·专题研究：内分泌代谢性疾病·

C肽在1型糖尿病周围神经病变中的保护机制和临床前景

胡羽珊，王远远，潘寅兵*

南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科，江苏　南京　210029

［摘　要］ C肽是胰岛素原裂解的副产物，近年研究发现其在1型糖尿病周围神经病变中具有多效保护作用。根据目前的研究，通过激活一氧化氮合酶、Na^+/K^+-ATP酶、抑制核因子κB通路等生理机制，C肽不仅能改善神经血流、减轻轴突损伤，还具有抗氧化和抗凋亡作用；除分子水平机制外，动物实验表明，C肽能显著改善1型糖尿病大鼠的神经传导速度、神经周围血流量和结构异常；同时临床试验也表明，C肽替代疗法可以改善1型糖尿病患者的神经传导速度和振动感觉，长效制剂Peg-C肽在1型糖尿病周围神经病变中具有良好应用前景。综上，C肽在1型糖尿病周围神经病变中具备潜在保护作用和临床应用前景。尽管目前已证实C肽可以有效改善神经功能，但其改善神经性疼痛的机制尚未明确。此外，C肽针对神经性疼痛症状的疗效、给药剂量与用药疗程均有待进一步研究明确。

［关键词］ C肽；周围神经病变；1型糖尿病

［中图分类号］ R587.1　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）09-1294-09

doi：10.7655/NYDXBNSN260282

The protective mechanism and clinical prospects of C-peptide in peripheral neuropathy in type 1 diabetes mellitus

HU Yushan，WANG Yuanyuan，PAN Yinbing*

Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine，the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China

［**Abstract**］ **Objective**：The C-peptide is a by-product of proinsulin cleavage with recently identified probable pleiotropic protective effects in type 1 diabetic peripheral neuropathy（DPN）. Up to now，through its physiological mechanisms like activating nitric oxide synthase，Na^+/K^+-ATPase and inhibiting nuclear factor kappa-B pathway，C-peptide can not only improve nerve blood flow and alleviate axonal injury，but also have antioxidant and anti-apoptotic effects. Apart from the molecular mechanism level，animal experiments showed that C-peptide could significantly improve nerve conduction velocity，blood flow and structural abnormalities in diabetic rats. Clinical trials have also shown that C-peptide replacement therapy improves nerve conduction velocity and vibration sensation in patients，and the long-acting formulation Peg-C peptide has more promise. Therefore，C-peptide may have a potential protective effect and clinical application prospect in type 1DPN. Although it has been proven that C-peptide has an effective role in improving neurological function，its mechanism in the treatment of neuropathic pain has not yet been specifically elucidated. Furthermore，its effect on neuropathic pain symptoms，optimal dosing regimen，and effect on intraepidermalnerve fiber density（IENFD）still need further study.

［**Key words**］ C-peptide；peripheral neuropathy；type 1 diabetes

［J Nanjing Med Univ，2026，46（09）：1294-1302］

国际糖尿病联盟（International DiabetesFederation，IDF）数据显示，目前全球成年糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者已达5.37亿（患病率约9.8%），预计到2045年将增至7.83亿；DM相关的年死亡人数超过400万[1]。糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral

［基金项目］ 伊犁与江苏省联合卫生研究院江苏省联合项目（yl2022ms02）；江苏省中医药科技发展计划项目（MS2025117）

*通信作者（Corresponding author），E-mail：panyinbing@sina.com（ORCID：0000-0003-4102-2962）

neuropathy，DPN）是全球范围内最常见的神经病变，约50%的DM患者受其影响。其中，10%~20%的患者临床症状严重[2]，亟需医学干预。流行病学研究表明，DM病程、高龄、糖化血红蛋白（hemoglobin A1c，HbA1c）水平及糖尿病视网膜病变是DPN的独立危险因素；而体重指数（body mass index，BMI）、吸烟史及血脂水平与DPN风险尚未见明显相关性[3]。在全球人群中，长病程及血糖控制不佳者更易罹患糖尿病性神经性疼痛（diabetic neuropathic pain，DNP）[4-5]。临床特征显示，DPN高发于高龄、受教育程度较低及血糖管理欠佳的患者。由于病变过程隐匿，多数患者在确诊时已进展为DNP，此时临床干预效果往往有限。因此，针对此类患者，临床诊疗应践行个体化与精准医疗原则，在严格控制血糖的基础上，宜早期联合应用具有预防甚至逆转神经病变潜力的药物，以改善患者预后。

远端对称性多发性神经病变（distal symmetric polyneuropathy，DSPN）作为DPN的主要类型，是由慢性高血糖与微血管改变驱动的对称性感觉运动神经病变[6]。其临床特征表现为感觉减退导致的足部溃疡及高发病率的神经病理性疼痛。疼痛性DPN患者的生存质量显著受损，并面临高额的医疗成本（年均总支出约16 783美元）[7]。流行病学数据进一步揭示了疼痛与精神共病的紧密联系：约43.8%的患者伴有睡眠障碍，焦虑与抑郁的发生率可分别高达60.4%和50.6%[8]。在共病群体中，超过50%的抑郁与焦虑患者归因于中重度疼痛性DSPN[9]，提示临床诊疗中应高度关注痛觉与情绪的交互作用。

