

· 临床研究 ·

神经电生理技术在糖尿病周围神经病
诊断中的联合应用

孙琪 石露 蒋红 胡兴越

【摘要】目的 探讨联合神经电生理技术在糖尿病周围神经病(DPN)中诊断的应用价值。**方法** 对 85 例确诊糖尿病患者分别进行定量温度觉阈值(QTT)、交感皮肤反应(SSR)及神经传导速度(NCV)检测,其中 QTT 检测指标包括冷觉阈值(CST)、热觉阈值(WST)、冷痛觉阈值(CPT)和热痛觉阈值(HPT)。待各项神经电生理检查结束后,对其结果进行统计学分析。**结果** 入选糖尿病患者 QTT、SSR 及 NCV 异常率分别为 84.71%、56.47% 和 31.76%,经统计学比较,发现入选患者 QTT 异常率显著高于 SSR 及 NCV 异常率(均 $P < 0.05$)。无 DPN 症状组和有 DPN 症状组其 QTT 异常率(分别为 78.85% 和 93.94%)组间差异无统计学意义($P > 0.05$),SSR 异常率(分别为 48.08% 和 69.70%)、NCV 异常率(分别为 19.23% 和 51.52%)组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。短病程组和长病程组 QTT 异常率(分别为 77.77% 和 89.80%)组间差异无统计学意义($P > 0.05$),SSR 异常率(分别为 44.44% 和 65.31%)、NCV 异常率(分别为 19.44% 和 40.82%)组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与 SSR 及 NCV 检测比较,QTT 检测糖尿病患者的异常率最高,其异常率结果与患者临床症状及病程无明显相关性,SSR 及 NCV 异常率与临床症状、病程均具有相关性;联合采用 QTT、SSR 及 NCV 检测 DPN 具有更高的敏感性。

【关键词】 糖尿病周围神经病变; 定量温度觉阈值; 交感皮肤反应; 神经传导速度

The value of multiple neurophysiological tests in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy Sun Qi*, Shi Lu, Jiang Hong, Hu Xingyue. *Department of Neurology, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: Jiang Hong, Email: lzj118@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of united nerve electrophysiological tests in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** The quantitative temperature threshold (QTT), including the cold sensation threshold (CST), thermal sensation threshold (WST), cold pain threshold (CPT) and thermal pain threshold (HPT), sympathetic skin response (SSR) and nerve conduction velocity (NCV) were measured for 85 diabetic patients. **Results** The abnormal rate of QTT was 84.71%, significantly higher than that of SSR and NCV (56.47% and 31.76% respectively). However, no significant difference was found in the abnormal rate of QTT between the DPN asymptomatic group and DPN symptomatic group (78.85% and 93.94% respectively). There was significant difference in the abnormal rate of SSR (48.08% and 69.70% respectively) and the abnormal rate of NCV (19.23% and 51.52% respectively) between the above two groups ($P < 0.05$). There was no difference in the abnormal rate of QTT for patients with short or long course of disease (77.77% and 89.80% respectively), but significant difference in the abnormal rate of SSR (44.44% and 65.31% respectively) and the abnormal rate of NCV (19.44% and 40.82% respectively). **Conclusion** The abnormal rate of QTT was highest in detecting the diabetic patients, and it is not related to clinical symptoms or disease course. However, the abnormal rates of SSR and NCV were related to clinical symptoms and course. It is more sensitive to diagnose DPN using united electrophysiological tests of QTT, SSR and NCV.

