

针灸治疗痛性糖尿病周围神经病变 多模态脑影像学研究进展

钟 祯¹, 王 雨¹, 黄海鹏¹, 马诗棋¹, 郑海珠¹, 李孟媛¹, 姚 琳¹, 王洪峰¹, 丛德毓^{2*}

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021)

摘要: 痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN) 是糖尿病并发症之一。痛性糖尿病周围神经病变发病机制复杂, 涉及代谢紊乱、血管损伤、神经损伤、氧化应激损伤、炎症反应等多个方面。外周敏化和中枢敏化在痛性糖尿病周围神经病变的产生和维持过程中具有重要作用。多模态脑影像学技术为痛性糖尿病周围神经病变中枢机制研究提供了新的方向。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术成为深入揭示痛性糖尿病周围神经病变发病机制与病变程度的重要研究手段。针灸治疗痛性糖尿病周围神经病变的中枢作用机制有待进一步明确。从痛性糖尿病周围神经病变的诊断及风险因素、中枢敏化概述痛性糖尿病周围神经病变的发展现状, 梳理针灸治疗痛性糖尿病周围神经病变的临床证据及中枢机制, 从灰质体积萎缩、白质结构受损、脑区激活改变、脑功能网络异常、脑内代谢物质浓度变化等角度, 分析基于多模态磁共振成像技术的痛性糖尿病周围神经病变中枢神经系统改变研究现状, 阐述针灸治疗本病的中枢效应机制。

关键词: 针灸; 痛性糖尿病周围神经病; 磁共振成像; 中枢机制

中图分类号: R246

文献标志码: A

文章编号: 1003-5699(2025)01-0117-07

Advances in multimodal brain imaging of acupuncture for painful diabetic peripheral neuropathy

ZHONG Zhen¹, WANG Yu¹, HUANG Haipeng¹, MA Shiqi¹,

ZHENG Haizhu¹, LI Mengyuan¹, YAO Lin¹, WANG Hongfeng¹, CONG Deyu^{2*}

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

Abstract: Painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) is one of the complications of diabetes. The pathogenesis of PDPN is complex, involving multiple aspects such as metabolic disorders, vascular damage, nerve damage, oxidative stress damage, and inflammatory response. Peripheral sensitization and central sensitization play important roles in the generation and maintenance of PDPN. Multimodal brain imaging techniques provide a new direction for the study of the central mechanism of PDPN. Magnetic resonance imaging (MRI) technology has become an important research means to deeply reveal the pathogenesis and lesion degree of PDPN. The central mechanism of acupuncture in the treatment of PDPN needs to be further clarified. This paper outlines the development status of PDPN from the diagnosis and risk factors of PDPN and central sensitization, sorts out the clinical evidence and central mechanism of acupuncture in the treatment of PDPN, analyzes the current research status of central nervous system

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1706000); 吉林省科技发展项目 (YDZJ202301ZYTS165)

作者简介: 钟 祯 (1993—), 女, 博士研究生, 主要从事经穴推拿治疗脏腑疾病研究

*通信作者: 丛德毓, 电子信箱 -congdeyu666@sina.com

changes in PDPN based on multimodal MRI technology from the perspectives of gray matter volume atrophy, white matter structure damage, brain region activation changes, brain function network abnormalities, and changes in the concentration of brain metabolites, and elaborates the central effect mechanism of acupuncture in the treatment of this disease.

Keywords: acupuncture; painful diabetic peripheral neuropathy; magnetic resonance imaging; central mechanisms

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 发病率在全球范围内持续增长, 预计 2040 年将上升至 6.42 亿^[1]。据统计, 我国成年人近 11.6% 患糖尿病^[2]。糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病常见的慢性并发症之一, 其中 30% ~ 40% 的患者伴有神经性疼痛^[3]。因此约 20% 糖尿病患者会出现痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN)^[4]。PDPN 以远端对称性的多发神经病变为主, 主要临床表现为四肢末端麻木、刺痛、感觉异常, 多从下肢开始, 夜间加剧。目前痛性糖尿病周围神经病变缺少有效治疗方法^[5], 严重影响患者生活质量^[6], 约 11.4% 和 40.5% 的患者分别出现重度和中度疼痛, 其中 3.7% 的患者出现下肢溃疡、甚至截肢^[7], 2/3 以上的痛性糖尿病周围神经病变患者出现不同程度的抑郁、焦虑等问题^[8], 给患者家庭及社会带来极大的负担。