现代生活方式下的高热量膳食导致DM流行加剧。由于依从性与医疗资源的限制，血糖管理不达标引发的DPN及其伴随的情绪障碍已成为显著的社会医疗负担。针对1型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）患者，C肽作为胰岛素分泌的同步副产物，已在改善代谢控制[10-12]、缓解糖尿病肾病损伤（减少高滤过与蛋白尿）[13-15]及视网膜神经保护[16]方面表现出多重益处。因此，C肽在T1DM神经性并发症中的治疗潜力及其临床转化，是当前极具价值的研究课题。

1 C肽的生物合成、分泌及其临床意义

在胰岛β细胞中，前胰岛素原由粗面内质网核糖体合成后迅速转化为胰岛素原[17]。作为一种含有86个氨基酸残基的多肽[18]，胰岛素原在微粒体内完成肽链折叠与二硫键氧化，随后经高尔基体转运至分泌颗粒中包裹储存[19-20]。在分泌颗粒内，胰岛素原经酶切裂解为等摩尔比例的胰岛素（51个氨基酸）与C肽（31个氨基酸）[21-22]。随着颗粒膜与细胞膜融合，两者同步释放至门静脉循环[23]。生理状态下，C肽分子带负电荷，且缺乏稳定有序的三级结构[24]。

T1DM是一种由T细胞介导的针对胰腺胰岛β细胞的自身免疫性疾病，在T1DM中，由于胰岛β细胞被破坏，胰岛素绝对缺乏导致葡萄糖摄取与利用障碍，引发持续性高血糖及代谢紊乱。C肽作为胰岛素原裂解副产物，在分泌过程中与胰岛素等摩尔分泌，并且C肽的半衰期约为胰岛素的10倍[25-26]，因此C肽被认为是一种可靠的内源性胰岛素生成替代指标，有望成为评估胰岛β细胞功能、判定DM病程及并发症严重程度的关键生物标志物，更有望成为防治DM相关并发症的潜在治疗药物。目前多项成人和儿童T1DM相关的临床试验均使用C肽来评估胰岛β细胞功能的维持情况[27-28]，并且在T1DM补充胰岛素治疗的背景下不会影响C肽水平的检测。

2 C肽的作用机制

目前已证明在人体内，C肽是具有生物活性的。首先，C肽可以与人体细胞膜上G蛋白偶联受体特异性结合[29]，启动级联细胞信号转导反应，增加细胞内Ca^{2+}浓度[30]，接着Ca^{2+}与钙调蛋白（calmodulin，CaM）结合形成Ca^{2+}/CaM复合物，激活一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS），从而催化精氨酸生成一氧化氮（nitric oxide，NO），此时NO作为气体信使扩散出去，激活鸟苷酸环化酶（guanylate cyclase，GC），可以产生环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate，GMP），引发平滑肌舒张反应；其次，C肽还可以直接通过轴突细胞内的ERK1/2来激活Na^+-K^+-ATP酶活性[31]；最后，在模拟DM内环境的人体主动脉内皮细胞中，C肽不仅可以通过恢复内皮细胞内线粒体电子传输链的活性，减少鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate，GTP）结合蛋白（Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1，RAC-1）向细胞膜的易位、抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶活性而充当内源性抗氧化分子[32]，还可以激活AMP激活的蛋白激酶-α（AMP-activated protein kinase-α；AMPK-α）[33]，减少活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，同时生理浓度的C肽减少核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）激活，直接降低血管细胞黏附分子-1

（vascular cell adhesion molecule 1，VCAM-1）的表达和白细胞介素-8（interleukin 8，IL-8）的分泌，进而防止氧化应激[34]，保护内皮细胞免受葡萄糖诱导的细胞凋亡[35]（图1）；综上，C肽可通过细胞内与细胞外机制的协同作用，共同促进细胞抗氧化应激通路激活、保护血管内皮细胞功能并调节离子通道活性。但C肽作用的具体相关受体，以及其下游的详细作用机制，仍有待进一步的实验验证与阐明。

