

· 临床研究 ·

神经阈值在糖尿病周围神经病诊断中的应用

羊洁¹ 谢学军² 刘英¹¹四川省医学科学院 四川省人民医院神经内科, 成都 610072; ²成都中医药大学 610072

通信作者: 羊洁, Email: yjsh303303@126.com

【摘要】 目的 探讨神经阈值在糖尿病周围神经病变诊断中的应用价值。**方法** 选取糖尿病患者 42 人纳入病变组, 健康志愿者 21 人纳入健康对照组, 其中, 将病变组按照糖尿病病程长短分为两个亚组, 病程 < 10 年组 (23 人)、病程 ≥ 10 年组 (19 人)。按照 HbA1c 水平将病变组分为两个亚组, HbA1c < 9 组 (23 人) 和 HbA1c ≥ 9 组 (19 人)。检测正中神经、尺神经及腓浅神经感觉支的神经阈值, 并进行统计学分析。**结果** 从健康对照组、病程 < 10 年组至病程 ≥ 10 年组, 神经阈值逐渐增高, 病变组神经阈值明显高于健康对照组 ($P < 0.05$), 病程 ≥ 10 年组又明显高于病程 < 10 年组 ($P < 0.05$)。从健康对照组、HbA1c < 9 组至 HbA1c ≥ 9 组, 神经阈值逐渐增高, 病变组神经阈值明显高于健康对照组 ($P < 0.05$), HbA1c ≥ 9 组又明显高于 HbA1c < 9 组 ($P < 0.05$)。相关性分析提示, 尺神经的运动神经阈值和腓浅神经感觉支的感觉神经阈值与 HbA1c 水平呈正相关 ($P < 0.05$), 而正中神经的运动神经阈值与 HbA1c 水平之间无显著相关性 ($P > 0.05$)。3 条神经的运动/感觉神经阈值与病程均呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 神经阈值随糖尿病病程及 HbA1c 水平变化而变化, 反映了神经兴奋性的动态变化情况, 有助于糖尿病神经病变的诊断及周围神经功能评估。

【关键词】 神经阈值; 糖尿病周围神经病; 病程; 糖化血红蛋白**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81473735)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.010

Neural thresholds in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy

Yang Jie¹, Xie Xuejun², Liu Ying¹¹Sichuan Academy of Medical Sciences, Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; ²Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Yang Jie, Email: yjsh303303@126.com

【Abstract】 Objective To explore the value of neural thresholds in diagnosing and treating diabetic peripheral neuropathy. **Methods** A total of 42 type 2 diabetics and 21 healthy counterparts were recruited, and grouped according to the patients' illness duration and level of hemoglobin A1c (HbA1C). The neural thresholds of their median, ulnar and superficial peroneal nerves were measured. **Results** The neural thresholds increased with the disease's duration. The average neural threshold of those living with the disease for 10 years or more was significantly higher than that with a duration of less than 10 years. The nerve thresholds also increased with the level of hemoglobin A1c (HbA1C), and they were significantly higher in the group with an HbA1C level ≥ 9 than those in the group with HbA1C < 9. There was a positive linear correlation between the neural threshold of the ulnar and superficial peroneal nerves and the HbA1C level ($P < 0.05$). However, there was no significant correlation between the neural thresholds of the median nerves and the level of HbA1C ($P > 0.05$). There was also a positive linear correlation between the neural thresholds of the median, ulnar and superficial peroneal nerves and the duration of the disease ($P < 0.01$). **Conclusion** The neural threshold changes with the duration of diabetes and the level of HbA1C. Evaluating the peripheral nerve function of diabetics may have clinical utility.

