◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Aug; 31(8): 1144-1152

# 肾上腺髓质素及其受体在糖尿病周围神经病变中的作用机制

卢爱琳[1]，吴永青[1]，袁梦蕊[1]，刘弘毅[2]

[1]云南中医药大学第一临床医学院，昆明 650051，云南；

[2]云南省中医医院科研部，昆明 650021，云南

**摘要**　糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy，DPN）是糖尿病最具致残性的慢性并发症之一，其病理机制涉及 ir、氧化应激、炎症反应及神经损伤等多重因素。肾上腺髓质素（adrenomedullin，AM）作为一种具有广泛生物学活性的肽类分子，通过与其受体降钙素受体样受体/受体活性修饰蛋白结合，在 DPN 的发生发展中呈现复杂调控作用。本文系统探讨了 AM 及其受体通过调控 ir、内皮功能障碍、脂质代谢紊乱、氧化应激及炎症反应等多重机制参与 DPN 的病理进程。然而，AM 在不同生理及病理阶段具有双向调节特性，其积极效应与消极效应共存的现象可能源于多重机制的交织与调控差异。本文系统总结了 AM 及其受体在 DPN 中的分子机制及治疗潜力，探讨其作为多靶点治疗策略的可能性，为靶向 AM 信号通路的精准干预提供理论依据。

**关键词**　肾上腺髓质素；糖尿病周围神经病变；ir；肥胖

**中图分类号**：R587.1；R745.1

**文献标志码**：A

**文 章 编 号**：1009-2501(2026)08-1144-09

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.08.015

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是一种常见的慢性代谢性疾病，近年来，糖尿病的患病率在世界范围内大幅上升，其并发症的发生率随着病程的延长而逐渐上升，约有 30% 的糖尿病患者并发糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy，DPN）[1]。DPN 是一种神经退行性改变，前期的主要表现为感觉异常，并随着病情进展逐渐导致运动功能障碍[2]，是造成糖尿病患者伤残的主要原因。作为糖尿病最常见的慢性并发症之一，DPN 具有最不明朗的病理机制，这使得其相较于其他糖尿病并发症治疗起来更为棘手。肾上腺髓质素（adrenomedullin，AM）是一种有效的血管扩张肽，属于降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）家族，具有 52 个氨基酸残基，其作用由降钙素受体样受体（calcium-tonin receptor-like receptor，CRLR）介导。CRLR 与受体活性修饰蛋白（receptor activity-modification proteins，RAMPs）相互作用，其中 RAMP2 和 RAMP3 将 CRLR 携带到细胞膜上，对 AM 具有高亲和力[3]。AM 广泛分布于许多组织和器官中，并以自分泌或旁分泌方式发挥作用，包括细胞增殖、炎症、激素产生、妊娠期血管适应等[4]，在健康和疾病状态下的多种生理功能和病理条件下均具有较强的保护作用。基于前期的研究和实验数据显示，AM 在 DPN 中的作用呈现显著的差异性，其在抗炎、抗氧化等方面的积极效应与消极效应如促痛等共存的现象可能源于多重机制交织与调控差异。因此，深入研究 AM 在 DPN 中的作用机制对于寻找新的治疗策略和改善患者预后具有重要意义。故本研究旨在结合国内外最新的研究成果，阐述 AM 在 DPN 中的复杂作用机制，以为靶向 AM 信号通路的精准干预策略提供理论依据。

2025-04-28 收稿　2025-09-11 修回

国家自然科学基金-地区科学基金项目（82360919）；云南科技厅中医联合面上项目（202301AZ070001-066）；云南省卫健委高层次中医药人才培养工作项目；天津市教委科研计划项目（2022ZD043）

卢爱琳，在读硕士，从事津液病的中医防治研究。

E-mail: 2903150093@qq.com

刘弘毅，通信作者，博士，副教授，副主任医师，从事津液病的中医药防治研究。

E-mail: realliuhongyi@126.com

## 1　AM 及其受体在 DPN 中的作用机制

**1.1　参与胰岛素抵抗**　胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)可影响神经血管，导致神经元成分失调、神经系统生化水平失衡、轴突退化和华勒氏变性，参与 DPN 的发生发展[5]。关于 AM 对胰岛素分泌的影响，目前存在着看似相互矛盾的研究结果：AM 既能抑制也能刺激离体大鼠胰岛中的胰岛素分泌。研究发现，AM 及其受体在胰腺中共定位，静脉注射 AM 可增加循环葡萄糖水平，同时降低血液中的胰岛素水平，在离体大鼠胰岛中使用抗 AM 抗体可使胰岛素释放量增加 5 倍[6]。后续研究发现，AM 在 1 ~ 100 pmol/L 浓度范围内可通过激活 G 蛋白抑制胰岛素的胞吐过程，从而减少胰岛素分泌[7-8]，但同时显著升高胰岛细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的浓度[6]。cAMP 信号通路参与介导多种激素的细胞内信号传递，并促进胰岛素分泌，这一现象提示 AM 可能通过复杂的调控机制对胰岛 β 细胞功能产生双向影响。值得注意的是，Mulder 等[9]的研究发现，AM 在 100 nmol/L 下可以刺激离体大鼠胰岛中的胰岛素分泌。在一项小鼠 NIT-1 细胞系中的研究结果显示，葡萄糖不增加 AM 本身的表达，但呈剂量依赖性地增加 CRLR、RAMP2 和 RAMP3 的 mRNA 表达，提示胰岛素分泌受损可能是通过增加 AM 受体对 β 细胞的影响，而不是 AM 对 β 细胞的非特异性毒性作用，进一步支持 cAMP 作为 AM 作用的第二信使的观点[4]，且发现 AM 可通过异常激活细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路参与诱导胰岛素抵抗[10]。由此可见，AM 在高浓度条件下可能是通过提升 cAMP 水平来刺激胰岛素分泌，从而抵消了低浓度下观察到的抑制效果。而这种抑制效果可以通过 AM 受体拮抗剂消除，表明这些结果并不真正冲突。AM 对胰岛素分泌的影响可能取决于不同的实验条件，详见图 1。这些实验证据提示 AM 参与维持胰岛素稳态和血糖的正常，AM 的失调可能是糖尿病的关键病因之一。