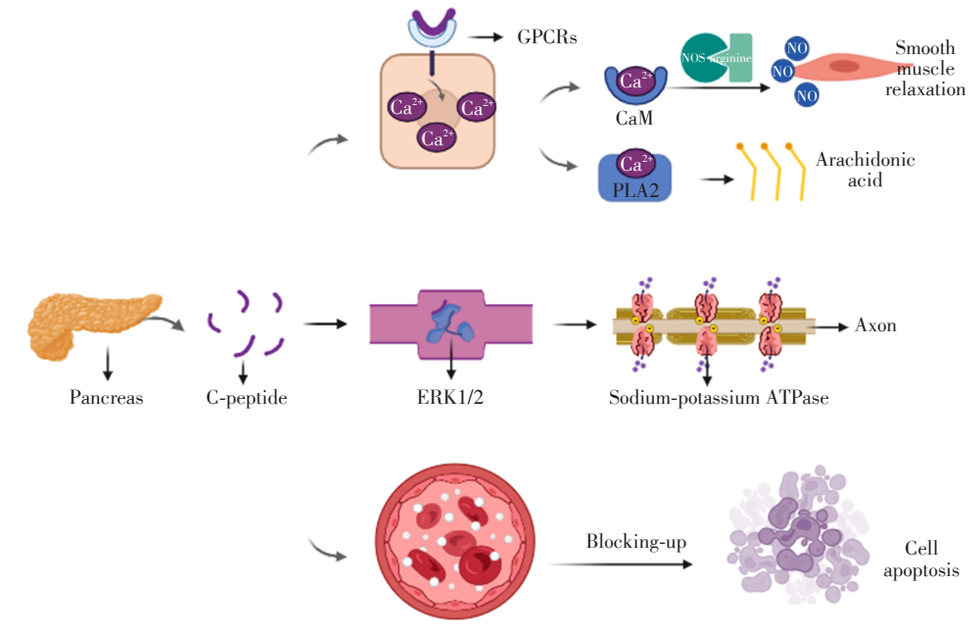


图1　C肽的作用机制

Figure 1　Mechanism of action of C-peptide

3　1型糖尿病周围神经损伤的生理机制

“早期发现、早期诊断、早期治疗”是现代医学中预防和治疗疾病的重要原则，尤其在肿瘤、心血管疾病和DM等慢性疾病的管理中具有重要意义。早期诊断和治疗DPN有助于显著提高DM患者的生活质量，提高DM患者在全疗程中的治疗信心和依从性；并且由于DM慢性病的特征，在疾病的发生发展过程中，不可避免有出现DM相关并发症的可能，此时针对常见的并发症之一——DPN，亟需简单而有效的早期诊断标志物，从而在早期及时干预甚至是逆转病变过程。

皮肤穿刺活检是微创技术且并发症发生率低，皮肤活检中定量表皮内神经纤维密度（intraepidermal nerve fiber density，IENFD）正越来越多地用于诊断外周小纤维感觉神经病变[36-37]，研究表明，下肢皮肤活检定量IENFD用于诊断多发性神经病的灵敏度为43.7%~58.5%，特异度为79.5%~96.2%，其受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积为0.78[38-40]。在DM远端对称性多发性神经病的患者人群中，IENFD通常在无症状的早期已经开始出现降低[41]，并随着神经病变严重程度的增加而逐渐降低[42-44]；与近端活检部位相比，远端神经纤维受累更早，程度更大[45]；晚期DSPN患者的远端皮肤活检可能完全缺乏神经纤维[42,46-47]。在健康状况下，IENFD自然会以年龄依赖的方式下降[48]，而DM的存在似乎可以增加这种下降的速率。

综上，目前已在DPN患者中发现若干简单易得的生物标志物，这类标志物不仅可证实神经病变的存在，还能帮助临床医生判断神经病变的发展阶段，为确定治疗时机、预估治疗疗程、验证药物疗效提供可靠参考。那么针对存在DPN的患者，在早期发现病情的同时，必须做到及时干预，此时需要对其病变机制进行进一步阐述，从而开始尝试从病因入手治疗DPN。在T1DM中，其导致周围神经病变主要包括以下3种机制。

3.1　多元醇途径-代谢与氧化应激

在DM患者中，多元醇途径-代谢与氧化应激是DPN的经典通路，其核心因素是血液中的高葡萄糖浓度。在细胞中，高血糖通过诱导氧化应激，增强醛糖还原酶（aldose reductase，AR）活性，并在NADPH的帮助下将过量的葡萄糖转化为山梨醇；接着山梨醇脱氢酶在NAD^+辅助下将山梨醇氧化为果糖[49]；此时山梨醇和果糖在细胞内的蓄积导致细胞水肿，为

了平衡渗透压，细胞排出肌醇、牛磺酸形成代偿性浓度降低，而肌醇的降低会导致Na^+-K^+-ATP酶泵抑制，细胞内Na^+蓄积，最终造成轴突肿胀和轴突-胶质细胞功能障碍，神经传导速度(nerve conduction velocity，NCV)降低[50]。此外，由于AR活性增强，NADPH过度消耗，引起还原型谷胱甘肽(glutathione，GSH)合成显著减少，导致细胞抗氧化能力下降，造成内皮神经损伤和血管舒张功能丧失。

3.2 NF-κB途径-炎症反应

NF-κB途径是连接高血糖和神经炎症的关键通路。与正常对照组小鼠相比，在T1DM小鼠的高血糖微环境中，葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白3(glucose transporter 3，GLUT3)进入坐骨神经细胞，激活神经细胞中的NF-κB[51]，活化的NF-κB上调一系列炎症基因的表达，包括iNOS、环氧合酶-2、细胞黏附分子等[52]，导致炎症反应和多发性神经脱髓鞘病变。

3.3 施旺细胞(Schwann cell，SC)途径-能量代谢紊乱与轴突支持功能障碍

该途径强调了神经胶质细胞-SC在病变中的核心作用。在周围神经细胞中，SC形成髓鞘包裹轴突。而在有髓鞘包裹的轴突细胞中，SC不仅提供绝缘作用，还可以通过一个纳米级的“髓鞘通道”连接网络为轴突提供代谢支持，在输送ATP和代谢废物的同时，也限制葡萄糖和其他代谢物的自由进入[53]。为了支持轴突细胞的代谢功能，葡萄糖通过GLUT3，长链脂肪酸通过脂肪酸结合蛋白进入SC，经过三羧酸(tricarboxylic acid，TCA)循环和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation，OxPhos)为轴突提供三磷酸腺苷(adenosine triphosphate，ATP)。但是在高血糖微环境中，SC会过度摄取葡萄糖，引起过度糖酵解生成过量的丙酮酸淹没TCA循环，导致SC进入无氧酵解，造成OxPhos受阻，ATP产生减少；同时，进入无氧酵解的SC产生并向轴突释放过量乳酸，激活细胞外酸中毒，导致酸敏感离子通道[54]和诱导疼痛的瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential amino acid subtype 1，TRPV1)通道被激活[38]，最终造成疼痛和轴突功能紊乱。

