

· 论 著 ·

糖尿病周围神经病的小纤维损害

徐迎胜* 郑菊阳* 张朔* 张俊* 康德瑾* 樊东升**

【摘要】 目的 对糖尿病周围神经病患者进行痛觉传导通路研究,评估其小神经纤维功能。方法 对 56 例有疼痛症状的 2 型糖尿病患者进行感觉传导速度测定和接触性热痛诱发电位检测;同时进行健康对照组测试。结果 糖尿病组感觉传导速度和接触性热痛诱发电位检测与对照组比较,各参数差异均有统计学意义。其中 Aδ 纤维和 C 纤维传导速度:糖尿病组分别为 $(8.6 \pm 1.7) \text{ m/s}$ 和 $(0.9 \pm 0.1) \text{ m/s}$, 对照组分别 $(13.1 \pm 2.4) \text{ m/s}$ 和 $(1.7 \pm 0.3) \text{ m/s}$, 差异有统计学意义 ($t = 17.23, 21.62, P$ 均 < 0.05)。糖尿病组中,感觉传导速度异常率与接触性热痛诱发电位异常率比较,差异有统计学意义。结论 糖尿病周围神经病中存在小神经纤维的传导异常,提示小神经纤维功能受累。

【关键词】 痛觉诱发电位 神经传导速度 糖尿病性周围神经病 小纤维神经病

【中图分类号】 R745

【文献标识码】 A

The small fiber neuropathy in patients with diabetic peripheral neuropathy. XU Yingsheng, ZHENG Juyang, ZHANG Shuo, ZHANG Jun, KANG Dexuan, FAN Dongsheng. Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China. Corresponding author: FAN Dong-sheng Tel: (010)62017691 - 8107.

【Abstract】 **Objective** Pain evoked potential was studied to evaluate the function of small nerve fibers in patients with diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Sensory conduction velocity (SCV) and contact heat evoked potential (CHEP) were performed in 56 patients with type 2 diabetes mellitus who complained of pain and controls. **Results** The differences in SCV and the latency of contact heat evoked potential were significant between the diabetic group and the controls. The conduction velocity of Aδ fiber and C fiber was $(8.6 \pm 1.7) \text{ m/s}$ and $(0.9 \pm 0.1) \text{ m/s}$ in the diabetic and $(13.1 \pm 2.4) \text{ m/s}$ and $(1.7 \pm 0.3) \text{ m/s}$ in the controls, respectively. Diabetic patients have higher abnormality rates in CHEP than in SCV. **Conclusions** The conduction velocity of small nerve fibers is slow, indicating that small nerve fibers is involved in patients with diabetic peripheral neuropathy.

【Key words】 Pain evoked potential Nerve conduction velocity Diabetic peripheral neuropathy Small fiber neuropathy

周围神经病是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的常见并发症,严重影响患者的生活质量,而临床体格检查却常常不能及时发现这些病变,因此,临床神经电生理技术被越来越广泛地应用于糖尿病周围神经病 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 的早期诊断中。近年来发现接触性热痛诱发电位能够测定小神经纤维和脊髓丘脑束的功能,本研究对糖尿病周围神经病患者进行接触性热痛诱发电位研究,以评估其小纤维功能状况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 糖尿病组 (DM 组): 56 例 2 型糖尿

病患者为 2005 年 6 月至 2007 年 6 月北京大学第三医院内分泌科和神经内科门诊就诊患者。其中男 23 例,女 33 例,年龄 40~65 岁,平均 55 岁,病程 2~5 年。入选标准为:符合 WHO 糖尿病诊断标准^[1];肢体远端对称性疼痛;视觉模拟评分 ≥ 4 ;检测之前的 7 d 疼痛日记中,每天疼痛评分 ≥ 4 。对照组:健康志愿者 56 名中,男 23 名,女 33 名,年龄 42~63 岁,平均 53 岁,明确排除累及神经系统的疾病。排除标准:两组均除外精神心理疾患、中枢或其他周围神经疾病、皮肤疾病。

1.2 检测方法

1.2.1 常规神经系统查体。

1.2.2 神经传导速度测定 (nerve conduction velocity, NCV) 采用 Medoc 公司产 Keypoint 肌电图仪进行四肢神经感觉传导速度检测,包括双侧正中神经、尺神

* 北京大学第三医院神经内科 (北京 100191)

• 通讯作者 (E-mail: dsfan@sina.com)

