

· 临床研究 ·

接触性热痛诱发电位早期诊断糖尿病周围神经病的价值

相蕾 谢炳均 翟翠

【摘要】目的 探讨接触性热痛诱发电位早期诊断糖尿病周围神经病的价值。方法 糖尿病患者 75 例根据神经传导检测正常与否分为糖尿病神经传导正常组与糖尿病神经传导异常组,采用 Medoc 分析仪,测定不同温度强度刺激时 75 例糖尿病患者和 33 例正常对照者不同温度强度刺激下的接触性热痛诱发电位 (CHEP) 潜伏期,进行比较分析。结果 糖尿病神经传导正常组与正常对照组 45℃ N1、45℃ P1、50℃ N1、53℃ N1、53℃ P1 CHEP 潜伏期的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),尤其中等和较高温度刺激更加敏感;糖尿病患者 CHEP 潜伏期与多伦多评分值正相关。结论 接触性热痛诱发电位可以比常规神经传导检测更早发现糖尿病周围神经的损害;糖尿病组 CHEP 潜伏期的延长程度与患者的临床状况明显相关。

【关键词】 接触性热痛诱发电位; 糖尿病; 糖尿病周围神经病

The value of contact heat evoked potentials for the early diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy

XIANG Lei*, XIE Bing-di, ZHAI Hui. * Department of Neurology, Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

【Abstract】 Objective To study the value of contact heat evoked potentials (CHEPs) for the early diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy. Methods Seventy-five diabetic patients were examined by conventional nerve conduction velocity studies and then divided into 2 groups: diabetics with normal nerve conduction and diabetics with abnormal nerve conduction. Thirty-three normal subjects were used as controls. Toronto Clinical Neuropathy Scoring System was used to evaluate the patients. CHEPs were recorded using different stimulation intensities at different temperatures. Results The peak latencies of 45℃, 50℃, 53℃ in diabetics with normal nerve conduction group were longer than those in normal control group, with a significant difference between the 2 groups ($P < 0.05$). The peak latencies of diabetics were positively related to Toronto scores. Conclusion CHEPs could detect the impairment of diabetic peripheral nerve and reveal the impairment earlier than conventional nerve conduction velocity examination. The prolongation of peak latency in diabetics group was significantly and positively related to clinical condition.

【Key words】 Contact heat evoked potentials; Diabetes mellitus; Diabetic peripheral polyneuropathy

糖尿病周围神经病(diabetic peripheral polyneuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,是一组以感觉、运动和自主神经症状为主要临床表现的周围神经病。其中以远端对称性感觉运动型最常见。糖尿病周围神经病的诊断主要依据糖尿病病史、神经损害的症状体征以及电生理的异常。临床上对于糖尿病周围神经病已开展多种神经电生理检测手段,如肌电图、神经传导速度、定量感觉试验和皮肤交感反应等。但是糖尿病周围神经系统损害极早期受累的多是细纤维,包括与痛温觉相关的有髓 A δ 纤维和无髓 C 纤维,而上述电生理学检查方法不能客观反映它们的功能。接触性热痛诱发电位(contact heat evoked potentials, CHEP)是一种新的神经电生理检查方法,可以选择性识别刺激 A δ 纤维

和 C 纤维伤害性感觉传递。本研究对 CHEP 在糖尿病周围神经病诊断中的应用价值进行了探讨。

对象和方法

一、研究对象

1. 糖尿病患者组:选择于 2006 年 11 月至 2007 年 5 月就诊于天津总医院内分泌科和神经内科门诊的 2 型糖尿病患者 75 例,均符合 2006 年美国糖尿病协会(ADA)提出的糖尿病诊断标准^[1]。病程 2~17 年,平均病程(7.23 ± 4.01)年。临床状况按多伦多糖尿病周围神经病临床评分标准^[2]进行评分,评分值介于 0~10 之间。所有患者均无慢性酒精中毒,无尿毒症,无影响神经功能的药物应用史,半年内无酮症和低血糖发作,排除其他原因导致的神经肌肉病变,被检测部位皮肤完整无损害。按常规神经传导检测是否正常分为 2 组:糖尿病神经传导正常组 42 例和糖尿病神经传导异常组 33 例。