综上，这3条途径相互交织共同导致了DPN，多元醇途径主要导致渗透损伤和氧化应激；NF-κB途径驱动炎症反应；SC途径引起轴突的能量供应危机和代谢毒素(乳酸、酰基肉碱)攻击。最终造成轴突线粒体凋亡、脱髓鞘、功能丧失、NCV减慢，在临床上表现为周围神经病变的症状，如麻木、疼痛和感觉丧失(图2)。

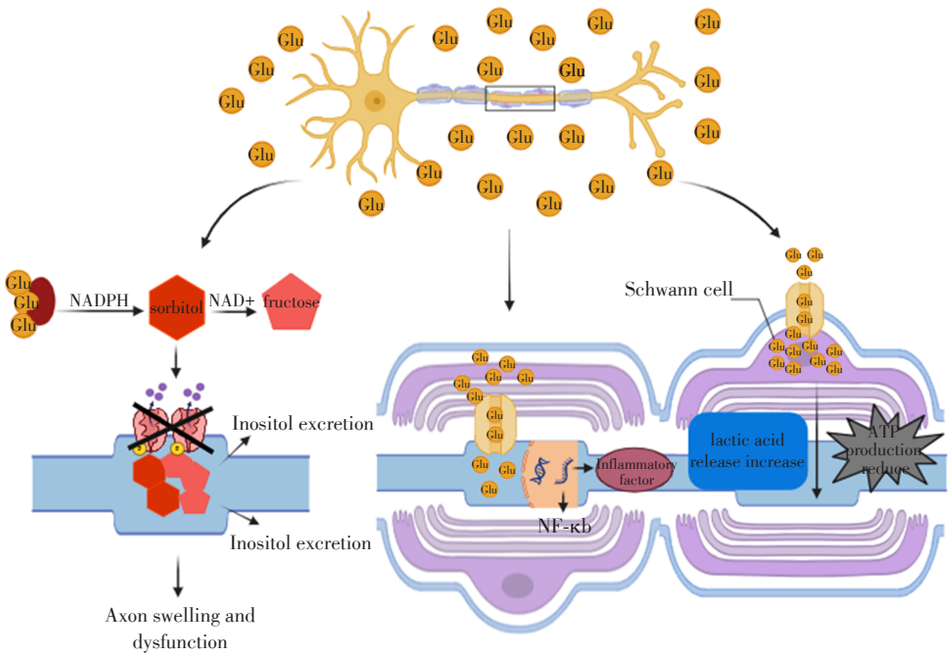


图2 1型糖尿病周围神经损伤的生理机制

Figure 2 Physiological mechanisms of type 1 diabetic peripheral nerve injury

4 1型糖尿病性神经性疼痛机制

神经性疼痛是DPN的常见致残后果，会影响25%~50%的患者[55]。在DPN发生发展过程中产生的神经损伤信号会诱发伤害性感受器动作电位，此时Nav1.8电压门控钠通道(voltage-gated sodium ion

channel，VGSC）不仅在调控Na^+电流发挥重要作用，更在疼痛性DPN中表达增加；最近在实验性DPN中的研究发现，Nav1.8 VGSC介导的河豚毒素耐受性Na^+离子通道电流增加导致C纤维伤害感受器传导失败减少，传入中枢神经系统的伤害性冲动增加，从而导致神经性疼痛[56]。

同时Nav1.7 VGSC的Val991Leu/Met932Leu变体导致的背根神经节（dorsal root ganglion，DRG）神经元高兴奋性与DNP的风险和严重程度增加有关[57-58]；Nav1.7 VGSC可以放大外部刺激，使膜电位去极化，更接近Nav1.8激活的阈值，因此，Nav1.7的功能获得性突变可能导致DM微环境下DRG敏感性增加[59]。这种增益功能突变不仅加强了Nav1.8 VGSC在DNP中的作用，而且还可能通过能量应激作为轴突变性的驱动因素。

那么在大量表达离子通道的周围神经轴突细胞中，在存在DPN的情况下将更容易发展成为DNP。轴突在其末端会表达许多不同的VGSC[60]，动作电位传播后积累的轴突内Na^+需要通过Na^+-K^+-ATP酶输出，但在DM患者的高糖内环境中，Nav1.8 VGSC通道电流增加，过度开放，引起细胞内Na^+水平持续异常升高，但因为DPN造成周围神经ATP产生水平低于正常，会造成Na^+无法输出，轴突内Na^+增加，进一步恶化DPN，形成恶性循环，加重糖尿病周围神经损伤，引起神经性疼痛。

因此，在高血糖微环境中，AR激活增加、NF-κB活性增加和VGSC表达增加导致轴突细胞内Na^+蓄积，再加上过量的葡萄糖进入SC引起无氧酵解，造成OxPhos和ATP生成减少，进一步加重细胞内Na^+蓄积，损害DM患者周围神经的轴突细胞，最终可能导致患者产生长期慢性难治性周围神经病理性疼痛。

5　C肽在T1DM周围神经病变中的多重保护机制

5.1　改善T1DM周围神经代谢，营养周围神经

在T1DM微环境中，高血糖诱导氧化应激，AR活性增强，引起NADPH过度消耗，GSH合成显著减少，细胞抗氧化能力下降，造成周围神经血管舒张功能丧失，导致周围神经血管供氧供能不足，使其处于贫瘠的微循环当中，加重周围神经损伤，而C肽的存在则可以与细胞上特异性受体结合，通过上文所述一系列下游反应释放舒张血管的气体信使NO，同时减少NF-κB激活，保护内皮细胞免受葡萄糖诱导的细胞凋亡，改善T1DM周围神经的微循环，起到保护周围神经甚至逆转神经病变的作用。

