

## 定量温度觉阈值对 2 型糖尿病患者的小纤维性感觉神经病变诊断的研究 \*

尹厚民, 冯 蔚, 丁美萍<sup>△</sup>

(浙江大学医学院附属第二医院神经内科, 杭州 310009)

**【摘要】 目的:** 运用定量温度觉检查技术对 2 型糖尿病患者的小纤维感觉神经病变早期诊断。**方法:** 选取无周围神经受损症状的 20 例 2 型糖尿病患者和年龄与性别相匹配的 20 例健康对照者, 进行双侧上肢的手掌部大鱼际区的冷觉阈值(CST)、温觉阈值(WST)、冷痛觉阈值(CPT)、热痛觉阈值(HPT)测定。**结果:** 患者组与对照组的冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉 4 种温度觉阈值自身左右侧比较, 差异无统计学意义; 患者组与对照组的冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉 4 种温度觉阈值的右侧比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 患者组与对照组的冷觉和温觉 2 种温度觉阈值的左侧比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但冷痛觉和热痛觉 2 种温度觉阈值的左侧比较, 差异无统计学意义; 2 型糖尿病患者中同时符合冷热痛觉过敏诊断标准的有 9/20 例。**结论:** 定量温度觉阈值测定不但可以反映痛觉阈值升高, 还可以反映痛觉阈值降低即痛觉过敏, 有助于小纤维性周围神经病的诊断识别。

**【关键词】** 糖尿病性周围神经病; 定量温度觉; 阈值; 小纤维性周围神经病变; 2 型糖尿病

**【中图分类号】** R741.044

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1000-6834(2015)02-150-004

**【DOI】** 10.13459/j.cnki.cjap.2015.02.015

## The significance of quantitative temperature sense thresholds in diagnosis of small fibrous sensory neuropathy in patients with type 2 diabetes

YIN Hou-min, FENG Wei, DING Mei-ping<sup>△</sup>

(Department of Neurology, the 2<sup>nd</sup> Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

**【ABSTRACT】 Objective:** To evaluate the small fiber function in patients with type 2 diabetes mellitus of the early stage by measuring the sensory threshold with the quantitative temperature testing technology. **Methods:** Twenty cases of patients with type 2 diabetes with no neurological deficit (DM group) and twenty age and sex-matched healthy controls underwent the detecting of cold sensory threshold (CST), warm sensory threshold (WST), cold pain threshold (CPT), heat pain threshold (HPT) in both inside of their hands. **Results:** There was no significant difference in CST, WST, CPT and HPT between left and right inside of hand of the same sample among all the testers. But the four kinds of threshold showed significant difference in the right inside of hand between patients and healthy people ( $P < 0.05$ ). In addition, the CST and WST differed significantly in the left inside of hand between the patients and healthy controls while the CPT and HPT showed no significant difference in the left inside of hand between them. Patients group and control group with CST and WST on the left side of the comparison difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Quantitative analysis of temperature sense threshold can not only reflect increase of the pain threshold value, also can reflect its decrease, i.e. hyperalgesia, which may help to diagnose small fibrous peripheral neuropathy recognition, especially in early diabetic peripheral neuropathy.

**【KEY WORDS】** diabetic peripheral neuropathy; quantitative temperature test; threshold; small fibrous peripheral neuropathy; type 2 diabetes

糖尿病性周围神经病是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 其中感觉障碍是糖尿病性周围神经病的一种常见症状。但是糖尿病性周围神经病起病隐匿, 神经电生理检查可提高其早期诊断率。感觉神经传导速度检查具有良好的客观性、量化性和可靠性优点, 但其只反映有髓鞘的大神经纤维(A-a 类)

功能, 而糖尿病性周围神经病早期受累的多是有髓鞘的感觉小神经纤维(A-δ 类)和无髓鞘的感觉神经纤维(C 类)。定量温度觉检查(quantitative temperature test, QTT)是一种具有多种感觉测量模式的神经物理-心理学技术, 可较客观和定量地反映无髓鞘或有髓鞘的小感觉神经纤维功能。QTT 在国外已开展多年并已应用于糖尿病性周围神经病的早期筛查, 结论大多提示其检测结果灵敏度较高, 特别是下肢

