

糖尿病性周围神经病中枢神经系统改变的研究进展

张泽¹ 刘佳鑫² 高振轩³ 王琦⁴ 杨文强⁴ 于炎冰⁴ 张黎⁴

¹北京大学中日友好临床医学院, 北京 100029; ²中日友好临床医学研究所, 北京 100029; ³北京协和医学院研究生院, 北京 100070; ⁴中日友好医院神经外科, 北京 100029

通信作者: 于炎冰, Email: yuyanbing123@126.com

【摘要】 糖尿病性周围神经病(DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,表现为神经病理性疼痛、感觉异常及感觉丧失等症状,严重者可致足部感染、溃疡和截肢。目前DPN的发病机制尚未明确,早期诊断困难,治疗效果欠佳。近年来研究发现,DPN不仅影响外周神经系统,还可累及中枢神经系统(CNS)。随着影像技术的快速发展,多模态MRI成为探究DPN中枢机制的重要手段。本文从结构MRI、功能MRI、磁共振波谱及灌注加权成像等角度,综述DPN患者CNS在结构、功能、代谢和血流灌注方面的影像学改变,旨在为DPN的早期识别、临床分型及个体化治疗提供帮助。

【关键词】 糖尿病性周围神经病; 多模态MRI; 功能MRI; 中枢神经系统

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC2402500);北京市自然科学基金-昌平创新联合基金项目(L244029);中日友好医院高水平医院临床研究项目(2022-NHLHCRF-YS-05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250110-00019

Recent advance in central nervous system changes in diabetic peripheral neuropathy

Zhang Ze¹, Liu Jiaxin², Gao Zhenxuan³, Wang Qi⁴, Yang Wenqiang⁴, Yu Yanbing⁴, Zhang Li⁴

¹China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Peking University, Beijing 100029, China;

²China-Japanese Friendship Institute of Clinical Medicine, Beijing 100029, China; ³Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing 100070, China; ⁴Department of Neurosurgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Yu Yanbing, Email: yuyanbing123@126.com

【Abstract】 Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the common chronic complications of diabetes, presenting with neuropathic pain, sensory abnormalities, and sensory loss, and may lead to foot infections, ulcers, or amputation in severe cases. Its pathogenesis remains unclear, with challenge in early diagnosis and limited treatment efficacy. Emerging evidences suggest that DPN involves in not only the peripheral nervous system but also the central nervous system (CNS). With advances in imaging technologies, multimodal MRI has become a key tool to investigate CNS involvement in DPN. This review summarizes the structural, functional, metabolic, and perfusion-related CNS changes in DPN patients based on structural MRI, functional MRI, MR spectroscopy, and perfusion-weighted imaging, aiming to help early detection, clinical subtyping, and personalized treatment of DPN.

【Key words】 Diabetic peripheral neuropathy; Multimodal MRI; Functional MRI; Central nervous system

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2402500); Beijing Natural Science Foundation-Changping Innovation Joint Fund Project (L244029); Clinical Research Project of High-level Hospital of China-Japan Friendship Hospital (2022-NHLHCRF-YS-05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250110-00019

近年来糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病率迅速增长,预计到2040年全球患者总数将达到6.42亿^[1]。糖尿病性周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是DM常见的慢性并发症之一,表现为神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)、感觉异常和感觉丧失,严重时可导致足部感染、溃疡和

截肢^[2-3]。DPN起病隐匿,容易漏诊,目前的诊断方式主要依赖于临床症状、体征、电生理检查等,缺乏灵敏度高、特异性强且无创的早期诊断方法^[4]。同时DPN治疗效果欠佳,药物联合治疗的整体缓解率仅为30%~50%^[5];外科干预的有效率可达80%,但其疗效存在个体差异,目前尚缺乏机制导向的

精准治疗方案^[6]。

传统观点认为 DPN 是一种局限于外周神经系统的疾病,但近年来研究表明,DPN 病变过程涉及从外周神经到脊髓背角,再到中枢神经系统(central nervous system, CNS)更高级区域的多层次感觉和运动神经系统出现广泛的结构与功能改变^[7]。多模态 MRI 作为一种无创的影像学技术,已成为解析 DPN 中枢机制的重要工具^[8]。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、功能 MRI(functional MRI, fMRI)、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、灌注加权成像(perfusion-weighted imaging, PWI)等多种 MRI 技术,可以从结构、功能、代谢和血流灌注等多个维度系统分析 DPN 相关的 CNS 改变^[9]。本文围绕多模态 MRI 在 DPN 相关 CNS 结构、功能、代谢及血流灌注改变中的研究进展进行综述,探讨其在 DPN 早期识别、临床分型及疗效预测中的潜在应用价值。

一、DPN 的病理机制

DPN 的发病机制尚目前未完全阐明,现有研究认为其与高血糖状态、脂质代谢紊乱及微血管病变等因素密切相关,这些代谢异常能通过激活一系列病理生理通路,包括多元醇途径、蛋白激酶 C 活化、晚期糖基化终末产物、己糖胺途径、Toll 样受体 4 通路与氧化低密度脂蛋白受体-1 通路等,引起神经元、胶质细胞和血管内皮细胞内环境紊乱、氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激及炎症信号增强^[10-11]。这些机制协同作用,最终导致感觉与运动神经纤维的结构和功能障碍。