5.2　保护T1DM周围神经结构

在T1DM高血糖的内环境中，过量葡萄糖转化产物在细胞内蓄积导致细胞水肿，继而代偿性排出的肌醇引起Na^+-K^+-ATP酶抑制，造成细胞内Na^+蓄积；同时在T1DM小鼠中，过量葡萄糖通过GLUT3进入神经细胞，激活NF-κB上调一系列炎症基因的表达，细胞内Na^+蓄积、炎症因子水平上升会造成轴突肿胀、轴突多发性神经脱髓鞘病变和轴突-胶质细胞功能障碍，甚至引发疼痛症状；而C肽的存在可以激活Na^+-K^+-ATP酶活性，减少细胞内Na^+蓄积、减少NF-κB激活，抑制氧化应激，还可以通过3种不同的途径减少ROS生成，减轻炎症反应，最终可以在高血糖的内环境中保护周围神经结构。

5.3　缓解T1DM周围神经疼痛

在T1DM高血糖的内环境中，过量葡萄糖通过GLUT3进入SC，会引起过度糖酵解生成过量的丙酮酸淹没TCA循环，导致SC进入无氧酵解，释放过量乳酸引起细胞外酸中毒，激活TRPV1通道和酸敏感离子通道；同时大量表达离子通道的轴突末端因为周围神经损伤导致Nav1.8 VGSC通道过度开放，细胞内Na^+水平持续异常升高；而C肽可以释放NO扩张微血管改善周围神经缺血缓解酸中毒，潜在抑制TRPV1通道和酸敏感离子通道的激活；激活Na^+-K^+-ATP酶活性，降低细胞内Na^+水平，减少传入中枢神经系统的伤害性冲动，最终缓解T1DM周围神经疼痛。

6　T1DM周围神经病变中C肽的疗效试验

目前已有部分动物实验证明C肽在T1DM周围神经病变中的有益疗效。在T1DM BB/W大鼠中，与不进行治疗的大鼠相比，C肽替代治疗2个月可显著改善BB/W大鼠坐骨-胫神经NCV和神经组织中Na^+-K^+-ATP酶缺陷；治疗8个月可显著改善轴突变性、轴突-神经胶质细胞连接障碍和郎飞结结旁脱髓鞘[61]。在链脲佐菌素诱导6周后的T1DM大鼠中[62]，C肽替代治疗2周可以明显改善T1DM大鼠已受损的坐骨神经运动NCV、血流量和隐神经感觉NCV，但这种益处在联合使用NOS抑制剂NG-硝基-精氨酸（NG-Nitro-L-arginine，L-NNA）后消失，也支持了上述C肽通过激活NO扩张微血管，增加神经供血供氧改善神经病变的假设。

以上3项试验初步证明在T1DM大鼠中，生理剂量的C肽替代治疗可以显著和确切地逆转已经出

现的神经血流量减少、周围神经结构变性和NCV受损；鉴于在T1DM的动物模型中已证实C肽存在有益的疗效，那么在治疗T1DM周围神经病变的药物研发中，C肽不失为一个选择，由于C肽的半衰期较短，生理剂量的替代治疗可能需要多次注射或者连续输注[63]，因此开发出了一种天然C肽的修饰物——Peg-C肽，可将全身浓度延长至少达72 h，并且已经证明Peg-C肽的疗效可以匹配甚至超过天然C肽[64]，可以为C肽在临床上的应用提供更方便更有效的剂型。目前也已有临床试验来检验在T1DM患者中C肽的治疗效果。

在病程长达10年的T1DM患者中[65]，与对照组相比，C肽替代治疗3个月可以明显改善基线时腓肠神经的感觉传导速度。在另一组T1DM患者的双盲随机安慰剂对照试验中[66]，C肽替代治疗患者的腓肠神经感觉传导速度、下肢临床神经功能缺损评分和振动觉均有所改善。同时一项为期12个月的临床试验证明，每周1次皮下注射长效C肽虽然并不能改善T1DM患者双侧腓肠NCV，但能显著改善拇指振动知觉阈值[67]。

近年来，在特普利珠单抗[68]、乌司奴单抗[69]、利拉鲁肽[70]在T1DM胰岛β细胞功能保存的随机对照临床试验中，多将C肽作为评估其功能的生物标志物，在针对T1DM病因新药研发的大背景下，最新的临床研究可能不可避免地更多着眼于C肽的评估功能，从而忽略了C肽本身作为一种生物活性物质在T1DM及其并发症中的生理作用；虽然缺乏更进一步的关于C肽对T1DM周围神经病变疗效的临床试验，但2023年一项涉及大样本儿童和成人人群的荟萃分析表明，在T1DM患者2年的观察期中基线时初始C肽水平和6个月时C肽水平越高，HbA1c的下降程度也越大[71]，也就意味着补充C肽可以帮助T1DM患者控制血糖水平，同时2025年一项荟萃分析表明，与检测不到C肽的T1DM患者相比，可检测到较高保留水平C肽的患者中，视网膜病变和肾病并发症的发生几率也更低，虽然对神经病变发生率无明显改善，但在补充C肽的治疗背景下，可能对因血糖控制不佳引起的DPN有积极意义[72]。

