

糖尿病周围神经病基层诊治管理专家指导意见（2019年）

作者：中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经生理学组

一、概述

糖尿病周围神经病（diabetic peripheral neuropathy, DPN）是糖尿病最常见的慢性并发症之一。目前，国际上统一将 DPN 定义为“在排除其他原因的情况下，糖尿病患者出现与周围神经功能障碍相关的症状和/或体征”[1]。

二、发病机制

DPN 的确切发病机制仍不明了，可能与代谢障碍基础下的因素有关，包括神经缺氧和缺血[2]、氧化应激[3, 4]、蛋白激酶 C- β 活性异常[5, 6]、神经营养因子缺乏[7, 8, 9, 10]、多元醇通路活性增加[11]、免疫因素[12]等。

三、流行病学

任何年龄均可发病，男女发病率无差别。患病率随年龄增大和糖尿病病程延长而升高。研究显示，10%~15%新确诊的 2 型糖尿病（T2DM）患者有远端对称性多发性神经病（distal symmetric polyneuropathy, DSPN），10 年以上病程的则可高达 50%[1]。56%伴有自主神经功能损害。50%的 DPN 患者可无症状[1]。吸烟、年龄 40 岁以上及血糖控制不好的糖尿病患者更易发生 DPN[1, 13]。部分患者在诊断糖代谢异常之前即已经出现周围神经病的表现。

DPN 是糖尿病神经病中最常见的类型之一，也是导致足部溃疡和截肢的常见原因。有 50%的 DPN 患者是无症状的，早期诊断及治疗 DPN 可延缓其进展，使糖尿病患者足部溃疡发生率降低 60%，截肢发生率降低 85%[1]。一些糖代谢异常的小纤维神经病或亚临床神经病，早期得到恰当治疗可以逆转或明显改善。糖尿病心脏自主神经病使患者不能感知心肌缺血，从而缺失保护性反应（如休息、服药等），易发展为无痛性心肌梗死，甚至猝死。因此，早期识别和治疗 DPN 对于改

善患者预后具有重要意义，基层医生要特别重视 DPN 的筛查。

四、分型及各型临床特征

根据周围神经受累的部位不同，DPN 主要分为 DSPN、糖尿病单神经病或多发单神经病、糖尿病神经根神经丛病、糖尿病自主神经病（diabetic autonomic neuropathy, DAN）等类型，其中以 DSPN、DAN 为最常见。

（一）DSPN

隐袭起病，由远端向近端缓慢逐渐进展。25%的 DSPN 患者以疼痛为首发症状 [1]，可以有多种疼痛感表述，如烧灼样、针刺样、电击样或撕裂样疼痛，伴有感觉异常如麻木、瘙痒或蚁爬感等，以不同方式合并表现，夜间加重为其特点。可伴有痛觉过敏，穿袜子、穿鞋子或盖被子时接触皮肤而感到异常剧痛或针刺感、瘙痒不适。非疼痛的麻刺感和感觉减退也为 DSPN 常见的主诉，感觉障碍常以下肢远端更为明显，表现为手套-袜套样感觉障碍。早期即可有腱反射减低或消失，尤以踝反射为著。可伴有自主神经受损表现，大部分患者运动受累较轻，早期肌无力和肌萎缩通常不明显。

（二）糖尿病单神经病或多发单神经病

可隐袭发病，也可急性起病。

累及单个颅神经和脊神经，以正中神经、尺神经、腓总神经受累多见。主要表现为受累神经支配区域的疼痛、感觉减退和肌肉无力。在神经走行易受嵌压部位（如腕管、肘管、腓骨小头处）更容易受累。颅神经也可受累，如动眼神经、展神经、面神经等，其中以“瞳孔保留”的伴眶周疼痛的不完全性动眼神经麻痹最常见，表现为眼睑下垂，眼球不能向上、向内、向下转动，由于展神经支配的外直肌及滑车神经支配的上斜肌的作用，眼球处于向外下斜视位置，但瞳孔大小及对光反射正常。

多发性单神经病是指多条周围神经先后受累，症状、体征通常不对称，呈多条单神经分布。

（三）糖尿病神经根神经丛病

也称糖尿病性肌萎缩或痛性肌萎缩，较为少见。常见于腰骶神经根神经丛分布区，尤其是腰 2、3、4 等神经根病变引起的一系列症状。急性或亚急性起病，首先出现受累神经支配区的疼痛和感觉障碍，继而出现肌肉无力和萎缩，以下肢近端为主，可单侧或双侧受累。通常为自限性病程，可于半年到 1 年缓解。

