

- 924-935.
- [6] Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, et al. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2005,84:407-419.
- [7] Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, et al. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis; a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006,85:559-567.
- [8] Karatay S, Yildirim K, Melikoglu MA, et al. Effects of dynamic exercise on circulating IGF-1 and IGFBP-3 levels in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 2007,26:1635-1639.
- [9] Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)*, 2007,46:1672-1675.
- [10] Bulstrode SJ, Barefoot J, Harrison RA, et al. The role of passive stretching in the treatment of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*, 1987,26:40-42.
- [11] Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med*, 2000,160:2969-2975.
- [12] Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis (review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2008,23:CD002822.
- [13] van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002,47:459-467.
- [14] Altan L, Bingöl U, Aslan M, et al. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 2006,35:283-289.
- [15] Yurtkuran M, Av A, Karakoc Y. Improvement of the clinical outcome in Ankylosing spondylitis by balneotherapy. *Joint Bone Spine*, 2005,72:303-308.
- [16] Tishler M, Brostovski Y, Yaron M. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*, 1995,14:21-25.
- [17] Spadaro A, De Luca T, Massimiani M P, et al. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine*, 2008,75:29-33.
- [18] Hidding A, van der Linden S, Boers M, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*, 1993,6:117-125.
- [19] Barlow J H, Macey S J, Struthers G. Psychosocial factors and self-help in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*, 1992,11:220-225.
- [20] 陈冬. 脉冲电磁场综合治疗强直性脊柱炎 36 例疗效观察. 福州总医院学报, 2006,13:225.
- [21] 何予工, 常学民, 李淑英, 等. 综合康复治疗在强直性脊柱炎中的临床应用. 中华物理医学与康复医学杂志, 2006,28:482-483.
- [22] Gemignani G, Olivieri I, Ruju G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study. *Arthritis Rheum*, 1991,34:788-799.

(修回日期:2008-09-26)

(本文编辑:松 明)

· 临床研究 ·

亚临床 2 型糖尿病周围神经病变的电生理特点及诊断

蒋红 毕涌 吕文 耿煜 胡兴越

【摘要】 目的 研究亚临床 2 型糖尿病周围神经病变患者的神经电生理特点,为临床早期诊断该病提供参考数据。**方法** 对 76 例无周围神经系统症状及体征的 2 型糖尿病患者及 30 例健康者进行电生理检查,采用神经传导速度(NCV)检测患者周围运动及感觉神经功能,采用皮肤交感反应(SSR)和心率变异性(RRIV)检查自主神经功能。**结果** 本研究 2 型糖尿病患者联合电生理检查异常率为 60.5%,其中纯感觉或纯运动神经异常率为 2.6%,纯自主神经异常率为 38.2%,两者均异常占 19.7%;患者下肢神经病变程度较上肢严重;患者运动神经传导速度(MCV)及感觉神经传导速度(SCV)异常率均明显低于 SSR 和 RRIV 异常率;患者在平静呼吸时 RRIV 异常率为 14.5%,深呼吸时为 19.7%,有 2 例患者 SSR 正常、而 RRIV 异常。**结论** 联合采用 NCV、SSR 及 RRIV 检查能进一步提高亚临床 2 型糖尿病周围神经病变的早期诊断率。

【关键词】 2 型糖尿病; 神经传导速度; 亚临床周围神经病变; 皮肤交感反应; 心率变异性

糖尿病性周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病患者最常见的慢性并发症之一,患者以感觉、运

动及自主神经症状为主要临床表现^[1]。神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)能反映机体周围运动、感觉粗纤维神经远端传导功能,但对细纤维自主神经的检测意义有限。皮肤交感反应(sympathetic skin response, SSR)电位是一种与汗腺活动有关,能反映交感神经节后纤维功能状态的表皮电位。心率变异性(R-R interval variability, RRIV)可反映机体心血管迷走神经功能。SSR 及 RRIV 是检查机体自主神经系统病变的准确、敏感指标。本研究对 76 例无 DPN 症状的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, 2-DM)患者进行 NCV、SSR 及 RRIV 检查,以

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.07.024

基金项目:国家自然科学基金(60875077),浙江省科技计划重点项目(2006C23016),浙江省中医药管理局资助项目(200813321)

作者单位:310016 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科(蒋红、吕文、耿煜、胡兴越);温州医学院附属第一医院神经内科(毕涌)

通信作者:胡兴越, Email:HuXingyue2003@126.com

探讨该类型患者神经电生理特点,为临床早期诊断亚临床 DPN 提供参考依据。现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

