

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 04. 005

疼痛性糖尿病神经病变的中医个体化治疗思路

徐蕊¹, 王果¹, 于大猛¹, 王建伟², 韩玉³✉

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院眼科医院; 3. 中国中医科学院

[摘要] 西医临床指南推荐的疼痛性糖尿病神经病变 (PDN) 的治疗措施几乎全部为对症治疗, 对于改善病理性疼痛并不理想, 个体化治疗是其未来的发展方向。分析了 PDN 西医个体化治疗的研究现状及存在问题, 并总结了中医对 PDN 的病因、病机、病程发展规律的认识与治疗实践。基于上述结果, 提出了基于“治未病”理念和中医临床分期论治 PND 的中医个体化治疗思路。建议“不荣”与“不通”兼顾, 以补气养血类药物治“不荣”, 以乌头类药物及活血化瘀药治“不通”, 根据中医研究证据推荐的药物作为治疗的普适性方法; 个体化治疗上, 分析 PDN 发生与发展的外因与内因, 确定关键病机来选择主要方药, 并根据病程发展的不同阶段动态调整, 辅以理疗和饮食干预。

[关键词] 疼痛性糖尿病神经病变; 个体化治疗; 治未病

疼痛性糖尿病神经病变 (painful diabetic neuropathy, PDN) 即糖尿病患者外周体感系统异常直接导致的疼痛, 其疼痛症状是远端的、对称的, 尤其是在夜间疼痛比较明显, 通常被描述为刺痛、深痛、尖锐痛 (如电击痛、灼热痛), 并伴有痛觉过敏^[1]。持续的神经病理性疼痛会对 PDN 患者的睡眠、情绪和功能产生负面影响, 并导致生活质量低下^[2]。87% 以上的 PDN 患者会发生下肢感染, 在确诊 1 年内的截肢风险是没有疼痛性或非疼痛性糖尿病神经病变患者的 16.24 倍^[3]。然而, 现有的药物疗法对于缓解神经性病理疼痛并不理想, 只有不到 1/3 的 PDN 患者可获得足够的疼痛缓解^[4]。临床工作者越来越认识到, PDN 治疗不应依赖于任何一种药物单独的、有限的益处, 而是应该通过寻求个体化的治疗方案以实现更好的目标。

中医学对 PDN 的认识较早,《丹溪心法》载:“消渴肾虚受之, 腿膝枯细, 骨节烦疼”;《外台秘要》曰:“病源此由热毒从内而出, 循经络攻于手

足也, 人五脏六腑并荣输, 皆出于手足指, 故毒从脏腑而出也”, 从经络循行的角度阐述了其末梢神经疼痛的特征。研究证实, 中医药治疗 PDN 具有显著疗效, 并在个体化的治疗方面具有优势^[5]。本文将对 PDN 中医临床个体化治疗方案进行分析探讨, 为其临床治疗提供思路。

1 PDN 西医个体化治疗的研究现状及存在的问题

1.1 PDN 的西药治疗措施

目前只有度洛西汀和普瑞巴林是被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于治疗 PDN 的一线药物^[6]。三环类抗抑郁药被证明能减轻神经病理性疼痛, 由于它有严重的不良反应, 尚未被 FDA 批准该适应症。虽然曲马多或羟考酮也被证明可以降低患者的疼痛评分, 但阿片类药物具有成瘾性, 不宜作为神经病理性疼痛的首选治疗^[7-8]。西医临床指南推荐的 PDN 治疗方法几乎全部为对症治疗, 即改善疼痛性症状而不影响潜在病因或自然病程的治疗, 缺乏明确的、针对病因的治疗方法。尽管严格的血糖控制等措施可以延缓糖尿病神经病变的进展, 但没有证据表明血糖的改善可以显著缓解疼痛症状。因此, PDN 的西医临床治疗在个性化治疗、最佳给药策略的确定、初始药物治疗的选择、联合

基金项目:首都卫生发展科研专项首发 (2020-3-4184); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (ZZ15-YQ-078, Z0738); 中国中医科学院科技创新工程“中医临床基础学科”创新团队项目 (CI2021B003)。

✉ 通讯作者: 13910143477@163.com

治疗以及对不良镇痛反应者的治疗方面仍需继续深入研究。

1.2 PDN 的风险因素及西医个体化治疗现状

个体化治疗是未来 PDN 治疗的主要趋势, 风险因素研究为个体化治疗提供了前提。越来越多的证据表明, PDN 的风险因素可能与人口学、代谢学、感觉器官等有关^[9], PDN 中神经病理性疼痛与女性、年龄增长、种族、肥胖、糖化血红蛋白升高有关^[10-11]。一项针对 15 692 例糖尿病患者的社区研究^[12]显示, 校正年龄和糖尿病持续时间的差异后, 2 型糖尿病发展成 PDN 的风险是 1 型糖尿病的两倍, 且不受神经病变严重程度、胰岛素使用、足部畸形、吸烟或酒精的影响。另有研究显示, PDN 可能存在遗传因素^[9]。

