

一、成果名称

糖尿病周围神经病变发病机制及临床干预研究

二、成果简介

本成果属于临床医学内分泌代谢领域，从基础研究的关键基因及重要信号通路，分子生物学角度分析糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy, DPN）的发病机制，为 DPN 精准治疗提供新的诊疗方向，为临床改善糖尿病周围神经病变的治疗提供策略。解决了糖尿病患者伴发周围神经病变有效的治疗，减轻患者痛苦，减少医疗支出，具有重要的临床及科研意义。为下一步糖尿病周围神经病变的基础及临床研究及治疗提供了理论及临床研究基础。

（一）、糖尿病周围神经病变机制的研究

1. 脊髓背角是各种感觉的初级整合中枢，其中含有丰富的神经递质、神经肽及受体等。脊髓背角的星形胶质细胞和小胶质细胞的活化，及细胞因子的释放可能是维持糖尿病神经痛的重要机制。本研究首先利用转录组测序技术研究了 1 型糖尿病病理性神经痛大鼠脊髓背角中基因表达的变化，发现了 1 型糖尿病神经痛组共有 42 个基因在转录水平发生了上调，有 51 个基因

在转录水平发生了下调。并且根据这一线索进一步研究发现了在糖尿病病理性神经痛大鼠坐骨神经中 miR-133a 的上调对疼痛阈值的影响，miR-133a-3p 可能是患有神经性疼痛的患者的有用治疗靶点。并且发现脊髓小胶质细胞 P2X4 的表达和糖尿病病理性神经痛大鼠炎症反应和疼痛阈值的关系。

同步还发现在 DPN 中高血糖显著诱导血管内皮中的 miR-133a 表达，不仅引发了内皮功能障碍，还增加了 P2X4 的表达，从而引发神经疼痛。本系列研究发现不同的基因表达导致不同的 DPN 的损伤，而抑制 P2X4 表达可提高糖尿病神经病变的痛觉阈值，减轻疼痛，这一发现提示在今后的临床治疗中通过改善糖脂代谢紊乱，降低 miR-133a 及 P2X4 等相关基因的表达，达到改善内皮功能、减少氧化应激、缓解炎症反应等作用，由此推测通过对这些基因靶点的干预，为今后研发相关药物干预或可提供理论基础。

(二)、糖尿病临床干预研究

临床上，DPN 患者以感觉神经、运动神经症状最早出现，通常表现“麻、凉、冷、痛”等症状，部分患者出现肢体烧灼样疼痛、电击样痛或者刀割样锐痛，给患者工作及生活质量带来严

重影响。对于 DPN 各药物作用机制和作用靶点不同，在临床试验中我们分别使用了不同的药物针对糖尿病神经病变做出相关的疗效分析与机制探讨。DPN 诊疗指南推荐的药物中，甲钴胺、硫辛酸、前列地尔等几类药物均能不同程度减轻 DPN 的相关神经痛的症状，但单独用药效果并不理想。部分研究认为鼠神经生长因子能促神经元增殖、促神经细胞分化和释放神经调节因子，保障神经细胞、神经元的存活，并且能够降低氧化应激，抑制炎症因子，改善 DPN 的肢体运动功能障碍。我们通过多方法多渠道，通过临床中在降糖治疗的基础上积极探索各种方法来改善糖尿病周围神经病变及糖尿病周围神经痛的治疗，并分别做了对照研究，在临床中得以应用，取得了良好的效果，其中包括采用“标本配穴”针灸法结合甲钴胺治疗能明显减轻老年 DPN 患者炎性细胞因子及部分靶点基因的表达，改善受损神经传导速度；通过强化调控糖脂，联合使用鼠神经生长因子治疗 DPN 患者也起到同样的满意效果；前列地尔通过促进腺苷酸环化酶及磷酸二酯酶激活，增加 Na-K-ATP 酶活性，改善神经内膜微循环，联合硫辛酸治疗 DPN，不仅可以改善神经的血供与营养，抑制受损神经细胞的氧化应激，抑制炎症因子，改善痛性神经病变症状。

三、完成单位

中国人民解放军空军第九八六医院

四、完成人

八、完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作关系人及排名	合作时间	合作成果	证明材料
1	论文合著	马力天 2	2018.12-2023.12	基于转录组学研究 1 型糖尿病神经痛大鼠腰膨大处脊髓背角基因表达的改变	文献 1
2	共同立项 论文合著	刘晓宇 3	2012.12-2020.12	1. 陕西省自然基础研究计划《糖尿病早期神经病变的预警预测研究》2018D098 2. 陕西省卫生健康科研基金课题研究《糖尿病早期神经病变的预警机制研究》2019JM-422 3. 注射用鼠神经生长因子治疗糖尿病神经病的临床效果.	文献 5
3	论文合著	毛培军 4	2013.12-2023.12	1、基于转录组学研究 1 型糖尿病神经痛大鼠腰膨大处脊髓背角基因表达的改变 2、糖尿病病理性神经痛大鼠坐骨神经中 miR-133a 的上调对疼痛阈值的影响及机制	文献 1, 2, 3
4	论文合	田雄涛 5		1、注射用鼠神经生长因子治疗糖尿病神经病的临床效果.	文献 5