2. 正常对照组:于 2006 年 11 月至 2007 年 5 月检测健康志愿者 33 例。排除糖尿病、中枢或外周神经系统疾病和肌肉疾病,神经科体格检查正常。

3 组间相关临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)
		男	女			
正常对照组	33	6	27	54.91 ± 6.09	163.45 ± 7.27	66.27 ± 8.48
糖尿病神经传导正常组	42	15	27	57.93 ± 8.88	164.00 ± 8.25	65.21 ± 8.17
糖尿病神经传导异常组	33	12	21	56.91 ± 9.84	164.82 ± 6.91	66.09 ± 10.54

二、仪器及检查方法

1. 神经传导速度检测:采用 Keypoint 4 (Medtronic) 型肌电图仪常规检测被检者双侧正中神经、尺神经、胫神经、腓总神经的运动神经传导速度和正中神经、尺神经、腓浅神经、腓肠神经感觉神经传导速度。神经传导速度、远端潜伏期、波幅只要有一条神经的一项指标为异常就归入神经传导检测异常组。

2. 接触性热痛诱发电位的检测:采用 Pathway pain & sensory evaluation system (Medoc) 分析仪,要求受试者安静平坐,暴露双上肢前臂皮肤,双眼微闭,保持清醒。室温 22 ~ 24℃,皮温控制在 32℃ 左右。直径 27 mm 的圆形刺激器(面积 573 mm²),升温速度 70℃/s,降温速度 40℃/s,热脉冲刺激由计算机控制发出,刺激温度范围为 30 ~ 55℃。从基线开始(适应温度 32℃),于前臂下 1/3 的掌侧面刺激。如果刺激不能忍受,患者可以通过手柄紧急中止刺激。

参考 Chen 等^[3]对受试者感觉的疼痛强度分级(0 ~ 10 级)标准:0 级为无疼痛;1 级为轻微热觉;2 级为轻度热觉;3 级为中度热觉;4 级为轻微疼痛;5 级为轻度疼痛(疼痛阈);6 级为中度疼痛;7 级为较强疼痛;8 级为重度疼痛;9 级为严重疼痛;10 级为不能忍受的疼痛。其中 41℃ 为热觉强度,45℃ 为轻度疼痛强度,50℃ 为中度疼痛强度,53℃ 为较强疼痛强度。于四个强度水平(温度:41℃、45℃、50℃、53℃)应用可调节脉冲,每一温度持续刺激时,在每个记录系列之间,受试者有 5 min 的休息时间,以避免皮肤潜在的感觉或

感受器疲劳。同一刺激强度热刺激时,平均刺激间期为 10 s(8 ~ 12 s),连续重复刺激 4 ~ 6 次,用于记录 CHEP。第一个出现的负波记为 N1,第一个出现的正波记为 P1,分别测定不同温度强度刺激下的 N1、P1 潜伏期。

全程采用 Medoc 操作系统记录,设置条件为:带通 0.1 ~ 50 Hz,扫描速度为 200 ms/格,平均 4 ~ 6 次,记录电极的安放是根据扩大的国际脑电图 10 ~ 20 系统,以 Cz 为记录点,Fz 为参考。电极的阻抗在 5 kΩ 以下。脑电活动的记录是与热脉冲起始时间一致,从刺激的初始计算峰潜伏期。

三、统计学分析

采用 SPSS 11.5 软件进行分析,3 组间数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验,计量资料符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 ANOVA 检验进行比较。计数资料进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Pearson 相关分析 CHEP 潜伏期与多伦多评分的相关性。

结 果

一、3 组 CHEP 潜伏期比较

正常对照组与糖尿病神经传导正常组比较,41℃ N1 潜伏期、41℃ P1 潜伏期、50℃ P1 潜伏期两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$);45℃ N1 潜伏期、45℃ P1 潜伏期、50℃ N1 潜伏期、53℃ N1 潜伏期、53℃ P1 潜伏期两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2 和图 1。

正常对照组与糖尿病神经传导异常组比较,41℃ N1 潜伏期、41℃ P1 潜伏期两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$);45℃ N1 潜伏期、45℃ P1 潜伏期、50℃ N1 潜伏期、50℃ P1 潜伏期、53℃ N1 潜伏期、53℃ P1 潜伏期两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2 和图 2。