经、腓肠神经,所用方法为顺向法。结果判断标准:正常值参照我院正常值范围和卢祖能等发表的正常值范围^[2],检测值低于(均值-2.5·标准差)定为异常。

1.2.3 痛觉诱发电位检测 采用接触性热痛诱发电位(contact heat evoked potential, CHEP)检查方法。刺激仪器:应用 Pathway 一疼痛和感觉评估系统(Medoc 公司)。条件:圆形刺激器直径 27 mm (面积 573 mm²),加热速度 70 ℃/s。应用单个脉冲刺激,刺激间隔 10 s,连续刺激 5~10 次。从基线开始(适应温度 32 ℃),应用 54.5 ℃可调节脉冲。刺激部位为手背、大鱼际肌、前臂的掌侧面和 C7 部位的皮肤。记录仪器:Keypoint.net 肌电图仪。设置条件:带通 0.1~100 Hz,扫描速度 100 ms/格,平均 5~10 次。记录电极按国际脑电图 10~20 系统置于 Cz。测量大鱼际肌/手背刺激点至前臂掌侧刺激点的距离(D1/D2),Aδ 纤维和 C 纤维的传导速度由两点间的距离(D1/D2)和两点间的诱发电位潜伏期差值得出。结果判断标准:CHEP 潜伏期、Aδ 纤维和 C 纤维的传导速度参照我们已发表的正常值^[3],检测值低于(均值-2.5·标准差)定为异常。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件,进行配对样本 t 检验、χ² 检验,以 P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 神经系统查体 12 例糖尿病患者存在末梢型针刺觉减退,其余患者无深、浅感觉异常。

2.2 神经传导速度 糖尿病组感觉传导速度异常率为 57.1% (32 例)。糖尿病组和对照组间正中神经、尺神经、腓肠神经感觉传导速度的差异有统计学意义(t=31.81, 35.62, 30.77, P 均<0.05) (见表 1)。

2.3 痛觉诱发电位 糖尿病组 CHEP 起始波峰潜伏期异常有 55 例(98.2%),其中,前臂掌侧面、手背、大鱼际肌刺激所得的 CHEP 起始波峰潜伏期异常率分别为 96.4% (54 例), 98.2% (55 例), 94.6% (53 例),而 C7 点刺激所得 CHEP 起始波峰潜伏期在正常范围。糖尿病组和对照组各部位刺激(C7 点刺激除外)所得

Table 1 Comparison of sensory conduction velocity between Group diabetes mellitus and Group controls (m/s)

表 1 糖尿病组和对照组感觉传导速度比较 (m/s)

Group 组别	Cases 例数	Median nerve 正中神经	Ulnar nerve 尺神经	Sural nerve 腓肠神经
Group DM DM 组	56	37.6±3.5	31.1±2.6	22.6±3.0
Group controls 对照组	56	60.8±3.2	55.4±4.5	46.5±2.7

CHEP 起始波峰潜伏期比较差异有统计学意义(t=8.73, 9.02, 9.57, P 均<0.05, 见表 2)。糖尿病组 Aδ 纤维和 C 纤维传导速度分别为(8.6±1.7) m/s 和(0.9±0.1) m/s, 对照组 Aδ 纤维和 C 纤维传导速度分别(13.1±2.4) m/s 和(1.7±0.3) m/s。两组间 Aδ 纤维和 C 纤维传导速度比较,差异有统计学意义(t=17.23, 21.62, P 均<0.05)。

2.4 感觉传导速度 糖尿病组中,感觉传导速度异常率与接触性热痛诱发电位异常率比较,差异有统计学意义(57.1%; 98.2%), (χ²=27.24, P<0.05)。

3 讨论

糖尿病并发周围神经病较常见,其患病率国外统计为 0%~93%, 国内统计为 3.7%~90%。有文献表明早期亚临床型的糖尿病周围神经病变可以有小神经纤维和(或)大神经纤维受损,但小神经纤维受损更常见,早期的肢体疼痛是小神经纤维受损的结果^[4-6],包括小的无髓鞘或薄髓鞘的 C 和 Aδ 神经纤维。可能因长期无症状或仅表现为肢体的麻木、灼热感等感觉异常而不被发现^[7],由于神经电生理的发展,使该病得以早期及时发现。本组病人有肢体远端疼痛,提示小纤维受损;感觉传导速度和接触性热痛诱发电位均异常,提示感觉神经大、小纤维均受累;接触性热痛诱发电位异常率高于感觉传导速度异常率,而且 Aδ 纤维和 C 纤维传导速度明显减慢,提示小纤维受累重于大纤维。

本组病人常规神经科查体只发现 12 例患者存在痛觉减退,这是因为临床上判断有无痛觉障碍是依据针刺检查,受被检测者主观因素、意识状态及检查者用

Table 2 Comparison of latency of CHEP between Group diabetes mellitus and Group controls when they were stimulated in difference sites (ms).

