活性升高,有助于促进水肿消散和炎症产物的吸收,有利于神经的再生;促进瘢痕的软化和吸收,延缓肌肉的失用性萎缩,保存了神经和肌肉的功能,保证了神经和肌肉的连接,并加速轴索及髓鞘再生,加速神经传导速度恢复,有利于神经修复疗效的全面提高^[1]。

3.1 运动疗法

其运动方案为:每日步行或慢跑 1km,每周 3 次;运动靶心率为 150-患者年龄。运动 2 周后改为每日步行或慢跑 2 km,每周 4 次,运动靶心率为 160-患者年龄。运动 2 周后改为每日步行或慢跑 3 km,每周 5 次,运动靶心率为 170-患者年龄。观察患者在运动中无头晕、胸闷、胸痛等症状,静息 12 导联心电图无 ST-T 改变及传导阻滞。6 周为 1 疗程^[2]。通过运动可以改善胰岛素抵抗,增强葡萄糖代谢、降低血糖,且促进血液循环,促进神经细胞代谢与修复。

耐力训练不仅可使症状明显改善,还可预防或延缓糖尿病患者发生 DPN, Balducci 采用中等强度的耐力性训练(50%—80%心率储备),可有效改善 DPN 患者的电生理学表现,降低震动觉阈值,改变 DPN 的病程^[3],治疗后几乎所有的电生理学参数(包括运动神经传导速度、波幅、感觉神经传导速度、F 波潜伏期)均较治疗前明显改善,未出现任何不良反应^[4]。

3.2 针灸及电刺激疗法

上肢病变取穴:曲池、手三里、外关、后溪、合谷、八风,下肢病变取穴:足三里、三阴交、太冲、太溪、解溪,每次取 2 个穴,并加电针仪以疏密波低电流刺激为主,时间 15—20min,隔日 1 次,当归注射液 1ml 穴位注射,7 次为 1 个疗程。休息 3 周再继续下一个疗程,共 6 疗程,辅助按摩疗法及功能锻炼^[5]。另一针灸方法以补虚通络、止痛祛麻为治则。主穴:胸组取然谷、三阴交、足三里、合谷、内关;背组取脾俞、肾俞、膈俞。气虚血瘀加关元、气海;阴虚瘀热加太溪;寒湿阻络加灸神阙。30 号 1 寸或 0.5 寸毫针隔日 1 次,留针 30min,间隔行针 3 次,15 次为 1 个疗程^[6]。国内文献报道亦证实针灸治疗效果明显好于对照组^[7]。

经皮神经电刺激疗法是通过皮肤将特定的低频脉冲电流输入人体刺激神经进行镇痛、治疗疾病的方法。该疗法采用频率 1—160Hz,波宽 2—500 μ s,单相或双相不对称方波脉冲电流。可用于 DPN 疼痛的治疗,治疗时将刺激电极置于椎旁、腓肠肌、足部等处^[8]。

经脊髓电刺激疗法是将电极植入脊柱椎管内,以脉冲电流刺激脊髓神经治疗疾病的方法,波型主要有单相方波、不对称双相方波等,频率一般在 10—120Hz 之间(早期的蛛网膜下腔刺激的频率可达 100—500Hz,现已不用),波宽为 0.1—1.0 ms。Daousi 对 DPN 患者进行 SCS 治疗,并进行了长达 7 年的追踪观察,结果发现可明显减轻患者的疼痛症状,并不增加患者的死亡率,但因其为有创性操作,电极一旦移位、破裂需重新植入,并有局部感染、皮肤脱屑等并发症,故应用受到限制,主要用于其他保守治疗无效的顽固性疼痛^[9]。

作用机制为:针刺和脉冲电流作用于皮肤、脊髓后,神经

冲动传入脑和垂体,引起脑内啡样多肽释放,达到镇痛作用。通过针刺对糖尿病神经病变大鼠的神经结构和电生理影响的研究^[20],表明针刺可延缓或减轻由糖尿病所致的神经损害。另有研究表明针刺可改善 DPN 的糖脂代谢,改善胰岛素抵抗,增加 NO 的含量,可提高血清超氧化物歧化酶的活性,降低丙二醛的含量,改善血液流变学,调节神经内分泌免疫。总之,针灸疗法可提高 DPN 的神经传导功能,改善神经缺血缺氧,促进微血管生长,降低神经突触前肾上腺能反应,从而改善 DPN 患者的临床症状和神经内分泌免疫功能。

3.3 微波治疗^[21]