痛性糖尿病性周围神经病(painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN)的发生机制主要包括外周敏化与中枢敏化^[12]。外周敏化表现为伤害性感觉神经元兴奋性增强及激活阈值降低,例如,瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)通道活化可上调电压依赖性钙通道表达,促进钙离子内流和疼痛介质释放;同时,Nav1.7、Nav1.8 等钠通道在神经损伤后异常表达,诱发异位放电与持续性神经兴奋^[13]。中枢敏化是指在持续或异常增强的外周感觉传入刺激下,CNS 尤其是脊髓背角、丘脑及相关皮层区域,表现出神经元兴奋性增强和抑制性调节能力下降,从而导致痛阈降低、疼痛信号放大和持续化^[14]。外周敏化与中枢敏化机制的交互作用表明,DPN 的病理进程不仅局限于周围神经系统,持续性伤害性感觉传入与中枢抑制-兴奋失衡可能通过神经可塑性机制驱动 CNS 的病理改变。

需要指出的是,DPN 相关的 CNS 改变不同于 DM 本身所导致的 CNS 改变。后者通常表现为弥散性脑萎缩及认知功能下降等,病理机制多与慢性高血糖、胰岛素抵抗及微血管病变有关,而 DPN 相关的 CNS 改变目前认为是源于外周神经损伤后引发的 CNS 结构与功能的继发性重塑,主要涉及感觉-运动通路的可塑性调节与网络重构^[15]。因此,深入探究 DPN 相关的 CNS 改变,对于全面理解其病理生理机制具有重要的临床意义。

(一)脑结构改变

DPN 患者存在明显的脑结构重塑,表现为与躯体感觉-运动相关脑区的灰质萎缩和白质结构受损。

1. 灰质体积减小:DPN 患者表现出广泛的皮层和皮层下灰质核团体积减小,受累区域主要包括中央前回、中央后回、扣带回、岛叶、前额叶及脑深部核团(尾状核、壳核、丘脑)等^[16-19]。这些区域多参与感觉接收、疼痛调节和情绪认知加工,其结构退变可能与 DPN 的复杂临床表现密切相关。PDPN 患者的脑结构改变往往更为明显,其皮层厚度的减少主要集中在额叶^[20]。灰质结构萎缩程度与外周神经病变严重程度及患者主观疼痛强度密切相关,提示脑结构异常在 NP 发生中可能发挥重要作用。PDPN 根据感觉神经定量检测可进一步分为易激惹(irritable, IR)型和非易激惹(non-irritable, NIR)型,后者通常对药物治疗反应欠佳。已有研究表明,NIR 型患者初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)、后扣带回及丘脑等脑区的体积减小更为显著,表明不同患者临床分型在脑结构重塑方面存在差异^[18]。这类 CNS 影像特征有望为 PDPN 患者提供影像辅助的临床分型工具,并为机制导向的精准干预策略奠定理论依据。此外,灰质结构改变还会伴随脑结构网络重塑。研究发现,DPN 患者脑网络特征路径长度延长、聚类系数及模块化程度升高,整体呈现“全局整合效率下降、局部聚集增强”的拓扑重构特征^[16]。这一变化提示在灰质萎缩的基础上,CNS 可以通过增强局部连接实现代偿性调节;同时,整体信息整合能力的减弱也可能导致调控失衡,进而加剧疼痛感知、情绪紊乱与认知功能障碍等。上述结果从脑结构网络组织层面进一步揭示了 DPN 患者 CNS 结构异常与临床症状之间的潜在关联。

丘脑作为躯体感觉信号中继站和疼痛调控的重要枢纽,其结构改变在 DPN 不同临床亚型中表现出不同的特征。有研究发现无痛性 DPN 患者的丘脑体积减少更为显著,较 PDPN 患者减小约 15%,丘脑体积的变化并不与神经病变严重程度呈显著线性关系,因此推测无痛性 DPN 的丘脑体积减少可能源于持续的外周感觉输入缺失,导致丘脑神经元数量下降或树突复杂性降低,符合失用性萎缩的中枢可塑性模式;而 PDPN 则可能因持续性伤害性刺激的异常传入,促使丘脑及相关脑区经历以神经元过度激活为特征的适应性重塑^[19,21-22]。这些差异体现出 DPN 临床表型的异质性,并在 CNS 层面呈现不同表现。

尽管多数研究支持 DPN 患者存在显著的 CNS 结构异常,但亦有部分结果与上述结论不完全一致,因此 DPN 脑结构的改变有待进一步探索。在一项以 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者为对象的研究中发现,T1DM 患者整体灰质体积均较健康对照显著减少,但 T1DM 与 DPN、PDPN 之间灰质体积无明显差异,并且灰质体积减少与临床症状评分或外周神经功能检测结果之间不存在显著关联;作者据此推测,灰质体积减少可能是 T1DM 的中枢改变,并不能反映 DPN 的病理过程;但该研究在 DM 病程方面存在组间差异,且样本量较小,因此结论可能存在一定偏倚^[23]。另一项研究发现,DPN 患者、DM 患者和健康对照在