\*【收稿日期】 2014-08-25 【修回日期】 2014-08-27

<sup>△</sup>【通讯作者】 Tel: 13858067877; E-mail: yinhoumin@aliyun.com

部位的温度觉减退明显。但是针对糖尿病性小纤维性感觉神经病变极早期痛觉过敏现象的报道研究较少,特别是双上肢手掌部的感觉敏感区。而本研究对 20 例 2 型糖尿病患者的双侧上肢的手掌部大鱼际区进行 QTT 检测,旨在探讨 2 型糖尿病患者早期是否存在痛觉减退及痛觉过敏现象,为小纤维性感觉神经病变的诊断提供神经电生理依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集 2005 年 12 月至 2010 年 12 月期间在浙江大学医学院附属第二医院神经内科进行糖尿病性周围神经病筛查的 2 型糖尿病患者进行回顾性分析,共 20 例,其中男性 15 例,女性 5 例,年龄 38~79 岁,平均( $55.35 \pm 11.41$ )岁,右利手。诊断均符合 1999 年 10 月我国糖尿病学会制订的诊断标准,既往糖尿病病程 1 年以内;经专科普通体格检查和问诊,根据总神经病变评分表(total neuropathy score, TNS)对每名患者进行评分,得分均为 0,划分为无临床神经症状患者组;同时进行运动与感觉神经传导测定,参考本院肌电图室相应正常值比对,检测结果均未见明显异常。

选择同一时期年龄与性别相匹配的 20 例门诊健康体检者作为正常对照组,经健康体检均无器质性疾病,神志清楚充分合作,右利手。所有受试者都经口头告知解释目的,知情同意后进行检测。

### 1.2 研究方法

QTT:采用 Medoc 公司以色列生产的 TSA-II 定量感觉障碍测定分析仪,分别对 2 型糖尿病患者组和健康对照组进行定量感觉检测。使用 1 个半导体热探头(横截面为边长 33 mm 的正方形)与皮肤接触。该探头可加热和冷却皮肤,通过一组循环冷水装置产生高于或低于皮肤温度的温度梯度,热探头的起始温度为 32℃,温度变化范围为 0℃~50℃。温度觉阈值测定内容为:冷觉阈值(cold sensory threshold, CST)、温觉阈值(warm sensory threshold, WST)、冷痛觉阈值(cold pain threshold, CPT)、热痛觉阈值(heat pain threshold, HPT)。检查模式使用美国周围神经病协会与糖尿病协会(American diabetes association, ADA)1992 年推荐定量感觉检查(quantitative sensory test, QST)的极限法。分别检测双侧上肢的手掌部大鱼际区。检查前,详细地说明检查目的和具体操作方法,测试指导语标准化,以减少测试误差。正式检测前预测试 1 次,以熟悉掌握感觉辨别与确认方法。检查时,受检者在安静和舒适的环

境中独立进行,室温保持在 22℃~25℃。刺激温度变化率:冷、温觉为 1℃/s,冷、热痛觉为 1.5℃/s;每个部位测定冷、温觉 4 次,每次间隔 5 s,变异系数控制在 1.0 以内;冷、热痛觉测定 3 次,每次间隔 10 s,变异系数控制在 1.0 以内。测试步骤如下:第一步:探头温度从 32℃递减或递增至受检者感觉到凉(温)的那一刻由受检者按下按钮停止刺激,得到冷觉或温觉阈值;第二步:探头温度从 32℃递减或递增至受检者感觉凉到冰手或热到烫手那一刻由受检者按下按钮停止刺激,得到冷痛觉或热痛觉阈值。仪器内部软件自动计算出每一步的平均阈值和变异系数。在检查过程中如果变异系数出现大于 1.0 时,大多数原因是受检者紧张情绪所致,本研究会让受检者放松休息 10 min 后重新检查。通过以上标准化流程和预测试法进行干预可将变异系数控制在 1.0 以内。参照本院肌电图室制定的上肢手掌部大鱼际区 QTT 正常参考值。异常诊断标准:冷觉和冷痛觉阈值低于正常参考值(分别为 28.41℃、12.48℃),温觉和热痛觉阈值高于正常参考值(分别为 35.15℃、48.89℃)均为异常;当数值低于冷敏感度阈值(11.07℃)即冷觉与冷痛觉阈值均数的差值,可能为冷痛觉过敏;当数值低于热敏感度阈值(8.85℃)即热痛觉与温觉阈值均数的差值,可能为热痛觉过敏;小纤维性周围神经病变诊断标准:在冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉 4 种温度觉阈值中有 3 种均异常<sup>[1]</sup>。

### 1.3 统计学处理

所有计量资料经正态分布检验均符合正态分布,计量资料数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,所有数据采用 SPSS 10.0 计算机统计软件包进行分析。各组之间的比较采用独立样本  $t$  检验;与正常值比较后转为计数资料数据用率表示,各异常率的比较采用卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 定量温度觉阈值测定结果

20 例 2 型糖尿病患者与正常对照组左右侧定量温度觉阈值比较:患者组和对照组的冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉 4 种温度觉阈值自身左右侧比较差异无统计学意义;患者组与对照组的冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉 4 种温度觉阈值的右侧比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );患者组与对照组的冷觉和温觉 2 种温度觉阈值的左侧比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但冷痛觉和热痛觉 2 种温度觉阈值的左侧比较差异无统计学意义(表 1)。