**1.2　参与内皮胰岛素抵抗**　近年来，研究胰岛素抵抗的机制聚焦于胰岛素的主要代谢靶细胞，2 型糖尿病中的内皮胰岛素抵抗被认为是由炎症或代谢异常引起的[11]。胰岛素的运送依赖于内皮细胞上的胰岛素受体，血管系统和内皮细胞层的递送是胰岛素在体内发挥作用的关键限速步骤[12]。蛋白激酶 A(PKA)的激活是 cAMP 介导胰岛素分泌促进作用及 β 细胞保护功能的核心执行环节。而蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)则是胰岛素信号通路中最关键的负反馈调节因子[13]。研究表明，在肥胖小鼠中，AM 通过激活 Gs/PKA 信号通路，上调 PTP1B 的表达，进而导致内皮胰岛素受体的去磷酸化，抑制其下游信号的传导，阻碍胰岛素受体介导的血管松弛和胰岛素跨内皮转运[14]，从而引发内皮胰岛素抵抗。此外，AM 除了通过影响胰岛素的摄取和转胞吞之外，内皮细胞中 CRLR 或 Gs 蛋白的缺乏也可增强胰岛素诱导的血管效应，包括激活 eNOS 以增加毛细血管血液流速[15]和增强骨骼肌灌注。在一项基于患者皮下及内脏脂肪组织样本的临床研究中发现，AM2 和补体因子 H(CFH)在脂肪组织中高表达[16]，且内脏脂肪是 DPN 的独立危险因素[17]；在动物实验中则发现，内皮 AM 信号的缺失对瘦弱、非糖尿病动物的糖耐量没有影响，但在肥胖小鼠中血浆 AM 和 CFH 水平的协同升高可能导致内皮 AM 受体过度活化，增强内皮 AM 信号传导，且阻断内皮 AM 受体及其下游信号事件可以有效改善内皮胰岛素敏感性和全身性胰岛素抵抗[14]。以上研究显示内皮细胞是 2 型糖尿病中胰岛素抵抗的关键部位，AM 通过调控内皮胰岛素抵抗在全身型胰岛素抵抗中发挥了重要作用。

**1.3　参与脂质代谢**　在一项长达 13 年的 2 型糖尿病患者的随访研究中发现，体质量、腰围、BMI 的增加及血脂水平是 DPN 的风险因素[18]。一项针对中国人群的 AM 基因多态性研究揭示了其通过影响血脂异常参与 DPN 发展的潜在机制[19]，且血浆中段前体肾上腺髓质素浓度比 BMI 更能可靠地反映脂肪分布，并能更好地反映身体成分、内分泌和代谢环境的变化[20]，从而解释“肥胖悖论”。在大鼠模型中，AM 及其受体在脂肪组织中表达，给药 AM 可诱导高血糖，但这种效应可通过 AM 中和抗体逆转[21]。在棕榈酸(PA)处理的脂肪细胞中，内源性 AM 及其受体的表达显著上调，且 AM 预处理可明显改善胰岛素抵抗的稳态模型和葡萄糖耐量，增强胰岛素的代谢效应。在机制层面，AM 通过激活胰岛素信号的核心通路磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号轴，调控葡萄糖摄取及脂质合成等过程，同时促进葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)的表达，改善胰岛素信号传导[22]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子 κB(NF-κB)信号通路是介导糖尿病中慢性低度炎