微波是指波长在 1mm—1m,频率为 300—30000MHz 的电磁波。微波导入组织后能使生物组织细胞中的离子、水分子和其他分子的偶极子随微波频率的变化而出现趋向改变,这些极性分子发生高速旋转摆动摩擦产生热效应。其特点是热作用均匀一致,作用范围局限,边界清楚,具有较强的穿透性和透热原理,因而使组织内温度增高,加速血液循环和淋巴回流,提高免疫功能,并有明显的活血化瘀、收敛止痛等作用。在治疗神经损伤中,早期多采用无热量,深部或恢复期采用温热量,可以改善神经组织的营养,促进再生。该方法操作简单安全,术后反应轻、疗效可靠。

3.4 分米波治疗^[22]

分米波是一种高频电磁波,对组织有较高的穿透能力,有效作用深度可达 4—6cm。分米波对机体可产生良好的生物效应(热效应和非热效应)。其热效应可使局部温度升高,刺激血管周围的自主神经间质神经网,引起轴突反射,导致血管扩张,从而促进局部血液循环,增强局部代谢,增加氧及营养物质的供给,及时清除代谢产物,促进组织代谢;温度觉冲动可干扰痛觉冲动的传导,可消除局部缺血所致的疼痛,消除致痛化学介质,纠正酸碱平衡。此外,分米波的照射能使体内带电颗粒沿高频电场的力线分布排列,通过改变物质的理化特性使机体产生特殊的生理反应,包括抗炎作用、修复损伤及加速组织再生。研究表明^[23],其可促进轴突再生和髓鞘化,可促进雪旺细胞分裂增殖,提高 NGF mRNA 的表达,促进周围神经再生。

3.5 循序加压肢体治疗^[24]

应用加压肢体循环驱动器,将气压均匀地由远端至近端顺序压于患肢上,可迅速地使淋巴液及静脉血液驱向肢体近心端,减低了肢端组织内压力,在气体排空的时间内,动脉供血迅速增强,这样就迅速改善肢体组织的供血供氧,因此迅速而有效地缓解肢体组织缺血缺氧状态。循序挤压肢体,可以加快肢体血液流速,促进静脉血液和淋巴液的回流,加速组织水肿消退、使局部代谢产物和炎性致痛物质得以清除,这就更有利于末梢神经炎的恢复。

3.6 激光血管内照射治疗^[24]

上肢正中静脉或贵要静脉为穿刺部位,常规消毒后,将专用一次性光针刺入血管导入激光照射针,波长 650nm,输出功率 3—3.5MW,照射部位出现红色光斑,照射 60min,1 次/d,10 次为一疗程。氦氖激光对组织有较深的穿透力,可达 10—15cm,无光热效应,通过生物刺激产生效应,其可促进皮肤蛋白合成提高酶活性,增强组织利用氧的能力,加快细胞

有丝分裂,促使组织修复及再生,促进上皮细胞及毛细血管再生,并增加白细胞的吞噬功能,减少炎性渗出,消炎止痛,增加免疫功能。Peric^[23]进行的一项随机对照临床研究,对45例DPN患者分别予以2周的激光治疗,结果治疗后患者的空间位置觉阈值降低,正中神经传导速度增加。

综上所述,运动、针灸、分米波、气压或激光血管内照射治疗,均可降低血粘度,增加微循环的有效灌注,增加周围神经组织的供血供氧,增强神经细胞营养并促进其生长,增强神经传导功能,减轻炎症反应,调节免疫,从而改善周围神经病变。