Tab. 1 Comparison between type 2 diabetes and normal control group in quantitative temperature sense threshold(℃,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

Group		CST	WST	CPT	HPT
R	Control	30.26 ± 0.65	33.81 ± 0.61	18.48 ± 2.68	42.89 ± 2.65
	DM	28.27 ± 2.91 *	35.68 ± 2.96 *	13.44 ± 8.27 *	45.86 ± 3.43 *
L	Control	30.47 ± 0.68	33.57 ± 0.61	18.75 ± 2.88	43.46 ± 2.72
	DM	28.73 ± 2.48 #	35.41 ± 2.24 #	16.11 ± 7.68	45.33 ± 3.87

R: Right; L: Left; DM: Patients with type 2 diabetes with no neurological deficit; CST: Cold sensory threshold; WST: Warm sensory threshold; CPT: Cold pain threshold; HPT: Hot pain threshold

\* $P < 0.05$  vs right control group; # $P < 0.05$  vs left control group

2.2 异常率

20例2型糖尿病患者40侧肢定量温度觉6种阈值(冷觉、温觉、冷痛觉、热痛觉、冷敏度和热敏度)总异常率为35.0%(84/240),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉4种温度觉阈值的异常率:冷觉 > 温觉 > 冷痛觉 > 热痛觉(表2)。

20例2型糖尿病患者中符合小纤维性感觉神经病变诊断标准:在冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉4种温度觉阈值中有任何3种组合出现异常的有9例。在20例2型糖尿病患者中符合冷热痛觉过敏诊断标准(即有冷痛觉过敏又有热痛觉过敏)的有9例。

3 讨论

由于2型糖尿病起病隐匿,大部分患者在早期均无明显症状或缺乏阳性体征,临床确诊率低。目前神经生理实验研究已经证实:在周围神经中,冷觉是通过细小的有髓鞘(A-δ类)神经纤维介导,热觉是通过无髓鞘C类神经纤维介导,冷痛觉是由A-δ类和C类神经纤维共同介导,热痛觉大部分是由C类神经纤维介导,同时涉及到少量A-δ类神经纤维<sup>[2,3]</sup>。故温度觉测定反映的是小神经纤维的功能(A-δ和C类神经),QTT是一种针对细小感觉神经纤维功能评估的敏感而可靠的神经心理物理学工具。可通过测定冷觉、温觉、冷痛觉与热痛觉阈值对温度觉障碍程度进行定量评价<sup>[1]</sup>。

本研究所选择的检测部位为双侧上肢的手掌部大鱼际区是因为:(1)部位好找,皮肤平整易固定;(2)有研究证明此区域的定量温度觉测定变异系数很小,也就是温度觉阈值的个体差异较小<sup>[4,5]</sup>;(3)

正常人此区域的皮肤对冷痛觉有较强的耐受力,在临床测试是否痛觉过敏时,可以将该部位作为参考<sup>[3]</sup>。因此上肢手掌部大鱼际区是定量温度觉阈值测定的最常用部位。

在我们的研究中发现2型糖尿病患者早期,在无周围神经受损症状,及运动与感觉神经传导测定均未见明显异常情况下,双侧上肢的手掌部大鱼际区的冷觉与冷痛觉阈值均低于对照组而温觉与热痛觉阈值均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),与以往文献报道一致<sup>[6]</sup>。这提示2型糖尿病患者早期有临床下的小纤维性感觉神经功能受损。QTT是早期发现细小感觉神经纤维受损较敏感的方法。

本研究结果显示正常对照组和2型糖尿病患者自身的冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉4种温度觉阈值左右侧比较,均差异无统计学意义;这提示2型糖尿病患者早期可能出现周围神经病变的特点以远端对称性、感觉为主。患者组与对照组的冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉4种温度觉阈值的右侧比较,均差异具有统计学意义;患者组与对照组的冷觉和温觉2种温度觉阈值的左侧比较,差异具有统计学意义,但冷痛觉和热痛觉2种温度觉阈值的左侧比较,差异无统计学意义;这提示2型糖尿病患者,均为右利手,由于工作生活过程中频繁使用右手掌接触工具和物品,同时体内血糖的异常增高肢端微循环障碍,导致其受伤的几率和程度较左手掌多而重,因此可能自身的进化保护调控机制会使人体的特定部位区域的痛阈发生细微改变,以适应机体在外环境下的实际需要。2型糖尿病患者的冷、热痛觉阈值异常可能与利手有关,这一特殊现象需要进一步的大样本研究和解析。

Tab. 2 Quantitative temperature sensation in patients with type 2 diabetes abnormal rate threshold value (% ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 40$ )

