

## · 专题笔谈 ·

## 糖尿病小纤维神经病的诊治

李一凡 黄旭升

糖尿病神经病变(DN)是糖尿病最常见的并发症之一,其中 1/4 的患者有症状,约半数患者有客观体征,95% 的患者经详细的神经功能检查可发现周围神经损伤的客观证据。遗憾的是,临床医生缺乏对这种病理状态的认识,即便对有症状的 DN 患者的诊断率也不到 1/3<sup>[1]</sup>。

远端对称性多发性神经病(DSP)是 DN 最常见的类型,常有大、小神经纤维同时受累,感觉症状重于运动症状。常规神经传导检测仅能反映大纤维神经功能,随着小纤维神经检测技术的进步,尤其是能够通过皮肤活检评价表皮内神经纤维密度(IENFD)。越来越多的研究发现,在常规神经传导检测正常的糖耐量异常和糖尿病患者中有明显的小纤维神经异常,表明在 DN 中小纤维最早受累<sup>[2,4]</sup>。2010 年, Tesfaye 等<sup>[5]</sup>将小纤维神经病(SFN)的证据,即 IENFD 异常纳入 DSP 的诊断标准。这说明关于 DN, SFN 越来越受到重视。本文对 SFN 的诊治进行简要介绍。

## 一、糖尿病 SFN 的临床特点

小神经纤维包括支配痛觉、温度觉和自主神经功能的薄髓 Aδ 和无髓 C 型纤维。痛性 DN 的感觉症状主要由该类纤维受损所致。常见描述有针刺感、酸痛、烧灼感、间断过电样、刀割样疼痛,多数表现为长度依赖性特点,自主神经症状包括胃轻瘫、便秘、尿潴留、性功能障碍和心律失常。神经系统体格检查可发现痛、温觉减退,感觉过敏和异感痛,而受大神经纤维支配的肌力、腱反射和振动觉可正常。另外,小纤维功能异常和损伤还可能在足部溃疡的形成中起关键作用。

## 二、糖尿病 SFN 的诊断方法

1. 定量感觉检查(QST): QST 中的温度觉阈值(TT)是一种评价小纤维神经及其通路功能的心理物理学方法,可用于发现不同类型的躯体感觉障碍,参数包括温觉阈值(WDT)、冷觉阈值(CDT)、热痛

觉阈值(HPT)、冷痛觉阈值(CPT)。

一项对 498 例 2 型糖尿病患者的研究发现, WDT 异常比例(60.2%)高于 CDT 异常(39.6%)和腓肠神经传导速度异常(12.9%),且与症状及血糖控制情况相关<sup>[6]</sup>。另一项对 59 例糖尿病患者的研究发现,有症状者 CPT 异常率(27%)高于无症状者,但差异无统计学意义<sup>[4]</sup>。此外,痛性 DN 患者 CPT 下降程度显著高于无痛性 DN 患者<sup>[7]</sup>。还有研究提示, TT 比神经传导检查的假阴性率低,在诊断 DSP 时,评价小纤维功能的检查应早于大纤维功能<sup>[8]</sup>。我国学者也发现定量 TT 在 DN 诊断中的敏感性高于常规神经传导检测<sup>[9]</sup>。

QST 的主要缺点为过度依赖受试者的主观判断,缺乏客观性。另外,中枢神经病变也可出现 QST 异常,这些均会影响 QST 的临床应用。

2. 皮肤活检:皮肤活检是一种创伤较小的检查方法,可通过蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)免疫组化染色对表皮内神经纤维(IENF)进行形态学定量分析,通常用每单位长度 IENF 数量(IENF/mm,即 IENFD)表示<sup>[10]</sup>。该值随年龄增长而降低,不受体重和身高的影响。2010 年国际多家研究机构共同发表了按年龄和性别分层的 IENFD 正常参考值范围<sup>[11]</sup>。