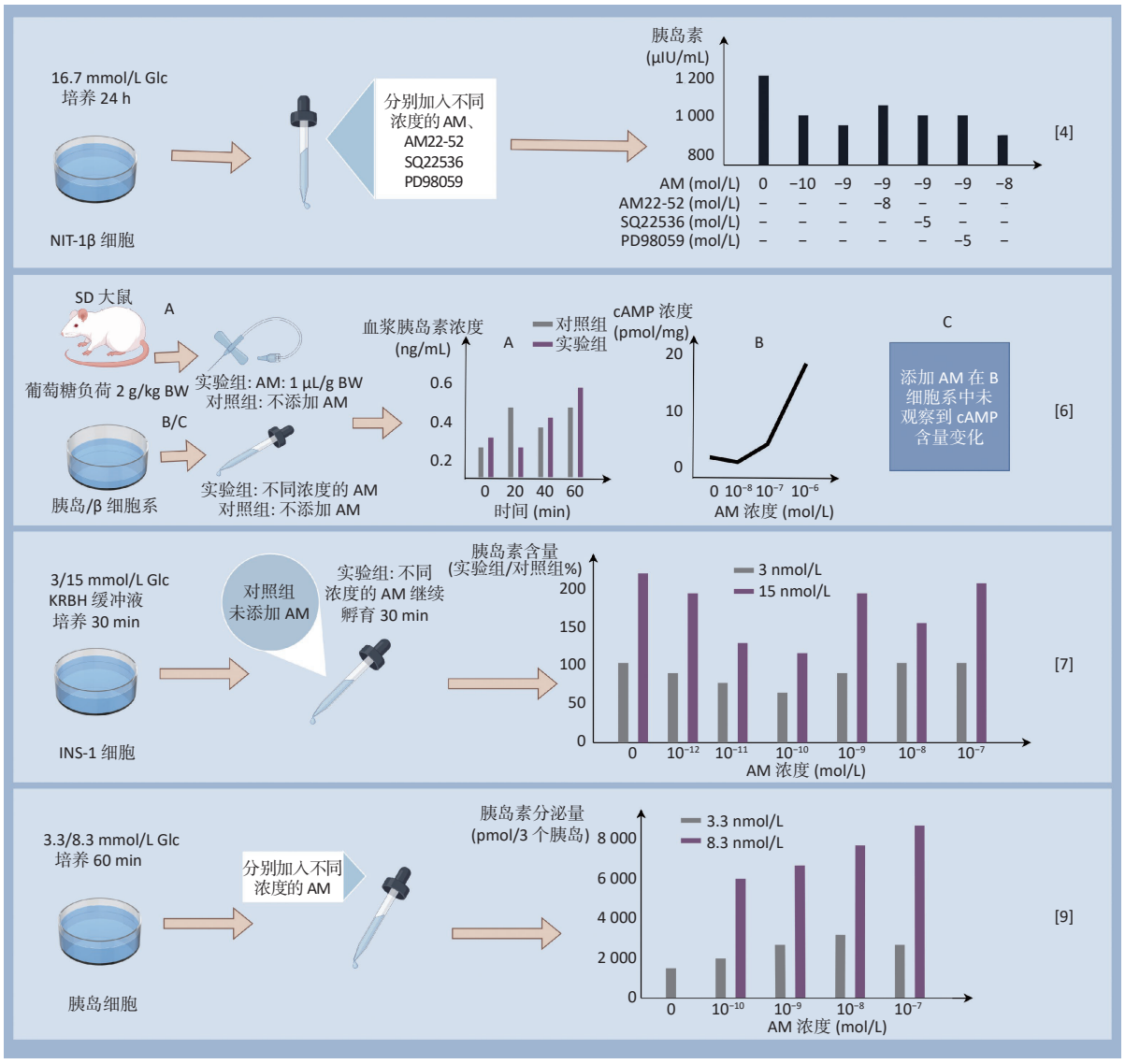



**图 1　不同的实验条件下 AM 对胰岛素分泌的影响**

**Fig.1　Effect of AM on insulin secretion under different experimental conditions**

症的关键分子途径，是导致胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍的核心环节。研究表明，AM 在脂多糖（LPS）处理的脂肪细胞中显著增加，AM 及其受体可能通过激活 PKA 进而抑制下游 MAPK 和 NF-κB 炎症信号通路，降低肥胖大鼠脂肪组织中的炎症介质表达[23]。此外，脂肪细胞线粒体功能障碍与全身能量稳态及胰岛素抵抗密切相关[24]，研究发现，妊娠期糖尿病（GDM）患者的 AM 水平升高，增加了活性氧（ROS）的生成，并抑制了线粒体的呼吸能力，导致糖脂代谢失调，阻断 AM 的作用可能有助于改善 GDM 相关的糖脂代谢功能障碍[25]。因此，AM 可能通过线粒体损伤而干扰代谢稳态，炎症反应加剧，并最终导致神经细胞凋亡和轴突衰竭[26]。一项覆盖全球多个地区的流行病学调查研究显示，超过 80% 的研究支持肥胖与神经病变之间的关联[27]，与肥胖相关的 DPN 中，由 AM 诱导的内皮胰岛素抵抗机制见图 2。

**1.4　参与氧化应激**　氧化应激是糖尿病及 DPN 的重要发病机制之一，通过多种途径导致胰岛 β 细胞损伤、胰岛素抵抗、神经细胞损伤和神经血管功能障碍。过去的研究多基于 ROS 升高导致神经血流量减少和神经元功能障碍[28]，近期研究发现，过量的内质网应激（endoplasmic reticulum stress, ERS）也会触发氧化应激，是导致 β 细胞功能障碍[29]及凋亡的关键因素[30]，并促进 DPN 的发生与发展。研究发现，ERS 可能促进 AM 及其受体的表达，并通过自分泌和旁分泌途径发挥保护作用，减轻 ERS 诱导的胰腺 β 细胞凋

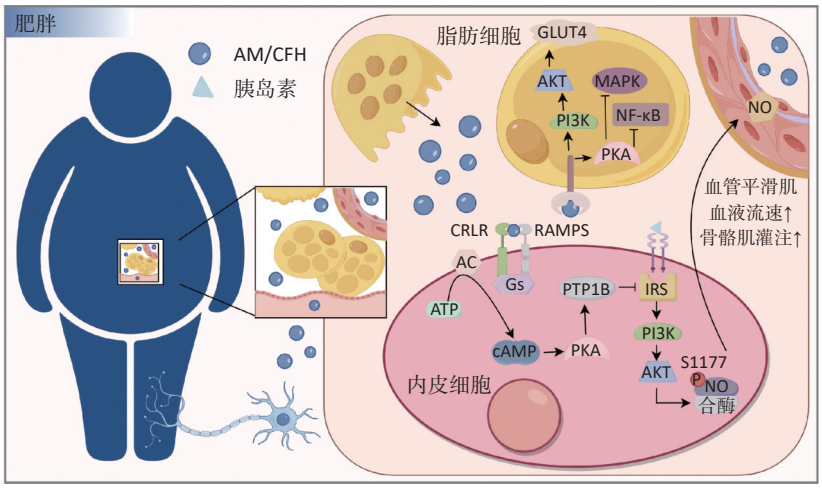



**图 2　肥胖相关 DPN 中 AM 诱导的内皮 ir 机制**

**Fig.2　Mechanism of AM-induced endothelial insulin resistance in obesity-related DPN**

亡。此外，作为调控糖脂代谢及胰岛素敏感性的关键分子，过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)介导了吡格列酮对 AM 表达的促进作用，为胰腺 β 细胞提供保护作用[31]。在雌性大鼠模型中的实验结果进一步证实了上述发现，除了激活 PI3K/Akt 和 PPARγ 通路外，AM 还通过缓解 ERS 来减轻多囊卵巢综合征模型中的高血糖、胰岛素抵抗及血脂异常等症状，显示出其抗氧化、抗炎以及抗凋亡的特性[32]。由于 ERS 是一个动态过程，研究中发现，在 AM 处理后的 ERS 相关基因 BIP 显著上调并扰乱未折叠蛋白反应途径，β 细胞的功能和生长增殖能力出现显著下降[4]，提示 AM 可能在 ERS 的不同阶段发挥不同作用。近期研究发现，老年相关的氧化应激增加可诱导类似于人类 2 型糖尿病和代谢综合征，AM 作为一种内源性抗氧化剂，可能通过抑制氧化应激改善胰岛素抵抗[33]，为保护胰腺 β 细胞免受 ERS 损伤方面提供了新的视角，并为开发针对 DPN 患者的治疗策略提供了理论依据。