痛性糖尿病周围神经病变发病机制复杂, 涉及代谢紊乱、血管损伤、神经损伤、氧化应激损伤、炎症反应等多个方面。研究^[9-10]表明外周敏化和中枢敏化在痛性糖尿病周围神经病变的产生和维持过程中具有重要作用, 单纯的外周敏化并不是导致痛性糖尿病周围神经病变发生的关键因素^[11], 因此, 中枢敏化应是痛性糖尿病周围神经病变共性、核心的病理变化。近年来, 多模态脑影像学技术迅速发展, 为研究痛性糖尿病周围神经病变患者大脑层面的中枢效应机制提供了新的思路和技术支持。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术能无创检测中枢神经系统结构及功能的改变, 成为深入揭示痛性糖尿病周围神经病变发病机制与病变程度的重要研究手段。

由于痛性糖尿病周围神经病变诊断存在一定挑战, 风险因素较多, 且确切的发病机制未明, 常规药物治疗反应不佳, 现代医学治疗痛性糖尿病周围神经病变效果不理想^[12]。针灸疗法在痛性糖尿病周围神经病变的治疗中展示出了独特的优势。因此, 本文梳理痛性糖尿病周围神经病变的发展现状, 针灸治疗痛性糖尿

病周围神经病变的临床证据及中枢机制, 介绍痛性糖尿病周围神经病变的脑影像学改变, 以期为针灸治疗痛性糖尿病周围神经病变提供新的视角。

1 痛性糖尿病周围神经病变的发展现状

1.1 痛性糖尿病周围神经病变的诊断及风险因素 痛性糖尿病周围神经病变是由糖尿病引起的神经系统损伤引起的疼痛, 通常表现为自发的烧灼性疼痛, 有时与痛觉过敏或痛觉异常有关, 并经常伴有感觉丧失^[3]。典型的痛性糖尿病周围神经病变症状包括刺痛、灼热和电击的感觉^[13]。此外, 患者多数伴有睡眠障碍、焦虑和抑郁^[14]。痛性糖尿病周围神经病变属于神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 的一种^[15]。痛性糖尿病周围神经病变的诊断复杂, 目前没有诊断的金标准, 需要综合运用问卷、电生理技术、分级分类方案以及病理和影像诊断工具^[16-18], 将患者症状、体征和检查结果综合在一起才能判断^[6]。

大部分评估痛性糖尿病周围神经病变风险因素的研究为单变量、横断面的研究^[19]。女性是痛性糖尿病周围神经病变的重要风险因素之一^[20], 这与许多神经病理性疼痛疾病的风险因素相符^[21]。尽管神经病变的严重程度并不是影响神经病理性疼痛出现的唯一因素, 但是根据临床量表和定量感觉测试中对感觉丧失的定义, 神经病变较为严重的患者疼痛发生率较高^[22]。代谢因素与痛性糖尿病周围神经病变相关, 包括糖尿病病程^[23]、血糖控制不佳^[24]、肾功能受损^[25]和体质量指数 (body mass index, BMI) 过高等^[26]。此外, 环境因素、遗传因素、血管损伤或功能障碍、心理社会因素也能够导致外周和中枢神经系统异常^[27]。

1.2 中枢敏化为痛性糖尿病周围神经病变的中枢机制 痛性糖尿病周围神经病变起初被认为只是周围神经系统的疾病, 即局部损伤和炎症导致外周敏化, 受伤部位的外周伤害感受器对疼痛刺激敏感。然而, 中枢神经系统在痛性糖尿病周围神经病变的发病机制中也很重要^[28]。近年来, 越来越多的研究表明痛性糖尿病周围神经病变患者存在中枢敏化现象。