上述动物模型和临床试验都已验证C肽在T1DM周围神经病变中的良好益处，对于已经存在损伤的神经具有一定的修复效果，但在T1DM病程初期，C肽的早期应用能否起到持续性的神经保护作用，延缓神经病变的发生，目前尚无相关实验验证。

7 总 结

综上，根据C肽的生理机制和T1DM周围神经病变的病理过程，C肽在分子机制上，与人体细胞膜上G蛋白偶联受体特异性结合后，可以促进NO生成介导神经周围的血管舒张，增加神经周围血流；减轻Na^+-K^+-ATP酶抑制，避免细胞内Na^+蓄积引起轴突肿胀和轴突-胶质细胞功能障碍，进而防止因轴突-胶质细胞功能障碍引起的NCV降低；还可以直接激活Na^+-K^+-ATP酶活性，减轻SC内葡萄糖过载，避免细胞酸感离子通道过度激活引起的轴突细胞内Na^+蓄积，从而减轻对周围神经轴突细胞的损害；可以降低NF-κB活性，减少相关炎性因子造成的神经脱髓鞘病变。也就是说，C肽通过结合特异性受体、直接作用Na^+-K^+-ATP酶和抗炎作用，多途径地减轻T1DM引起的周围神经病变。

同时在C肽替代治疗的动物模型中，C肽可以改善T1DM大鼠中的神经周围血流量减少、逆转周围神经结构变性和NCV受损；在临床试验中，C肽也可以明显改善T1DM患者腓肠神经感觉传导速度。

因此，C肽不仅可以在分子机制方面通过多种途径减轻T1DM引起的周围神经病变，而且更在动物模型和临床试验中得到了验证，因此结合C肽的分子机制、T1DM周围神经病变的病理生理机制和C肽替代治疗的相关动物及临床试验，可以得出初步结论，C肽对于T1DM患者的周围神经病变具有一定的改善疗效，但具体的药物剂型、应用剂量、给药方式、给药间隔时间、疗程等问题尚无相关试验进一步探索。而且针对IENFD这一周围神经病变标志物，在T1DM患者中，C肽治疗是否可以改善甚至逆转其恶化值得进一步研究；同时，上述C肽作用机制及替代性治疗的实验结果侧重于探索在T1DM病程中，C肽对周围神经生理功能的保护性作用，但对于存在疼痛性T1DM周围神经病变症状的患者，C肽是否可以发挥镇痛作用尚无相关实验验证，仍需深度探索。

利益冲突声明：

尽管所有作者与本期刊出版部隶属南京医科大学，但不存在任何可能影响本研究成果客观性的利益冲突。论文的撰写评审与发表决策均保持独立性与学术诚信。

Conflict of Interests：

All authors declare that although all authors are currently affiliated with Nanjing Medical University，there are no personal relationships that could be perceived as influencing the objectivity of this research. The research manuscript preparation，peer

review, and publication decisions were conducted independently and with academic integrity.

作者贡献声明：

胡羽珊负责文献收集、阅读、整理和论文初稿撰写；王远远参与文献核对、论文修改；潘寅兵提出研究想法、进行论文审阅与修改。

Author's Contributions:

HU Yushan was responsible for collecting, reading, organizing the literature and writing the initial draft of the thesis; WANG Yuanyuan participated in verifying the literature and revising the thesis; PAN Yinbing proposed the research ideas and conducted the review and revision of the thesis.

[参考文献]

[1] DIANNA J M, EDWARD J B. IDF diabetes atlas 10th edition scientific committee[M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2021

[2] ALBERS J W, POP-BUSUI R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14(8): 473

[3] LIU X X, XU Y Y, AN M M, et al. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212574

[4] BAXI H, HABIB A, HUSSAIN M S, et al. Prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in patients with diabetes mellitus: evidence from a cross-sectional study[J]. J Diabetes Metab Disord, 2020, 19(2): 1011-1017

[5] TAO Y, ZHANG H Y, MACGILCHRIST C, et al. Prevalence and risk factors of painful diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2025, 222: 112099

[6] TESFAYE S, BOULTON A J, DYCK P J, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2285-2293

[7] DACOSTA DIBONAVENTURA M, CAPPELLERI J C, JOSHI A V. A longitudinal assessment of painful diabetic peripheral neuropathy on health status, productivity, and health care utilization and cost[J]. Pain Med, 2011, 12(1): 118-126

[8] NARANJOC, DEL REGUEROL, MORATALLAG, et al. Anxiety, depression and sleep disorders in patients with diabetic neuropathic pain: a systematic review[J]. Expert Rev Neurother, 2019, 19(12): 1201-1209

[9] SELVARAJAH D, CASH T, SANKAR A, et al. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy[J]. Diab Vasc Dis Res, 2014, 11(4): 218-225

[10] LATRES E, GREENBAUM C J, OYASKI M L, et al. Evidence for C-peptide as a validated surrogate to predict clinical benefits in trials of disease-modifying therapies for type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2024, 73(6): 823-833

[11] LOPES V, SOUSA M E, LOPES S C, et al. Metabolic impact of residual C-peptide secretion in type 1 diabetes mellitus[J]. Arch Endocrinol Metab, 2024, 68: e230503

[12] JEYAM A, COLHOUN H, MCGURNAGHAN S, et al. Clinical impact of residual C-peptide secretion in type 1 diabetes on glycemia and microvascular complications[J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 390-398