**1.5　参与炎症反应**　DPN 早期阶段以炎症、兴奋性增高和信号通路激活为特征，主要表现为炎症反应和疼痛敏感性增加。在此阶段，AM 介导的疼痛过敏主要由活跃的炎症反应、胶质细胞激活和分子信号通路的异常调控所驱动[34]。而 AM 作为一种神经肽，在炎症性疼痛中发挥着重要作用。在慢性炎症刺激下，AM 通过 cAMP/PKA 和神经型一氧化氮合酶(nNOS)介导的机制，诱导炎症性痛觉过敏，影响 CGRP 的产生[35]，招募促炎介质[36]导致疼痛反应加剧，并同时诱导胶质细胞的激活，上调炎症因子如白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)的表达[37]。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)的激活对于神经营养因子的表达至关重要，而在 DPN 中，高糖环境会损害 CREB 的活性和功能。AM 在外周敏化中增强了背根神经节(DRG)中 TNF-α 的活性并激活卫星胶质细胞，而抑制 AM 活性可通过阻断 CREB 和 NF-κB 信号通路的异常激活，从而下调 C-C 趋化因子配体 2(CCL-2)介导的免疫细胞招募，减轻疼痛感知，同时抑制基质金属蛋白酶 9(MMP9)引发的炎症与氧化应激，并减少 CGRP 的表达，进而缓解神经病理性疼痛[38]。研究表明，在炎性痛模型的早期阶段，抑制脊髓和 DRG 中 AM 的活性可有效降低胶质细胞的活化，并抑制促炎因子 TNF-α、IL-1β 以及疼痛相关受体 P2X7 的表达，同时阻断下游的炎症与细胞凋亡信号通路，包括 p-p38MAPK、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)、p-ERK 等关键分子的激活，缓解机械痛觉敏感性[39]。值得注意的是，P2X7 受体在炎症和疼痛调控中发挥重要作用，在高糖或 LPS 刺激后的 DRG 模型中，应用 AM 受体拮抗剂可有效抑制 P2X7 受体介导的信号通路及 ERK 信号通路的活化，进而下调胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、TNF-α、IL-10 等炎症因子的表达[40]。瞬时受体电位香草酸亚型 1(TRPV1)是疼痛超敏反应的关键标志物，在多种病理性疼痛状态下其表达显著增加。慢性 AM 水平升高可上调 DRG 中 TRPV1 的表达[41]，而阻断 AM 及其功能可抑制脊髓背角和 DRG 中 TRPV1 及多种炎症相关信号蛋白的异常表达，显著减轻 DPN 引起的机械痛敏和热超敏反应[42]。AM 在 DPN 早期的促炎作用导致细胞因子和趋化因子的产生，进一步加

剧炎症和神经纤维损伤，这些发现为理解 AM 在炎症性疼痛中的作用提供了新的视角。

**1.6 参与神经损伤** DPN 晚期以神经结构损伤和复杂的病理改变为特征，AM 在此阶段主要参与神经病理性疼痛的维持、细胞凋亡和痛阈值降低，涉及更顽固的神经病理性疼痛。作为上游痛因子，AM 及其受体通过介导疼痛信号的传递，激活胶质细胞释放多种细胞因子，进而导致神经损伤并促进糖尿病神经性疼痛的发生与发展。研究显示，阻断 AM 受体信号传导可抑制糖尿病模型大鼠 DRG 中卫星胶质细胞的激活并下调电压门控钠通道 1.7（NaV1.7）和 nNOS 蛋白的表达，其中，NaV1.7 的表达下调是长期高糖环境、慢性炎症及晚期糖基化终产物共同作用的结果，涉及 DRG 神经元中转录抑制与蛋白质降解的双重机制[43]，在 DPN 的发生发展中发挥关键作用。进一步研究发现，AM 可通过调控 DRG 中的痛觉分子和脊髓背角胶质细胞活动，参与神经病理性疼痛的调节[44]。AM 及其受体成分、nNOS 和 TRPV1 在 DRG 中共表达[45]，脊神经结扎（SNL）后，DRG 中 nNOS 和 CGRP 阳性神经元数量以及 IL-1β、TNF-α mRNA 的表达显著增加，参与神经病理性疼痛的维持[46]。然而，外周或鞘内注射 AM 受体拮抗剂后可下调脊髓背角中的 GFAP、IL-1β、TNF-α、单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）和 p-JNK 表达[45]，同时提高大鼠的痛阈值[47]，表明抑制 AM 活动能有效阻止 SNL 诱导的神经病理性疼痛发展。此外，慢性 AM 暴露可通过激活 p38 MAPK 和 NF-κB 信号通路促进炎症因子的表达，导致 DRG 神经元的凋亡和功能障碍，从而引发神经病理性疼痛[48]。AM 在 DPN 中参与神经病理性疼痛的具体机制见图 3，这些发现为以 AM 为靶点治疗 DPN 提供了重要的理论基础。综上所述，AM 及其受体在 DPN 不同病程阶段的功能具有病理特异性。在早期阶段，AM 主要通过促进炎症反应、痛觉敏化、胶质细胞活性并诱发痛觉超敏参与疾病进程，具有一定的可逆性。而在晚期阶段，其作用更侧重于介导结构性损伤与持续性疼痛，导致不可逆的神经功能障碍和痛阈持续降低。提示靶向 AM 及其受体在 DPN 不同病程中可能具有阶段依赖性的治疗意义。