表型的分类通常作为个体化治疗的基础, 性别差异和基因型被认为在预测 PDN 的治疗反应中发挥了作用^[13]。到目前为止, 这些因素在 PDN 或神经性病理疼痛患者的个体化治疗方案中并未发挥作用。有研究采用感觉表型对神经性病理疼痛进行分类, 如 Baron 等使用 13 个定量感官测试参数进行了聚类分析, 确定了周围神经性疼痛患者感觉特征的三个不同亚组, 即感觉丧失型 (42.2%)、热痛觉过敏型 (33.5%) 和机械性痛觉过敏 (24.3%), 并通过分析感官症状模式发现, 基于症状簇的分类比基于病因学的分类更合适^[14], 这些分类可能有助于对未临床试验的神经性病理疼痛患者进行分层。尽管在基于感觉表型的个体化机制疼痛治疗方面取得了进展, 但还需要更多的研究来支持个体化药物治疗 PDN。

2 中医个体化治疗对 PDN 的干预途径

2.1 基于中医“治未病”思想的 PDN 个性化干预策略

中医学认为, PDN 属于“消渴”日久而并发“痹证”, 故称之为“消渴痹证”^[15]。该病是内因与外因相结合的产物, 如《古今医鉴·痹痛》载: “盖由元精内虚, 而为风寒湿三气所袭, 不能随时祛散, 流注经络, 入而为痹”; 《外台秘要·脚气疼不仁方》载: “病源, 此由风湿毒气与血气相搏, 正气与邪气交击, 而正气不宜散, 故疼痛”。全小林院士认为, 消渴痹证源于“消瘴”或“脾瘴”, 内伤积损为其病之根本。“消瘴”病因多为先天禀赋虚弱, 虚则经脉失于濡养, 虚又无力行血通络,

络脉痹阻失养; “脾瘴”的病因则多为过食肥甘厚味和久坐少动, 导致痰浊稽留, 气血阻滞, 中焦生化乏源, 络脉失养而致络脉虚损^[16]。王瑗^[17]从络病的角度总结 PDN 的病机, 认为该病是糖尿病日久损及肝肾, 导致肝肾气阴亏损, 久病入络, 络脉闭阻, 不通则肌肤失荣, 而出现肢体麻木、疼痛、局部发凉等症状, 最终导致四肢痿废不用。张辉等^[18]认为 PDN 的病机在于阳虚络痹, 阳虚则寒, 血得寒则凝故生瘀血, 脉络遇寒则运行不利, 故络痹。

从中医理论来看, 所有的疾病都有其发生发展的规律, 中医治未病的思路即是按照其规律进行未病先防、既病防变和瘥后防复。从消渴痹证的致病因素来看, 为内因与外因的相互作用, 因此, 个体化的中医干预措施应在饮食、情志、外邪、体质干预等角度进行有针对性的预防与治疗, 防止 PDN 的发生与发展。目前, 中医学者已经针对 PDN 患病因素的不同, 提出了不同的个体化的调养方案, 如根据不同辨证分型运用经络拍打法拍打患者脾经、胃经、大肠经、督脉、背俞穴等可以有效改善疼痛症状^[19]。饮食和药膳的方法也可以作为日常基础干预措施, 如气虚血瘀者宜常食黄豆、扁豆、鸡肉、香菇、绞股蓝等; 气虚血瘀夹湿者宜食薏苡仁等^[15]。此外, 中医学认为疾病有其自身的发展进程, 消渴痹证的转归按照气虚夹瘀或阴虚夹瘀→气阴两虚夹瘀→阴阳两虚夹瘀的规律而演变划分为四个阶段^[15]。因此, 在中医个体化治疗的过程中, 结合疾病的发展阶段, 对病因和病情演变可能的方向提前加以干预, 防止病情进展, 如消渴伤津耗气, 久之必然气虚阳损, 血瘀痰阻, 在早期可酌情加入补气温阳、活血化痰药物治疗。

2.2 PDN 个性化的中医临床分期论治方法

消渴痹证病位在络, 以瘀为主要病变, 络脉瘀滞为其主要病机, 针对疼痛这一症状, 则根据“不荣则痛, 不通则痛”的病机来确定治疗总纲。消渴日久, 耗伤气血, 耗损津液, 甚至累及脏腑, 病症发展进程或由气虚致血瘀, 或津液亏耗致血虚, 或肝肾亏虚致筋脉失养, 则四肢百骸得不到气血津液的温煦濡养, 导致“不荣则痛”。而“不通则痛”则主要有三方面, 络脉不通导致气血瘀滞, 脾失健运导致津液聚集成湿痰, 寒邪凝滞痹阻络脉导致的经络气血运行不畅^[20]。