目前尚无 IENFD 在 DN 诊断中敏感度及特异度的研究,但一些 SFN 的研究纳入了 DN 患者。一项包括 65 例糖尿病患者的研究显示, IENFD 的 Z 评分和第五百分位数对诊断 SFN 的特异性最高(分别为 98%、95%),但敏感度低(分别为 31%、35%)<sup>[12]</sup>。另一项 58 例单纯 SFN 患者的研究中,小腿远端 IENFD 小于 8.8/mm 作为截断值时敏感度为 77.2%,特异性为 79.6%<sup>[13]</sup>。这说明皮肤活检的诊断价值取决于选取的参考值、截断值及 SFN 的定义。2009 年美国神经病学会、美国神经肌肉及电生理医学会和美国物理医学与康复学会建议皮肤活检可用于 DN,尤其是 SFN 的诊断(C 级推荐)<sup>[14]</sup>。2010 年欧洲神经病学联盟/周围神经病学会皮肤活检使用指南修订版中指出, IENFD 是临床确诊 SFN 的有效、可靠方法(A 级推荐)<sup>[15]</sup>。另外,在神经病变早期, IENF 形态学改变包括轴索肿胀可能预示着

IENFD 的减少<sup>[16]</sup>。

在 DN 患者中,神经传导、QST、IENFD 异常的发生率一致<sup>[17]</sup>。有研究发现,IENFD 与 DN 的严重程度负相关,且在疼痛患者中较非疼痛患者低<sup>[3]</sup>。在糖耐量异常的 SFN 患者中,饮食和运动干预一年后 IENFD 增加<sup>[18]</sup>。这些数据表明 IENFD 减少是糖尿病的早期表现,它随着神经病变的加重逐渐降低,通过适当干预可能有所改善。目前国内尚缺乏可靠的相关研究。我们在临床上发现,早期糖尿病和糖耐量异常患者中,IENFD 的异常率为 44% (4/9),且多数伴有神经传导异常 (8/9),有患者仅表现为 IENFD 减少 (待发表)。

3. 疼痛相关诱发电位 (PREP):2009 年欧洲神经病学联盟和国际临床神经生理学联盟推荐激光诱发电位 (LEPs) 用于评价神经病理性疼痛的 A $\delta$  纤维通路 (A 级证据)<sup>[19]</sup>。在糖尿病患者中,LEPs 消失或波幅降低,LEPs 还能够发现亚临床小纤维功能异常<sup>[20-21]</sup>。但点状刺激形式与现实生活中温觉刺激的差异、高昂的费用和皮肤受损的风险限制了 LEP 的大规模临床应用。近来一种结合了加热器和传统诱发电位记录仪的方法可记录接触性热痛诱发电位 (CHEPs)。该法能够激活 A $\delta$  纤维,并在颅顶相应皮层记录到诱发电位。与 LEPs 相比该方法最突出的优点就是避免了对局部皮肤的损伤,由于用于临床的时间不长,相关研究仍较少。

有研究发现,在合并 IENFD 减少和神经病理性疼痛的糖尿病患者中,CHEP 波幅较健康对照组明显下降,且与 IENFD 显著相关,疼痛性质中有诱发痛的患者 CHEP 波幅较无诱发痛者高<sup>[22]</sup>。有下肢症状的糖尿病患者 CHEP 波幅较无下肢症状者和健康对照者降低,提示 CHEP 能够发现早期 A $\delta$  纤维损伤<sup>[23]</sup>。最近一项研究表明腰背部热刺激产生的 CHEP 波幅诊断效能最高 (敏感度 67%, 特异度 87%),国内一些初步研究也支持这些发现<sup>[24-25]</sup>。CHEPs 作为一种无创、敏感、客观的检测小纤维神经的方法具有较好的临床应用前景,但其在早期和轻度 DN 患者中的有效性、敏感性和特异性仍需进一步研究。

4. 促汗功能检查:皮肤交感反射 (SSR) 通过测量电或其他刺激后皮肤的电活动评价促汗功能。但是,曾有一项对 337 例糖尿病患者的研究发现,SSR 与疼痛及自主神经症状无相关性<sup>[26]</sup>。一项小规模病例对照研究表明,SSR 诊断糖尿病自主神经病变的敏感度为 87.5%,特异度为 88.2%<sup>[27]</sup>。我国也有相

关研究肯定了 SSR 在糖尿病 SFN 诊断中的价值<sup>[28]</sup>。

与 SSR 的多突触通路不同,定量促汗轴突反射试验 (QSART) 能够特异性地评价交感神经节后轴突的促汗功能。在一项对 31 例糖尿病患者的研究发现 QSART 较 SSR 能更准确评价早期糖尿病自主神经病变<sup>[29]</sup>。