【Key words】 Diabetic peripheral neuropathy; Quantitative temperature threshold; Sympathetic skin response; Nerve conduction velocity

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.011.018

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LY16H090002),浙江省教育厅 2014 年科研项目(N20140187)

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(孙琪、蒋红、胡兴越);浙江宁波市李惠利医院神经内科(孙琪、石露)

通信作者:蒋红,Email: lzj118@163.com

糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的一种慢性并发症,可累及周围运动、感觉及自主神经纤维,早期受累的多是无髓及薄髓感觉神经小纤维(A δ 类纤维)和自主神经小纤维(C类纤维)^[1]。神经传导速度(nerve conductive velocity, NCV)主要用于检测粗大有髓神经纤维(如 A α

和 A β 类纤维) 传导功能, 故在检测小神经纤维时具有一定局限性。定量温度觉阈值 (quantitative temperature threshold, QTT) 可检测机体 A δ 及 C 类纤维功能, 而交感皮肤反应 (sympathetic skin response, SSR) 能可靠反映交感神经节后 C 纤维功能, 弥补 NCV 早期检测 DPN 的不足。有文献报道, 采用 QTT 和 SSR 检测 DPN 的敏感性均高于 NCV^[2], 目前国内关于上述三项神经电生理技术联用检测 DPN 的报道较少, 本研究拟联合应用 QTT、SSR 及 NCV 技术对糖尿病患者进行检测, 以探讨上述神经电生理检查在 DPN 诊断中的应用价值。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2013 年 9 月至 2014 年 2 月期间在浙江大学医学院附属邵逸夫医院门诊及病房治疗的 85 例糖尿病患者, 其中男 51 例, 女 34 例; 年龄 21 ~ 78 岁, 平均 (52.8 ± 12.5) 岁; 病程 1 个月 ~ 30 年, 平均 (8.2 ± 6.9) 年。符合 WHO 关于糖尿病的诊断标准 (1999 年版), 包括: ①有糖尿病症状 + 任意时间血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L; ②空腹血浆葡萄糖 (fasting blood glucose, FPG) 水平 ≥ 7.0 mmol/L; ③口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 中 2 h 血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L, 满足上述任意一条即确诊为糖尿病^[3]。患者剔除标准包括: ①伴有可引起周围神经损伤的其他疾病, 如慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根周围神经病、营养缺乏、中毒、异常球蛋白血症、肝功能不全、肾功能不全、甲状腺功能减退、恶性肿瘤、结缔组织病、感染性疾病以及遗传病等^[4]; ②药源性周围神经病, 如服用异烟肼等; ③可引起主观感觉障碍的疾病, 如癔症等; ④不能合作者, 如有听力障碍或反应迟钝者。

DPN 主要临床表现包括: ①肢体远端存在持续或间断性麻木、疼痛、发冷、灼热感、双下肢踩棉花感及乏力等症状; ②肢体远端感觉功能障碍 (如痛温觉过敏、减弱或缺失; 振动觉减弱或缺失等)、运动功能障碍 (如肌力下降、肌肉萎缩或肌张力降低) 或反射异常 (腱反射减弱或消失等); ③肢体末端有出汗异常、皮肤粗糙、营养障碍等自主神经功能受损表现。根据入选患者有无上述症状或体征将其分为有症状组 (有症状组患者至少具有上述任意一种表现) 及无症状组。有症状组共有患者 33 例, 其中男 18 例, 女 15 例; 年龄 30 ~ 78 岁, 平均 (56.8 ± 10.5) 岁; 病程 1 个月 ~ 30 年, 平均 (9.5 ± 7.3) 年。无症状组共有患者 52 例, 其中男 33 例, 女 19 例; 年龄 21 ~ 70 岁, 平均 (50.2 ± 13.1) 岁; 病程 1 个月 ~ 20 年, 平均 (7.3 ± 6.6) 年。

另外根据既往对糖尿病患者病程的统计, 本研究将

病程 ≤ 5 年者纳入短病程组, 病程 > 5 年者纳入长病程组。短病程组共有患者 36 例, 其中男 24 例, 女 12 例; 年龄 21 ~ 76 岁, 平均 (48.6 ± 13.9) 岁; 病程 1 个月 ~ 5 年, 平均 (1.7 ± 1.9) 年。长病程组共有患者 49 例, 其中男 27 例, 女 22 例; 年龄 31 ~ 78 岁, 平均 (55.8 ± 10.4) 岁; 病程 6 ~ 30 年, 平均 (12.9 ± 5.2) 年。