共选取 2002 年 2 月至 2008 年 6 月间在我院治疗的 2 型糖尿病患者 76 例并纳入糖尿病组,诊断标准参见文献[2],其中男 53 例,女 23 例;平均年龄(55.5 ± 13.5)岁;病程 2 个月~20 年,平均 4.89 年;患者均无皮肤蚁走感、针刺感、肢体麻木烧灼感、直立性低血压、持续心动过速等 DPN 症状,排除电解质紊乱、肾功能衰竭、慢性阻塞性肺疾病、严重高血压、冠心病、心脏病等器质性病变,所有入选患者均未服用 β 受体阻滞剂、抗胆碱能药物等。本研究同期选取我院健康体检者 30 例纳入对照组,共有男 20 例,女 10 例;平均年龄(53.4 ± 12.1)岁;入选对象均经严格病史询问及神经系统检查未发现异常,无糖尿病及周围神经系统疾病史,无长期饮酒史,神经系统体格检查无阳性体征。2 组对象性别、年龄构成组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

二、神经电生理检测

1. NCV 检测:采用丹麦 Dantec Keypoint 肌电图/诱发电位仪,常规检测正中神经、腓总神经运动传导速度(motor conduction velocity, MCV)和腓肠神经、腓浅神经感觉传导速度(sensory conduction velocity, SCV)。检测正中神经、腓总神经 MCV 时,刺激电极分别位于右侧腕、肘部(刺激正中神经)及踝部、腓骨小头处(刺激腓总神经),表面记录电极分别固定于右侧拇短展肌(刺激正中神经)及伸趾短肌(刺激腓总神经)处。腓肠神经、腓浅神经 SCV 测定采用逆向感觉技术,刺激腓浅神经时,将表面记录电极置于内、外踝连线处 1/3 正上方处,刺激电极位于小腿前外侧、距记录电极 14 cm 处;刺激腓肠神经时,将表面记录电极置于外踝下方 2 cm 处(与足底面平行),刺激电极置于跟骨上方 14 cm 处。NCV 正常值以文献[3]提供的数据为参考标准,超过正常值 2.5 个标准差即判为异常。

2. SSR 及 RRIV 检测:检测时间为早晨 8:00 至下午 5:00,检测期间保持环境安静,室温控制在 $22 \sim 24^\circ\text{C}$,受检者皮肤温度保持在 $32 \sim 36^\circ\text{C}$,嘱其保持清醒、放松,取仰卧位,呼吸尽量规则、平稳。将 SSR 记录电极分别置于受检者右侧手掌掌心及右侧足底中心,参考电极置于右侧手背及右侧足背部,刺激电极置于右侧腕部正中神经处,电刺激强度 ≥ 16 mA,电刺激时程为 0.1 ms,带通为 0.5~20.0 Hz,每次刺激时间间隔在 90 s 以上,检测指标包括 SSR 潜伏期及波幅。SSR 异常判断标准参见文献[4],包括:① SSR 起始潜伏期 $>$ 对照组 2.5 个标准差;② SSR 波幅 $<$ 对照组最低值;③ 未引出 SSR 波形,出现以上任一情况均视为 SSR 异常。

进行 RRIV 检测时,将记录电极置于受检者心尖部,参考电极置于左侧锁骨部,地线置于左侧腕部。于受检者平静呼吸及深呼吸时分别连续记录 15 个 QRS 波群,分析 R-R 间期平均值及平均 R-R 间期比率(即 R-R 间期平均值/平均 R-R 间期

$\times 100\%$),重复检测 2 次,取其平均值。RRIV 异常判定标准参见文献[4]:即受检者在平静呼吸及深呼吸时的平均 R-R 间期比率均 $<$ 对照组最低值即视为 RRIV 异常。

三、统计学分析

本研究采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行分析,首先对各组数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,各组对象 NCV、SSR 及 RRIV 组间比较采用配对 t 检验,率及构成比的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、2 组对象 NCV 检测结果分析

糖尿病患者共检测运动神经及感觉神经各 152 条,共有 4 条神经 MCV 减慢,11 条神经远端潜伏期(distal latency, DL)延长,2 条神经复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅下降,总异常率为 11.2% (17/152);共有 13 条神经 SCV 减慢,22 条感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)下降,总异常率为 23.0% (35/152)。在 MCV 检测过程中,未发现正中神经 MCV 明显异常,腓总神经 MCV 异常率为 5.3% (4/76);腓总神经 DL 异常率为 9.2% (7/76),高于正中神经 DL 异常率 5.3% (4/76)。在 SCV 检测过程中,腓浅神经总异常率为 9.9% (15/152),腓肠神经总异常率为 13.1% (20/152),明显高于上肢正中神经 MCV 总异常率 5.3% (4/76)。糖尿病组患者与对照组比较,发现 2 组对象腓总神经 MCV、CMAP,正中神经和腓总神经 DL,腓浅神经 SCV,腓浅神经和腓肠神经 SNAP 组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),具体数据详见表 1、2。