	著				
5	论文合著	叶欣 ⁶	2012.12-2021.12	1、基于转录组学研究1型糖尿病神经痛大鼠腰膨大处脊髓背角基因表达的改变 2、“标本配穴”针灸结合甲钴胺对老年糖尿病周围神经病变患者脂质代谢、炎性细胞因子和受损神经传导速度的影响.	文献4
6	论文合著	邵英 ⁷	2015.12-2023.12	2、大鼠脊髓小胶质细胞 P2X ₂ 的表达和糖尿病病理性神经痛大鼠炎性反应和疼痛阈值关系.	文献3
7	共同参与	张利红 ⁸	2018.12-2023.12	1、前列地尔联合 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及氧化应激的影响.	文献6
8	论文合著	刘卫 ⁹	2012.12-2023.12	1、“标本配穴”针灸结合甲钴胺对老年糖尿病周围神经病变患者脂质代谢、炎性细胞因子和受损神经传导速度的影响.	文献4
9	论文合著	刘立栋 ¹⁰	2018.12-2023.12	1、大鼠脊髓小胶质细胞 P2X ₂ 的表达和糖尿病病理性神经痛大鼠炎性反应和疼痛阈值关系.	文献2

六、代表性论文专著目录

序号	论文专著名称	刊名	发表时间	年卷页码 (xx年 xx 卷 xx 页)	作者	通讯作者 (含共同作者)	第一作者 (含共同作者)	国内作者 (中文名)	他引总次数	检索数据库	参与人 (成果完成人)	知识产权是否归国内所有
1	基于转录组学研究 1 型糖尿病神经痛大鼠腰膨大处脊髓背角基因表达的改变	山西医科大学学报	2022-6	2022, 53 (6) :704-712.	李洁, 马力天, 金兆丰, 郑伟杰, 王敬博, 毛培军, 叶欣	叶欣 毛培军	李洁	李洁, 马力天, 金兆丰, 郑伟杰, 王敬博, 毛培军, 叶欣	0	中国知网/万方	李洁, 毛培军, 叶欣	是
2	大鼠脊髓小胶质细胞 P2X2 的表达和糖尿病病理性神经痛大鼠炎症反应和疼痛阈值关系.	现代生物医学进展	2022-06	2022, 22 (12) :2232-2236	李洁, 刘晓宇, 毛培军, 刘立栋, 叶欣, 吴大方, 邵英	邵英	李洁	李洁, 刘晓宇, 毛培军, 刘立栋, 叶欣, 吴大方, 邵英	1	中国知网/万方	李洁, 刘晓宇, 毛培军, 叶欣, 邵英	是
3	糖尿病病理性神经痛大鼠坐骨神经中 miR-133a 的上调对疼痛阈值的影响及机制	现代生物医学进展	2202-07	2022, 22 (14) : (2620-2235)	邵英, 李洁, 刘晓宇, 毛培军, 刘立栋, 叶欣, 吴大方	李洁	邵英	邵英, 李洁, 刘晓宇, 毛培军, 刘立栋, 叶欣, 吴大方	0	中国知网/万方	邵英, 李洁, 刘晓宇, 毛培军, 叶欣	是
4	“标本配穴” 针灸结合甲钴胺对老年糖尿病周围神经病变患者脂质代谢、炎症细胞因子和受损神经传导速度的影响.	现代生物医学进展	2021-06	2021, 21 (11) : 2065-2068.	叶欣, 刘晓宇, 刘卫, 田雄涛, 李洁	李洁	叶欣	叶欣, 刘晓宇, 刘卫, 田雄涛, 李洁	11	中国知网/万方	李洁, 叶欣, 刘晓宇, 田雄涛, 刘卫	是

5	注射用鼠神经生长因子治疗糖尿病神经病的临床效果.	临床医学研究与实践	2021-11	2021, 6 (32): 40-42.	田雄涛, 李洁, 叶欣, 刘晓宇	刘晓宇	田雄涛	田雄涛, 李洁, 叶欣, 刘晓宇	8	中国知网 /万方	田雄涛, 李洁, 叶欣, 刘晓宇	是
6	前列地尔联合 α -硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及氧化应激的影响.	中国临床保健杂志	2020-06	2020, 23 (3):373-376.	张利红, 徐永妮, 张艳 毛培军	毛培军	张利红	张利红, 徐永妮, 张艳 毛培军	20	中国知网 /万方	张利红, 毛培军	是
7	临床中医诊疗与针灸 (糖尿病周围神经病变中医诊疗)	长江出版传媒 湖北学技术出版社	2018-12	144-158	李洁							是
8	临床内科常见病与药物应用 (糖尿病周围神经病变药物治疗)	吉林大学出版社	2019-5	396-418	李洁							是