

糖尿病前期周围神经病的神经电生理研究

程映秋 张云茜

【摘要】 目的 探讨神经电生理(神经传导、F 波及皮肤交感反应)检查对糖尿病前期周围神经病的诊断价值。**方法** 选取 100 例糖尿病前期患者、50 例糖尿病患者及 50 例健康志愿者,糖尿病前期患者又分为糖耐量异常及空腹血糖受损组,分别为 55 例及 45 例;对上述对象进行四肢神经传导(Nerve conduction studies, NCS)、F 波、皮肤交感反应(Skin sympathetic response, SSR)检查。**结果** (1)糖耐量异常组正中神经感觉动作电位(Sensory nerve active potential, SNAP)、胫后和腓总神经 SNAP 及感觉传导速度(Sensory nerve conduction velocity, SCV)均低于正常对照组及空腹血糖受损组,空腹血糖受损组腓总神经 SNAP、胫后神经 SCV 均低于正常对照组(P 均 <0.05);(2)空腹血糖受损组、糖耐量异常组上肢及下肢 SSR 波幅均低于正常对照组(P 均 <0.05),糖耐量异常组下肢 SSR 波幅低于空腹血糖受损组(P 均 <0.05);(3)糖耐量异常组 F 波、感觉神经 NCS、SSR 异常的比例多于正常对照组,空腹血糖受损组 SSR 异常比例多于正常对照组,糖耐量异常组感觉神经 NCS 异常的比例多于空腹血糖受损组(P 均 <0.05)。**结论** 糖尿病前期患者存在周围有髓鞘大感觉神经纤维及无髓鞘小神经纤维损害,其中糖耐量异常患者周围神经损害重于空腹血糖受损患者,电生理检查以感觉神经 NCS 及 SSR 异常为主,利用神经电生理技术利于其周围神经损害的早期诊断。

【关键词】 糖尿病前期 糖耐量异常 空腹血糖受损 周围神经病

【中图分类号】 R574 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)04-0355-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.010

Study on electrophysiology of prediabetic peripheral neuropathy Cheng Yingqiu, Zheng Yunqian. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650021

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of nerve conduction studies (NCS), F wave and skin sympathetic response (SSR) in prediabetic peripheral neuropathy. **Methods** A total of 100 prediabetic patients, 50 diabetic patients and 50 healthy volunteers were selected. The prediabetic patients were divided into abnormal glucose tolerance group and impaired fasting glucose group, including 55 cases and 45 cases respectively. NCS, F wave and SSR were performed on the limbs of the above-mentioned patients. **Results** (1) The sensory nerve active potential (SNAP) of median nerve, SNAP and sensory nerve conduction velocity (SCV) of posterior tibial nerve and common peroneal nerve in the abnormal glucose tolerance group were lower than those in the normal control group and the impaired fasting glucose group. The SNAP of the common peroneal nerve and SCV of the posterior tibial nerve in the impaired fasting glucose group were lower than those in the normal control group ($P<0.05$). (2) The amplitudes of SSR in upper and lower limbs in impaired fasting glucose group and abnormal glucose tolerance group were lower than those in the normal control group ($P<0.05$), while the amplitudes of SSR in lower limbs in abnormal glucose tolerance group were lower than those in impaired fasting glucose group ($P<0.05$). (3) The proportion of patients with abnormal F wave, sensory NCS and SSR in the abnormal glucose tolerance group was more than that in the normal control group ($P<0.05$); the proportion of patients with abnormal SSR in the impaired fasting glucose group was more than that in the normal control group ($P<0.05$); the proportion of patients with abnormal sensory NCS in the abnormal glucose tolerance group was more than that in the impaired fasting glucose group ($P<0.05$). **Conclusion** There are damaged myelinated large sensory nerve fibers and unmyelinated small nerve fibers in patients with prediabetes, especially damaged peripheral nerve in patients with abnormal glucose tolerance is more seriously than patients with impaired fasting glucose. Electrophysiological examination is mainly about abnormal NCS

and SSR of sensory nerves. Neural electrophysiological technique is benefit for the early diagnosis of peripheral neuropathy in patients with prediabetes.

【Key words】 Prediabetes Abnormal glucose tolerance Impaired fasting blood glucose Peripheral neuropathy