（四）DAN

以自主神经病为首发症状，隐袭起病，缓慢发展，累及多个系统，其临床表现各异。

1. 心血管系统症状：

可出现安静时心动过速，直立性低血压所致的头昏、甚至晕厥，冠状动脉舒缩功能异常所致心肌缺血、心绞痛或无痛性心肌梗死、心脏骤停或猝死。

2. 消化系统症状：

食管蠕动减慢和胃张力降低、胃排空时间延长等导致的上腹饱胀感，胃酸减少、胆囊功能障碍导致的胃部不适、呃逆、恶心、呕吐等；肠蠕动障碍导致的便秘与腹泻交替等。

3. 泌尿、生殖系统症状：

排尿困难、尿失禁，膀胱容量增大、尿潴留，继而容易引发尿路感染；性欲减退、阳痿、月经紊乱等。

4. 其他自主神经症状：

影响到外周小血管和汗腺自主神经时，可出现汗腺分泌异常、血管舒缩功能不稳定、体温调节异常。体温异常主要表现为肢体过冷，以下肢及足部尤为明显。泌汗障碍主要表现为不同于既往的多汗、少汗或不出汗，常为下半身少汗甚至无汗，上半身则因为代偿而出现畏热和多汗的情况。因上述原因，患者可出现皮肤干燥、弹性减退，手足干燥开裂，并容易继发感染，还可有指/趾甲营养不良等。另外，由于毛细血管缺乏自身张力，致静脉扩张，易在局部形成“微血管瘤”而继发感染。特别要注意，糖尿病伴自主神经功能障碍增加了发生严重低血糖的风险，自主神经功能障碍严重者可出现无症状性低血糖[14]，即血糖 <3.9 mmol/L（低血糖诊断点）而不出现交感神经兴奋表现（如心悸、手抖、出汗、饥饿感等），患者不会主动进食或求助而可能很快进展到严重低血糖昏迷。

五、诊断标准

DPN 的诊断是综合排他的，确诊需满足以下 3 点：

1. 明确患有糖尿病。
2. 存在周围神经病的临床表现（症状或体征）和/或电生理检查的证据。
3. 经相关实验室检查排除导致周围神经病的其他原因。

由于糖尿病患者需要尽早启动 DPN 防控，而基层医疗机构相关检查条件存在差异，因而临床上对于糖尿病患者出现周围神经功能障碍的症状和/或体征（症状和体征任何一种表现）时，即可考虑临床诊断 DPN，并开始 DPN 的相关治疗，密切观察治疗的有效性及其安全性。对于治疗一段时间后效果不好者或需要进一步明确诊断者，建议转专科进一步诊治。

六、诊断方法

应通过详细询问病史、正确的体格检查、恰当的筛查流程来寻找糖尿病患者周围神经受损的证据，以提高 DPN 的早期诊断率。

（一）病史采集

1. 明确糖尿病的诊治情况：
 - （1）糖尿病类型、病程、采用何种方式控制血糖、血糖的控制情况等。
 - （2）有无糖尿病家族史。
2. 明确周围神经病的临床表现：
 - （1）颅神经受累表现，如眼睑下垂、视物成双、面肌瘫痪、吞咽费力、听力障碍等。
 - （2）运动神经受累表现，如肢体运动障碍、肌肉无力、萎缩，但通常较晚出现。
 - （3）感觉神经受累表现，很常见，如肢体的疼痛、感觉异常。要注意询问患者感觉异常分布范围，明确感觉障碍、疼痛是否符合周围神经分布特点；注意询问患者感觉异常的起病形式是突起、急起还是渐起，有无诱因，其发生发展的规律如何。

(4) 自主神经病表现，如体温调节和泌汗功能异常、胃肠功能紊乱、安静时心动过速、直立性低血压所致的头昏和晕厥、性功能障碍或尿潴留等。

3. 询问用以进行鉴别诊断的情况，如注意询问患者病前有无感冒、腹泻等前驱病史，有无疫苗接种、手术、移植史等，有无偏食、饮酒史、药物或毒物接触史、周围神经病家族史等。

4. 需强调，对于没有诊断过糖代谢异常而主诉肢体麻木、疼痛、排汗异常的患者，要注意询问有无糖尿病的症状和家族史等。

(二) 体格检查

1. 一般检查：

DPN 患者常表现为皮肤色泽黯淡、弹性差、干燥、汗毛稀少，皮温较低等，可有皮肤溃疡、皲裂。

2. 感觉检查：

应仔细检查患者有无痛觉、触觉、温度觉的减退及痛觉过敏，严重者可有关节位置觉和音叉振动觉减退、闭目难立征（Romberg 征）阳性[1]。

(1) 痛觉：用大头针的针尖以均匀的力量轻刺患者皮肤，让患者立即陈述有无疼痛以及疼痛程度。为了避免主观或暗示作用，患者应闭目接受测试。测试时注意两侧对称部位的比较，检查后记录感觉障碍的类型（正常、过敏、减退、消失）和范围。