欧米诺足贴 (neuropad) 是一种利用变色反应判断皮肤交感胆碱能神经支配是否完好的简便方法。研究发现欧米诺足贴与神经功能障碍评分 (NDS)、QST、心脏自主神经病变、IENF 减少相关,诊断 DN 的敏感度高而特异度低<sup>[30]</sup>。有研究发现在 NDS 正常的 2 型糖尿病患者中,欧米诺足贴检查异常者 5 年后出现神经病变的可能性增加<sup>[31]</sup>。

5. 心血管功能检测:目前为止,心血管自主神经反射试验 (CARTs) 是糖尿病心脏血管自主神经病 (CAN) 早期诊断的金标准<sup>[32]</sup>。CARTs 主要包括以下 4 个试验:深呼吸时的心率变异性 (HRV),即指受试者每分钟深呼吸 6 次时的最快与最慢心率之差;Valsalva 动作指数,即静坐后以 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的压力吹气 15 s 产生的最快心率与其后 30 s 内的最慢心率的比值;30/15 比值,即由平卧位站立后第 28 ~ 32 次搏动中最长的 R-R 间期与第 13 ~ 17 次搏动中最短的 R-R 间期的比值;体位性低血压试验,是由卧位站起后 1 min 和 2 min 时收缩压下降幅度。上述两项或两项以上结果异常便可确诊。另外,通过动态心电图也可分析 HRV 发现早期糖尿病 CAN。有研究显示在糖尿病患者中 HRV 频域分析较 CARTs 敏感性高<sup>[33]</sup>。甚至在无 CAN 症状的 2 型糖尿病患者中,HRV 的低频功域仍能发现异常<sup>[34]</sup>。

6. 活体角膜共聚焦显微镜:活体角膜共聚焦显微镜 (IVCCM) 是一种无创的眼科技术,通过角膜上皮神经纤维密度 (NFD)、神经纤维长度 (NFL)、神经分支密度 (NBD) 等指标定量分析角膜神经纤维的形态学改变。IVCCM 能够准确诊断早期 DN<sup>[35]</sup>。在糖尿病患者中,角膜神经纤维损伤与 IENF 减少及神经病变严重程度相关,在痛性 DN 中更加显著<sup>[3]</sup>。胰肾联合移植后 6 个月角膜 NFD 增加<sup>[36]</sup>。角膜 NFD 在 DN 诊断中也具有较高的敏感度和特异度<sup>[37]</sup>。但由于所用显微镜种类和计算方法的差异,各研究之间缺乏可比性,也无统一的参考值范围,从而限制了其研究发展和临床应用。国内有极少数医疗机构应用该技术进行研究,发现 2 型糖尿病患者上皮神经丛形态学异常<sup>[38]</sup>。

### 三、糖尿病 SFN 的治疗

1. 控制血糖、体重、规律运动:糖代谢异常及代谢综合征都是 SFN 的主要病因。因此,严格控制血糖和改变生活方式,包括控制饮食、体重、规律运动,对预防和减缓疾病进展具有重要意义。糖尿病预防计划研究证实,饮食和运动对预防发展为完全型糖尿病比二甲双胍更有效<sup>[39]</sup>。还有研究表明生活方式改变能够显著改善糖耐量异常、降低体质指数和血清总胆固醇,而这些代谢因素改善伴随着 IENFD 增加、足部汗量增加和神经病理性疼痛减轻<sup>[18]</sup>。所以糖耐量异常相关神经病变可能是 DN 的最早期,在该阶段进行生活方式干预,糖耐量异常改善后病情可能逆转。

2. 发病机制的治疗:基础医学研究使我们对 DN 的发病机制和治疗有了一个大致的了解,但糖尿病患者 DN 的发病机制尚存在争议。初步临床试验证实可能有效的药物包括抗氧化应激的药物(如  $\alpha$ -硫辛酸)、改善代谢紊乱的药物(如醛糖还原酶抑制剂)、血管紧张素还原酶抑制剂、前列腺素类似物等,但长期疗效还有待更多的临床对照研究<sup>[40]</sup>。