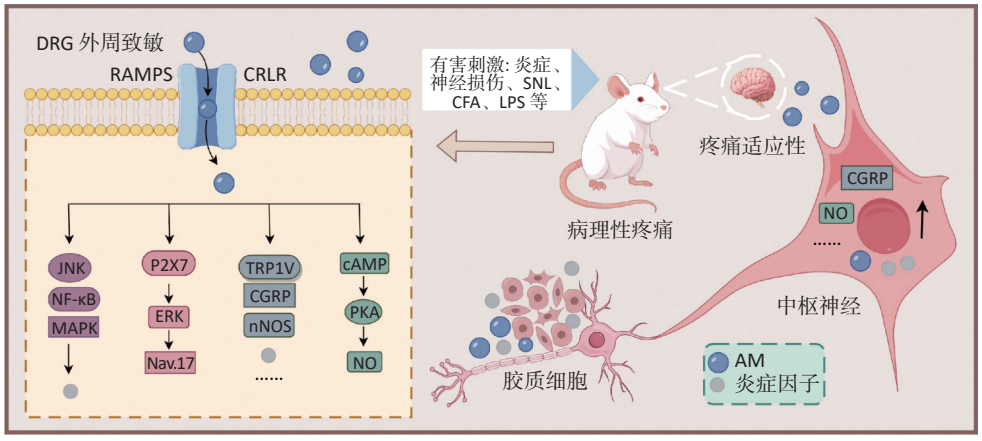



**图 3 AM 在 DPN 中参与神经病理性疼痛的机制**
**Fig.3 Mechanisms of AM involvement in neuropathic pain in the DPN**

## 2 AM 及其受体在 DPN 治疗中的研究进展

近年来，AM 及其受体在 DPN 治疗中的应用潜力逐渐成为研究热点。实验证据表明，通过激活或抑制 AM 及其受体可从多个途径改善 DPN 相关的代谢紊乱、炎症反应及神经损伤。在胰岛素抵抗方面，AM 对胰岛 β 细胞功能具有双重调控作用：低浓度 AM 通过 G 蛋白偶联受体抑制胰岛素胞吐[7]，而高浓度时则通过提升 cAMP 水平刺激胰岛素分泌[6]。在肥胖动物模型中，AM 可通过激活 PI3K/Akt 通路增强脂肪细胞对胰岛素的敏感性，并减少 PA 诱导的 GLUT-4 表达下调[22]，从而改善全身性胰岛素抵抗。此外，通过抑制 AM 的作用或减少 Gs 和 CRLR 的表达可降低内皮细胞中 PTP1B 的活性，恢复胰岛素受体的磷酸化状态[14]，增强胰岛素介导的血管舒张效应。炎症与氧化应激是 DPN 进展的核心环节，AM 在此过程中展现出显著的调控能力。研究发现，AM 能够通过抑制 MAPK 和 NF-κB 信号通路降低 TNF-α、IL-6 等促炎因子的表达[23]，并减少脂肪组织中 ROS 的积累。近期发现，褪黑素可通过调节 AM 逆转糖尿病对自然杀伤细胞的不利影响[49]。在胰腺 β 细胞中，

AM 通过激活 PPARγ 通路缓解 ERS，抑制细胞凋亡并维持胰岛素合成功能[32]。值得注意的是，吡格列酮等 PPARγ 激动剂可诱导 AM 表达，进一步强化其对 β 细胞的保护作用[31]。此外，AM 在神经组织中的抗氧化效应同样突出，其通过上调 Bcl-2 蛋白抑制神经细胞凋亡，并通过促进雪旺细胞增殖支持周围神经再生[50]。在神经损伤修复方面，AM 的神经保护作用与其调控胶质细胞活性和痛觉信号传导密切相关。AM 可提高 cAMP 水平，进而激活 PKA，以保护神经细胞免受缺氧造成的损伤[51]。另一方面，鞘内注射 AM 受体拮抗剂可显著减轻糖尿病模型大鼠的机械痛敏和热超敏反应，并抑制脊髓背角及 DRG 中 GFAP、IL-1β 等炎症标志物的表达[42]。进一步机制研究表明，AM 通过激活 p38 MAPK 和 NF-κB 通路促进 DRG 神经元中 TRPV1 和 nNOS 的表达，加剧痛觉信号传递；而阻断 AM 受体信号则可逆转这一过程[45]，提示 AM 在神经病理性疼痛中扮演了双重角色。AM 对血管功能的调控亦为 DPN 治疗提供了新思路，通过抑制 AM 的作用激活下游 PI3K/Akt/eNOS 通路以促进血管新生，改善微循环障碍，并增强胰岛素跨内皮转运效率[14]。肥胖相关研究中，内皮 AM 信号过度活化被发现是导致全身性胰岛素抵抗的重要因素，而靶向 AM 受体或其下游信号分子可显著改善代谢紊乱。此外，慢性 AM 暴露可能通过 cAMP/PKA 通路诱导 μ-阿片受体偶联 G 蛋白的转换[52]，且 AM 和 NO 在炎症性疼痛及吗啡耐受中的作用机制相似[53]，可能削弱吗啡的镇痛效果，提示其在疼痛管理中的潜在矛盾性，其临床应用仍面临挑战。AM 在 DPN 中的潜在应用概要见图 4。总体而言，通过激活或抑制 AM 及其受体可改善胰岛素敏感性、抑制炎症氧化应激、促进神经再生等多重机制，在 DPN 治疗中展现出广阔前景。然而，其浓度依赖性效应、组织特异性作用及与其他信号通路的交互仍需深入探索，以优化靶向治疗策略。