【Key words】 Neural thresholds; Diabetes; Peripheral neuropathy; Hemoglobin A1c**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81473735)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.010

糖尿病周围神经病 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是常见的糖尿病并发症之一, 目前用于 DPN 的检测手段主要是神经传导检测 (nerve conduction study, NCS), 其对于大的有髓神经纤维髓鞘的完整性

较为敏感, 但其结果局限于提供反映快纤维数量和传导速度的功能性指标, 不能提供神经膜电位相关信息, 使其诊断的敏感性受到影响。刘明生等^[1]曾报道 27% 存在周围神经病症状体征的糖尿病患者通过常规

电生理检查未能发现异常。为此,有必要探寻新的检测手段。

神经阈值是反映神经轴索膜功能的指标,在国外已被用于多种周围神经病变的诊断评估,包括中毒、代谢性、遗传性脱髓鞘性神经病变等^[2-9]。目前,国内相关研究很少,仅有少量研究涉及神经刺激阈值在周围神经病变中的应用^[10-11]。本研究旨在初步探讨神经阈值在糖尿病周围神经病诊断中的应用价值。

对象与方法

一、研究对象

健康人纳入标准:①无神经系统阳性症状、体征;②神经传导速度检测结果正常;③无严重系统性疾病;④入选者均签署知情同意书。选取同期健康志愿者 21 人(男性 13 人、女性 8 人),纳入健康对照组,平均年龄(57.0±10.5)岁。

糖尿病患者纳入标准:①符合 1999 年 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断标准^[12];②存在周围神经病相关症状(NSS≥3 分)、体征(NDS≥3 分)及神经传导检测异常中的一项或多项;④入选者均签署知情同意书。排除标准:①可能引起周围神经损害的其他疾病;③可能影响神经电生理检查的皮肤病变。选取确诊的 2 型糖尿病患者 42 人(男 22 人、女 20 人),纳入病变组,平均年龄(61.2±10.5)岁。对病变组进行详细问诊及神经系统查体,采用神经病症状评分(neuropathy symptom score, NSS)和神经病残疾评分(neuropathy disability score, NDS)对周围神经病症状及体征进行评估。将病变组按照糖尿病病程长短分为两个亚组,病程<10 年组(23 人)、病程≥10 年组(19 人)。按照糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平将病变组分为两个亚组, HbA1c<9 组(23 人)和 HbA1c≥9 组(19 人)。

二、研究方法

采用 Keypoint Workstation 肌电图及诱发电位仪,带通 20 Hz~10 kHz(运动传导)或 1 Hz~2 kHz(感觉传导),扫描速度每格 5 ms,灵敏度每格 5 mV(运动传导检测)或每格 20 μV(感觉传导检测),刺激频率 1 Hz,刺激时限 0.2 ms。检查时室温 27~30 ℃,被检者皮温>30 ℃。

采用双向测量法^[10]测定神经阈值,包括:①正中神经、尺神经运动神经阈值;②腓浅神经感觉支感觉阈值。具体操作方法如下:①运动神经阈值——记录电极分别置于拇短展肌、小指展肌肌腹,参考电极置于肌腱处,刺激与记录电极之间接地。在增益设置为每格 500 μV 的条件下,逐渐增大刺激强度(最

小变化单位为 0.1 mA)直至获得最大波幅复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)后,逐渐减小刺激强度直到 CMAP 波形消失,记录最小波形时的刺激电流强度即为该运动神经的阈值;间隔 30 min 后,在同一刺激点从零开始逐渐增大刺激强度,刚出现 CMAP 波形时的刺激电流强度即为运动神经阈值。取两次测量的交叉值为该神经该刺激点的运动神经阈值。②感觉神经阈值——于内外踝连线外 1/3 正上方记录,外踝上缘上方 10~15 cm 处刺激,刺激与记录电极之间接地,采用平均叠加技术,逐渐增大刺激电流强度获得最大波幅感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)后,逐渐递减刺激电流强度直到 SNAP 波形消失,所记录到的最小 SNAP 波形对应的刺激电流强度即为该神经该刺激点的感觉神经阈值;间隔 30 min,在同一刺激点从零开始逐渐增大刺激强度,引出最小波幅 SNAP 时的刺激电流强度即为感觉神经阈值。以两次测量的交叉值为该神经该刺激点的感觉神经阈值。

三、统计学分析

采用 SPSS 19.0 版统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示。组间性别差异比较采用 Fisher 确切概率法;组间年龄、各神经运动/感觉阈值差异比较采用单因素方差分析;病变组内病程和 HbA1c 水平比较采用独立样本 *t* 检验;病变组神经阈值与病程、HbA1c 水平间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。