二、检测方法

1. QTT 检测: 采用以色列 Medoc 公司产 Pathway Model ATS 型温度觉分析仪, 选用极限法 (limits method) 进行检测, 具体检测指标包括冷觉 (cold sensory)、热觉 (warm sensory)、冷痛觉 (cold pain)、热痛觉 (heat pain) 阈值。设定基础温度为 32 $^{\circ}\text{C}$, 温度变化范围为 0 ~ 50 $^{\circ}\text{C}$, 刺激温度以 1 $^{\circ}\text{C}/\text{s}$ 的速度递增或递减, 当受试者产生温度觉瞬间要求其立即按下停止键暂停刺激, 从而得到相应温度觉阈值, 待探头温度恢复至预设温度时准备下一次刺激。刺激部位包括右侧掌面大鱼际皮肤及右侧足背外侧面皮肤, 每个部位检测冷、温觉各 4 次 (每次检测间隔 5 s), 冷痛觉、热痛觉各 3 次 (每次检测间隔 5 s), 分别计算平均温度觉阈值。QTT 异常判定标准为温度觉阈值超出相应年龄段正常人群阈值范围 (参照以色列 Medoc 公司提供的正常值)。

2. SSR 检测: 采用丹麦 Dantec 公司产 Keypoint 肌电诱发电位仪。检测环境保持安静、光线适宜, 受试者放松静卧, 室温 24 ~ 26 $^{\circ}\text{C}$, 皮温保持在 35 $^{\circ}\text{C}$ 以上。选用表面粘贴电极, 右掌心置记录电极, 右掌背置参考电极。对右侧腕部正中神经给予电刺激, 刺激持续时间为 0.2 ms, 电刺激强度为 10 ~ 15 mA, 放大器滤波带宽为 0.5 ~ 200 Hz, 灵敏度为 0.1 ~ 1.0 mV/cm, 分析时间为 5 s, 检测指标包括起始潜伏期及峰/峰波幅值。SSR 正常参考值参照邵逸夫医院健康体检者相应数据, 如正常波幅数据如下: 手为 (2.19 ± 1.14) μV , 足为 (1.4 ± 0.8) μV ; 正常潜伏期数据如下: 手为 (1.41 ± 0.13) ms, 足为 (2.07 ± 0.12) ms。异常判断标准: 潜伏期超过 $(\bar{x} + 2.5 s)$, 波幅低于 $(\bar{x} - 2.5 s)$ 。

3. NCV 检测: 采用丹麦 Dantec 公司产 Keypoint 肌电诱发电位仪, 皮温控制在 35 $^{\circ}\text{C}$ 以上, 分别检测每位受试者右侧正中神经、尺神经、胫神经、腓总神经运动传导速度 (motor nerve conduction velocity, MNCV) 和右侧正中神经、尺神经、腓肠神经、腓浅神经感觉传导速度 (sensory nerve conduction velocity, SNCV)。正常值参照《神经系统临床电生理学》(汤晓芙版)^[5]中关于不同年龄段人群的参考值, 异常判定标准为末端潜伏期超过 $(\bar{x} + 2.5 s)$ 、神经传导速度或波幅低于 $(\bar{x} - 2.5 s)$ 。

三、统计学分析

本研究所得数据均为计量资料, 与正常标准值比

较后转换为计数资料,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,异常率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、入选糖尿病患者 QTT、SSR 及 NCV 异常率比较

本研究入选 85 例糖尿病患者中, QTT 异常 72 例, 异常率为 84.7%; SSR 异常 48 例, 异常率为 56.5%; NCV 异常 27 例, 异常率为 31.8%; 经统计学比较, 发现 QTT 异常率显著高于 SSR 及 NCV 异常率 ($P < 0.05$), SSR 异常率则显著高于 NCV 异常率 ($P < 0.05$)。

二、有症状组和无症状组 QTT、SSR 及 NCV 异常率比较

有症状组 QTT 异常率(93.94%)较无症状组 QTT 异常率(78.75%)有增高趋势,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$);有症状组 SSR 异常率(69.70%)显著高于无症状组 SSR 异常率(48.08%),组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);有症状组 NCV 异常率(51.52%)显著高于无症状组 NCV 异常率(19.23%),组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 有症状组和无症状组 QTT、SSR 及 NCV 异常率比较