参考文献

- [1] Shindo H, Thomas TP, Larkin DD, et al. Modulation of basal nitric oxide-dependent cyclic-GMP production by ambient glucose, myo-inositol, and protein kinase C in SH-SY5Y human neuroblastoma cells[J]. J Clin Invest, 1996, 97(3): 736—745.
- [2] 吴冀川, 张学军, 李蓬秋, 等. 血管内皮生长因子的检测在糖尿病周围神经病变中的意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(6): 440—441.
- [3] Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update[J]. Diabetologia, 1999, 42(7): 773—788.
- [4] Snutch TP. Targeting chronic and neuropathic pain: The N-type calcium channel comes of age[J]. Neuro Rx, 2005, 2: 662—670.
- [5] Zochodne DW. Diabetic neuropathies: features and mechanisms[J]. Brain Pathol, 1999, 9(2): 369—391.
- [6] Rask CA. Biological actions of nerve growth factor in the peripheral nervous system [J]. Eur Neurol, 1999, 41 (Suppl 1): 14—19.
- [7] Zhuang HX, Snyder CK, Pu SF. Insulin-like growth factors reverse or arrest diabetic neuropathy: effects on hyperalgesia and impaired nerve regeneration in rats [J]. Exp Neurol, 1996, 140(2): 198—205.
- [8] Obrosova IG, Li F, Abatan OI, et al. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy [J]. Diabetes, 2004, 53(3): 711—720.
- [9] Milicevic Z, Profozic V, Wyatt J, et al. Intramuscular injection of insulin lispro or soluble human insulin: pharmacokinetics and glucodynamics in Type 2 diabetes[J]. Diabetic Med, 2001, 18 (7): 562—566.
- [10] Maezawa I, Zaja-Milatovic S, Milatovic D, et al. Apolipoprotein E isoform-dependent dendritic recovery of hippocampal neurons following activation of innate immunity [J]. J Neuroinflammation, 2006, 25, 3: 21.
- [11] 田德虎. 周围神经损伤与康复[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22 (2): 99.
- [12] 朱春艳. 糖尿病周围神经病变的有氧运动治疗[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1602—1603.
- [13] Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy[J]. J Diabetes Complications, 2006, 20(4): 216—223.
- [14] Fisher MA, Langbein WE, Collins EG, et al. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy[J]. J Electromyogr Clin Neurophysiol, 2007, 47(1): 23—28.
- [15] 朴利文, 刘德建, 许宏大. 糖尿病多发性神经病变的中医综合康复治疗[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(5): 309—310.
- [16] 潘秋兰, 张莉梅, 张玉兰. 针刺改善糖尿病患者周围神经病变的作用[J]. 中国临床康复, 2004, 8(21): 4248—4249.
- [17] 程艳, 刘惠如, 马向东. 针灸治疗糖尿病周围神经病变患者的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(1): 74—75.
- [18] Vanov KM, Miasnikova NV, Ovchinnikova TI, et al. The use of transcutaneous electrostimulation in the treatment of diabetic angio-neuropathy[J]. J Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult, 1998, 2: 30—31.
- [19] Daousi C, Benbow SJ, MacFarlane IA. Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy[J]. J Diabet Med, 2005, 22(4): 393—398.
- [20] 何亮, 廖方正, 吴滨, 等. 针刺对糖尿病大鼠坐骨神经病理形态学和神经肌电图的影响[J]. 针刺研究, 1999, 24(1): 56—59.
- [21] 段俊峰, 范秀华, 孙青燕. 微波并循序加压肢体治疗糖尿病末梢神经炎的临床研究[J]. 现代康复, 2001, 5(4): 19, 33.
- [22] 田德虎, 张英泽, 米立新. 分米波治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(3): 163—164.
- [23] 田德虎, 张英泽, 赵峰. 分米波对大鼠再生神经 NGF mRNA 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(3): 141—144.
- [24] 陈庆法. 半导体激光照射糖尿病性周围神经病血流变学内皮素影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(15): 444.
- [25] Peric Z. Influence of low-intensity laser therapy on spatial perception threshold and electroneurographic finding in patients with diabetic-polyneuropathy[J]. J Srp Arh Celok Lek, 2007, 135(5-6): 257—263.

2009年全国老年脑血管病康复治疗学术会议征文通知

为了促进全国老年脑血管病康复治疗领域的学术交流和发 展, 中国康复医学会老年脑血管病康复治疗专业委员会及河北省康复医学会主办的“2009年全国老年脑血管病康复治疗学术会议”定于2009年9月召开(确切时间与地点详见第二轮通知)。届时将邀请国内、外著名的神经康复治疗 and 脑血管病等方面的专家进行专题讲座和治疗示范, 同时, 将进行这一领域的大会学术交流, 会议征文要求如下:

征文内容: 有关神经系统疾病康复治疗的基础研究和临床诊治经验及进展。如现代康复医学现状及发展; 老年脑血管病和其他脑损伤的康复机制研究; 神经系统疾病的针灸、理疗治疗研究; 神经系统疾病康复治疗中新技术、新方法的应用及进展; 神经功能障碍和康复治疗的功能评定技术; 神经康复方面的高压氧治疗; 神经心理干预和康复治疗学, 以及与神经再生和康复治疗的相关基础、临床和药物治疗等方面的研究。

投稿要求: 会议投稿交流的论文要求4000字以内, 并附800字以内的中文摘要。截稿日期: 2009年6月30日。投稿方式: 投稿请寄至“河北省唐山市新华东道57号开滦医院综合办公室, 杨小星, 邮编063000”, 同时请将稿件电子版发送至邮箱 qglnkf@sina.com, 并注明联系人姓名、地址及电话, 邮件请注明“康复会议征文”。咨询电话: 0315-3025585 或 13513073092, 王淑娟。本次学术活动授予国家继续教育学分。

主办单位: 华北煤炭医学院附属开滦医院 唐山市医学会神经病学分会

协办单位: 中国康复医学会老年康复专业委员会 中国康复医学会脑血管病专业委员会 河北省康复医学会