结 果

一、临床问诊查体、量表(NSS、NDS)评分及 NCS 检查结果

糖尿病组患者均存在周围神经病相关症状、体征和/或神经传导检测异常;其中,31 例存在 1 条或多条神经传导检测异常;NSS 评分 3~4 分 12 例,5~6 分 8 例,7~9 分 3 例;NDS 评分 3~5 分 16 例,6~8 分 5 例,9~10 分 2 例。综合临床评估及 NCS 检查结果,36 例患者表现为糖尿病性多发性周围神经病(包括运动/感觉/自主神经障碍为主)。

二、研究对象按病程分组后相关指标比较

3 组研究对象性别、年龄、HbA1c 及正中运动神经阈值、尺运动神经阈值、腓浅感觉支感觉阈值详见表 1。3 组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$);病程<10 年组、病程≥10 年组 HbA1c 水平高于健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);病程<10 年组 HbA1c 水平与病程≥10 年组 HbA1c 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。从健康对照组、

表 1 3 组研究对象按病程分组后相关指标比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x}\pm s$)	正中运动神经阈值 (mA, $\bar{x}\pm s$)	尺运动神经阈值 (mA, $\bar{x}\pm s$)	腓浅感觉支阈值 (mA, $\bar{x}\pm s$)
		男	女					
健康对照组	21	13	8	57.0 $\pm$ 10.5	4.9 $\pm$ 0.6	9.5 $\pm$ 3.7	10.1 $\pm$ 2.6	11.1 $\pm$ 2.1
病程<10 年组	23	15	8	60.0 $\pm$ 12.3	8.5 $\pm$ 1.8 ^a	12.9 $\pm$ 4.7 ^a	19.4 $\pm$ 5.8 ^a	16.0 $\pm$ 8.6 ^a
病程 $\geq$ 10 年组	19	7	12	63.0 $\pm$ 8.0	9.0 $\pm$ 2.6 ^{ab}	19.8 $\pm$ 8.9 ^{ab}	27.0 $\pm$ 7.3 ^{ab}	28.5 $\pm$ 13.1 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与病程<10 年组比较,^b $P<0.05$

表 2 3 组研究对象按 HbA1c 水平分组后相关指标比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	正中运动神经阈值 (mA, $\bar{x}\pm s$)	尺运动神经阈值 (mA, $\bar{x}\pm s$)	腓浅感觉支阈值 (mA, $\bar{x}\pm s$)
		男	女					
健康对照组	21	13	8	57.0 $\pm$ 10.5	0.0 $\pm$ 0.0	9.5 $\pm$ 3.7	10.1 $\pm$ 2.6	11.1 $\pm$ 2.1
HbA1c<9 组	23	14	9	64.0 $\pm$ 9.8	6.7 $\pm$ 5.0 ^a	12.9 $\pm$ 4.6 ^a	20.2 $\pm$ 7.1 ^a	17.2 $\pm$ 7.9 ^a
HbA1c $\geq$ 9 组	19	8	11	63.0 $\pm$ 8.0	58.0 $\pm$ 10.8 ^{ab}	14.1 $\pm$ 9.7 ^{ab}	26.0 $\pm$ 6.7 ^{ab}	27.1 $\pm$ 14.8 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与 HbA1c<9 组比较,^b $P<0.05$

病程<10 年组至病程 $\geq$ 10 年组,神经阈值逐渐增高;病变组神经阈值高于健康对照组,病程 $\geq$ 10 年组神经阈值明显高于病程<10 年组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

三、研究对象按 HbA1c 水平分组后相关指标比较

3 组研究对象的性别、年龄、病程及正中运动神经阈值、尺运动神经阈值、腓浅感觉支感觉阈值详见表 2。3 组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$);病变组内,HbA1c $\geq$ 9 组病程长于 HbA1c<9 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。从健康对照组、HbA1c<9 组至 HbA1c $\geq$ 9 组,神经阈值逐渐增高;病变组神经阈值高于健康对照组($P<0.05$),HbA1c $\geq$ 9 组神经阈值明显高于 HbA1c<9 组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