[13] YARIBEYGI H, MALEKI M, SATHYAPALAN T, et al. The effect of C-peptide on diabetic nephropathy: a review of molecular mechanisms[J]. Life Sci, 2019, 237: 116950

[14] BRUNSKILL N J. C-peptide and diabetic kidney disease[J]. J Intern Med, 2017, 281(1): 41-51

[15] SHAW J A, SHETTY P, BURNS K D, et al. C-peptide as a therapy for kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127439

[16] LEE A J, MOON C H, LEE Y J, et al. Systemic C-peptide supplementation ameliorates retinal neurodegeneration by inhibiting VEGF-induced pathological events in diabetes[J]. FASEB J, 2023, 37(2): e22763

[17] PERMUTT M A, KIPNIS D M. Insulin biosynthesis: studies of Islet polyribosomes (nascent peptides-sucrose gradient analysis-gel filtration)[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1972, 69(2): 505-509

[18] STEINER D F, OYER P E. The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1967, 57(2): 473-480

[19] HOWELL S L. Role of ATP in the intracellular translocation of proinsulin and insulin in the rat pancreatic B cell[J]. Nat New Biol, 1972, 235(55): 85-86

[20] HOWELL S L, KOSTIANOVSKY M, LACY P E. Beta granule formation in isolated islets of Langerhans: a study by electron microscopic radioautography[J]. J Cell Biol, 1969, 42(3): 695-705

[21] KEMMLER W, PETERSON J D, STEINER D F. Studies on the conversion of proinsulin to insulin.I. Conversion *in vitro* with trypsin and carboxypeptidase B[J]. J Biol Chem, 1971, 246(22): 6786-6791

[22] OYER P E, CHO S, PETERSON J D, et al. Studies on human proinsulin. Isolation and amino acid sequence of the human pancreatic C-peptide[J]. J Biol Chem, 1971, 246(5): 1375-1386

[23] HORWITZ D L, STARR J I, MAKO M E, et al. Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood[J]. J Clin Invest, 1975, 55(6): 1278-1283

[24] HENRIKSSON M, SHAFQAT J, LIEPINSH E, et al. Un-

ordered structured of proinsulin C-peptide in aqueous solution and in the presence of lipid vesicles[J]. Cell Mol Life Sci，2000，57(2)：337-342

[25] MATTHEWS D R，RUDENSKI A S，BURNETT M A，et al. The half-life of endogenous insulin and C-peptide in man assessed by somatostatin suppression[J]. Clin Endocrinol，1985，23(1)：71-79

[26] KJEMS L L，CHRISTIANSEN E，VØLUND A，et al. Validation of methods for measurement of insulin secretion in humans *in vivo*[J]. Diabetes，2000，49(4)：580-588

[27] JACOBSEN L M，BUNDY B N，GRECO M N，et al. Comparing beta cell preservation across clinical trials in recent-onset type 1 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther，2020，22(12)：948-953

[28] FORLENZA G P，MCVEAN J，BECK R W，et al. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes：a randomized clinical trial[J]. JAMA，2023，329(12)：990-999

[29] YOSTEN G L C，KOLAR G R，REDLINGER L J，et al. Evidence for an interaction between proinsulin C-peptide and GPR146[J]. J Endocrinol，2013，218(2)：B1-B8

[30] SHAFQAT J，JUNTTI-BERGGREN L，ZHONG Z，et al. Proinsulin C-peptide and its analogues induce intracellular Ca^{2+} increases in human renal tubular cells[J]. Cell Mol Life Sci，2002，59(7)：1185-1189

[31] ZHONG Z，KOTOVA O，DAVIDESCU A，et al. C-peptide stimulates Na^{+}，K^{+}-ATPase via activation of ERK1/2 MAP kinases in human renal tubular cells[J]. Cell Mol Life Sci，2004，61(21)：2782-2790

[32] CIFARELLI V，GENG X，STYCHE A，et al. C-peptide reduces high-glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation in human aortic endothelial cells[J]. Diabetologia，2011，54(10)：2702-2712

[33] BHATT M P，LIM Y C，KIM Y M，et al. C-peptide activates AMPKα and prevents ROS-mediated mitochondrial fission and endothelial apoptosis in diabetes[J]. Diabetes，2013，62(11)：3851-3862

[34] LUPPI P，DRAIN P. C-peptide antioxidant adaptive pathways in β cells and diabetes[J]. J Intern Med，2017，281(1)：7-24

[35] LUPPI P，CIFARELLI V，TSE H，et al. Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor-kappaB pathway[J]. Diabetologia，2008，51(8)：1534-1543

[36] Joint Task Force if the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society[J]. J Peripher Nerv Syst，2005，10(3)：220-228

[37] HAANPÄÄ M，ATTAL N，BACKONJA M，et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment [J]. PAIN®，2011，152(1)：14-27

[38] VLCKOVÁ-MORAVCOVÁ E，BEDNARÍK J，DUSEK L，et al. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies[J]. Muscle Nerve，2008，37(1)：50-60

[39] GYLFADOTTIR S S，ITANI M，KRISTENSENA G，et al. Assessing corneal confocal microscopy and other small fiber measures in diabetic polyneuropathy[J]. Neurology，2023，100(16)：e1680-e1690

[40] SAMOLIS A，TROUPIS T，POLITIS C，et al. Intraepidermal nerve fiber density as an indicator of neuropathy predisposition：a systematic review with meta-analysis[J]. Diagnostics(Basel)，2025，15(11)：1311