二、2 组对象 SSR 和 RRIV 检测结果分析

糖尿病组及对照组受检者上、下肢均可引出 SSR 电位,糖尿病组患者上下肢 SSR 潜伏期、波幅与对照组比较,组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),具体数据详见表 3。糖尿病组患者 SSR 下肢异常率为 27.6% (21/76),明显高于上肢异常率 13.2% (10/76),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。糖尿病组患者在平静呼吸和深呼吸时 RRIV 与对照组比较,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),具体数据详见表 4。

三、2 组对象联合电生理检测结果分析

糖尿病组共有 14 例患者 MCV 异常(18.4%),16 例 SCV 异常(21.1%),40 例 SSR 异常(52.6%),26 例 RRIV 异常(34.2%),经统计学分析后发现,糖尿病组患者 MCV 及 SCV 异常率均明显低于 SSR 及 RRIV 异常率($P < 0.05$),SSR 异常率显著高于 RRIV 异常率($P < 0.05$),有 2 例患者 SSR 正常、但 RRIV 异常。具有 NCV、SSR 或 RRIV 任一项检查结果异常者共有 46 例(60.5%),其中纯感觉或运动神经异常 2 例(2.6%),纯自主神经异常 29 例(38.2%),两者均受累 15 例(19.7%)。另外本研究还同时发现,糖尿病组单纯上肢异常者有 5 例(6.6%),单纯下肢异常者有 21 例(27.6%),可见该类型患者下肢异常率明显高于上肢($P < 0.05$)。

表 1 2 组对象正中神经、腓总神经 MCV 检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	正中神经			腓总神经		
		DL(ms)	CMAP(mV)	MCV(m/s)	DL(ms)	CMAP(mV)	MCV(m/s)
糖尿病组	76	3.53 ± 0.61^a	6.54 ± 2.24	56.34 ± 6.20	4.99 ± 3.90^a	3.57 ± 1.59^a	47.4 ± 7.19^b
对照组	30	2.91 ± 0.27	6.45 ± 1.80	61.81 ± 5.20	3.77 ± 1.17	4.67 ± 1.50	58.1 ± 6.39

注:与对照组比较,^a $P < 0.001$,^b $P < 0.05$

表 2 2 组对象腓浅神经和腓肠神经 SCV 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	腓浅神经		腓肠神经	
		SNAP(μV)	SCV(m/s)	SNAP(μV)	SCV(m/s)
糖尿病组	76	11.39 $\pm$ 6.52 ^a	56.64 $\pm$ 10.94 ^b	5.74 $\pm$ 4.09 ^a	53.09 $\pm$ 10.51
对照组	30	20.95 $\pm$ 7.78	63.13 $\pm$ 7.26	6.96 $\pm$ 2.25	58.99 $\pm$ 5.86

注:与对照组比较,^a $P < 0.001$,^b $P < 0.05$ **表 3** 2 组对象 SSR 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	SSR 潜伏期(ms)		SSR 波幅(mV)	
		上肢	下肢	上肢	下肢
糖尿病组	76	1.65 $\pm$ 0.56 ^b	2.17 $\pm$ 1.91 ^a	1.11 $\pm$ 0.49 ^a	1.45 $\pm$ 0.42 ^b
对照组	30	1.47 $\pm$ 0.06	1.96 $\pm$ 0.10	1.66 $\pm$ 0.43	1.71 $\pm$ 0.62

注:与对照组比较,^a $P < 0.001$,^b $P < 0.05$ **表 4** 2 组对象 RRIV 检测结果比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	平静呼吸时	深呼吸时
糖尿病组	76	13.04 $\pm$ 15.23 ^a	18.00 $\pm$ 17.54 ^a
对照组	30	15.22 $\pm$ 8.52	21.52 $\pm$ 10.74

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

DPN 是 2 型糖尿病患者常见并发症之一,其发病机制以长期高血糖代谢障碍及微血管病变为主,另外还包括神经生长因子异常、过氧化物及自由基损伤以及脂肪酸代谢障碍等^[5]。本研究中糖尿病组患者正中神经及腓总神经 DL 明显延长,腓总神经 MCV 减慢,而腓肠神经及腓浅神经 SNAP 降低,腓浅神经 SCV 减慢,且运动神经受累比例低于感觉神经,提示亚临床 DPN 患者运动神经病变以脱髓鞘为主,感觉神经病变以轴索损伤为主,并以感觉神经的受损程度相对较严重;另外糖尿病组患者腓总神经 MCV 及 DL 异常率均明显高于正中神经,提示患者下肢神经受损情况较上肢严重,这可能是因为 2 型糖尿病患者存在营养代谢障碍,造成细胞合成蛋白质受阻或轴浆运输阻滞,导致轴索变性且呈现长度依赖性,即神经越长越容易受累,故 DPN 患者临床表现为远端肢体症状出现相对较早且较严重^[6]。