四、病变组神经阈值与血 HbA1c 水平、病程的相关性分析

对病变组神经阈值与血 HbA1c 水平进行 Pearson 相关性分析,结果显示尺神经的运动神经阈值和腓浅神经感觉支的感觉神经阈值与血 HbA1c 水平呈正相关,血 HbA1c 水平越高,神经阈值越高($P<0.05$);而正中神经的运动神经阈值与血 HbA1c 水平之间无显著相关性($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 HbA1c 和神经阈值的相关性分析(按病程分组)

	P	r
正中运动阈值	0.104	0.254
尺运动阈值	0.006	0.415
腓浅感觉阈值	0.027	0.341

对病变组神经阈值与糖尿病病程进行相关性分析,结果显示 3 条神经的运动/感觉神经阈值与病程呈正相关,病程越长,神经阈值越高($P<0.05$)。详见表 4。

表 4 病程与神经阈值的相关性分析(按 HbA1c 水平分组)

	P	r
正中运动阈值	0.000	0.691
尺运动阈值	0.000	0.608
腓浅感觉阈值	0.000	0.737

讨 论

既往研究发现,糖尿病可通过多种机制影响神经细胞膜的功能,细胞毒性作用、氧化应激、微血管损害、神经营养缺乏等因素均可引起神经细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶功能障碍^[13-15],进而导致神经兴奋性改变,而神经阈值正是反映神经兴奋性的指标^[16],它有助于了解神经兴奋相关的离子通道、能量依赖通道及神经冲动传导过程中的离子交换过程等重要信息,是对传统神经传导的重要补充。神经阈值检测主要针对神经轴索膜的功能,而非神经传导所了解的髓鞘完整性,从理论上讲,神经阈值更加适用于代谢性疾病、中毒、缺血等所致神经病变的诊断^[16]。

国外研究者通常采用阈值示踪技术^[16]对周围神经兴奋性进行研究,该技术需在神经传导检测的基础上结合计算机操作软件,进而实现在人体进行神经兴奋性相关参数的测定。目前国内这项技术尚鲜见。

神经阈值是指能够诱发神经兴奋动作电位的最小刺激强度。在前期针对健康人神经阈值研究的基础上^[17],分析神经阈值在糖尿病周围神经病患者中的变化情况,探讨病程、HbA1c 水平对神经阈值的影响。糖尿病亚组患者的神经阈值均显著高于健康对照组,这与既往的研究结果是相符的^[11]。

按照糖尿病病程长短分组,病程 $\geq$ 10 年组的正中神经、尺神经运动阈值以及腓浅神经感觉支感觉阈值均显著高于病程<10 年组(正中神经 $P<0.05$ 、尺神经 $P<0.05$ 、腓浅神经感觉支 $P<0.05$),即随着病程延长,

神经兴奋性逐渐下降。本研究中,不同病程的两个糖尿病亚组间 HbA1c 水平比较,差异无统计学意义,这可能是因为本研究纳入的糖尿病病例多为内分泌科住院患者,多有血糖控制不佳病史,故其 HbA1c 水平普遍高于正常值。

按照 HbA1c 水平将糖尿病患者分为 HbA1c<9 组和 HbA1c≥9 组,两亚组间进行比较后,发现后者的神经阈值显著高于前者(正中神经 $P<0.05$ 、尺神经 $P<0.05$ 、腓浅神经感觉支 $P<0.05$),即随着 HbA1c 水平升高,神经兴奋性逐渐下降,提示神经损害的严重程度与血糖控制水平相关。既往研究也表明,血糖控制不良是糖尿病周围神经病变进展的高危因素,通过积极的降糖治疗可部分恢复受损的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵和离子通道功能^[18-19],而保持正常水平的血糖是阻止甚至逆转神经损伤的惟一方法,早期发现神经功能异常、及时调整血糖水平可阻止糖尿病周围神经病变的进展^[20]。

相关性分析发现,正中神经运动、尺神经运动以及腓浅神经感觉支的神经阈值与病程长短呈正相关,即病程越长,神经阈值越高;尺神经运动、腓浅神经感觉支神经阈值与 HbA1c 水平呈正相关,即 HbA1c 水平越高,神经阈值越高,这与前述分组分析结果相符。