(2) 温度觉：分别用盛热水（40~45 ℃）和冷水（5~10 ℃）的玻璃试管接触患者皮肤，嘱患者报告“冷”或“热”。

(3) 触觉：用棉签的棉絮轻触皮肤或黏膜，询问患者是否察觉一种轻痒的感觉，也可嘱患者口头计数棉絮接触的次数以判断是否有触觉感知。

(4) 运动觉：嘱患者闭目，轻轻捏住患者手指或足趾两侧，背屈或跖屈（上、下移动 5° 左右），嘱患者说出移动的方向。如果患者判断困难，可加大移动的幅度。如果仍不能判断，可再试腕、肘、踝等较大的关节。

(5) 位置觉：嘱患者闭目，移动患者肢体至特定位置，嘱患者说出所放位置，或用对侧肢体模仿移动位置。

(6) 振动觉：将振动的音叉（128 Hz）柄置于患者骨隆起处，如足趾、内外踝、胫骨、髌骨、髂棘、肋骨、手指、尺桡骨茎突、锁骨、胸骨等部位，询问有无振动的感觉。检查时，要上、下对比，左、右对比，注意感受的强度和时程。正常老年人下肢的振动觉减退或消失也是常见的生理现象。

(7) 闭目难立征（Romberg 征）：嘱患者双足并拢直立、双臂向前平伸，观察有无站立不稳，再嘱患者闭目，若闭目后出现站立不稳，则提示患者深感觉异常。

3. 运动检查：

晚期 DPN 患者可有足部或手部小肌肉无力和萎缩。注意检查患者肢体远端肌群的力量。如嘱患者拇指末节伸直，并给予阻抗，观察拇长伸肌力量；拇指外展并稍伸直，并给予阻抗，观察拇长展肌力量。

4. 腱反射检查：

通常可出现腱反射减低或消失，尤以踝反射为著，是诊断 DPN 的主要体征之一。

5. 自主神经功能检查：

(1) 皮肤和毛发：有无发绀、苍白、潮红、色素沉着或脱失；有无局部皮温升高或降低；有无异常出汗或皮肤干燥；有无增厚、变硬、变薄、水肿；有无溃疡；有无毛发分布异常、多毛或脱发；有无指/趾甲变形、变脆或失去正常光泽。

(2) 深呼吸时心率变化：是自主神经病最基本、最简易的方法。正常人吸气时心率增加，呼气时减慢，而 DAN 早期，呼吸时正常心率变化的程度会降低。

(3) 卧立位血压：测量从卧位到直立位（2 min 后）收缩压的变化值， >30 mmHg（ 1 mmHg=0.133 kPa）为异常，可诊断为直立性低血压。

6. 关于基层筛查的 5 项体征检查：

有研究显示，以下 5 项检查（表 1）用于基层 DSPN 的早期筛查有较好的效果，至少联合应用 2 种检查可以增加检测的敏感性[1, 15]。

表1 DSPN筛查的5项体征检查

筛查项目	左侧			右侧				
踝反射	<input type="checkbox"/> 缺失	<input type="checkbox"/> 减弱	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 亢进	<input type="checkbox"/> 缺失	<input type="checkbox"/> 减弱	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 亢进
	判断： <input type="checkbox"/> 阴性 <input type="checkbox"/> 阳性							
针刺痛觉	<input type="checkbox"/> 存在	<input type="checkbox"/> 缺失		<input type="checkbox"/> 存在	<input type="checkbox"/> 缺失			
	判断： <input type="checkbox"/> 阴性 <input type="checkbox"/> 阳性							
温度觉	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 异常		<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 异常			
	判断： <input type="checkbox"/> 阴性 <input type="checkbox"/> 阳性							
振动觉（128Hz音叉）	<input type="checkbox"/> 存在	<input type="checkbox"/> 缺失		<input type="checkbox"/> 存在	<input type="checkbox"/> 缺失			
	判断： <input type="checkbox"/> 阴性 <input type="checkbox"/> 阳性							
压力觉（10 g单丝）	<input type="checkbox"/> 存在	<input type="checkbox"/> 缺失		<input type="checkbox"/> 存在	<input type="checkbox"/> 缺失			
	判断： <input type="checkbox"/> 阴性 <input type="checkbox"/> 阳性							
初步诊断								

注：DSPN远端对称性多发性神经病

- (1) 针刺痛觉检查：使用大头针。
- (2) 温度觉检查：用玻璃试管法或其他凉温感觉检查器具。
- (3) 振动觉检查：拇趾处使用 128 Hz 音叉。
- (4) 腱反射检查：膝反射和踝反射。
- (5) 触压感觉检查：行 10 g 单丝（尼龙丝）检查。

以上检查中如果 ≥ 2 项阳性，可考虑 DSPN 临床诊断。

DSPN 是导致糖尿病足的常见原因，有研究显示，采用 10 g 单丝（尼龙丝）检查有助于预测糖尿病足，建议基层医生对所有患者进行此项检查，以了解足溃疡和截肢的风险[14]。