脑结构上未发现明显差异,但脑功能已有显著改变,推测该结果可能与研究对象年龄较小、DM 病程相对较短有关,从而尚未出现可检测到的结构性损伤^[24]。这些结果提示脑功能改变可能先于脑结构损伤,因此未来研究应关注不同病程阶段的动态中枢演变特征及其临床相关性。

综上所述,DPN 患者灰质结构的萎缩表现出显著的异质性和亚型特异性,这一发现支持将 DPN 视为中枢-外周协同病变的复合型疾病。脑结构 MRI 不仅有助于揭示其潜在机制,也为 DPN 的分型诊断和个体化治疗提供了重要的影像学依据。

2. 脑白质结构受损:脑白质作为上行感觉传入与下行调控信息在中枢传递的重要通路,其微结构改变可能导致中枢传导通路异常,故已成为 DPN 中枢机制研究的重要方向。多项基于 DTI 的研究发现,DPN 患者存在广泛的白质微结构损伤、纤维束完整性下降,主要涉及丘脑、下丘脑、边缘系统及颞叶等区域^[25-26]。这些改变可能外周神经退变、持续性疼痛以及自主神经功能障碍密切相关,提示 DPN 不仅影响感觉传入,还可能通过破坏神经传导通路加剧临床症状。

有研究发现,PDPN 患者丘脑与下丘脑至杏仁核、岛叶及前扣带皮层的结构连接显著减少,且这些结构连接强度的下降与外周神经退变程度和自主神经功能障碍(如心率变异性降低)密切相关,同时下肢远端小神经纤维损伤的严重程度与丘脑-岛叶之间白质通路完整性呈负相关,提示外周小纤维病变可能通过神经传导通路导致疼痛调控网络的重构^[27-28]。此外,PDPN 患者还可见导水管周围、内囊及外囊区域的白质微结构受损,进一步支持其疼痛感知与调控通路存在解剖学基础破坏的结论^[25]。这些结构连接的改变可能影响伤害性感觉信号在中枢的传导与整合过程,构成持续性疼痛及自主神经功能异常的重要神经基础。

有研究用全脑各向异性(fractional anisotropy, FA)值分析显示,DPN 患者的白质整体 FA 值显著下降,主要集中于下纵束和内囊后肢等结构,且 FA 值下降与顶叶脑代谢水平降低、脑体积缩小、病程延长及腓肠神经振幅减弱密切相关^[29]。此外,脊髓丘脑束及其丘脑-皮质通路、内侧丘系及其丘脑-皮质通路的 FA 值在 DPN 患者中明显下降,并与疾病严重程度呈正相关,提示脑白质微结构的损伤可能在 DPN 临床症状,特别是感觉异常与 NP 的发生与维持中,发挥关键作用^[26,30]。

综上所述,脑白质结构受损可能是 DPN 从外周神经损伤向 CNS 功能障碍进展的关键环节,其连接中断不仅反映异常的伤害性信号传导障碍和神经调控失衡,还可能是自主功能紊乱和情绪认知异常的结构基础,这为疾病早期识别与机制导向干预提供了潜在的影像学靶点。

(二)脑功能改变

1. DPN 相关脑功能改变:DPN 患者的 CNS 发生了显著的脑功能网络重塑。DPN 早期即可观察到脑功能异常,表现为特定脑区功能连接的代偿性增强。例如,在 DM 阶段或 DPN 早期,患者外侧前额叶与双侧中央后回及颞中叶之间的功能连接明显增加,丘脑与运动区、中央后回之间表现出过度连接^[31]。这可能是中枢对外周神经传入减少的早期适

应性反应。并且功能连接改变可能先于电生理检测异常的出现,这为 DPN 早期诊断与风险评估提供了潜在的生物标志物^[32]。此外,神经网络拓扑结构亦表现出路径优化与关键节点效率提升,提示整体神经网络可能在通过结构重排维持脑功能稳定^[33]。一项任务态 fMRI(task-based fMRI, T-fMRI)相关研究进一步支持这一代偿性调节的假设,该研究在感觉运动任务中发现,DPN 患者表现出运动协调网络与视觉皮层激活的增强,提示大脑皮层高级认知区域可通过功能重塑来抵消外周感觉传入的不足^[34]。

然而,随着 DPN 的进展,这种早期的代偿机制可能逐渐失效。如有研究发现,DPN 患者在感觉运动网络、默认模式网络及显著性网络中的功能连接明显下降,特别是丘脑与中央前回、中央后回功能连接降低,枕上回、楔叶、顶叶、前额叶等区域的关键节点效率降低,脑网络整合性降低^[31,33,35]。这种脑功能网络退化不仅与疼痛强度密切相关,还涉及认知障碍和运动功能受损等多种临床症状。同样地,DPN 患者基底节区也显示出信息传递能力下降、局部连接效率减弱的趋势,可能与其在感觉整合与运动调节方面的功能相关^[24]。