Group	CST	WST	CPT	HPT	SCP	SHP	Total
Normal	24(60.0)	26(65.0)	29(72.5)	34(85.0)	21(52.5)	22(55.0)	156(65.0)
Abnormal	16(40.0) *	14(35.0) *	11(27.5) *	6(15.0) *	19(47.5) *	18(45.0) *	84(35.0) *

CST: Cold sensory threshold; WST: Warm sensory threshold; CPT: Cold pain threshold; HPT: Hot pain threshold; SCP: Sensitivity of the cold pain; SHP: Sensitivity of the heat pain

\* $P < 0.05$  vs normal group

本研究为了进一步证明 2 型糖尿病患者早期有痛觉改变, 取冷觉与冷痛觉阈值均数的差值即冷敏感度阈值, 取热痛觉与温觉阈值均数的差值即热敏感度阈值, 与本院肌电图室制定的正常值进行比较, 当数值低于上述的正常值, 可能为冷痛觉过敏或和热痛觉过敏。研究结果显示: 本组 20 例 2 型糖尿病患者中有 9 例, 同时合并冷痛觉和热痛觉过敏。即很小的温度改变可引起患者出现疼痛, 这提示 2 型糖尿病患者早期不但存在痛觉减退, 而且存在痛觉过敏, 这一特殊现象需要进一步大样本深入研究来验证。

在我们的研究中发现, 本组 20 例 2 型糖尿病患者中符合小纤维性感觉神经病变诊断标准有 9 例, 即在冷觉、温觉、冷痛觉和热痛觉 4 种温度觉阈值中有 3 种均异常者。这说明 2 型糖尿病患者早期亚临床周围神经病变可以有小神经纤维和(或)大神经纤维受损, 但小神经纤维受损比大神经纤维受损更常见, 而感觉神经传导速度正常时, QTT 可能是检查感觉神经病变的唯一方法<sup>[7]</sup>。特别是感觉阈值的增高, 可能就是周围神经病发生的极早期电生理表现。提示糖尿病患者存在小的有髓或无髓感觉纤维受损, 其中冷觉的异常率高于温觉、冷痛觉、热痛觉<sup>[8]</sup>, 在我们的研究中也发现有类似的结果。虽然人体冷、热觉神经纤维数量是不同的, 但在糖尿病性周围神经病变时, 温度觉中哪一种最易受累或是一致受累目前还不能明确。这就支持糖尿病性周围神经病变影响神经纤维的类型具有多样性的特点<sup>[8,9]</sup>。

定量温度觉阈值测定不但可以反映痛觉阈值升高, 还可以反映痛觉阈值降低即痛觉过敏, 这在其他的神经电生理检查中无法反映这一现象。有助于小纤维性周围神经病的早期诊断识别, 特别是糖尿病性周围神经病<sup>[10]</sup>。

针对有感觉障碍或感觉异常症状或体征的患者, QTT 作为小纤维性感觉周围神经病变诊断中有效筛选的检测指标, 特别是对温度觉减退的临床判断具有普遍意义, 有助于早期诊断识别小纤维性感

觉周围神经病。指导临床尽早采取治疗, 延缓和改善周围神经病变, 对作为研究对象热点之一的 2 型糖尿病这种常见基础疾病具有广泛的临床应用价值。

## 【参考文献】

- [1] Zaslansky R, Yarnitsky D. Clinical applications of quantitative sensory testing[J]. *J Neurol Sci*, 1998, 153(2): 215-238.
- [2] Tahmouh AJ, Schwartzman RJ, Hopp JL, et al. Quantitative sensory studies in complex regional pain syndrome type I/RSD[J]. *Clin J Pain*, 2000, 16(4): 340-344.
- [3] Jamal GA, Hansen S, Weir AL, et al. An improved automated method for the measurement of thermal thresholds, 1. normal subjects[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48(4): 354-360.
- [4] Hagander LG, Midani HA, Kuskowski MA, et al. Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(1): 17-22.
- [5] 黄 献, 资小宏. 60 例正常人不同部位皮肤的温度觉差异[J]. *临床神经电生理学杂志*, 2002, 11(4): 224-226.
- [6] 承欧梅, 董为伟, 晏 勇, 等. 焦虑症患者的定量感觉测定[J]. *重庆医科大学学报*, 2005, 30(1): 108-110.
- [7] 张昆林, 毛小川, 刘 江, 等. 糖尿病早期周围神经病变患者神经传导速度及定量感觉检查检测分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2009, 32(31): 18-20.
- [8] 毛思中, 董为伟. 定量感觉检查在糖尿病周围神经病变诊断中的应用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17(4): 235-238.
- [9] Lundstrom R. Neurological diagnosis aspects of quantitative sensory testing methodology in relation to hand arm vibration syndrome[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2002, 75(1-2): 68-77.
- [10] 贾志荣, 王洪霞, 石 昕, 等. 定量温度觉阈值检查在糖尿病周围神经病诊断中的应用[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(10): 661-665.