附：10 g单丝（尼龙丝）检测方法与结果判定

方法：检查应在相对安静舒适的环境中进行；首先用单丝在患者手腕部位进行测试，使其了解检查目的；以双足拇趾、第4趾及第1、3、5跖骨头的掌面为检查部位，避开胼胝、溃疡及瘢痕；嘱患者闭眼，将尼龙丝垂直于测试点皮肤表面，轻轻加力使单丝弯曲到与皮肤成 $30\sim 45^\circ$ ，持续 $1.0\sim 1.5$ s，回答是否感觉到单丝的刺激并指出部位。如不能感觉则再试一次，两次均不能感觉者，判断此点为阳性。检查部位的顺序随机。

结果判定：计算感觉丧失部位总数，10个点中可触知的 ≤ 8 个为阳性。提示存在保护性感觉减弱，具有发生足溃疡高风险性。

（三）辅助检查

1. 生化检查：

- (1) 血糖相关检查：应常规进行空腹血糖、葡萄糖负荷后 2 h 血糖、糖化血红蛋白（HbA1c）水平的测定。

(2) 血脂测定：糖尿病控制不良可引起不同程度的 TG、TC 的水平增高，而 HDL-C 水平则常表现为降低。

(3) 根据患者临床表现的差异，可选择以下检查进行鉴别诊断：外周血常规、肝肾功能、肿瘤筛查、免疫指标、免疫固定电泳、甲状腺功能、维生素全套检测等，必要时可进行毒物筛查、腰椎穿刺脑脊液检查等。

2. 神经电生理检查：

能够确诊周围神经病，并辅助判断其损伤类型及严重程度；对于无 DPN 症状的糖尿病患者，电生理检查有助于发现其亚临床周围神经病[16, 17, 18]。常用的电生理检查方法包括以下：

(1) 神经传导测定 (NCS)：在 DPN 的诊断中具有重要作用。其中感觉神经传导异常较神经运动传导异常出现更早，且更为敏感。

(2) 针极肌电图检查：通常无需做，在有运动神经受累时可出现异常。

(3) F 波和 H 反射：可有潜伏期延长，以下肢神经为著。

(4) 皮肤交感反应 (SSR) 测定[19]：SSR 潜伏期的测定可用来判断糖尿病亚临床的自主神经病变。

(5) 定量感觉测定 (QST) [20, 21]：可为 NCS 正常的感觉障碍 DPN 患者提供一些神经病变的依据。

3. 皮肤活体组织检查：

通过对活检皮肤样本的免疫组化染色计算表皮内神经纤维密度，可判断是否存在小神经纤维病[22, 23]，能更早发现小神经纤维形态和量的变化。

4. MRI 检查：

对于神经根或丛病变者，可选择 MRI 检查排除脊柱与椎管内病变和盆腔内占位性病变。

5. 神经活检：

非诊断 DPN 的常规手段，仅在病因诊断困难的情况下根据病情选择。

6. 其他自主神经功能的测定：

不同的自主神经功能有相应的检测方法，如测定卧位和立位或深呼吸试验引起的血压变化，可以反映心脏自主神经功能；心率变异度测定可反映副交感神经的功能；超声检测膀胱残余尿和尿动力学测定，有助于排尿障碍的鉴别诊断。

七、鉴别诊断

因为 DPN 的诊断是排他性诊断，非糖尿病所致的神经病也可以存在于糖尿病患者，DPN 还可以与其他的周围神经病[如吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome, GBS）、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（CIDP）]同时存在，所以需要仔细鉴别。

1. 表现为肢体麻木、疼痛、无力的患者，需与下列疾病进行鉴别：

(1) GBS：系一类免疫介导的急性炎性周围神经病。常呈急性起病，病前多有呼吸道或胃肠道感染史，临床症状多在 2~4 周左右达到高峰；常表现为对称性肢体和延髓支配肌肉、面部肌肉无力，可伴有感觉异常和自主神经功能障碍，运动障碍重、感觉障碍轻，四肢腱反射减低或消失；严重者出现颈肌和呼吸肌无力，导致呼吸困难，危及生命。实验室检查常有脑脊液蛋白定量增高，细胞数正常或轻度增高。

(2) 中毒性末梢神经炎：一般有药物中毒或农药接触史，且其疼痛症状较糖尿病神经病突出。

(3) 其他各种原因所致的慢性周围神经病：包括 CIDP、营养缺乏、异常球蛋白血症、肝功能不全、肾功能不全、甲状腺功能减退症、恶性肿瘤、结缔组织病、感染性疾病以及遗传病等。需通过选择不同的实验室及其他检查进行鉴别。