糖尿病神经传导正常组与糖尿病神经传导异常组比较,50℃ N1 潜伏期、50℃ P1 潜伏期、53℃ N1 潜伏期、53℃ P1 潜伏期两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 50℃ N1 潜伏期、53℃ N1 潜伏期、53℃ P1 潜伏期在三组间两两比较的差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 3 组间 CHEP 潜伏期比较(ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	41℃ N1	41℃ P1	45℃ N1	45℃ P1	50℃ N1	50℃ P1	53℃ N1	53℃ P1
正常对照组	33	541.14 ± 126.65	673.68 ± 136.11	433.64 ± 89.66	559.91 ± 102.48	406.77 ± 38.37	534.91 ± 34.39	416.27 ± 57.68	540.32 ± 60.55
糖尿病神经传导正常组	42	612.72 ± 187.30	756.83 ± 210.86	536.55 ± 157.97 ^a	673.32 ± 160.15 ^a	501.18 ± 139.30 ^a	590.86 ± 108.20	485.29 ± 83.33 ^a	616.18 ± 82.26 ^a
糖尿病神经传导异常组	33	633.75 ± 134.51	777.06 ± 119.52	602.17 ± 137.40 ^a	734.11 ± 155.93 ^a	552.75 ± 104.78 ^{ab}	698.80 ± 135.61 ^{ab}	544.68 ± 123.45 ^{ab}	694.36 ± 133.45 ^{ab}

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与糖尿病神经传导正常组比较,^b $P < 0.05$

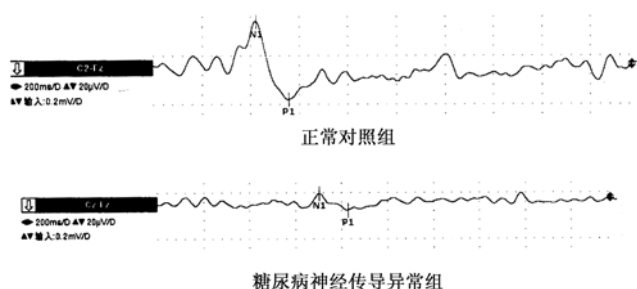


图1 正常对照组和糖尿病神经传导异常组 50℃刺激前臂掌侧面时在 Cz 记录的 CHEP 波形

二、糖尿病患者 CHEP 潜伏期与多伦多评分的相关性分析

采用 Pearson 相关分析结果显示: 45℃ N1 潜伏期、45℃ P1 潜伏期、50℃ N1 潜伏期、50℃ P1 潜伏期、53℃ N1 潜伏期与多伦多评分值之间的相关系数分别为 0.67, 0.65, 0.55, 0.55, 0.30, 呈正相关 ($P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病早期的周围神经病首先表现为感觉症状,这是由于在疾病的早期以细纤维受损为主。其中表皮的去神经支配是糖尿病神经病的早期病理表现,在糖耐量异常的患者也存在着明显的细神经纤维的受累^[4],细神经纤维包括有髓的 Aδ 纤维和无髓的 C 纤维。常规神经传导速度的测定是检测有髓粗纤维 (Aα 和 Aβ) 的传导;定量感觉试验 (quantitative sensory test, QST) 能反映细神经纤维 (Aδ 和 C 类) 和粗神经纤维 (Aβ) 的功能,但它的主要缺陷是检测过程依赖于患者的主观判断,对其重复性尚存疑^[5];皮肤交感反应 (sympathetic skin response, SSR) 是人体接受刺激后诱发汗腺同步活动出现的皮肤反射性电位,是交感神经传出纤维的冲动所致,它反映了无髓交感神经节后纤维的功能状态,并不能反映传递痛温觉的无髓 C 纤维;躯体感觉诱发电位 (somatosensory evoked potential, SEP) 是一种非特异性方式,反映多种类型的感觉纤维的兴奋与传导,但主要反映快传导的外周粗径有髓纤维的活动,而外周细径神经纤维的伤害性传入信号被电刺激所产生 Aβ 冲动所遮蔽,用常规的 SEP 难以评估;激光产生的放射性热刺激可选择性兴奋 Aδ 和 C 伤害性感受器,但是激光刺激时限很短而不能诱发真实生活中的热痛觉,可导致表浅皮肤的灼伤和色素沉着,且激光装置十分昂贵,难以校准和操作。而接触性热痛诱发电位是一种新的神经电生理学检查方法,可以克服上述不足,成为了目前研究的热点。它采用了最近发展起来的箔加热技术,箔加热变温器能以 70℃/s 的速度快速加热,使疼痛刺激能在 250 ms 内上升 55℃。这种快速的热刺激活化皮肤伤害性感受器通过