中枢敏化作为一种较为公认的慢性疼痛作用机制,是中枢神经系统中伤害感受器对周围疼痛信号的反应增强,具体表现为痛觉过敏或异常性疼痛的疼痛反应增强。疼痛意味着强烈且重复的伤害性输入,从而引发传递疼痛信号的突触可塑性变化。Seybold^[11]发现麻醉外周受损区域后,痛觉过敏、超敏依然可以在电刺激后发生。痛性糖尿病周围神经病变患者的疼痛可以通过脊髓电刺激缓解,且此类患者存在脊髓萎缩的现象。进一步研究表明,痛性糖尿病周围神经病变患者出现丘脑神经功能障碍,丘脑血流增加等异常改变。推测痛性糖尿病周围神经病变的源头可能在脊髓丘脑束及丘脑神经元。磁共振成像研究表明痛性糖尿病周围神经病变与关键躯体感觉区域的结构改变有关,如丘脑和体感皮质,改变了疼痛的上行通路、皮质区以及下行疼痛调节系统的功能连通性^[29-31]。在上行疼痛通路中,疼痛信号从外周传入大脑,初级体感皮层、更多的丘脑血流量以及岛叶皮层中更多的兴奋性但更少的抑制性神经传递。除了上行信号传导增加之外,导水管周围灰质(PAG)对下行疼痛的促进作用也出现在痛性糖尿病周围神经病变中,但在没有疼痛的DPN中并未发现PAG的异常表现^[31]。

目前,与痛性糖尿病周围神经病变相关的脑结构和功能变化与代谢因素的关系尚不完全清楚。多种潜在的机制可能起作用,如血管损伤、氧化应激、渗透性改变、神经胶质和神经元损伤^[32]。与周围神经改变相比,中枢系统参与痛性糖尿病周围神经病变的机制研究处于滞后状态^[33]。推测痛性糖尿病周围神经病变的中枢机制可能受更高级的大脑中枢调控。

2 针灸改善痛性糖尿病周围神经病变的中枢机制

关于针灸治疗痛性糖尿病周围神经病变的作用机制,目前仍缺少明确报道,普遍认为针灸疗法可以通过参与调控中枢神经系统的各个环节,起到镇痛作用,如调节神经递质、信号通路和免疫应答等^[34]。研究^[35]表明,针灸的累积治疗效应激活的脑区与处理疼痛的脑区重叠,如扣带回、丘脑等。研究^[36]利用多模态脑影像学技术研究发现,通过电针委中和大肠俞,激活的大脑功能区域包括颞叶外侧沟、岛叶、丘脑、上脑回、前额内侧额回;负激活的大脑区域包括中额回、海马回、扣带皮层腹区、顶叶皮层,并且电针刺激上述两个穴位时,功能疼痛中枢和默认模式网络也发生了改变。由此可以看出,针灸是痛性糖尿病周围神经病变的安全、有效治疗方法,尽管其作用机制复杂且尚不十分

明确,仍可长期用于痛性糖尿病周围神经病变的临床治疗^[37]。

3 痛性糖尿病周围神经病变的脑影像学改变

3.1 灰质体积萎缩 基于表面的形态学测量(source based morphometry, SBM)和基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)是估计皮质形态学指标的有效方法,主要使用T1加权像。VBM能够计算MRI中大脑白质、灰质体积或密度,通过全面评估大脑的解剖差异来分析结果^[38]。SBM主要用于估计皮层体积、厚度和面积以及褶皱等^[39]。