[41] ALAM U，JEZIORSKA M，PETROPOULOS I N，et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intraepidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy[J]. PLoS One，2017，12(7)：e0180175

[42] QUATTRINI C，TAVAKOLI M，JEZIORSKA M，et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy[J]. Diabetes，2007，56(8)：2148-2154

[43] LØSETH S，STÅLBERG E，JORDE R，et al. Early diabetic neuropathy：thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies[J]. J Neurol，2008，255(8)：1197-1202

[44] BRASK-THOMSEN P K，ITANI M，KARLSSON P，et al. Development and progression of polyneuropathy over 5 years in patients with type 2 diabetes [J]. Neurology，2024，103(3)：e209652

[45] ARIMURA A，DEGUCHI T，SUGIMOTO K，et al. Intraepidermal nerve fiber density and nerve conduction study parameters correlate with clinical staging of diabetic polyneuropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract，2013，99(1)：24-29

[46] TIMAR B，POPESCU S，TIMAR R，et al. The usefulness of quantifying intraepidermal nerve fibers density in the diagnostic of diabetic peripheral neuropathy：a cross-sectional study[J]. Diabetol Metab Syndr，2016，8：31

[47] 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]. Pain，2016，157(5)：1132-1145

[48] LAURIA G, BAKKERS M, SCHMITZ C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study [J]. J Peripher Nerv Syst, 2010, 15(3): 202-207

[49] BHATTACHARJEE N, BARMA S, KONWAR N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: an update[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791: 8-24

[50] ZENKER J, ZIEGLER D, CHRAST R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy [J]. Trends Neurosci, 2013, 36(8): 439-449

[51] BIERHAUS A, HASLBECK K M, HUMPERT P M, et al. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily [J]. J Clin Invest, 2004, 114(12): 1741-1751

[52] HA H C, HESTER L D, SNYDER S H. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 dependence of stress-induced transcription factors and associated gene expression in Glia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(5): 3270-3275

[53] NAVE K A. Myelination and support of axonal integrity by Glia[J]. Nature, 2010, 468(7321): 244-252

[54] JULIUS D. TRP channels and pain [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2013, 29: 355-384

[55] 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]. Diabetes Care, 2011, 34(10): 2220-2224

[56] SUN W, MIAO B, WANG X C, et al. Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats [J]. Brain, 2012, 135(Pt 2): 359-375

[57] FABER C G, HOEIJMAKERS J G, AHN H S, et al. Gain of function Naν1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy[J]. Ann Neurol, 2012, 71(1): 26-39

[58] LI Q S, CHENG P, FAVIS R, et al. SCN9A variants may be implicated in neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and pain severity[J]. Clin J Pain, 2015, 31(11): 976-982

[59] HOEIJMAKERS J G, FABER C G, MERKIES I S, et al. Channelopathies, painful neuropathy, and diabetes: which way does the causal arrow point? [J]. Trends Mol Med, 2014, 20(10): 544-550

[60] PERSSON A K, BLACK J A, GASSER A, et al. Sodium-calcium exchanger and multiple sodium channel isoforms in intra-epidermal nerve terminals[J]. Mol Pain, 2010, 6: 84

[61] SIMA A A, ZHANG W, SUGIMOTO K, et al. C-peptide prevents and improves chronic Type I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat[J]. Diabetologia, 2001, 44(7): 889-897

[62] COTTER M A, EKBERG K, WAHREN J, et al. Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition[J]. Diabetes, 2003, 52(7): 1812-1817

[63] KAMIYA H, ZHANG W X, EKBERG K, et al. C-Peptide reverses nociceptive neuropathy in type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2006, 55(12): 3581-3587

[64] JOLIVALT C G, RODRIGUEZ M, WAHREN J, et al. Efficacy of a long-acting C-peptide analogue against peripheral neuropathy in streptozotocin-diabetic mice[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(8): 781-788

[65] EKBERG K, BRISMAR T, JOHANSSON B L, et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2003, 52(2): 536-541

[66] EKBERG K, BRISMAR T, JOHANSSON B L, et al. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy[J]. Diabetes Care, 2007, 30(1): 71-76

[67] WAHREN J, FOYT H, DANIELS M, et al. Long-acting C-peptide and neuropathy in type 1 diabetes: a 12-month clinical trial[J]. Diabetes Care, 2016, 39(4): 596-602

[68] RAMOS E L, DAYAN C M, CHATENOUD L, et al. Teplizumab and β-cell function in newly diagnosed type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2023, 389(23): 2151-2161

[69] TATOVIC D, MARWAHA A, TAYLOR P, et al. Ustekinumab for type 1 diabetes in adolescents: a multicenter, double-blind, randomized phase 2 trial [J]. Nat Med, 2024, 30(9): 2657-2666

[70] VON HERRATH M, BAIN S C, BODE B, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β-cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(4): 212-224

[71] TAYLOR P N, COLLINS K S, LAM A, et al. C-peptide and metabolic outcomes in trials of disease modifying therapy in new-onset type 1 diabetes: an individual participant meta-analysis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(12): 915-925

[72] ALAN M S, TAYEBI A, AFSHAR E J, et al. Association of detectable C-peptide levels with glycemic control and chronic complications in individuals with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Complications, 2025, 39(3): 108867

（收稿：2026-03-08；修回：2026-04-19；录用：2026-04-21）

（本文编辑：戴王娟）