外周 Aδ 纤维和 C 纤维,到达痛觉的初级中枢脊髓后角,主要经脊髓丘脑束上行,在丘脑外侧核群中继,投射至大脑皮质,因此通过脑电记录系统可以记录到诱发电位^[6-9]。本研究主要分析 Aδ 纤维兴奋性电位 N1 和 P1 即部分文献上提出的 N550 和 P750^[3],通过研究糖尿病患者 CHEP 潜伏期的改变,探索 CHEP 对早期诊断糖尿病周围神经病的价值。

糖尿病神经传导正常组与正常对照组比较,在 45℃、50℃、53℃ 时糖尿病神经传导正常组比正常对照组潜伏期明显延长,说明 CHEP 比神经传导检测能更早地发现糖尿病周围神经的损伤,这与糖尿病早期细神经纤维受累的病理表现相一致。因为神经传导仅能检查有髓粗纤维 (Aα 和 Aβ) 的传导,所以在神经传导检查正常时,需要进行细纤维的 CHEP 检查,完整地了解周围感觉神经的受损情况。Giuseppe^[10], Rossi^[11] 和 Agostino^[12] 等研究无周围神经病症状也没有粗纤维受损的电生理证据的糖尿病患者的激光诱发电位检查,手刺激与对照组的差异无统计学意义。而本研究采用的 CHEP 检查就可以发现上肢的异常,较激光诱发电位更有优势。

正常对照组与糖尿病神经传导异常组比较,45℃ N1 潜伏期、45℃ P1 潜伏期、50℃ N1 潜伏期、50℃ P1 潜伏期、53℃ N1 潜伏期、53℃ P1 潜伏期两组间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),即糖尿病神经传导异常组 45℃、50℃、53℃ 三个不同刺激强度下 CHEP 潜伏期均比正常对照组明显延长。神经传导异常提示有髓粗纤维受损, CHEP 异常提示细纤维也受损,说明已经有粗纤维受损证据的糖尿病患者,细有髓纤维也一致性受损,周围神经病变也就越严重。其机制可能是高血糖引起代谢紊乱直接影响施万细胞、郎飞节或轴突,也可能是高血糖和代谢紊乱影响了神经内膜微血管的结构和功能,改变血液神经屏障,诱导缺氧缺血,从而引起纤维的改变^[13]。其中 50℃ N1 潜伏期、53℃ N1 潜伏期、53℃ P1 潜伏期在三组间两两比较的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明 50℃、53℃ 中等及较强疼痛强度刺激下的 CHEP 潜伏期能更敏感的反映糖尿病周围神经的不同程度的受损,在糖尿病患者神经传导检查正常时,更应采用中等及较强疼痛强度的 CHEP 检查。

多伦多临床评分系统是反映糖尿病多发性感觉运动神经病严重性的有效指标, Vera 等^[2] 对 89 例 1 型和 2 型糖尿病患者进行多伦多临床评分,同时观察腓肠神经活检的形态学改变和电生理改变,发现多伦多评分值与腓肠神经纤维密度呈显著的负相关性,与神经传导速度和波幅强相关,证明了多伦多临床评分系统能有效的评估糖尿病多发性感觉运动神经病的

严重性,可以作为临床研究的评价指标。糖尿病组 CHEP 潜伏期与多伦多评分的相关性分析表明轻、中、较强疼痛强度的 CHEP 潜伏期的延长程度与患者的临床状况明显相关,可以客观地反映患者的临床状况的严重性。