痛性糖尿病周围神经病变患者出现与躯体感觉相关的大脑区域灰质体积减少和脊髓显著萎缩^[40]。与健康人相比,痛性糖尿病周围神经病变出现双侧丘脑、尾状核、枕叶、右侧中央前回,额叶区灰质皮质厚度减少^[41]。痛性糖尿病周围神经病变患者尾状核、枕叶和右中央前回的变化,即灰质体积减少^[42]。研究^[43]为研究痛性糖尿病周围神经病变是否表现出与温痛觉、运动功能相关的大脑区域的结构变化,SBM结果显示痛性糖尿病周围神经病变患者的皮质结构更薄,皮质表面积激活更大($P < 0.05$)。研究^[44]结果显示糖尿病患者的皮质体积下降了2.7%,额中回的皮层厚度减少。额叶体积减少与低血糖意识受损有关。额叶也参与血糖水平的调节^[45],研究结果可能表明,其中一些患者可能存在血糖控制障碍。这一现象在其他研究中也得到证实,且皮质体积的减少与腓神经传导速度减慢、神经生理学评分增加有关^[40]。研究^[46]发现痛性糖尿病周围神经病变患者存在灰质萎缩(扣带回、初级躯体感觉皮质),且灰质体积减少与痛性糖尿病周围神经病变有关。研究^[47]结果显示,痛性糖尿病周围神经病变的躯体感觉皮层厚度较低,周围神经病变的严重程度与fMRI中观察到的灰质结构变化相关。研究结果表明中枢神经系统是通过改变特定脑区的灰质结果,促进痛性糖尿病周围神经病变疾病进展。推测改善痛性糖尿病周围神经病变的条件之一是保留脑神经元功能。实质体积一旦发生萎缩,神经细胞不可能再生。因此,评估灰质体积可能对预测痛性糖尿病周围神经病变的长期疗效有一定作用。

3.2 白质结构受损 磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术能够评估扩散方向,区分各向同性组织(水分子在所有方向上表现出相同的扩散);各向异性组织(如神经组织或其他显示有序和定向纤维的组织),其中扩散在一个方向上占主导地

位（主特征矢量）^[48]。DTI 数据最常用各向异性分数（fractional anisotropy, FA）量化^[49]，FA 可以量化局部区域结构方向性的强度^[50]，可以预测患者的功能预后。DTI 能够显示大脑白质微观结构的变化，同时还可利用概率性算法、非概率性算法等追踪大脑内的白质纤维束^[51]，用以提示大脑各个区域的连接信息以及指导临床治疗，从磁共振信号衰减及扩散现象的发现，到根据水分子弥散速度判断神经走行方向的 DTI 理论提出^[52]，DTI 技术经过不断发展完善，日趋成熟。

DTI 研究表明，痛性糖尿病周围神经病变患者脑干-躯体感觉皮质的神经纤维数量与健康人相比有所减少，但差异无统计学意义^[53]。这可能与样本量较小有关。借助 DTI 技术，能够从结构的角度判断痛性糖尿病周围神经病变痛觉传导信号通路的损害水平，观察其神经纤维数量与体积的变化。研究^[54]发现 T2DM 患者丘脑、胼胝体、基底节区、海马、扣带回等纤维束的 FA 减低，且与执行功能下降相关。研究^[55]显示，T2DM 患者胼胝体、扣带束、下纵束等多处白质区的 FA 值显著减低，白质 FA 值、认知评分的下降与血浆中晚期糖基化终产物（AGE）的浓度呈显著的负相关，推断 AGE 堆积是白质微结构受损并导致 T2DM 患者认知功能障碍的重要原因。以上研究表明，运用 DTI 技术检测痛性糖尿病周围神经病变患者相关脑区间的白质纤维束异常，可发现痛性糖尿病周围神经病变患者大脑神经网络受损的结构基础，对痛性糖尿病周围神经病变的发病机制研究具有重要的价值和意义。

3.3 脑区激活改变 功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）技术从广义角度讲主要指反映组织及器官功能成像的各种技术总称。fMRI 提供了有关大脑活动的空间和时间信息。它可以将大脑活动定位到具有相对较高空间分辨率的特定区域，并捕捉活动随时间的变化^[56]。fMRI 常用于分析脑区激活情况的方法为局部一致性^[57]和低频振幅^[58]。

静息态 fMRI 通过血氧水平改变产生的磁共振信号变化，反应脑区的功能活动状态，可以在活体状态下研究大脑功能区的功能连接、局部功能，例如默认网络（default mode network, DMN）^[59]。研究^[60]应用 fMRI 对痛性糖尿病周围神经病变患者的脑激活区域进行了研究，结果显示纹状体与边缘系统活性提高是周围神经退行性改变后发生异常反应的病理基础，并参与痛性糖尿病周围神经病变患者痛觉过敏的形成和维持。研究^[61]通过对痛性糖尿病周围神经病变患者、普