(4) 肌肉病：肢体无力的患者要注意与肌肉病相鉴别，肌病多数有肌肉萎缩（少数不伴肌肉萎缩），肌无力以近端无力常见，没有感觉障碍，可通过肌酶测定、肌电图检查等进行鉴别。

(5) 颈椎、腰椎病：表现为肢体疼痛、麻木的患者需与颈椎、腰椎病相鉴别。腰骶神经根神经丛分布区的疼痛和感觉障碍，伴或不伴肌肉无力和萎缩，可以是

糖尿病性神经根神经丛病，较为少见。神经根型颈椎、腰椎病具有较典型的神经根症状（手臂、下肢的麻木、疼痛），其范围与脊神经所支配的区域一致，臂丛牵拉试验或直腿抬高试验阳性，MRI 检查所见与临床表现相符。

需注意，当临床存在明显的肢体无力或神经电生理显示传导速度明显减慢时，诊断 DPN 应该慎重。

2. 颅神经受累的 DPN 可导致支配眼外肌、球肌或面部肌肉的麻痹，需与下列神经系统疾病相鉴别：

（1）脑干梗死：多为突起发病，症状在数分钟至数小时内达峰，肢体瘫痪为上运动神经元性，表现为病理征阳性及后期肌张力升高，颅脑 MRI 可发现急性梗死灶。

（2）颅内动脉瘤：糖尿病性动眼神经麻痹需与颅内动脉瘤鉴别，“瞳孔保留”的不完全性动眼神经麻痹是糖尿病性动眼神经麻痹的特点。对于单纯动眼神经麻痹的患者一定要特别关注瞳孔的检查，一旦发现伴有瞳孔大小的改变，一定要设法排除颅内动脉瘤。

3. 自主神经病的鉴别：

要与心脏或胃肠道器质性疾病鉴别，此类疾病常有相应脏器病变的症状及体征，实验室检查常有相关的阳性发现，例如通过胃镜鉴别消化性溃疡病，肠镜鉴别慢性结肠炎，膀胱镜鉴别膀胱肿瘤等。

4. 与下肢血管（动脉/静脉）病鉴别：

糖尿病下肢血管病患者可有间歇性跛行、静息痛等症状，以及足背动脉搏动减弱或消失、皮肤发冷及紫绀等体征，通过下肢血管超声以及血管造影检查能够与 DPN 进行鉴别。

八、诊断流程

DPN 的诊断流程见图 1。



图 1 基层医疗机构 DPN 的诊治管理流程

注：DPN 糖尿病周围神经病；NCS 神经传导测定；EMG 肌电图；SSR 皮肤交感反应；QST 定量感觉测定

九、治疗

DPN 在亚临床阶段时已经出现神经损害，一旦筛查阳性考虑 DPN 诊断，应尽早开始治疗。

（一）糖尿病的治疗

控制血糖是目前唯一可以阻止 DPN 发生和发展的治疗措施。因此，DPN 治疗首先要保持血糖稳定，建议将 HbA1c 控制在 7% 以内。

（二）针对发病机制的治疗

1. 神经修复：

常用药物有甲钴胺、B 族维生素等。

2. 抗氧化应激：

常用药物有 α -硫辛酸等。

3. 改善微循环：

存在糖尿病微血管病变时，建议使用改善微循环药物，常用药物有前列腺素 E1（PGE1）、胰激肽酶等。临床实践中活血化瘀类中药有一定效果，但目前尚缺乏高质量的循证医学证据。

4. 改善代谢紊乱：

如醛糖还原酶抑制剂依帕司他等。

但有临床研究显示，当 DPN 发生后，目前尚无药物能够逆转已发生的周围神经病 [24, 25]。

常用针对发病机制的治疗药物见表 2。

表2 常用针对糖尿病周围神经病发病机制治疗药物的用法及不良反应

药物名称	用法	剂量	不良反应	注意事项
甲钴胺注射液	静脉注射	0.5 mg+10 ml 生理盐水,1次/d	偶有皮疹、胃肠道反应、血压下降	甲钴胺过敏者禁用
	肌肉注射	0.5 mg,1次/d	皮疹、头痛、出汗,肌肉注射部位疼痛、硬结	
甲钴胺片	口服	0.5 mg,3次/d	食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、皮疹	维生素B1不能静脉给药
维生素B1片	口服	10 mg,2次/d	过敏反应(吞咽困难、瘙痒、面唇眼睑浮肿、喘鸣)	
维生素B1注射液	肌肉注射	100 mg,1次/d		
α-硫辛酸胶囊	口服	0.2-3次/d或0.6,1次/d	头胀、呼吸困难、血小板功能异常、皮疹、偶有胃肠道反应、低血糖	过敏者禁用;不与葡萄糖溶液或林格液及所有可能与巯基或二巯键起反应的溶液配伍;避光保存
α-硫辛酸注射液	静脉滴注	0.3-0.6+250 ml 生理盐水,1次/d		
依帕司他片	口服	50 mg,3次/d	过敏、偶见胆红素升高、肝酶升高、胃肠道反应、血小板计数减少等,极少见头晕、嗜睡、乏力、浮肿、四肢麻木疼痛	服用本品后尿液可能出现褐色;过敏体质者慎用
贝前列素片	口服	40 mg,2次/d	面潮红、出血、血压低、心率快、黄疸和肝酶升高、眩晕、过敏、血细胞计数减少、胃肠道反应	心功能衰竭、青光眼、眼压升高、胃溃疡、间质性肺炎患者慎用
前列地尔注射液	静脉推注	5-10 μg+10 ml生理盐水,1次/d或2次/d		
	静脉滴注	5-10 μg+100 ml 生理盐水,1次/d或2次/d		