部分脑区的功能连接在 DM 阶段即已出现下降,但其进展仍呈现一定的时序性。例如,在尚未发展为 DPN 的 DM 阶段,下肢感觉运动皮层(lower limb sensorimotor cortex, LSM)与运动相关视觉皮层之间的功能连接已出现减少,而随着疾病进展,LSM 与小脑及前额叶多个脑区之间的功能连接进一步下降;这一现象反映出中枢功能损害的渐进性特征^[36]。

总之,DPN 早期或亚临床阶段部分脑区的功能连接呈现出增强趋势,可能代表 CNS 对外周感觉传入减少所做出的代偿性调节。随着病情进展,关键脑区的功能连接逐渐下降,反映出中枢代偿机制的失代偿。这种变化可能与神经元突触功能障碍、慢性疼痛以及长期代谢紊乱引起的结构退化有关。此外,脑区功能改变往往早于脑结构异常,甚至早于电生理检测异常,这为 DPN 的早期无创筛查提供潜在生物标记物。

2. PDPN 相关脑功能改变:静息态 fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)研究显示,PDPN 多个脑区间的功能连接发生更显著的改变^[31,37]。丘脑是外周感觉传入的重要中继核团,其与 S1 的功能连接下降及患者疼痛强度呈负相关,提示上行传导通路功能的减弱可能限制了对感觉信号的准确整合^[31]。同时,该通路的功能连接在一定程度上可被药物干预逆转,提示其可以作为疼痛调控的潜在靶点^[38]。更深层的网络分析发现丘脑特定核团(如腹后外侧核、背内侧核)与大脑皮层之间的功能连接也显著减弱,这表明慢性疼痛可能削弱了丘脑与皮质之间的联系,进而导致 CNS 痛觉调控功能受损^[39-40]。同时,丘脑与岛叶间的功能连接增强则被认为与痛觉放大及情绪性疼痛加工相关,反映了情感相关通路的异常激活^[37]。T-fMRI 结果进一步补充了中枢敏化过程中边缘系统异常激活的证据。如有研究发现,在热刺激任务下,PDPN 患者边缘系统和纹状体区域血氧水平依赖信号增强,且与疼痛持续时间和强度呈正相关,提示这些脑区在中枢敏化形成中可能具有重要作用^[41-42]。此外,由顶叶-前额叶-扣

带皮层构成的注意调控网络也表现出明显的协同功能下降,具体表现为背侧、腹侧注意网络与前扣带皮层之间的功能连接减弱及网络间连接距离缩短,可能导致患者出现注意力分散、疼痛认知处理异常等^[39-40]。PDPN 的中枢机制还涉及下行抑制系统的功能受损。一项 rs-fMRI 研究发现,腹外侧导水管周围灰质作为调控性抑制网络的核心区域,其功能连接改变与疼痛评分显著相关,提示该区域所介导的下行调控能力减弱可能是慢性疼痛持续的重要基础^[43]。这也为 PDPN 提供了潜在的神经调控干预靶点。基于独立成分分析的研究进一步揭示了与疼痛强度调节相关的 2 个功能模块:与疼痛负相关的网络包括左侧梭状回、舌回、颞下回、右侧枕下回以及双侧背侧前扣带皮层、中央前回和中央后回,其活动随疼痛强度降低而增强;与疼痛正相关的网络包括左侧楔前叶、双侧背外侧前额叶、额极、右侧额上回、左侧额下回以及丘脑、双侧岛叶、顶下小叶、右侧乳头体和左侧脑干等区域,其活动随疼痛强度增加而增强^[44]。

PDPN 的临床异质性也在神经影像层面表现出分型特征。有学者通过 rs-fMRI 评估发现,IR 型患者表现出岛叶与边缘系统功能连接的增强,而 NIR 型患者则表现出 S1 灰质体积减小及其功能连接的整体减弱;前者对利多卡因治疗反应较佳,后者则存在显著的治疗耐受性,提示中枢结构完整性与脑网络的功能连接改变可能共同决定了治疗敏感性^[45]。这一差异强调了在 PDPN 治疗中识别脑功能状态和结构完整性的临床意义。在此基础上,提取脑功能连接特征,结合三维卷积神经网络构建的预测模型能够实现利多卡因治疗效果的自动分类,模型评估指标表现出优异的性能,展现出神经影像标志物结合人工智能算法在 PDPN 疗效预测中的卓越潜力^[46]。

以上研究表明,脑功能网络重塑在 PDPN 患者中表现为多通路、多层级的功能连接异常,涉及中枢敏化、上行传入通路的功能减弱和下行抑制系统的功能障碍。这些改变共同构成了一个动态、递进的病理重塑过程,可能在 PDPN 的疼痛感知放大、焦虑抑郁等心理问题及认知障碍中发挥核心作用。fMRI 为识别这些机制提供了定量、无创的技术手段,也为多靶点干预策略的设计提供了理论基础与空间定位依据。但是目前尚无明确界定中枢敏化在 DPN 中的具体起始环节与因果关系,相关发现尚需通过纵向研究和干预实验进一步验证。