本研究在神经阈值测量操作方法上存在待改进之处,手动测量受人为因素干扰较大,如目测判断最小动作电位出现时点、刺激器下压深度的保持等,都是可能影响结果的因素。针对这些缺陷,在下一步的研究中可引入针对神经阈值测量的计算机操作软件及设备以作改进。

神经阈值检测操作简便且无创,有助于更加全面及时地了解神经功能变化,在糖尿病神经病变的诊断及疗效随访评估中都有较好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 刘明生,胡蓓蕾,崔丽英,等. 糖尿病周围神经病 700 例临床与神经电生理分析[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(3): 173-176. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1426.2005.03.005.
- [2] Farrar MA, Lee MJ, Howells J, et al. Burning pain: axonal dysfunction in erythromelalgia[J]. Pain, 2017, 158(5): 900-911. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000856.
- [3] Klein CS, Zhou P, Marciniak C. Excitability properties of motor axons in adults with cerebral palsy[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9(1): 329-329. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00329.
- [4] Koch S, Bierbrauer J, Haas K, et al. Critical illness polyneuropathy in ICU patients is related to reduced motor nerve excitability caused by reduced sodium permeability[J]. Intensive Care Med Exp, 2016, 4(1): 10. DOI: 10.1186/s40635-016-0083-4.
- [5] Tomlinson SE, Tan SV, Burke D, et al. In vivo impact of presynaptic calcium channel dysfunction on motor axons in episodic ataxia type 2 [J]. Brain, 2016, 139(2): 380-391. DOI: 10.1093/brain/aww380.
- [6] Geevasinga N, Menon P, Howells J, et al. Axonal ion channel dysfunction in c9orf72 familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. JAMA Neurol, 2015, 72(1): 49-57. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2940.
- [7] Arnold R, Pussell BA, Kiernan MC, et al. Comparative study to evaluate the effects of peritoneal and hemodialysis on peripheral nerve function[J]. Muscle Nerve, 2016, 54(1): 58-64. DOI: 10.1002/mus.25016.
- [8] Eviston TJ, Chong LSH, Kwai NCG, et al. Altered axonal excitability properties in facial palsy[J]. Muscle Nerve, 2018, 57(2): 268-272. DOI: 10.1002/mus.25677.
- [9] Kwai NCG, Arnold R, Poynten AM, et al. In vivo evidence of reduced nodal and paranodal conductances in type 1 diabetes[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(2): 1700-1706. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.047.
- [10] 汪东兴,赵忠新,赵瑛,等. 正常人正中神经、尺神经、腓神经及腓肠神经刺激阈值的检测研究[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2010, 19(3): 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8972.2010.03.004.
- [11] 汪东兴,邢鹏飞,周晖,等. 神经阈值对亚临床糖尿病周围神经病变的诊断价值[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2012, 21(6): 329-333. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8972.2012.06.003.
- [12] Alben KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [13] Vincent AM, Russell JW, Low P, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Endocr Rev, 2004, 25(4): 612-628. DOI: 10.1210/er.2003-0019.
- [14] Shi X, Chen Y, Nadeem L, et al. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10(1): 69. DOI: 10.1186/1742-2094-10-69.
- [15] Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms [J]. Muscle Nerve, 2007, 36(2): 144-166. DOI: 10.1002/mus.20785.
- [16] Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve[J]. Muscle Nerve, 1998, 21(2): 137-158.
- [17] 羊洁,刘英,冯建华. 健康人周围神经刺激阈值的初步研究[J]. 生物医学工程与临床, 2017, 21(3): 254 - 257. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.20170511.007.
- [18] Edwards JL, Vincent AM, Cheng HL, et al. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management[J]. Pharmacol Ther, 2008, 120(1): 1-34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005.
- [19] Kuwabara S, Ogawara K, Harrori T, et al. The acute effects of glyce-mic control on axonal excitability in human diabetic nerves[J]. Intern Med, 2002, 41(5): 360-365. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.360.
- [20] Louraki M, Karayianni C, Kanaka-Gantenbein C, et al. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2012, 38(4): 281-289. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.02.006.

(修回日期:2018-10-29)

(本文编辑:凌 琛)