3. 疼痛管理:疼痛管理是糖尿病 SFN 治疗的关键,因为神经病理性疼痛可严重影响生活质量,甚至导致抑郁。疼痛管理常需要多学科协作,包括神经科、疼痛科、心理科和理疗科等。其中药物治疗主要包括抗抑郁药、抗癫痫药、表面麻醉药、麻醉性和非麻醉性镇痛药以及抗心律失常药。非药物治疗包括经皮电神经刺激等。

欧洲神经病学联盟(EFNS)和美国神经病学学会(AAN)指南推荐的 SFN 一线治疗药物有加巴喷丁、普瑞巴林、三环类抗抑郁药、文拉法辛和度洛西汀。二线药物有阿片类镇痛药和曲马多,但长期使用需要注意药物成瘾、副作用及疗效的衰减。根据我国痛性周围神经病的诊断和治疗共识,药物治疗应遵循个体化原则,根据患者的合并症及药物副作用选择合适的一线用药,一般采用单药治疗,从最小剂量开始每 3~7 天增加 1 个剂量单位,逐渐加至获得满意疗效,效果仍不理想可考虑更换一线药物或联合用药<sup>[41]</sup>。

4. 自主神经病变的治疗:对于自主神经病症状,根据不同情况对症治疗。如胃轻瘫者,可少食多餐,适当选择胃肠动力药,对直立性低血压者,可穿弹力袜、服用盐酸米多君,对于便秘者,可高纤维膳食或使用灌肠剂,慎用容积性泻药、润滑性泻药和胃肠动力药,使用同时避免可能加重自主神经病症状的药

物<sup>[40,42]</sup>。这些治疗虽然不能改变病因或自然病程,但对提高生活质量具有积极作用。

5. 基本生活护理:鼓励糖尿病 SFN 患者注意基本生活护理。主要包括穿厚底袜子保护足部、预防溃疡;每天检查足底,穿着合适的鞋子;检查鞋中是否有异物;避免泡脚、洗澡时水温过热,保持足部皮肤湿润,避免皴裂和感染。

目前,对糖尿病 SFN 的诊断尚无统一标准,也没有临床对照试验证实的能够改善病情或促进神经功能修复的药物。不同检查方法互补能够提高诊断效率。我国对糖尿病 SFN 的认识和研究尚处于起步阶段,重视该病的临床和研究工作,对减少糖尿病并发症的患病率和病死率、减轻社会负担具有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28:1480-1481.
- [2] Umapathi T, Tan WL, Loke SC, et al. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35:591-598.
- [3] Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy[J]. *Diabetes*, 2007, 56:2148-2154.
- [4] Loseth S, Stalberg E, Jorde R, et al. Early diabetic neuropathy: Thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies[J]. *J Neurol*, 2008, 255:1197-1202.
- [5] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33:2285-2293.
- [6] Chao CC, Hsieh SC, Yang WS, et al. Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23:612-620.
- [7] Sorensen L, Molyneux L, Yue DK. The level of small nerve fiber dysfunction does not predict pain in diabetic neuropathy: a study using quantitative sensory testing[J]. *Clin J Pain*, 2006, 22:261-265.
- [8] Jimenez-Cohl P, Grekin C, Leyton C, et al. Thermal threshold: Research study on small fiber dysfunction in distal diabetic polyneuropathy[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2012, 6:177-183.
- [9] 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, 41:661-665.
- [10] Lauria G, Devigili G. Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy. *Nature clinical practice* [J]. *Neurology*, 2007, 3:546-557.
- [11] Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: A worldwide normative reference study[J]. *JPNS*, 2010, 15:202-207.
- [12] Nebuchennykh M, Loseth S, Lindal S, et al. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy[J]. *J Neurol*, 2009, 256:1067-1075.
- [13] Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, et al. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies[J]. *Muscle Nerve*, 2008, 37:50-60.
- [14] England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter:

- Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the american academy of neurology, american association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, and american academy of physical medicine and rehabilitation [J]. Neurology, 2009,72:177-184.
- [15] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society [J]. Eur J Neurol, 2010,17:903-912.
- [16] Gibbons CH, Griffin JW, Polydefkis M, et al. The utility of skin biopsy for prediction of progression in suspected small fiber neuropathy [J]. Neurology, 2006,66:256-258.
- [17] Loseth S, Mellgren SI, Jorde R, et al. Polyneuropathy in type 1 and type 2 diabetes: Comparison of nerve conduction studies, thermal perception thresholds and intraepidermal nerve fibre densities [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010,26:100-106.
- [18] Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy [J]. Diabetes Care, 2006,29:1294-1299.
- [19] Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. Efn guidelines on neuropathic pain assessment; revised 2009 [J]. Eur J Neurol, 2010,17:1010-1018.
- [20] Agostino R, Cruccu G, Romaniello A, et al. Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials [J]. Clin Neurophysiol, 2000,111:270-276.
- [21] Rossi P, Morano S, Serrao M, et al. Pre-perceptual pain sensory responses (nl component) in type 1 diabetes mellitus [J]. Neuroreport, 2002,13:1009-1012.
- [22] Chao CC, Tseng MT, Lin YJ, et al. Pathophysiology of neuropathic pain in type 2 diabetes: Skin denervation and contact heat-evoked potentials [J]. Diabetes Care, 2010,33:2654-2659.
- [23] Wong MC, Chung JW. Feasibility of contact heat evoked potentials for detection of diabetic neuropathy [J]. Muscle Nerve, 2011,44:902-906.
- [24] 徐迎胜, 郑菊阳, 张朔, 等. 糖尿病周围神经病的小纤维损害 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008,34:591-593.
- [25] 张哲成, 刘娜, 邢国平, 等. 接触性热痛诱发电位对糖尿病小纤维神经病变的评价作用 [J]. 中华神经科杂志, 2008,41:653-656.
- [26] Bril V, Nyunt M, Ngo M. Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy [J]. Muscle Nerve, 2000,23:1427-1430.
- [27] Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH. The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms [J]. Saudi Med J, 2008,29:568-572.
- [28] 王洪霞, 贾志荣, 石昕, 等. 交感皮肤反应在诊断糖尿病小纤维神经病中的意义 [J]. 中华医学杂志, 2008,88:1753-1755.
- [29] Shimada H, Kihara M, Kosaka S, et al. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy--the value of length-dependent pattern in QSART [J]. Auton Neurosci, 2001,92:72-75.
- [30] Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, et al. The neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy [J]. Diabetologia, 2008,51:1046-1050.
- [31] Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, et al. A prospective study on the use of the indicator test neuropad (r) for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011,119:122-125.
- [32] Rolim LC, de Souza JS, Dib SA. Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: critical analysis and relevance [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013,4:173.
- [33] Cabezas-Cerrato J, Gonzalez-Quintela A, Perez-Rodriguez M, et al. Combination of cardiorespiratory reflex parameters and heart rate variability power spectrum analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy [J]. Diabetes Metab, 2009,35:305-311.
- [34] Viggiano A, Vicidomini C, Monda M, et al. Fast and low-cost analysis of heart rate variability reveals vegetative alterations in noncomplicated diabetic patients [J]. J Diabetes Complications, 2009,23:119-123.
- [35] Hossain P, Sachdev A, Malik RA. Early detection of diabetic peripheral neuropathy with corneal confocal microscopy [J]. Lancet, 2005,366:1340-1343.
- [36] Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2007,30:2608-2612.
- [37] Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy [J]. Diabetes Care, 2010,33:1792-1797.
- [38] 李筱荣, 王伟, 袁佳琴. 共焦显微镜观察 2 型糖尿病患者角膜神经分布及形态学特征 [J]. 中华眼科杂志, 2006,42:896-900.
- [39] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. N Engl J Med, 2002,346:393-403.
- [40] Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association [J]. Diabetes Care, 2005,28:956-962.
- [41] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组. 痛性周围神经病的诊断和治疗共识 [J]. 中华神经科杂志, 2012,45:824-827.
- [42] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识 [J]. 中华神经科杂志, 2013,46:787-789.

(收稿日期:2014-01-25)

(本文编辑:霍永丰)

## · 消息 ·

## 《中华糖尿病杂志》被收录为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”

《中华糖尿病杂志》自 2009 年 2 月创刊以来,承蒙广大读者与作者的厚爱与支持,在全体编委及编辑部工作人员的不懈努力下,经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,本刊已于 2011 年 12 月被收录为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。我们将继续努力,力争进入更多国内及国际著名检索系统,为广大读者及作者提供糖尿病领域更好的学术交流平台。

本刊编辑部