## 3　总结与展望

本研究系统阐述了 AM 及其受体在 DPN 中的多维度作用机制，涵盖胰岛素稳态失衡、内皮

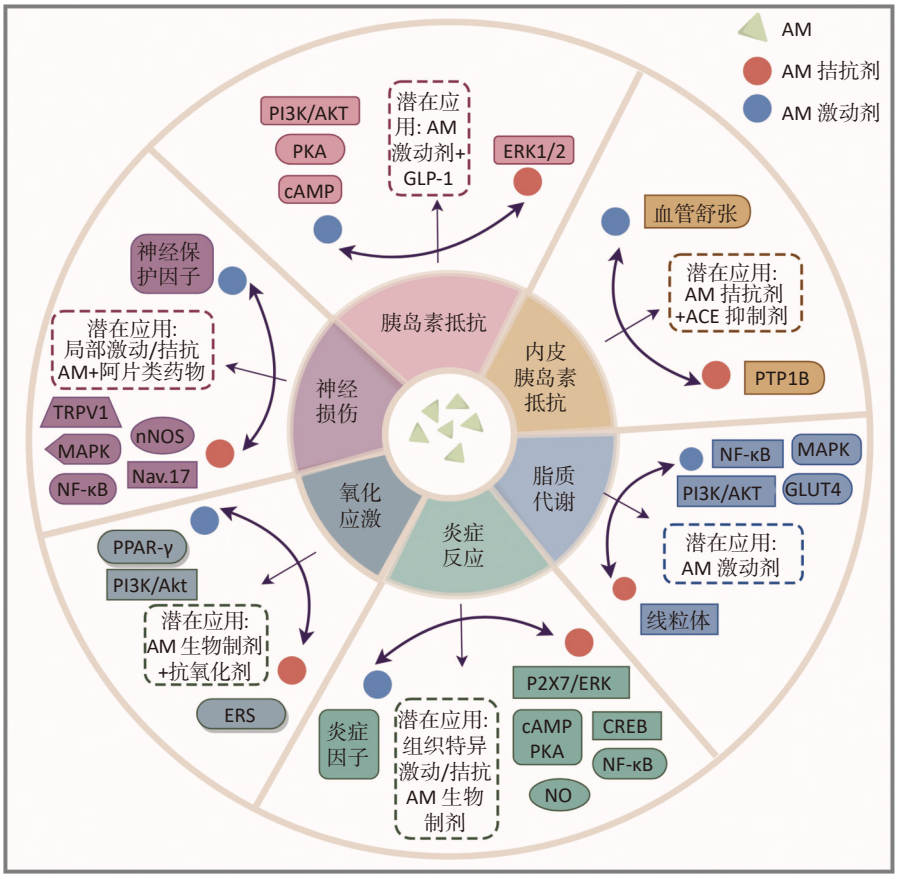



**图 4　AM 在 DPN 中的潜在应用概要图**

**Fig.4　Summary diagram of potential applications of AM in DPN**

功能障碍、代谢炎症交互作用及神经损伤修复等关键环节。AM 作为 DPN 病理机制中的关键调控分子，其作用兼具保护性与损伤性，这一矛盾特性源于其信号通路的复杂性与微环境依赖性。多项研究表明，AM 及其受体通过改善胰岛素抵抗、抑制氧化应激与炎症反应、促进神经血管修复等途径缓解 DPN 进展，但在炎症性疼痛及吗啡耐受中的促痛效应及浓度依赖性使其临床应用仍面临挑战。未来研究需聚焦于 AM 及其受体在不同病程、不同组织（如胰岛、脂肪、神经）以及不同浓度中的动态作用机制，解析 CRLR 与不同 RAMP 亚型组合的功能差异；其次，开发受体亚型特异性激动剂或拮抗剂，以实现精准调控并减少全身副作用；此外，结合基因编辑与单细胞测序技术，深入探索 AM 在 DPN 不同病程阶段的表达谱变化及其与代谢-免疫网络的交互作用。AM 与 CGRP 同属降钙素肽家族，具有结构和功能上的相似性。目前，CGRP 受体拮抗剂已在偏头痛治疗和脑损伤防护领域进入研发阶段，借鉴 CGRP 靶向治疗的成功经验可为开发针对 AM 系统治疗 DPN 策略提供重要参考。在临床转化方面，亟需推进 AM 类似物或拮抗剂的临床试验，以系统评估其在改善代谢指标、缓解疼痛及促进神经功能恢复方面的长期疗效。鉴于 AM1 受体在血压调节中的关键作用，选择性抑制 AM2 受体更具治疗潜力。已有研究成功设计并合成了对 AM2 受体具有高选择性的小分子拮抗剂，其对 AM2 的选择性较 AM1 高出 1 000 倍[54]。作为连接代谢调控与神经保护的关键肽类分子，AM 在临床应用中仍面临生物利用度低、难以穿越血脑屏障以及可能引发全身性副作用等瓶颈。为突破上述限制，基于纳米载体的靶向递送策略展现出广阔前景，不仅可有效保护 AM 类似物、延长其体内循环半衰期，还能实现药物在受损周围神经组织中的特异性富集，从而在显著提升治疗效果[55]，为 AM 的临床转化提供有力支持。通过多学科交叉与技术创新，AM 有望成为 DPN 个体化治疗的新靶点，为 DPN 患者提供更有效的干预策略。

## 参考文献

[1] Sun J, Wang Y, Zhang X, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabe-tes: A systematic review and meta-analysis [J]. Prim Care Diabetes, 2020, 14(5): 435-444.

[2] 王秀阁, 倪青, 庞国明. 糖尿病周围神经病变病证结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1648-1656.

[3] McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor [J]. Nature, 1998, 393(6683): 333-339.

[4] Dong Y, Ruano SH, Mishra A, et al. Adrenomedullin and its receptors are expressed in mouse pancreatic β-cells and suppresses insulin synthesis and secretion [J]. Plos one, 2022, 17(3): e0265890.