(三) 脑代谢改变

通过 MRS 研究脑代谢物的改变,可以更深入地了解 DPN 相关的脑结构和功能变化背后的生化机制。DPN 患者中顶叶 *N*-乙酰天门冬氨酸(*N*-acetylaspartate, NAA)/肌酸(creatine, Cre)代谢物比率降低,该变化与灰质萎缩、外周神经传导幅度下降以及 DM 微血管并发症密切相关,提示神经元功能障碍可能早期参与 DPN 的中枢改变过程^[20, 47]。在 PDPN 患者中,丘脑区域的 NAA 水平进一步下降,提示其可能为疼痛相关的代谢敏感区域^[48]。进一步研究发现,丘脑 NAA/Cre 和 NAA/胆碱(choline, Cho)比值的下降主要出现在长回波时间(echo time, TE)条件下,而短 TE 序列下差异不显著,提示丘脑代谢功能障碍可能早于神经元丢失的发

生,具有潜在的早期预测价值^[49]。此外,这些代谢比值与电生理参数(包括腓肠神经动作电位与运动神经传导速度)呈正相关,进一步支持丘脑在 DPN 中枢机制中的关键调控作用^[49]。

除丘脑外,PDPN 患者的 S1 区亦显示出能量代谢异常,其 S1 区磷酸化 Cre/三磷酸腺苷比值显著低于无痛 DPN 患者,且与主观疼痛强度呈负相关,表明慢性疼痛状态下,大脑皮层在编码与调控疼痛过程中呈现出高能耗负荷与代谢重塑,可作为 PDPN 的潜在生物标志物及治疗干预靶点^[50]。

MRS 可无创检测 PDPN 患者丘脑的代谢异常,其中 NAA/Cre 和 NAA/Cho 比值可能成为评估 DPN 患者疼痛程度及治疗疗效的潜在影像学指标。然而,MRS 的应用仍需在更大样本量、多中心队列中验证,并推动 MRS 采集协议与分析流程的标准化,以提升其临床转化的可重复性与可信度。

(四) 脑血流灌注改变

多项研究发现,DPN 尤其是 PDPN 患者丘脑和前扣带皮层的脑血流量增加^[50-51]。目前,DPN 患者丘脑高灌注的原因不明,可能与丘脑兴奋性增高、异常放电活动有关。Selvarajah 等^[52]发现 PDPN 丘脑血管分布增多且血流缓慢,提示可能存在丘脑局部血管扩张的病理改变。但尾状核灌注指标未见显著差异。这些发现为揭示 PDPN 的中枢机制提供了新的视角,未来研究应结合多模态影像技术与分子探针技术,深入阐明高灌注现象背后的精确机制,为靶向丘脑微循环调节的个体化镇痛策略提供理论基础。

三、基于脊髓多模态 MRI 探索 DPN 的 CNS 改变

(一) 脊髓结构改变

脊髓 MRI 技术为揭示脊髓在 DPN 发病过程中的潜在受累及早期病理变化提供了重要工具。研究发现,DPN 患者的脊髓横截面积显著小于健康对照组,亚临床 DPN 患者的脊髓横截面积也明显低于未见 DPN 的 DM 患者,这表明脊髓萎缩可能是 DPN 的早期表现^[51, 53]。这一发现强调了脊髓 MRI 在检测 DPN 早期神经损伤中的潜在应用价值。还有研究发现,DPN 脊髓横截面积与患者的腓肠神经传导速度、神经病变复合评分及症状评分显著相关^[51]。这些结果不仅证实脊髓受累在 DPN 早期就已发生,同时也为客观评估 DPN 严重程度提供了影像学依据。

(二) 脊髓功能改变

在 PDPN 中,约 20% 患者经过脊髓电刺激治疗后无明显改善,提示 PDPN 潜在的中枢机制可能决定了其对脊髓电刺激等中枢调控干预的敏感性^[54]。脊髓 fMRI 研究可用于揭示这些功能异常的具体机制,为 DPN 的诊断和治疗提供了重要的线索。Jia 等^[55]应用低频经皮电刺激结合腰椎 fMRI 技术,发现在电刺激的诱导下,PDPN 患者 T₁₂ 椎体水平的脊髓激活较显著,且该信号变化与血糖和总胆固醇水平呈正相关。这可能与电刺激引起 P 物质释放增加,使局部血流增加、神经元兴奋性改变有关,表明 PDPN 患者在发病早期可能存在外周及中枢敏化,初级传入神经兴奋性过高,出现疼痛信号的放大或异常的感觉传递。

综上所述,脊髓结构与功能的MRI研究提示,DPN在亚临床阶段可能已累及脊髓,且功能异常与疼痛敏感性增强密切相关。这些改变为DPN的早期诊断及中枢机制探索提供了新的影像学证据,也为中枢干预策略的精准优化提供了潜在方向。