研究者分析判断患者“不通”与“不荣”的病

机和轻重程度,结合临床工作经验,提出了具体的治疗方法。如有研究以“温润通”立法,按照病变进程分期辨治,早期治以温经养血、化痰通络为主,中期治以散寒止痛、温经通络为主,后期治以濡润益气、导阳通络为主,其中通法贯穿治疗始终^[21]。另有研究认为,该病的治疗应分期而治,治疗的初期以发散表阳为主,兼以活血化瘀、补益正气,中期重点在于调和营卫,后期侧重于温里阳;在疾病初期采用汗法,兼顾活血化瘀,整体与局部并治,针对发病之源头进行干预^[18]。从上述的具体治疗方法可以看到,PDN 的治疗首先要根据其演变的进程进行分期辨治,注重标本兼治,再根据 PDN 的不同患病因素以及病情展现的特征进行分类,施以针对性的方药。这些以中医治则治法为基础的中医治疗措施,极大地拓展了传统中医理论对 PDN 的适用性,为中医个体化临床分期治疗提供了可参考的治疗思路。

2.3 中医药研究证据可作为普适性的 PDN 个体化治疗方案

虽然中医临床分期论治方法可以满足 PDN 个性化的临床治疗,但仍不能满足将中医药作为临床常规治疗手段大范围推广的需要。基于中医证候的调查研究可为普适性的 PDN 个体化方案提供依据,如对 427 例 PDN 患者的中医证候分布特征分析发现,阴虚血瘀证(23.88%)和痰凝血瘀证(31.85%)最多,证候分布与病程和年龄均有显著相关性,与空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白无显著相关性^[22]。以证候调查为基础,制定 PDN 中医证候诊疗标准,有利于中医 PDN 个体化诊疗方案的推广和应用。

同时,临床试验和基础实验证据亦可为中药分类治疗 PDN 提供依据。如研究发现,含有黄芪的中药方剂或中药制剂对治疗 PDN 的“不荣则痛”具有较好的临床效果;高剂量黄芪桂枝五物汤可提高 PDN 大鼠辐射热痛阈,具有较好的镇痛作用^[23]。临床上常用活血化瘀药物,如当归、桃仁、红花、丹参等,来治疗 PDN 的“不通则痛”,如身痛逐瘀汤合四物汤加减治疗消渴病痹证阴虚血瘀证,总有效率达到 94.74%,其中 70% 以上患者四肢疼痛、感觉衰退等主要症状显著改善甚至消失^[24]。实验研究表明,丹参和葛根的提取物参葛酚酮可显著改善 2 型糖尿病大鼠坐骨神经局部血流量、血流速以及血细胞聚集值^[25],这一机制可能与其防治糖尿

病神经病变的作用相关。

2.4 乌头类中药可作为广谱性的 PDN 镇痛药物

乌头类药物有辛热助阳、通行十二经两大重要功效,可“除寒湿痹”(《神农本草经》),缓解寒性凝滞收引之痛。《药性论》中阐明乌头“其气锋利,通经络,利关节,寻蹊达径而直抵病所”。《伤寒论》中记载了白附片治少阴病、手足痛的案例^[26]。此外,以制乌头为君药,治疗痛症的名方有出自《金匱要略·中风历节病》的乌头汤及出自《重订通俗伤寒论》的附子理中汤等,至今仍广泛应用于临床。有研究探索了乌头类中药单体及化学成分治疗神经性疼痛的作用机制,如乌头汤可修复 PDN 大鼠受损神经,提高神经传导功能,同时可通过提高钾离子通道蛋白的表达调节神经元兴奋性降低痛觉敏感度,从而减轻神经性疼痛症状^[27];附子生品及其炮制品具有显著镇痛作用,其机制可能与激活阿片受体有关^[28]。另外,现代药理学研究证明乌头类中药材川乌、附子、草乌及草乌叶均具有一定程度的镇痛活性,且不会致人成瘾^[29]。因此,将乌头类作为 PDN 广谱性的镇痛类药物,对治疗 PDN 长期慢性神经疼痛具有重要意义。