通糖尿病患者和健康受试者对热刺激反应的 fMRI 研究中发现，痛性糖尿病周围神经病变患者的左脑岛、右尾状核、额叶脑回和扣带皮层活动性明显增强，并且右颞叶、左海马体、左梭状回等区域的活动性也较普通糖尿病患者明显增强，认为与糖尿病神经病变相关的中枢神经系统损伤，可能不仅局限于运动和与感觉相关的皮质区域。

3.4 脑功能网络异常 fMRI 常用于分析脑功能网络情况的方法为基于种子点功能连接，独立成分分析方法^[62]。研究^[63]利用 fMRI 来评估涉及腹外侧水管周围灰质（vIPAG）的通路。发现 vIPAG 和皮层之间的连接增加，这与报告热痛觉过敏（烧灼痛）增加的患者相关。这种正相关性与疼痛性 DPN 组相关，但与无疼痛组无关。vIPAG 是镇痛的关键区域，vIPAG 在疼痛传导中起作用^[64]。因此，vIPAG 是痛性糖尿病周围神经病变中枢机制的重要脑区。

基于感兴趣区的功能连接研究发现，功能连接改变的脑区颞中回、楔前叶、额中回属于默认网络（DMN）的重要组成部分，DMN 与疼痛处理、自我意识、自我认知、社会认知、空间感知等多种脑功能密切相关。DMN 发生病理变化会导致以上功能异常，被认为是有前景的神经影像学生物标志物。以往的研究也表明针灸能够在功能上将 DMN 和与疼痛处理的抗伤害、情感和记忆维度相关的区域互连起来。DMN 有情绪加工、对内外环境监测、情景记忆提取等功能。研究^[65]表明，DMN 的改变与长期疼痛刺激有关。研究^[66]发现痛性糖尿病周围神经病变患者的背侧和腹侧注意网络被破坏，与突显网络有关的功能连接减弱。Cauda 团队通过独立成分的分析方法研究了痛性糖尿病周围神经病变与健康人的功能连接性，结果证实疼痛可能是 DMN 发生异常功能连接的结果。未来，可以在大尺度网络持续对针灸调控痛性糖尿病周围神经病变的脑中枢机制进行探讨。

3.5 脑内代谢物质浓度变化 MRS 是无创性检测活体内某一特定组织区域内化学成分的磁共振技术，常用的是氢质子（ ^1H ）波谱技术，通过对诸如胆碱（choline, Cho）、谷氨酸（glutamate, Glu）、N-乙酰天冬氨酸（N-acetylaspartate, NAA）等关键代谢物含量的检测，可反映患者相关局部脑区神经元及神经纤维的功能变化。

^1H -MRS 提供的关于 NAA 共振的信息已被证明是神经元完整性和功能的有用标志物。研究^[59]使用

¹H-MRS 检测了在痛性糖尿病周围神经病变丘脑内的神经化学信息,结果显示痛性糖尿病周围神经病变组的平均丘脑 NAA/Cho 共振面积比显著低于健康对照组,与无疼痛的糖尿病组比较,有疼痛的糖尿病组的平均丘脑 NAA 较低^[8]。糖尿病患者的灰质体积和双侧丘脑体积显著减少,在该组中,丘脑体积与丘脑内 NAA 水平相关,但基于糖尿病的持续时间、神经性疼痛的严重程度或疼痛的存在没有任何显著降低^[67]。研究^[68]总结发现,多发性硬化、退行性脑病、兴奋剂滥用等病症均出现不同程度的脑损伤,星形胶质细胞和小胶质细胞被激活,可发现总肌酸和 Cho 高浓度比神经元,并且 NAA 和 Glu 低于正常水平。因此,应用 fMRI 和 MRS 技术可从脑功能和脑组织细胞代谢方面,分析痛性糖尿病周围神经病变患者大脑中枢出现的功能变化和病理改变。

4 小结

综上所述,目前痛性糖尿病周围神经病变风险因素较多,发病机制复杂,对疾病的诊断仍存在较大困难。痛性糖尿病周围神经病变不仅存在周围神经系统的改变,对中枢神经系统也有一定的影响。针灸治疗痛性糖尿病周围神经病变临床效果明显,能够缓解疼痛,改善神经传导速度,提升生活质量。因此,未来应充分运用多模态脑影像学技术,进一步研究针灸治疗痛性糖尿病周围神经病变的作用机制。