四、小结与展望

早期发现DPN相关CNS代偿性重塑现象,可能为其亚临床阶段治疗提供窗口期,从而逆转或延缓疾病进展。多模态MRI技术结合了多种成像方法的优势,能够从多个维度对DPN相关的CNS改变进行全面评估,不仅有助于揭示其潜在的病理生理机制,还可以为疾病的早期识别、临床分型及疗效预测提供重要的影像学依据。为进一步揭示DPN对CNS的作用机制,未来研究可以从以下几个方面深入推进:(1)更大规模的多中心研究:目前rs-fMRI研究在DM及DPN领域的应用仍存在一定的局限性。由于研究设计、样本量及研究对象差异的异质性,不同研究结果可能存在差异。未来应联合多中心,通过严格统一的扫描参数、纳排标准及数据分析方法,开展大规模临床研究,以提高结果的普适性、稳定性和可比性。(2)纵向研究设计:现有研究主要采用横断面设计,难以捕捉DPN患者中枢改变的动态过程。未来应采用前瞻性纵向研究设计,探索CNS改变与DPN症状发作之间的因果关系。(3)外科干预的中枢机制:神经调控技术(如脊髓刺激等)和周围神经减压手术对DPN症状的改善效果明显,但其对CNS的作用机制目前尚不明确^[56-57]。未来研究可通过多模态MRI评估这些治疗干预对CNS的具体影响,为优化治疗方案提供科学指导。(4)机器学习与大数据分析:机器学习算法可用于高维影像数据的分析与建模,从而挖掘DPN患者特异性影像标志物,预测疾病进展并优化治疗策略。通过上述改进,未来研究有望进一步深入阐明DPN的发病机制,推动疾病的早期诊断、精准治疗和个体化管理,为改善患者预后及提升生活质量提供更坚实的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张泽:文章撰写;刘佳鑫、高振轩、王琦、杨文强:文献收集归纳;于炎冰、张黎:文章审阅及修改

参 考 文 献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [2] Yu Y. Gold standard for diagnosis of DPN[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 719356. DOI: 10.3389/fendo.2021.719356.
- [3] Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review[J]. *Ann Palliat Med*, 2023, 12(2): 390-398. DOI: 10.21037/apm-22-693.
- [4] 王嘉颖, 赖振汉, 余博宇. 超声新技术在糖尿病周围神经病变诊断中的应用研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2024, 23(9): 959-965. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240704-00395.
- Wang JY, Lai ZH, She BY. Recent advance in new ultrasound technology in diagnosing diabetic peripheral neuropathy[J]. *Chin J Neuromed*, 2024, 23(9): 959-965. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240704-00395.
- [5] Pop-Busui R, Ang L, Boulton A, et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy[M]. Arlington (VA): American Diabetes Association, 2022.
- [6] 任大斌, 张义松, 郭义君, 等. 糖尿病(四肢)周围神经病变松解术治疗现状及研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(3): 93-96.
- Ren DB, Zhang YS, Guo YJ, et al. Current status and research progress of decompression surgery for diabetic (limb) peripheral neuropathy [J]. *Chin J Neurosurg Dis Res*, 2024, 18(3): 93-96.
- [7] Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging[J]. *Pain*, 2016, 157 Suppl 1: S72-S80. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000465.
- [8] Zang Y, Jiang D, Zhuang X, et al. Changes in the central nervous system in diabetic neuropathy[J]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18368. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18368.
- [9] Martín Noguero T, Barousse R. Update in the evaluation of peripheral nerves by MRI, from morphological to functional neurography[J]. *Radiologia (Engl Ed)*, 2020, 62(2): 90-101. DOI: 10.1016/j.rx.2019.06.005.
- [10] Yang Y, Zhao B, Wang Y, et al. Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 132. DOI: 10.1038/s41392-025-02175-1.
- [11] 姜伟, 肖智. 晚期糖基化终末产物受体参与病理性疼痛机制的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21(1): 102-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20201203-00942.
- Jiang W, Xiao Z. Recent advance in mechanism of advanced glycation end-product receptors in pathological pain[J]. *Chin J Neuromed*, 2022, 21(1): 102-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20201203-00942.
- [12] Wu J, Hu H, Li X. Spinal neuron-glia crosstalk and ion channel dysregulation in diabetic neuropathic pain[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1480534. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1480534.
- [13] Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Mika J, et al. Peripheral mechanisms of neuropathic pain-the role of neuronal and non-neuronal interactions and their implications for topical treatment of neuropathic pain[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(2): 77. DOI: 10.3390/ph14020077.
- [14] Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con) fusion of pathogenic mechanisms? [J]. *Pain*, 2020, 161(Suppl 1): S65-S86. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001922.
- [15] Ferris JK, Inglis JT, Madden KM, et al. Brain and body: a review of central nervous system contributions to movement impairments in diabetes[J]. *Diabetes*, 2020, 69(1): 3-11. DOI: 10.2337/db19-0321.
- [16] Yang F, Qu M, Zhang Y, et al. Aberrant brain network integration and segregation in diabetic peripheral neuropathy revealed by structural connectomics[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 585588. DOI: 10.3389/fnins.2020.585588.
- [17] Frøkjær JB, Brock C, Søfteland E, et al. Macrostructural brain changes in patients with longstanding type 1 diabetes mellitus-a cortical thickness analysis study[J]. *Exp Clin Endocrinol*