[5] Wu J, Hu H, Li X. Spinal neuron-glial crosstalk and ion channel dysregulation in diabetic neuropathic pain [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1480534.

[6] Martinez A, Weaver C, López J, et al. Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin [J]. Endocrinology, 1996, 137(6): 2626-2632.

[7] Sekine N, Takano K, Kimata-Hayashi N, et al. Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G protein-coupled mechanism [J]. Am J Phy End Metab, 2006, 291(1): E9-E14.

[8] Asfari M, Janjic D, Meda P, et al. Establishment of 2-mercaptoethanol-dependent differentiated insulin-secreting cell lines [J]. Endocrinology, 1992, 130(1): 167-178.

[9] Mulder H, Ahrén B, Karlsson S, et al. Adrenomedullin: localization in the gastrointestinal tract and effects on insulin secretion [J]. Reg Pep, 1996, 62(2/3): 107-112.

[10] Khoo S, Griffen SC, Xia Y, et al. Regulation of insulin gene transcription by ERK1 and ERK2 in pancreatic β cells [J]. J Biol Chem, 2003, 278(35): 32969-32977.

[11] Liu J, Liu Z. Muscle insulin resistance and the inflamed microvasculature: fire from within [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 562.

[12] Jahn LA, Hartline L, Liu Z, et al. Metformin improves skeletal muscle microvascular insulin resistance in metabolic syndrome [J]. Am J Phy End Metab, 2022, 322(2): E173-E180.

[13] Guilherme A, Rowland LA, Wang H, et al. The adipocyte supersystem of insulin and cAMP signaling [J]. Trend Cell Biol, 2023, 33(4): 340-354.

[14] Cho H, Lai CC, Bonnavion R, et al. Endothelial insulin resistance induced by adrenomedullin mediates obesity-associated diabetes [J]. Science, 2025, 387(6734): 674-682.

[15] Blackwood SJ, Tischer D, van de Ven MPF, et al. Elevated heart rate and decreased muscle endothelial nitric oxide synthase in early development of insulin resistance [J]. Am J Phy End Metab, 2024, 327(2): E172-E182.

[16] 应巧, 张伟, 泮瑛瑛, 等. 胆石症合并 2 型糖尿病患者脂肪组织中肾上腺髓质素 2、补体因子 H 表达与

ir 的相关性研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(12): 1461-1464.
[17] Wu RL, Chen N, Chen Y, et al. Visceral adiposity as an independent risk factor for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study [J]. J Diab Res, 2024, 2024(1): 9912907.
[18] Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark [J]. Diab Care, 2018, 41(5): 1068-1075.
[19] 陈恕凤, 鲁向锋, 王来元, 等. 肾上腺髓质素基因多态与中国人血脂水平的关系 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 10(1): 1589-1592.
[20] Koyama T, Kuriyama N, Uehara R. Midregional proadrenomedullin can reflect the accumulation of visceral adipose tissue—A key to explaining the obesity paradox [J]. Int J Env Res Pub Heal, 2020, 17(11): 3968.
[21] Fukai N, Yoshimoto T, Sugiyama T, et al. Concomitant expression of adrenomedullin and its receptor components in rat adipose tissues [J]. Am J Phy End Metab, 2005, 288(1): E56-E62.
[22] Dai HB, Wang HY, Wang FZ, et al. Adrenomedullin ameliorates palmitic acid-induced insulin resistance through PI3K/Akt pathway in adipocytes [J]. Acta Diabet, 2022, 59(5): 661-673.
[23] Dai HB, Wang FZ, Kang Y, et al. Adrenomedullin attenuates inflammation in white adipose tissue of obese rats through receptor-mediated PKA pathway [J]. Obesity, 2021, 29(1): 86-97.
[24] Newton BW, Cologna SM, Moya C, et al. Proteomic analysis of 3T3-L1 adipocyte mitochondria during differentiation and enlargement [J]. J Prot Res, 2011, 10(10): 4692-4702.
[25] Dong Y, Vipin VA, Blesson CS, et al. Impact of adrenomedullin on mitochondrial respiratory capacity in human adipocyte [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 9578.
[26] Ang L, Mizokami-Stout K, Eid SA, et al. The conundrum of diabetic neuropathies—past, present, and future [J]. J Diab Compl, 2022, 36(11): 108334.
[27] Elafros MA, Reynolds EL, Callaghan BC. Obesity-related neuropathy: the new epidemic [J]. Curr Opin Neurol, 2024, 37(5): 467-477.
[28] Kopp KO, Li Y, Glotfelty EJ, et al. Incretin-based multiagonist peptides are neuroprotective and anti-inflammatory in Cellular models of Neurodegeneration [J]. Biomolecules, 2024, 14(7): 872.
[29] Zhang IX, Raghavan M, Satin LS. The endoplasmic reticulum and calcium homeostasis in pancreatic beta cells [J]. Endocrinology, 2020, 161(2): bqz028.
[30] Ghosh R, Colon-Negron K, Papa FR. Endoplasmic reticulum stress, degeneration of pancreatic islet β-cells, and therapeutic modulation of the unfolded protein response in diabetes [J]. Mol Metab, 2019, 27: S60-S68.
[31] Suetomi R, Ohta Y, Akiyama M, et al. Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic β-cells in autocrine and paracrine manners [J]. J Diab Invest, 2020, 11(4): 823-833.
[32] El-Saka MH, Barhoma RA, Ibrahim RR, et al. Potential effect of adrenomedullin on metabolic and endocrinal dysfunctions in the experimentally induced polycystic ovary: targeting implication of endoplasmic reticulum stress [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(5): e22725.
[33] Shimosawa T, Ogihara T, Matsui H, et al. Deficiency of adrenomedullin induces insulin resistance by increasing oxidative stress [J]. Hypertension, 2003, 41(5): 1080-1085.
[34] Baum P, Toyka KV, Blüher M, et al. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)—new aspects [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10835.
[35] Wang D, Ruan L, Hong Y, et al. Involvement of PKA-dependent upregulation of nNOS–CGRP in adrenomedullin-initiated mechanistic pathway underlying CFA- induced response in rats [J]. Exp Neurol, 2013, 239: 111-119.
[36] Hong Y, Liu Y, Chabot JG, et al. Upregulation of adrenomedullin in the spinal cord and dorsal root ganglia in the early phase of CFA-induced inflammation in rats [J]. Pain, 2009, 146(1/2): 105-113.
[37] Zeng X, Lin M Y, Wang D, et al. Involvement of adrenomedullin in spinal glial activation following chronic administration of morphine in rats [J]. Eur J Pain, 2014, 18(9): 1323-1332.
[38] Chen Y, Zhang Y, Huo Y, et al. Adrenomedullin mediates tumor necrosis factor-α-induced responses in dorsal root ganglia in rats [J]. Brain Res, 2016, 1644: 183-191.
[39] 周萍. 肾上腺髓质素在 CFA 炎性痛中的作用及胶质细胞参与机制 [D]. 福州: 福建师范大学, 2019.
[40] 郑思如. 肾上腺髓质素参与高糖及炎症诱导胶质细胞活动的作用与机制 [D]. 福州: 福建师范大学, 2020.
[41] Huang H, Wang M, Hong Y. Intrathecal AMinistration of adrenomedullin induces mechanical allodynia and neurochemical changes in spinal cord and DRG [J]. Neurosci Lett, 2019, 690: 196-201.
[42] 李盼盼. 肾上腺髓质素参与糖尿病神经病理性疼痛的作用及机制 [D]. 福州: 福建师范大学, 2020.
[43] 赵天. 肾上腺髓质素 (AM) 参与大鼠糖尿病神经病理性疼痛的作用及细胞学机制 [D]. 福州: 福建师范大学, 2019.