其中口服药物一般情况下可长期使用，需注意监测不良反应。

(三) 对症治疗

1. 神经痛是影响 DPN 患者生命质量的主要因素之一，临床有多种药物可以改善患者神经痛的症状[1, 26, 27, 28]。

(1) 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 及去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs) 类药物：如文拉法辛和度洛西汀。

(2) 抗惊厥药物：可选用的药物有普瑞巴林、加巴喷丁、卡马西平、奥卡西平、托吡酯等[19]。

(3) 三环类抗抑郁药物：如阿米替林，对于合并睡眠障碍者效果更好，为减少不良反应可从小剂量开始。

(4) 其他药物：抗抑郁药和抗惊厥药无效时，可选用曲马多等阿片制剂，但应注意呼吸抑制等不良反应和长期应用可能产生的依赖性等。

2017 年美国糖尿病学会发布的《糖尿病神经病变的立场声明》指出：①普瑞巴林或度洛西汀作为治疗痛性 DPN 的首选药物；②基于经济、并发症和可能的药物相互作用方面的考虑，加巴喷丁也可以作为起始治疗药物；③虽然尚未得到美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准，但三环类抗抑郁剂也能有效地治疗痛性 DPN，但需要注意该药严重的不良反应；④鉴于具有高度成瘾风险以及其他并发症，不推荐鸦片类制剂作为一线或二线治疗与 DPN 有关的疼痛[1]。

常用的治疗神经痛药物见表 3。

表 3 常用口服治疗神经痛的剂量及不良反应

药物名称	剂量	不良反应	注意事项
度洛西汀片	20 mg, 1 次/d 起始, 至 60 mg, 1 次/d	恶心、口干、便秘、食欲下降、疲乏、嗜睡、出汗增多	禁止与 MAOI 和 5-羟色胺强化剂联用, 因为会出现危及生命的中枢 5-羟色胺综合征; 禁止用于未经治疗的窄角型青光眼患者
普瑞巴林片	50 mg, 3 次/d 起始, 至 100 mg, 3 次/d, 若维持 300 mg/d 剂量 2~4 周后疼痛未充分缓解, 可增至 600 mg/d, 分次服用	头晕、嗜睡、共济失调、意识模糊、乏力、思维异常、视物模糊、运动失调、外周水肿	同时服用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI 类) 药物时, 血管性水肿发生可能性增加; 存在超敏反应患者禁用
加巴喷丁片	300 mg, 1 次/d 起始, 增至 300~600 mg, 3 次/d	眩晕、嗜睡、共济失调、震颤、胃肠道反应	存在血糖波动、出血性胰腺炎等风险
卡马西平片	100 mg, 2 次/d 起始, 增至 100 mg, 3 次/d	头晕、头痛、共济失调、胃肠道反应、过敏性皮炎、剥脱性皮炎、白细胞计数减少	卡马西平过敏、房室传导阻滞、血清铁严重异常者、有骨髓抑制史、肝卟啉病、严重肝功能不全者禁用; 避免与 MAOI 合用, 服用卡马西平前, 停用 MAOI 2 周; 卡马西平对发作性疼痛的效果优于持续性疼痛
阿米替林片	25 mg, 1 次/晚 起始, 维持 50~100 mg / d, 最高 < 300 mg/d	嗜睡、视物模糊、口干、直立性低血压和心动过速	因抗胆碱能和镇静的不良反应以及可能的跌倒风险, 年龄 ≥ 65 岁者剂量应 ≤ 75 mg/d; 应用剂量 > 100 mg/d 时突发心脏死亡的风险增加
文拉法辛片	25 mg, 2 次/d 或 3 次/d 起始, 逐渐增至 75~225 mg/d, 分次服用, 最高量 350 mg/d	恶心、厌食、腹泻、头痛、不安、无力、嗜睡、失眠、头晕、震颤	闭角型青光眼、癫痫、严重心脏疾患、高血压、甲状腺疾病、血液病患者慎用; 用药全程监测血压
曲马多片	50 mg, 1 次/d 起始, 可多次给药, 最高量 100~200 mg/d	出汗、恶心、呕吐、头晕、无力、嗜睡等, 罕见皮疹、心悸、直立性低血压	与中枢镇静剂合用时需减量, 不与 MAOI 合用, 注意药物成瘾性, 肾功能、心功能不全者慎用或酌情减量