参考文献:

- [1]CEFALU W T, BUSE J B, TUOMILEHTO J, et al. Update and next steps for real-world translation of interventions for type 2 diabetes prevention: reflections from a diabetes care editors' expert forum[J/OL]. Diabetes Care, 2016, 39(7):1186-1201.
- [2]WU G, LIN L, ZHANG Q, et al. Brain gray matter changes in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of whole-brain voxel-based morphometry study[J/OL]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2017, 31(12):1698-1703.
- [3]JENSEN T S, KARLSSON P, GYLFAÐOTTIR S S, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management[J/OL]. Brain: A Journal of Neurology, 2021, 144(6):1632-1645.
- [4]CALLAGHAN B C, CHENG H T, STABLES C L, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments[J/OL]. Lancet Neurology, 2012, 11(6):521-534.
- [5]MALIK R A. Why are there no good treatments for diabetic neuropathy?[J/OL]. Lancet Diabetes & Endocrinology, 2014, 2(8):607-609.
- [6]BARAZ S, ZAREA K, SHAHBAZIAN H B, et al. Comparison of the accuracy of monofilament testing at various points of feet in peripheral diabetic neuropathy screening[J/OL]. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, 2014, 13(1):19.
- [7]JI N, ZHANG N, REN Z J, et al. Risk factors and pain status due to diabetic neuropathy in chronic long-term diabetic patients in a Chinese urban population[J]. Chinese Medical Journal, 2012, 125(23):4190-4196.
- [8]TESFAYE S, SELVARAJAH D, GANDHI R, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging[J/OL]. Pain, 2016, 157 Suppl 1:S72-S80.
- [9]VEVES A, BACKONJA M, MALIK R A. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options[J/OL]. Pain Medicine (Malden, Mass.), 2008, 9(6):660-674.
- [10]FINNERUP N B, KUNER R, JENSEN T S. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J/OL]. Physiological Reviews, 2021, 101(1):259-301.
- [11]SEYBOLD V S. The role of peptides in central sensitization[J/OL]. Handbook of Experimental Pharmacology, 2009(194):451-491.
- [12]ZHOU H, LU W, SHI Y, et al. Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes[J/OL]. Neuroscience Letters, 2010, 473(1):5-10.
- [13]FELDMAN E L, CALLAGHAN B C, POP-BUSUI R, et al. Diabetic neuropathy[J/OL]. Nature Reviews Disease Primers, 2019, 5(1):42.
- [14]FISCHER T Z, WAXMAN S G. Neuropathic pain in diabetes--evidence for a central mechanism[J/OL]. Nature Reviews Neurology, 2010, 6(8):462-466.
- [15]JENSEN T S, BARON R, HAANPÄÄ M, et al. A new definition of neuropathic pain[J/OL]. Pain, 2011, 152(10):2204-2205.
- [16]FELDMAN E L, STEVENS M J, THOMAS P K, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy[J/OL]. Diabetes Care, 1994, 17(11):1281-1289.
- [17]DYCK P J, ALBERS J W, ANDERSEN H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity[J/OL]. Diabetes-metabolism Research and Reviews, 2011, 27(7):620-628.
- [18]TREEDE R D, JENSEN T S, CAMPBELL J N, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J/OL]. Neurology, 2008, 70(18):1630-1635.
- [19]HÉBERT H L, VELUCHAMY A, TORRANCE N, et al. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus[J/OL]. Pain, 2017, 158(4):560-568.