糖尿病性自主神经病变不仅包括交感神经损伤,同时还包括单独侵犯迷走神经出现副交感神经功能异常等^[7]。近年来糖尿病性自主神经病变因其具有起病隐匿、自主神经系统早期受累、病情逐渐进展、甚少自行缓解等特点逐渐引起人们关注。目前临床针对糖尿病性自主神经病变的诊断率较低,其主要原因包括以下方面:①患者症状缺乏特异性,且效应器受躯体内、外环境影响较大;②临床尚缺乏有效检查手段,容易导致漏诊或误诊。本研究中 2 型糖尿病患者 SSR 潜伏期明显延长,波幅降低,提示患者交感神经传导速度明显减慢;对患者上、下肢 SSR 异常率比较后发现,单纯下肢异常率(27.6%)明显高于单纯上肢异常率(13.2%),提示患者远端神经轴突变性较严重,而近端变性相对较轻,这可能与周围神经瓦勒氏变性的病理特点有关。通过检测平静呼吸及深呼吸时 RRIV,可反映受检者副交感迷走神经功能^[8]。本研究结果显示,糖尿病组患者在平静呼吸及深呼吸时其 RRIV 均较对照组明显降低,提示患者迷走神经兴奋性降低。本研究糖尿病组有 40 例(52.6%)SSR 异常,26 例(34.2%)RRIV 异常,2 例 SSR 正常而 RRIV 异常,表明 RRIV

异常率低于 SSR 异常率,如联合采用 RRIV 及 SSR 对患者进行检测,可进一步提高 DPN 的诊断阳性率。

NCV 通常反映有髓感觉神经功能,对无髓痛觉神经或自主神经病变的检测价值有限,而 2 型糖尿病患者早期往往以细纤维神经受累为主^[5,9],因此可选用对细纤维神经功能具有特异性的感觉定量测定或 SSR 检查,以利于早期发现细纤维神经功能异常^[10]。本研究选取的亚临床 2 型糖尿病患者虽无神经系统症状及体征,但与对照组比较,其腓总神经 MCV、CMAP,正中神经及腓总神经 DL,腓浅神经 SCV,腓浅神经和腓肠神经 SNAP 以及 SSR、RRIV 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),这可能是由于 2 型糖尿病患者代谢功能障碍以及微血管病变等原因引起周围神经缓慢变性,同时神经组织也出现不同程度代偿,故尽管患者神经受损程度较明显,但仍可不出现临床症状、体征。本研究联合采用 NCV、SSR 及 RRIV 对 2 型糖尿病患者进行检测,发现其总体异常率为 60.5%,其中纯感觉或运动神经病变异常率占 2.6%,纯自主神经病变占 38.2%,两者均受累占 19.7%,提示 2 型糖尿病患者早期往往以细纤维神经损伤为主^[6],随着病情进展,粗纤维神经也相继受累,故此时采用常规电生理检测即可发现明显异常。

综上所述,联合采用 NCV、SSR 及 RRIV 对 2 型糖尿病患者进行检测,能全面反映患者运动、感觉、交感及副交感神经功能受损情况,有助于临床早期诊断 DPN。

参 考 文 献

- [1] Nazhel B, Yetki I, Irkeç C, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2002, 42: 181-185.
- [2] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetes Med, 1998, 15: 539-553.
- [3] 汤晓芙. 临床肌电图学. 北京: 北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社, 1995: 51-60.
- [4] Braune HJ. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1997, 37: 399-407.
- [5] Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. Diabetes Med, 1998, 15: 97-112.
- [6] 刘明生, 胡蓓蕾, 崔丽英, 等. 糖尿病周围神经病 700 例临床与神经电生理分析. 中华内科杂志, 2005, 3: 173-176.
- [7] 朱克. 神经病学自主神经系统疾病分册. 北京: 人民军医出版社, 2001: 146.
- [8] Zakrzewska PB, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). Neurophysiol Clin, 2001, 31: 180-193.
- [9] Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology, 2003, 60: 108-111.
- [10] Oishi M, Mochizuki Y, Suzuli Y, et al. Current perception threshold and sympathetic skin response in diabetic and alcoholic polyneuropathies. Intern Med, 2002, 41: 819-822.

(修回日期: 2009-04-12)

(本文编辑: 易 浩)