组别	例数	QTT 检测		SSR 检测		NCV 检测	
		异常例数 (例)	异常率 (%)	异常例数 (例)	异常率 (%)	异常例数 (例)	异常率 (%)
无症状组	52	41	78.85	25	48.08	10	19.23
有症状组	33	31	93.94	23	69.70 ^a	17	51.52 ^a

注:与无症状组比较, $^a P < 0.05$

三、短病程组和长病程组 QTT、SSR 及 NCV 异常率比较

长病程组 QTT 异常率(89.80%)较短病程组 QTT 异常率(77.77%)有增高趋势,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$);长病程组 SSR 异常率(65.31%)显著高于短病程组 SSR 异常率(44.44%),组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);长病程组 NCV 异常率(40.82%)显著高于短病程组 NCV 异常率(19.44%),组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 2。

表 2 短病程组和长病程组 QTT、SSR 及 NCV 异常率比较

组别	例数	QTT 检测		SSR 检测		NCV 检测	
		异常例数 (例)	异常率 (%)	异常例数 (例)	异常率 (%)	异常例数 (例)	异常率 (%)
短病程组	36	28	77.77	16	44.44	7	19.44
长病程组	49	44	89.80	32	65.31 ^a	20	40.82 ^a

注:与短病程组比较, $^a P < 0.05$

讨 论

DPN 多起病隐匿,患者通常开始无明显自觉症状,一旦出现典型临床症状时,其周围神经通常已发生不可逆病理改变,严重影响患者治疗疗效及预后,而在早期这些神经纤维病理改变往往是可逆的,经积极治疗有可能会恢复正常,所以早期发现糖尿病周围神经损伤具有重要临床意义^[6]。

相关研究发现, NCV 检查主要反映粗大有髓神经纤维病理状况^[7]。本研究中糖尿病患者 NCV 异常率为 31.76%,其中有 DPN 症状组患者 NCV 异常率为 51.52%,提示在出现 DPN 症状后,糖尿病患者此时多已存在神经传导功能异常;无 DPN 症状组患者其 NCV 异常率为 19.23%,提示部分患者在 DPN 症状或体征出现前就已存在神经传导功能异常,从而体现 NCV 检测在糖尿病亚临床周围神经病中的诊断价值,可用于 DPN 早期诊断。此外本研究还发现随着糖尿病病程延长, NCV 阳性率也随之增高,因此可用于糖尿病患者疗效评估及病情监测;但 NCV 检测对一些糖尿病周围神经早期损伤患者无阳性提示,容易造成漏诊,在一定程度上限制了 NCV 在早期糖尿病周围神经病变中的诊断应用。

交感皮肤反应(SSR)技术是利用人体交感神经支配的发汗反射原理,来反映交感神经节后 C 类小纤维传导功能的一种检测方法^[8]。近年来有学者发现 SSR 在 DPN 诊断中具有特殊价值^[9],本研究入选糖尿病患者 SSR 总异常率为 56.47%,与国外 Nazhel 等^[10]报道的 70% 异常率基本相似;本研究无 DPN 症状组糖尿病患者 SSR 异常率为 48.08%,提示 SSR 检测能够发现亚临床水平糖尿病患者自主神经纤维损伤,因此是一种早期评价周围神经功能的实用神经电生理检测方法。本研究 SSR 异常者中多数表现为潜伏期延长,少数表现为波形缺失,波幅下降者较少;与其它研究报道结果基本类似^[11]。另外本研究也观察了不同病程糖尿病患者 SSR 检测结果,发现长病程组糖尿病患者 SSR 异常率明显高于短病程组,提示糖尿病患者周围自主神经纤维损害程度与病程有关,病程越长则神经损伤程度越严重,这与其它许多学者研究结果^[12]基本一致。