- [20]TRUINI A, SPALLONE V, MORGANTI R, et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy[J/OL]. *Pain*, 2018, 159(12):2658-2666.
- [21]BARTLEY E J, FILLINGIM R B. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings[J/OL]. *British Journal of Anaesthesia*, 2013, 111(1):52-58.
- [22]ABBOTT C A, MALIK R A, VAN ROSS E R E, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K.[J/OL]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10):2220-2224.
- [23]VAN ACKER K, BOUHASSIRA D, DE BACQUER D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics[J/OL]. *Diabetes & Metabolism*, 2009, 35(3):206-213.
- [24]THEMISTOCLEOUS A C, RAMIREZ J D, SHILLO P R, et al. The pain in neuropathy study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy[J/OL]. *Pain*, 2016, 157(5):1132-1145.
- [25]RAPUTOVA J, SROTOVA I, VLCKOVA E, et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study[J/OL]. *Pain*, 2017, 158(12):2340-2353.
- [26]ZIEGLER D, LANDGRAF R, LOBMANN R, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study)[J/OL]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 139:147-154.
- [27]SLOAN G, SHILLO P, SELVARAJAH D, et al. A new look at painful diabetic neuropathy[J/OL]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 144:177-191.
- [28]CALCUTT N A. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms?[J/OL]. *Pain*, 2020, 161(Suppl 1):S65-S86.
- [29]SELVARAJAH D, WILKINSON I D, FANG F, et al. Structural and functional abnormalities of the primary somatosensory cortex in diabetic peripheral neuropathy: A multimodal MRI study[J/OL]. *Diabetes*, 2019, 68(4):796-806.
- [30]TEH K, WILKINSON I D, HEIBERG-GIBBONS F, et al. Somatosensory network functional connectivity differentiates clinical pain phenotypes in diabetic neuropathy[J/OL]. *Diabetologia*, 2021, 64(6):1412-1421.
- [31]SEGERDAHL A R, THEMISTOCLEOUS A C, FIDO D, et al. A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy[J/OL]. *Brain: A Journal of Neurology*, 2018, 141(2):357-364.
- [32]BIESSELS G J, NOBILI F, TEUNISSEN C E, et al. Understanding multifactorial brain changes in type 2 diabetes: a biomarker perspective[J/OL]. *Lancet Neurology*, 2020, 19(8):699-710.
- [33]ZHENG J X, CHEN Y C, CHEN H, et al. Disrupted spontaneous neural activity related to cognitive impairment in postpartum women[J/OL]. *Frontiers in Psychology*, 2018, 9:624.
- [34]GAO P, GAO X I, FU T, et al. Acupuncture: Emerging evidence for its use as an analgesic (Review)[J/OL]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 9(5):1577-1581.
- [35]LI C, YANG J, PARK K, et al. Prolonged repeated acupuncture stimulation induces habituation effects in pain-related brain areas: an fMRI study[J/OL]. *PloS one*, 2014, 9(5):e97502.
- [36]ZHOU S, CAO H X, YU L C, et al. Changes of brain pain center and default mode network an electro acupuncture in Weizhong and Dachangshu acupoints: a task-fMRI study[J/OL]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96(7):531-534.
- [37]KASUYA D. Acupuncture for painful diabetic neuropathy[J/OL]. *Rinsho Shinkeigaku = Clinical Neurology*, 2012, 52(11): 1290-1293.
- [38]ASHBURNER J, FRISTON K J. Voxel-based morphometry--the methods[J/OL]. *NeuroImage*, 2000, 11(6 Pt 1):805-821.
- [39]MILLS K L, TAMNES C K. Methods and considerations for longitudinal structural brain imaging analysis across development[J/OL]. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2014, 9:172-190.
- [40]SELVARAJAH D, WILKINSON I D, MAXWELL M, et al. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy[J/OL]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6):1681-1688.
- [41]HANSEN T M, MUTHULINGAM J A, BROCK B, et al. Reduced gray matter brain volume and cortical thickness in adults with type 1 diabetes and neuropathy[J/OL]. *Neuroscience Research*, 2022, 176:66-72.
- [42]HANSEN T M, FRØKJÆR J B, SELVARAJAH D, et al. Reduced thalamic volume and metabolites in type 1 diabetes with polyneuropathy[J/OL]. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2022, 130(5):327-334.
- [43]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/OL]. *Human Brain Mapping*, 2020, 41(3):710-725.
- [44]BEDNARIK P, MOHEET A A, GROHN H, et al. Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia are associated with reduced brain gray matter volumes[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11:529.
- [45]WALTERS R P, HARRISON P K, CAMPBELL R W, et al.