[44] 李朋. 肾上腺髓质素活化的星形胶质细胞在疼痛中的作用及机制 [D]. 福州: 福建师范大学, 2019.
[45] 卢秋华. 肾上腺髓质素参与 SNL 诱导的大鼠神经病理性疼痛作用及机制 [D]. 福州: 福建师范大学, 2019.
[46] 薛雅平. 肾上腺髓质素 (AM) 在神经病理性疼痛中的作用及其机制 [D]. 福州: 福建师范大学, 2017.
[47] 王凯. 外周肾上腺髓质素在神经病理性疼痛中的作用 [D]. 福州: 福建师范大学, 2018.
[48] 陈雅娟. 肾上腺髓质素介导肿瘤坏死因子-α 诱导大鼠背根神经节细胞改变[D]. 福州: 福建师范大学, 2016.
[49] Özçelik F, Hacimustafaoğlu F, Tanoğlu A. Modulatory effect of resveratrol and melatonin on natural killer cell activity and adrenomedullin in diabetic rats [J]. Turk J Med Sci, 2022, 52(1): 258-267.
[50] Hu W, Zhou P, Rao T, et al. Adrenomedullin attenuates interleukin-1β-induced inflammation and apoptosis in rat Leydig cells via inhibition of NF-κB signaling pathway [J]. Exp Cell Res, 2015, 339(2): 220-230.
[51] Wang SM, Yang WL. Circulating hormone adrenomedullin and its binding protein protect neural cells from hypoxia-induced apoptosis [J]. Biochi Biophy Acta, 2009, 1790(5): 361-367.
[52] Wang D, Zeng J, Li Q, et al. Contribution of adrenomedullin to the switch of G protein-coupled μ-opioid receptors from Gi to Gs in the spinal dorsal horn following chronic morphine exposure in rats [J]. Brit J Pharmacol, 2016, 173(7): 1196-1207.
[53] Iring A, Jin YJ, Albarrán-Juárez J, et al. Shear stress–induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure [J]. J Clin Invest, 2019, 129(7): 2775-2791.
[54] Zirimwabagabo JO, Jailani ABA, Avgoustou P, et al. Discovery of a first-in-class small molecule antagonist against the adrenomedullin-2 receptor: structure–activity relationships and optimization [J]. J Med Chem, 2021, 64(6): 3299-3319.
[55] Ou X, Wang Z, Yu D, et al. VEGF-loaded ROS-responsive nanodots improve the structure and function of sciatic nerve lesions in type II diabetic peripheral neuropathy [J]. Biomaterials, 2025, 315: 122906.

# Mechanism of action of adrenomedullin and its receptors in diabetic peripheral neuropathy

LU Ailin[1], WU Yongqing[1], YUAN Mengrui[1], LIU Hongyi[2]

*[1] The First Clinical School of Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650051, Yunnan, China; [2] Research Department, Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021,Yunnan, China*

**ABSTRACT** Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) is one of the most disabling chronic complications of diabetes mellitus, and its pathogenesis involves multiple factors such as insulin resistance, oxidative stress, inflammatory response, and neurological injury. Adrenomedullin (AM), as a peptide molecule with a wide range of biological activities, exhibits a complex regulatory role in the development of DPN by binding to its receptors CRLR/RAMPs. In this paper, we systematically reviewed the involvement of AM and its receptor in the pathological process of DPN through multiple mechanisms, such as the regulation of insulin resistance, endothelial dysfunction, lipid metabolism disorders, oxidative stress and inflammatory response. However, the bidirectional regulatory properties of AM at different physiological and pathological stages, and the coexistence of its positive and negative effects may stem from the intertwining of multiple mechanisms and regulatory differences. In this paper, we systematically summarize the molecular mechanisms and therapeutic potential of AM and its receptors in DPN, reveal its potential as a multi-target therapeutic strategy, and provide an important theoretical basis for future precision interventions targeting the AM signaling pathway.

**KEYWORDS** adrenomedullin; diabetic peripheral neuropathy; insulin resistance; obesity