- Diabetes, 2013, 121(6): 354-360. DOI: 10.1055/s-0033-1345120.
- [18] Selvarajah D, Sloan G, Teh K, et al. Structural brain alterations in key somatosensory and nociceptive regions in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(4): 777-785. DOI: 10.2337/dc22-1123.
- [19] Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, et al. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1681-1688. DOI: 10.2337/dc13-2610.
- [20] Hansen TM, Muthulingam JA, Brock B, et al. Reduced gray matter brain volume and cortical thickness in adults with type 1 diabetes and neuropathy[J]. *Neurosci Res*, 2022, 176: 66-72. DOI: 10.1016/j.neures.2021.10.002.
- [21] Novo JL, Ruas JJ, Ferreira LM, et al. Thalamic volumetric abnormalities in type 1 diabetes mellitus and peripheral neuropathy[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13053. DOI: 10.1038/s41598-022-16699-x.
- [22] Hansen TM, Frøkjær JB, Selvarajah D, et al. Reduced thalamic volume and metabolites in type 1 diabetes with polyneuropathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(5): 327-334. DOI: 10.1055/a-1347-2579.
- [23] Croosu SS, Hansen TM, Røikjer J, et al. Gray matter brain alterations in type 1 diabetes - findings based on detailed phenotyping of neuropathy status[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(11): 730-739. DOI: 10.1055/a-1835-1877.
- [24] Yuan G, Zheng Y, Wang Y, et al. Multiscale entropy and small-world network analysis in rs-fMRI-new tools to evaluate early basal ganglia dysfunction in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 974254. DOI: 10.3389/fendo.2022.974254.
- [25] Zhang Y, Qu M, Yi X, et al. Sensorimotor and pain-related alterations of the gray matter and white matter in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(3): 710-725. DOI: 10.1002/hbm.24834.
- [26] Fang F, Luo Q, Ge RB, et al. Decreased microstructural integrity of the central somatosensory tracts in diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(6): 1566-1575. DOI: 10.1210/clinem/dgab158.
- [27] Chao CC, Tseng MT, Hsieh PC, et al. Brain mechanisms of pain and dysautonomia in diabetic neuropathy: connectivity changes in thalamus and hypothalamus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(3): e1167-e1180. DOI: 10.1210/clinem/dgab754.
- [28] Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Impaired brain network architecture as neuroimaging evidence of pain in diabetic neuropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 186: 109833. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109833.
- [29] Muthulingam JA, Brock C, Hansen TM, et al. Disrupted white matter integrity in the brain of type 1 diabetes is associated with peripheral neuropathy and abnormal brain metabolites[J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(9): 108267. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108267.
- [30] Hansen TM, Croosu SS, Kianimehr S, et al. Quantification of white matter hyperintensities in type 1 diabetes and its relation to neuropathy and clinical characteristics[J]. *Brain Res*, 2025, 1846: 149288. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149288.
- [31] Croosu SS, Røikjer J, Mørch CD, et al. Alterations in functional connectivity of thalamus and primary somatosensory cortex in painful and painless diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(1): 173-182. DOI: 10.2337/dc22-0587.
- [32] Zhao LM, Chen X, Zhang YM, et al. Changed cerebral function and morphology serve as neuroimaging evidence for subclinical type 2 diabetic polyneuropathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1069437. DOI: 10.3389/fendo.2022.1069437.
- [33] Xin H, Fu Y, Wen H, et al. Cognition and motion dysfunction-associated brain functional network disruption in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Hum Brain Mapp*, 2024, 45(1): e26563. DOI: 10.1002/hbm.26563.
- [34] Venkataraman K, Pun V, Mohamed AZ, et al. Altered motor and motor perceptual cognitive imagery task-related activation in diabetic peripheral neuropathy: insights from functional MRI[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(10): 2004-2007. DOI: 10.2337/dc19-0746.
- [35] Zhang D, Huang Y, Guan Y, et al. Characterization of changes in the resting-state intrinsic network in patients with diabetic peripheral neuropathy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28809. DOI: 10.1038/s41598-024-80216-5.
- [36] Zhang D, Huang Y, Zhang X, et al. Potential effects of peripheral neuropathy on brain function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1448225. DOI: 10.3389/fendo.2024.1448225.
- [37] Teh K, Wilkinson ID, Heiberg-Gibbons F, et al. Somatosensory network functional connectivity differentiates clinical pain phenotypes in diabetic neuropathy[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(6): 1412-1421. DOI: 10.1007/s00125-021-05416-4.
- [38] Sloan G, Teh K, Caunt S, et al. Increased thalamocortical functional connectivity on discontinuation of treatment in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes*, 2024, 73(9): 1486-1494. DOI: 10.2337/db23-0931.
- [39] Cauda F, D'Agata F, Sacco K, et al. Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(7): 806-811. DOI: 10.1136/jnnp.2009.188631.
- [40] Cauda F, Sacco K, D'Agata F, et al. Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in diabetic neuropathic pain[J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10: 138. DOI: 10.1186/1471-2202-10-138.
- [41] Tseng MT, Chiang MC, Chao CC, et al. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: enhanced limbic and striatal activations[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(10): 2733-2746. DOI: 10.1002/hbm.22105.
- [42] Li J, Zhang W, Wang X, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals differences in brain activation in response to thermal stimuli in diabetic patients with and without diabetic peripheral neuropathy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190699. DOI: 10.1371/journal.pone.0190699.
- [43] Segerdahl AR, Themistocleous AC, Fido D, et al. A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy[J]. *Brain*, 2018, 141(2): 357-364. DOI: 10.1093/