- Frontal lobe regulation of blood glucose levels: support for the limited capacity model in hostile violence-prone men[J/OL]. *Brain Informatics*, 2016, 3(4):221-231.
- [46]SELVARAJAH D, WILKINSON I D, EMERY C J, et al. Thalamic neuronal dysfunction and chronic sensorimotor distal symmetrical polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus[J/OL]. *Diabetologia*, 2008, 51(11):2088-2092.
- [47]SELVARAJAH D, WILKINSON I D, FANG F, et al. Structural and functional abnormalities of the primary somatosensory cortex in diabetic peripheral neuropathy: A multimodal MRI study[J/OL]. *Diabetes*, 2019, 68(4):796-806.
- [48]HILTUNEN J, SUORTTI T, ARVELA S, et al. Diffusion tensor imaging and tractography of distal peripheral nerves at 3 T[J/OL]. *Clinical Neurophysiology*, 2005, 116(10):2315-2323.
- [49]PIERPAOLI C, BASSER P J. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy[J/OL]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1996, 36(6):893-906.
- [50]SMITH S M, JENKINSON M, JOHANSEN-BERG H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J/OL]. *NeuroImage*, 2006, 31(4):1487-1505.
- [51]SIMON N G, LAGOPOULOS J, GALLAGHER T, et al. Peripheral nerve diffusion tensor imaging is reliable and reproducible[J/OL]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 2016, 43(4):962-969.
- [52]BASSER P J, MATTIELLO J, LEBIHAN D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo[J/OL]. *Journal of Magnetic Resonance. Series B*, 1994, 103(3):247-254.
- [53]SELVARAJAH D, WILKINSON I D, DAVIES J, et al. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy[J/OL]. *Current Diabetes Reports*, 2011, 11(4):310-322.
- [54]ZHANG J, WANG Y, WANG J, et al. White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients[J/OL]. *Diabetes*, 2014, 63(11):3596-3605.
- [55]ZHANG J H, XU H Z, SHEN Q F, et al. N ϵ -(carboxymethyl)-lysine, white matter, and cognitive function in diabetes patients[J/OL]. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2016, 43(4):518-522.
- [56]BUCHBINDER B R. Functional magnetic resonance imaging[J/OL]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2016, 135: 61-92.
- [57]黄姬玲,魏翔宇,龚志刚,等. 基于局部一致性方法探究电针本神穴的即刻脑效应[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2021, 19(1):11-14, 18.
- [58]孟静,刘子涵,李锐. 脑自发性神经振荡低频振幅表征脑功能网络静息态信息流[J]. *浙江大学学报(理学版)*, 2021, 48(1):124-130.
- [59]WANG D, BUCKNER R L, FOX M D, et al. Parcellating cortical functional networks in individuals[J/OL]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(12):1853-1860.
- [60]TSENG M T, CHIANG M C, CHAO C C, et al. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: enhanced limbic and striatal activations[J/OL]. *Human Brain Mapping*, 2013, 34(10):2733-2746.
- [61]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/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190699.
- [62]石玉虎,曾卫明,邓金,等. 基于多目标优化约束独立成分分析方法的 fMRI 数据分析研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2021, 40(1):19-32.
- [63]SEGERDAHL A R, THEMISTOCLEOUS A C, FIDO D, et al. A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy[J/OL]. *Brain: A Journal of Neurology*, 2018, 141(2):357-364.
- [64]YU W, PATI D, PINA M M, et al. Periaqueductal gray/dorsal raphe dopamine neurons contribute to sex differences in pain-related behaviors[J/OL]. *Neuron*, 2021, 109(8):1365-1380.e5.
- [65]KUCYI A, SALOMONS T V, DAVIS K D. Cognitive behavioral training reverses the effect of pain exposure on brain network activity[J/OL]. *Pain*, 2016, 157(9):1895-1904.
- [66]CAUDA F, D'AGATA F, SACCO K, et al. Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain[J/OL]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2010, 81(7):806-811.
- [67]SORENSEN L, SIDDALL P J, TRENELL M I, et al. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy[J/OL]. *Diabetes Care*, 2008, 31(5):980-981.
- [68]CHANG L, MUNSAKA S M, KRAFT-TERRY S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to assess neuroinflammation and neuropathic pain[J/OL]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2013, 8(3):576-593.