表 2 不同点刺激,糖尿病组和对照组 CHEP 起始波峰潜伏期比较 (ms)

Group 组别	Cases 例数	Proximal volar forearm 前臂掌侧面	Dorsum of hand 手背	Thenar eminence 大鱼际肌	C7 C7
Group DM DM 组	56	591.9±60.3	613.6±55.1	932.8±34.7	502.7±52.7
Group controls 对照组	56	520.7±42.3	532.4±32.7	892.5±20.1	500.6±26.2

力大小的影响较大,难以精确定量,不能及时发现小神经纤维受累。

CHEP 可选择性的识别、刺激 Aδ 纤维和 C 纤维的伤害性感觉传递,是一种检查痛温觉障碍和脊髓丘脑束的客观方法^[8-11]。在 C7 点刺激测定 CHEP 的意义在于:其潜伏期可粗略估计脊髓丘脑束的中枢传导时间,依此可分辨痛觉通路受损的部位,C7 点以上异常为痛觉通路的中枢段受损;C7 以下为周围段受损。本组病人 C7 点刺激,CHEP 潜伏期正常,提示脊髓丘脑束中枢段无损害;相反,前臂掌侧面、手背、大鱼际肌刺激时,CHEP 潜伏期延长,提示病变在外周段,支持糖尿病周围神经病的诊断。

痛觉诱发电位目前已有几种检测方法:电刺激是一种非特异方式,同时刺激非伤害性痛觉感受器和伤害性痛觉感受器。激光刺激可选择性刺激 Aδ 纤维和 C 纤维,在皮肤浅表层升温,激活表面的伤害性痛觉感受器;但同时存在局限性:激活的感受器数目少,可引起皮肤灼伤,需要被检测者配合等等^[12-13]。接触性热痛诱发电位刺激器存在一定的优势:提供较大面积的接触热电极,能激活较多数量的伤害性感受器,诱发较大的脑反应;有良好的温度控制,较强的刺激强度;加热和冷却速度迅速,可以以高频率提供热刺激,诱发疼痛的时间总和,无皮肤损伤的危险;不需要病人合作,可在婴幼儿及意识欠清的病人中进行^[11,14-15]。

小纤维神经病的发病机制尚不十分明确,有研究表明缺血、免疫介导下产生的细胞因子、氧化应激等参与小纤维神经病的发病。而糖尿病可产生以上损害,导致小纤维受损,本组糖尿病病人病程较短,神经系统临床表现尚比较轻,随着病情的发展,可能会出现明显的大纤维病变的症状和体征。

CHEP 作为一种新技术可用于小神经纤维受损的定量检测,其优越性可进一步观察、研究。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [M]. Geneva, World Health Org, 1999.
- [2] 卢祖能,曾庆杏,李承晏.实用肌电图学[M].北京,人民卫生出版社,2000:291-335.
- [3] 徐迎胜,郑菊阳,张翔,等.接触性热痛诱发电位检测方法的建立及在腕管综合征中的应用[J].中华医学杂志,2007,87(5):321-324.
- [4] 贾志荣,石昕,黄一宁,等.皮肤交感反应在糖尿病周围神经病早期诊断中的价值[J].中华神经科杂志,2003,36(3):188-190.
- [5] Santiago S, Espinosa ML, Perez - Conde MC, et al. Small fiber dysfunction in peripheral neuropathies [J]. Rev Neurol, 1999, 28(6): 543-554.
- [6] Lacomis D. Small fiber neuropathy [J]. Muscle Nerve, 2002, 26(2):173-188.
- [7] Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population [J]. Diabetologia, 1993, 36(2):150-154.
- [8] Magerl W, Ali Z, Ellrich J, et al. C-and Aδ-fiber components of heat evoked cerebral potentials in healthy human subjects [J]. Pain, 1999, 82(2): 127-137.
- [9] Valeriani M, Le Pera D, Niddam D, et al. Dipolar modelling of the scalp evoked potentials to painful contact heat stimulation of the human skin [J]. Neurosci Lett, 2002, 318(1):44-48.
- [10] Chen AC, Niddam DM, Arendt-Nielsen L. Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects [J]. Neurosci Lett, 2001, 316(2):79-82.
- [11] Granovsky Y, Matre D, Sokolik A, et al. Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis [J]. Pain, 2005, 115(3):238-247.
- [12] Arendt-Nielsen L, Chen ACN. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans [J]. Neurophysiol Clin, 2003, 33(6):259-268.
- [13] Towell AD, Purves AM, Boyd SG. CO2 laser activation of nociceptive and non-nociceptive thermal afferents from hairy and glabrous skin [J]. Pain, 1996, 66(1):79-86.
- [14] Atherton DD, Facer P, Roberts KM, et al. Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts [J]. BMC Neurol, 2007, 7:21.
- [15] Plaghki L, Mouraux A. How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation Comment activer selectivement des nocicepteurs cutanés avec un laser infrarouge de forte puissance? Physiologie et biophysique de la stimulation laser [J]. Neurophysiol Clin, 2003, 33(6):269-277.

(收稿日期:2008-04-14)

(责任编辑:李立)