注: MAOI 单胺氧化酶抑制剂

2. DAN 引起的各系统受累的症状, 可根据情况分别治疗[1], 同时应避免使用可能加重自主神经病症状的药物。

(1) 胃肠道排空功能减退: 注意停用影响胃动力的药物, 例如鸦片类制剂、三环类抗抑郁剂等; 可适当选择胃肠动力药物, 短期可应用: ①多潘立酮(吗丁啉): 外周性多巴胺受体阻滞剂, 常用剂量为 10 mg、3 次/d, 餐前 30 min 服用; ②西沙必利 (cisapride) 或莫沙比利: 主要通过刺激肠肌层神经丛, 增加乙酰胆碱的释放而起作用, 剂量为 10 mg、3~4 次/d, 4 周为 1 个疗程; ③甲氧氯普胺 (胃复安): 兼有胆碱能和抗多巴胺能作用, 由于其易透过血脑屏障而出现锥体外系的不良反应, 因此不宜长时间使用, 常用剂量为 10 mg、3 次/d; ④临床实践中针灸、中药有一定效果, 但目前尚缺乏高质量的循证医学证据。

(2) 腹泻: ①可乐定 (clonidine): 可以兴奋肠黏膜 α₂ 肾上腺素受体, 增加机体对水、钠的吸收, 从而起到止泻的作用; 常用剂量为 0.1~0.6 mg、2 次/d, 使用时应注意防止直立性低血压; ②盐酸帕罗哌丁胺 (loperamide): 主要作用于肠壁神经的阿片受体, 通过抑制乙酰胆碱和前列腺素的释放使肠蠕动减少, 排便

次数减少，首剂 4 mg，每次在不成形的大便后再服 2 mg，每日不超过 16 mg，逐渐调整剂量，腹泻停止后应及时停药；③蒙脱石散：为硅酸盐晶体，具有阳离子交换树脂样作用，对消化道内的病毒、病菌及产生的毒素有固定、抑制作用，减少这些物质对胃肠黏膜的损害，过量服用易致便秘；④还可适当选用调节肠道菌群的药物。

(3) 便秘：首先应调整饮食结构，多吃富含粗纤维的食物，必要时可使用不为肠道所吸收的胃肠动力药。

(4) 直立性低血压：注意在抗高血压时，慎用利尿剂和 $\alpha 1$ 受体阻滞剂，可以应用拟交感神经类药物。米多君是周围选择性、直接 $\alpha 1$ 肾上腺能受体激动剂，也是被 FDA 批准用于治疗直立性低血压的药物，应用该药时应该逐渐地调整剂量。对于存在明显直立性低血压者，还可使用弹力袜，但需注意下肢的血液循环情况，同时应告诉患者缓慢起立。

(5) 尿潴留：目前无特殊的治疗方法，主要以对症治疗为主。轻者可以采用热敷或按摩等下腹加压的方法，较重者可用新斯的明 0.25~0.50 mg 肌肉注射，严重者行导尿管或留置尿管，必要时可行膀胱造瘘。

(6) 性功能障碍：其病因较为复杂，既有自主神经病的影响因素，也有心理和其他影响因素，故治疗效果不佳。对于阳痿患者，可以采用心理、行为疗法配合药物治疗。

(四) 非药物治疗

1. 局部治疗：辣椒素具有耗竭传入神经的 P 物质的作用，每天涂抹 3~4 次，可缓解和减轻疼痛，通常在 2 周起作用，不良反应为涂抹部位出现烧灼感、麻刺感、红肿和叮刺感。

2. 外周神经减压手术：有助于改善嵌压部位的血流，改善疼痛等症状，并可减低肢体溃疡和截肢的发生率，但并非所有的 DPN 患者均适合手术治疗，四肢远端对称性的 DPN 或血糖波动引起的急性痛性 DPN 行手术治疗不能获益[29]。

3. 经皮神经电刺激、针刺治疗和脊髓电刺激等，后者可对某些慢性难治性神经痛有效，但长期疗效仍需大样本研究证实[30]。

4. 心理疗法：训练患者认识和感知对战胜疼痛反应的重要性，传授患者控制生理过程中的技巧，如肌肉的紧张与放松等。

十、转诊建议

以下情况建议转上级医院进一步诊治。

1. 需要进一步确诊和排除其他疾病者。
2. 治疗效果不好病情加重者。
3. 合并其他急性并发症等基层医疗机构难以处理的情况。

十一、DPN 的筛查与管理

（一）DPN 的筛查[1, 15, 31, 32]