3 小结

我们根据中医“治未病”理念和临床分期论治思想,以 PDN 中医证候的调查、中药临床试验和基础实验证据为基础,提出了 PDN 的中医个体化治疗思路。根据“不荣则痛,不通则痛”的病机来确定治疗总纲,并根据 PDN 病因、病机和疾病转归,予以辨证分型治疗。在具体的治疗方法上,从“不荣”与“不通”兼治的角度出发,以补气养血药治疗不荣,以乌头类药物及活血化瘀药治疗不通,二者结合且临床治疗各有侧重;同时,以临床研究证据为基础进行药物与方法的选择,作为临床常规治疗手段,以满足中医大范围推广的需要。此外,还需要分析 PND 的外因与内因的相互作用,以确定关键病因和病机,予以辨证论治,并辅以理疗、饮食干预,在治疗过程中根据病程发展的不同阶段予以动态调整,从而为每个患者制定个性化的治疗方案。

参考文献

- [1]TESFAYE S, BOULTON AJ, DYCK PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. Diabetes Care,

- 2010, 33(10):2285-2293.
- [2] JENSEN TS, KARLSSON P, GYLFAÐOTTIR SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management [J]. Brain, 2021, 144(6):1632-1645.
- [3] KIYANI M, YANG Z, CHARALAMBOUS LT, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: health care costs and complications from 2010 to 2015 [J]. Neurol Clin Pract, 2020, 10(1):47-57.
- [4] ZHANG X, WANG H, ZHANG Y, et al. Danggui Sini decoction for treating diabetic peripheral neuropathy: a protocol of systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(21):e20482.
- [5] 杨欢赞, 龚文波. 参芪附子细辛汤治疗气虚血瘀型痛性糖尿病周围神经病变 47 例 [J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(4):254-255.
- [6] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of medical care in diabetes: 2022 [J]. Diabetes Care, 2022, 45(suppl 1):S185-S194.
- [7] HICKS CW, SELVIN E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes [J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(10):86.
- [8] ARDELEANU V, TOMA A, PAFILI K, et al. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: a narrative review [J]. Medicine (Kaunas), 2020, 56(1):25.
- [9] RAPUTOVA J, SROTOVA I, VLCKOVA E, et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study [J]. Pain, 2017, 158(12):2340-2353.
- [10] TRUINI A, SPALLONE V, MORGANTI R, et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy [J]. Pain, 2018, 159(12):2658-2666.
- [11] HEBERT HL, VELUCHAMY A, TORRANCE N, et al. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus [J]. Pain, 2017, 158(4):560-568.
- [12] ABBOTT CA, MALIK RA, VAN ROSS ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U. K. [J]. Diabetes Care, 2011, 34(10):2220-2224.
- [13] ZORINA-LICHTENWALTER K, PARISIEN M, DIATCHENKO L. Genetic studies of human neuropathic pain conditions: a review [J]. Pain, 2018, 159(3):583-594.
- [14] BARON R, MAIER C, ATTAL N, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles [J]. Pain, 2017, 158(2):261-272.
- [15] 庞国明, 闫镛, 朱璞, 等. 糖尿病周围神经病变中医诊疗规范初稿 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2):260-264.
- [16] 张海宇, 刘文科. 全小林教授从络病论治糖尿病周围神经病变 [J]. 中医药学报, 2022, 50(8):36-39.
- [17] 王媛. “从络论治”糖尿病周围神经病变病理性疼痛研究思路 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(2):93-94.
- [18] 张辉, 吕树泉, 苏秀海. 基于“其在皮者, 汗而发之”辨治痛性糖尿病周围神经病变 [J]. 河北中医药学报, 2022, 37(4):10-13.
- [19] 袁晓玲. 中医辨证经络拍打对糖尿病周围神经病变疼痛影响疗效观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3):198-201.
- [20] 侯丽, 冷锦红. 痛性糖尿病周围神经病变中医证候学分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7):110-112.
- [21] 马运涛, 吴深涛. 以“温润通”立法分期辨治痛性糖尿病周围神经病变 [J]. 天津中医药, 2021, 38(1):51-54.
- [22] 王瑞琦. 427 例痛性糖尿病神经病变患者中医证候分布特征分析 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(10):21-24.
- [23] 胡恒昶. P2XR 介导黄芪桂枝五物汤治疗痛性糖尿病周围神经病变的机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [24] 戴月娟, 陈文娟. 身痛逐瘀汤合四物汤加减治疗消渴病痹症阴虚血瘀证的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(8):51-52.
- [25] 张莉, 石莹莹, 王利平, 等. 参葛酚酮对糖尿病神经病变的保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6):118-121.
- [26] 成无己. 注解伤寒论 [M]. 汪济川, 校. 北京: 人民卫生出版社, 2012:152.
- [27] 马运涛, 祁乐. 乌头汤对痛性糖尿病周围神经病变大鼠疼痛行为及 KCNQ2/5 通道蛋白表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(5):1047-1051.
- [28] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(6):883-888.
- [29] 荣宝山, 黄凯丽, 袁琳嫣, 等. 乌头类药材化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国药事, 2021, 35(8):932-947.

(下转第 357 页)