糖尿病周围神经病作为糖尿病的常见并发症,严重影响着糖尿病患者的生活质量,给社会和家庭带来了巨大的经济负担。然而糖尿病性周围神经病的起病隐匿,开始往往无自觉症状,其临床症状的出现往往迟于病理改变,常常不被患者和医师重视,给早期诊断带来一定困难,以致确诊时病理改变多已明显,直接影响了预后。因此,早期诊断已成为关键。CHEP 由于反映细有髓 A δ 纤维和无髓 C 纤维的传导,可以比常规神经传导检测更早期发现糖尿病周围神经的损害,具有较高的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Tseng KH. Standards of medical care in diabetes-2006; response to the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2006, 29:2563-2564.
- [2] Vera B, Bruce AP. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2002, 25:2048-2052.
- [3] Chen AC, Niddam DM, Arendt-Nielsen L. Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects. *Neurosci Lett*, 2001, 316:79-82.
- [4] Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*, 2003, 60: 108-111.
- [5] Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2003, 60:898-904.
- [6] Itskovich VV, Fei DY, Harkins SW. Psychophysiological and psychophysical responses to experimental pain induced by two types of cutaneous thermal stimuli. *Int J Neurosci*, 2000, 105:63-75.
- [7] 郑菊阳,徐迎胜,张朔,等. 接触性热痛诱发电位检测方法的建立. *中华神经科杂志*, 2007, 40:129-132.
- [8] Chen IA, Hung SW, Chen YH, et al. Contact heat evoked potentials in normal subjects. *Acta Neurol Taiwan*, 2006, 15:184-191.
- [9] Wydenkeller s, Wirz R, Halder P. Spinothalamic tract conduction velocity estimated using contact heat evoked potentials; What needs to be considered. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119:812-821.
- [10] Pozzessere G, Rossi P, Gabriele A, et al. Early detection of small-fiber neuropathy in diabetes: a laser-induced pain somatosensory-evoked potentials and pupillometric study. *Diabetes Care*, 2002, 25: 2355-2358.
- [11] Rossi P, Morano S, Serrao M, et al. Pre-perceptual pain sensory responses (N1 component) in type 1 diabetes mellitus. *Neuroreport*, 2002, 13:1009-1012.
- [12] Agostino R, Cruccu G, Romaniello A, et al. Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111:270-276.
- [13] Obrosova IG. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7:1543-1552.

(修回日期:2008-12-28)

(本文编辑:阮仕衡)

· 短篇论著 ·

肌电生物反馈法或中药熏蒸法辅助治疗脑卒中偏瘫下肢痉挛的疗效比较

马利中 樊留博 朱靖

脑卒中是中老年常见病、多发病,存活者中约有 3/4 留有不同程度的残疾,尤以痉挛性偏瘫多见,发病率达 80%^[1]。随着脑卒中发病率的升高,对脑卒中患者偏瘫肢体因痉挛所致废用综合征的治疗日益引起康复医学界的重视。脑卒中后肢体痉挛严重影响患者的日常生活和自理能力,而深入研究脑卒中后肢体痉挛的发生机理,探寻有效的抗痉挛疗法,提高患者的生活质量,已成为目前医学领域中必须解决的重大课题^[2]。我们对 80 例伴有下肢痉挛的脑卒中患者(为了研究方便我们仅比较下肢痉挛的改善情况)分别采用肌电生物反馈法及中药熏蒸法进行辅助治疗,并作疗效比较,现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择 2006 年 7 月至 2007 年 10 月在我院康

复医学科住院的脑卒中患者 80 例,均符合 1995 年全国第四次脑血管病会议制定的诊断标准^[3],并经头颅 CT 和(或)MRI 检查确诊。入选患者病情稳定,不伴有意识障碍、痴呆和失语症,均伴有下肢痉挛,采用改良 Ashworth 方法^[4]评定其痉挛等级为 2~4 级。将 80 例患者随机分为肌电生物反馈组(治疗组)40 例,其中男 26 例,女 14 例;年龄(60.4 $\pm$ 8.2)岁;病程(38.3 $\pm$ 6.4)d;脑梗死 32 例,脑出血 8 例;右下肢痉挛 25 例,左下肢痉挛 15 例;痉挛程度达 4 级 8 例,3 级 23 例,2 级 9 例。中药熏蒸组(对照组)40 例,其中男 24 例,女 16 例;年龄(65.4 $\pm$ 8.8)岁;病程(40.3 $\pm$ 7.3)d;脑梗死 31 例,脑出血 9 例;右下肢痉挛 27 例,左下肢痉挛 13 例;痉挛程度达 4 级 9 例,3 级 21 例,2 级 10 例。2 组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:对照组采用中药熏蒸疗法。选用制川乌 60 g、制草乌 30 g、红花 30 g、苏木 30 g、艾叶 30 g、透骨草 30 g、