确诊糖尿病的患者，应至少每年进行 1 次 DPN 筛查，对于糖尿病史较长或合并糖尿病视网膜病变及肾病等微血管并发症的患者，酌情缩短筛查时间。

糖尿病患者出现以下情况应高度怀疑为 DPN：

- （1）有肢体疼痛、感觉异常或运动障碍等多发性周围神经病的表现。
- （2）有体温调节和泌汗功能异常，或有胃肠功能紊乱、心动过速等表现但检查未发现相应脏器病变。
- （3）DSPN 5 项检查的筛查结果为阳性。

对于临床疑诊 DPN 的患者，应尽早开始治疗，有条件者应到神经内科行有关检查，以进行诊断和鉴别诊断。

（二）DPN 的管理

DPN 的治疗是一个长期的过程，在诊断明确后，患者可长期在基层医院进行治疗，

基层医生对 DPN 患者进行健康教育、积极干预和规范的管理，可以有效地改善症状并延缓 DPN 的进一步发展。

1. 针对病因的管理：

监测血糖的变化情况，防止血糖大幅度的波动。建议空腹血糖 <7 mmol/L，餐后血糖 <10 mmol/L，HbA1c $<7\%$ 。加强健康教育，积极控制高血压和高脂血症，改变生活方式，控制体重，避免吸烟和过度饮酒。

2. 针对并发症及危险因素的管理：

DPN 患者由于丧失痛、温觉，常常发生烫伤、冻伤、刺伤而不自知，加上自身存在微循环改变，导致发生糖尿病足，最后的结局可能是截肢，是糖尿病致残的主要原因。要注意告知患者加强防范，定期检查足部有无损伤及皮肤颜色的变化，泡脚时防止烫伤，洗后用软毛巾擦干，尤其是趾缝处，及时剪趾甲，剪平、不要太短。冬天注意保暖，袜子宜用棉袜，鞋袜宽松，不要用热水袋及电热毯，以防烫伤。秋冬季注意保湿，预防足部干裂。

糖尿病心脏自主神经病使患者不能正常感知心肌缺血，而缺失保护性反应（如休息、服药等降低心肌耗氧量或增加心肌供血），易发展为无痛性心肌梗死，甚至猝死，需要进行宣教。

3. 针对药物使用及药物不良反应的管理：

定期观察疗效、检测药物不良反应，若有药物过敏、肝肾功能损害等情况，及时停药。

4. 心理干预：

局部疼痛、麻木可使患者不能正常行走，影响睡眠，出现紧张焦虑情绪，因此要向患者讲解疾病的相关知识、治疗方案，告诉患者情绪对血糖的影响，对患者进行心理疏导，消除其紧张、焦虑情绪，积极配合治疗。

5. 日常注意事项：

注意告知患者避免长时间下蹲、跷二郎腿、屈肘、腕关节过度伸屈动作，以免产

生神经卡压综合征。

《糖尿病周围神经病基层诊治管理专家指导意见》编写专家组：

学术指导专家：崔丽英 祝墀珠

组长：黄旭升 邢小燕

秘书长：龚涛

专家组成员（按姓氏拼音排序）：包玉倩（上海第六人民医院内分泌科）；崔丽英（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科）；冯玫（山西大医院全科医学科）；傅汉菁（首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科）；龚涛（北京医院 国家老年医学中心神经内科）；黄旭升（解放军总医院第一医学中心神经内科）；贾志荣（北京大学第一医院神经内科）；姜民慧（中华全科医师杂志编辑部）；姜岳（北京市朝阳区高碑店社区卫生服务中心）；刘岚（中华全科医师杂志编辑部）；潘琦（北京医院 国家老年医学中心内分泌科）；史玲（上海市普陀区长风街道长风社区卫生服务中心）；王静（解放军第九〇三医院内分泌科）；吴浩（北京市丰台区方庄社区卫生服务中心）；邢小燕（中日友好医院内分泌科）；杨欢（中南大学湘雅医院神经内科）；姚晓黎（中山大学附属第一医院神经内科）；易春涛（上海市徐汇区枫林街道社区卫生服务中心）；尹朝霞（深圳市罗湖医院集团社管中心）；袁明霞（首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科）；朱兰（上海市徐汇区斜土街道社区卫生服务中心）；祝墀珠（复旦大学附属中山医院全科医学科）

执笔专家：杨欢 **审校专家：**崔丽英 黄旭升 邢小燕

致谢（按姓氏拼音顺序）：马岩（北京朝阳区潘家园第二社区卫生服务中心）；钱芳（杭州四季青社区卫生服务中心）；武琳（北京月坛社区卫生服务中心）；习森（北京怀柔社区卫生服务中心）

参考文献（略）