- brain/awx337.
- [44] Cauda F, Sacco K, Duca S, et al. Altered resting state in diabetic neuropathic pain[J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4542. DOI: 10.1371/journal.pone.0004542.
- [45] Wilkinson ID, Teh K, Heiberg-Gibbons F, et al. Determinants of treatment response in painful diabetic peripheral neuropathy: a combined deep sensory phenotyping and multimodal brain MRI study[J]. Diabetes, 2020, 69(8): 1804-1814. DOI: 10.2337/db20-0029.
- [46] Teh K, Armitage P, Tesfaye S, et al. Deep learning classification of treatment response in diabetic painful neuropathy: a combined machine learning and magnetic resonance neuroimaging methodological study[J]. Neuroinformatics, 2023, 21(1): 35-43. DOI: 10.1007/s12021-022-09603-5.
- [47] Hansen TM, Brock B, Juhl A, et al. Brain spectroscopy reveals that N-acetylaspartate is associated to peripheral sensorimotor neuropathy in type 1 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2019, 33(4): 323-328. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.12.016.
- [48] Sorensen L, Siddall PJ, Trenell MI, et al. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy[J]. Diabetes Care, 2008, 31(5): 980-981. DOI: 10.2337/dc07-2088.
- [49] Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, et al. Thalamic neuronal dysfunction and chronic sensorimotor distal symmetrical polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2008, 51(11): 2088-2092. DOI: 10.1007/s00125-008-1139-0.
- [50] Sloan G, Anton A, Caunt S, et al. Higher sensory cortical energy metabolism in painful diabetic neuropathy: evidence from a cerebral magnetic resonance spectroscopy study[J]. Diabetes, 2023, 72(7): 1028-1034. DOI: 10.2337/db23-0051.
- [51] Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, et al. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Care, 2006, 29(12): 2664-2669. DOI: 10.2337/dc06-0650.
- [52] Selvarajah D, Wilkinson ID, Gandhi R, et al. Microvascular perfusion abnormalities of the thalamus in painful but not painless diabetic polyneuropathy: a clue to the pathogenesis of pain in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 718-720. DOI: 10.2337/dc10-1550.
- [53] Eaton SE, Harris ND, Rajbhandari SM, et al. Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy[J]. Lancet, 2001, 358(9275): 35-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05268-5.
- [54] van Beek M, Geurts JW, Slangen R, et al. Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial[J]. Diabetes Care, 2018, 41(1): 32-38. DOI: 10.2337/dc17-0983.
- [55] Jia Y, Shen Z, Lin G, et al. Lumbar spinal cord activity and blood biochemical changes in individuals with diabetic peripheral neuropathy during electrical stimulation[J]. Front Neurol, 2019, 10: 222. DOI: 10.3389/fneur.2019.00222.
- [56] 汤天津, 于炎冰, 杨文强, 等. 脊髓电刺激治疗糖尿病性周围神经病的研究进展[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2021, 11(1): 35-37. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2021.01.009.
- Tang TJ, Yu YB, Yang WQ, et al. Research progress of spinal cord stimulation in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases and Rehabilitation (Electronic Edition), 2021, 11(1): 35-37. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2021.01.009.
- [57] 廖陈龙, 张文川. 周围神经减压术治疗糖尿病性周围神经疼痛的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2024, 40(7): 749-754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20231227-00234.
- Liao CL, Zhang WC. Research progress of peripheral nerve decompression in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain [J]. Chin J Neurosurg, 2024, 40(7): 749-754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20231227-00234.

(收稿日期: 2025-01-10)

(本文编辑: 凌桂芳)

· 读者·作者·编者 ·

《中华神经医学杂志》编辑部工作人员及联系方式

为便于编读往来,反馈读者意见以及加强作者与编辑间的联系,现将本刊编辑部工作人员的联系方式刊登如下,以便新老读者及作者查询。

编辑部主编:郭洪波,电话:020-61643002,Email: guohongbo911@126.com;

编辑部主任:张玲,电话:020-61643275,Email: gracedd@126.com;

编辑联系方式:

刘凯:电话:020-61643277,Email: victory_liu@163.com;

王志娟:电话:020-61643272,Email: snow_migrant@163.com;

凌桂芳:电话:020-61643277,Email: 64607632@qq.com;

稿件查询及投稿事宜请咨询:电话:020-61643273,Email: cjinm@cmaph.org。