以往研究已表明, DPN 更多累及传导温度觉、痛觉等神经冲动的小神经纤维(如 A δ 及 C 类神经纤维)^[13]。目前定量感觉检测技术被认为是检测小神经纤维功能的可靠方法之一。本研究采用 QTT 技术定量检测入选糖尿病患者皮肤冷觉、热觉、冷痛觉及热痛觉阈值,从而分析传导温度觉、痛觉的 A δ 及 C 类神经纤维功能,其中冷觉阈值通常用于评价 A δ 有髓小纤

维功能,热觉阈值通常用于评价 C 类无髓小纤维功能^[14]。本研究结果显示入选糖尿病患者 QTT 异常率(84.71%)明显高于 SSR 异常率(56.47%)及 NCV 异常率(31.76%),表明 QTT 针对 DPN 的检出率明显优于 SSR 或 NCV 检测,并且 QTT 异常率与 DPN 临床症状及病程均无明显相关性,如短病程及长病程糖尿病患者其 QTT 异常率间差异无统计学意义($P > 0.05$),这与部分文献报道结果基本一致^[15]。QTT 的缺点在于该技术本身是一种容易受多种主观因素影响的物理心理学检测方法^[16],若能尽量控制这些影响因素,则 QTT 将有可能是 DPN 早期筛查非常有效的方法之一。

综上所述,QTT、SSR 及 NCV 是目前诊断 DPN 的三种主要神经电生理技术,三者各有其优、缺点,如 QTT 针对 DPN 的检出率明显优于 NCV 及 SSR,但其结果容易受多种主观因素影响;SSR 作为一种检测交感节后神经纤维功能的客观方法,对评估糖尿病引起的植物神经受损具有独特作用;NCV 虽然主要用于检测粗大有髓神经纤维功能,但其检测结果客观、重复性较好,对确诊 DPN 具有重要意义。所以联合应用 QTT、SSR 及 NCV 对糖尿病患者进行周围神经功能检测,不仅有利于从不同角度反映其神经功能,而且还能更有效检出糖尿病周围神经受损、指导开展早期治疗、改善患者预后,具有较高临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy[J]. Lancet, 2005, 365(9466):1259-1270.
- [2] 刘效巍,王洪志,许晶,等. 定量感觉检查联合交感皮肤反应对早期糖尿病周围神经病诊断的价值[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(5):551-554
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):2-42.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 肌电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(11):787-789.
- [5] 汤晓芙. 神经系统临床电生理学[M]. 北京:人民军医出版社, 2002:42-47.
- [6] Vinik AI, Erbas T, Stansberry KB, et al. Small fiber neuropathy and neurovascular disturbances in diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109(S2):451-473.
- [7] Valk GD, Grootenhuys PA, van Eijk JT, et al. Methods for assessing diabetic polyneuropathy: validity and reproducibility of the measurement of sensory symptom severity and nerve function tests[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2000, 47(2):87-95.
- [8] Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH. The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms[J]. Saudi Med J, 2008, 29(4):568-572.
- [9] Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, et al. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2004, 18(4):224-228.
- [10] Nazhe B, Yetkin I, Irkeç C, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2002, 42(3):181-185.
- [11] Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients[J]. Clin Neurophysiol, 2001, 112(7):1229-1236.
- [12] 宋玉强, 张晨. 糖尿病周围神经病变的神经电生理检查进展[J]. 医学综述, 2005, 11(8):733-735.
- [13] Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance[J]. Neurology, 2003, 60(1):108-111.
- [14] Krämer HH, Rolke R, Bickel A, et al. Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies[J]. Diabetes Care, 2004, 27(10):2386-2391.
- [15] Sosenko JM, Kato M, Soto R, et al. A prospective study of sensory function in patients with type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 1993, 10(2):110-114.
- [16] Cheliout-Heraut F, Zrek N, Khemliche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies[J]. Joint Bone Spine, 2005, 72(5):412-415.

(修回日期:2015-08-25)

(本文编辑:易 浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,《中华物理医学与康复杂志》对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:①品种、品系及亚系的确切名称;②遗传背景或其来源;③微生物检测状况;④性别、年龄、体重;⑤质量等级及合格证书编号;⑥饲养环境和实验环境;⑦健康状况;⑧对实验动物的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。