糖尿病前期(Prediabetes, DPS)又称糖调节受损(Impaired glucose regulation, IGR)是介于正常人与糖尿病(Diabetes mellitus, DM)患者的中间状态,包括糖耐量异常(Impaired glucose tolerance, IGT)和空腹血糖受损(Impaired fasting glucose, IFG),根据世卫组织推荐的 DPS 诊断标准,IGT 指空腹血糖 <7.0 mmol/L 且口服 75 g 葡萄糖耐量实验(Oral glucose tolerance test, OGTT)后 2 h 血糖达 $7.8\sim 11.0$ mmol/L; IFG 指空腹血糖达 $6.1\sim 6.9$ mmol/L 且 OGTT 后 2 h 血糖 <7.8 mmol/L。全国流行病学调查显示 DPS 发生率比糖尿病还高^[1],这一时期是否合并周围神经损害的观点不一,有研究认为 DPS 不存在周围神经病变^[2],也有学者认为 DPS 周围神经损害已经存在^[3-5]。糖尿病周围神经病变对患者危害较大,是引起足部溃疡、截肢的主要原因,导致死亡的风险增加^[6],早期诊断糖尿病前期周围神经病对改变患者的预后具有较大意义^[7],最近的研究发现这一阶段部分患者周围神经损害可被逆转^[8],是预防糖尿病周围神经病变的关键时期。目前对 DPS 周围神经病研究较少,随着神经电生理技术的广泛应用,使 DPS 患者检出周围神经损害成为可能,本研究对 DPS 患者行神经电生理检查,揭示其周围神经损害的特点,探讨神经电生理技术对这一时期周围神经病的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①符合世界卫生组织(World health organization, WHO)糖尿病及 DPS 诊断标准,生命体征平稳;②年龄 30~80 岁;排除标准:①合并其他疾病所致周围神经病变(如免疫系统疾病、肝肾功能衰竭、颈腰椎病、慢性萎缩性胃炎、遗传代谢疾病、肿瘤、感染等);②长期农药、重金属接触史;③慢性酒精中毒;④长期服用损害周围神经的药物(如异烟肼、顺铂、紫杉醇等);⑤外伤、放疗所致周围神经损害;⑥严重肥胖患者($BMI>35$)。选取 2018 年 1 月-2021 年 2 月在本院神经内科住院患者 150 例,根据上述纳入标准按照其空腹血糖及糖耐量实验分为 DPS 组、糖尿病组,其中 DPS 患者

100 例,其中男 56 例,女 44 例,年龄 42~78 岁,平均年龄(54.6 ± 2.43)岁,糖尿病患者 50 例,其中男 26 例,女 24 例,年龄 40~79 岁,平均年龄(56.3 ± 3.21)岁, DPS 再分为糖耐量异常组和空腹血糖受损组,糖耐量异常组 55 例,空腹血糖受损组 45 例。另选取同期本院体检健康者 50 例作为正常对照组,其中男 25 例,女 25 例,年龄 38~79 岁,平均年龄(55 ± 3.23)岁。各组的年龄、性别等一般资料比较均无明显差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 电生理检查 所有研究对象进行上、下肢(正中神经、尺神经、胫后神经、腓总神经)神经传导(Nerve conduction studies, NCS)、F 波、皮肤交感反应(Skin sympathetic response, SSR)检查。NCS 的技术参数包括感觉传导速度(Sensory nerve conduction velocity, SCV)、感觉动作电位(Sensory nerve active potential, SNAP)、运动末端潜伏期(Distal motor latency, DML)和复合肌肉动作电位(Compound motor active potential, CMAP)。F 波观察指标包括出现率、平均潜伏期、离散度。SSR 观察指标包括潜伏期(Latency, Lat)、波幅(Amplitude, Amp)。

1.2.2 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组比较行 t 检验;偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P25, P75)$]表示,采用秩和检验;计数资料以例数、频数(n)或百分率($\%$)表示,2 个样本率比较行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 NCS 比较

2.1.1 DPS 组、DM 组、正常对照组运动和感觉神经 NCS 比较 DPS 组腓总神经 DML 较正常对照组延长; DPS 组尺神经、胫后神经、腓总神经 SNAP 较正常对照组降低,高于糖尿病组; DPS 组胫后神经、腓总神经 SCV 较正常对照组减慢,其中胫后神经 SCV 快于糖尿病组(P 均 <0.05)(表 1~2)。

表 1 DPS 组、DM 组、正常对照组运动神经 NCS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DML(ms)				CAMP(mV)			
		正中神经	尺神经	胫后神经 [M(P25,P75)]	腓总神经	正中神经	尺神经	胫后神经 [M(P25,P75)]	腓总神经
正常对照组	50	2.68±0.15	2.30±0.74	3.78(3.29,4.20)	2.67±0.34	12.10±2.25	11.3±2.69	9.7(6.35,12.40)	7.03±2.75
DPS 组	100	3.30±0.82	2.24±0.77	3.84(3.47,4.31)	3.37±0.64*	11.31±3.10	10.65±1.98	9.2(5.98,14.63)	5.48±2.50
DM 组	50	3.51±0.72	2.52±0.46	3.96(3.47,4.32)	3.45±0.70	10.32±1.37	9.36±1.90	7.35(6.20,10.9)	5.12±2.69

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$

表 2 DPS 组、DM 组、正常对照组感觉神经 NCS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SNAP(mv)				SCV(m/s)			
		正中神经	尺神经	胫后神经 [M(P25,P75)]	腓总神经	正中神经	尺神经	胫后神经	腓总神经
正常对照组	50	18.93±5.84	13.08±3.82	0.82(0.51,2.82)	4.44±2.23	54.38±3.24	59.65±2.56	46.15±3.78	58.45±9.01
DPS 组	100	15.84±6.40	9.09±3.30*	0.65(0.11,1.61)*	1.57±1.44*	47.34±5.34	55.26±5.76	24.72±16.34*	39.89±15.34*
DM 组	50	13.14±6.31	6.12±2.88△	0.46(0.03,0.82)△	0.75±0.72△	45.33±7.23	53.75±6.61	22.48±15.34	28.49±16.51△

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与 DPS 组比较,△ $P<0.05$

2.1.2 糖耐量异常组、空腹血糖受损组、正常对照组感觉神经 NCS 比较 糖耐量异常组正中神经、胫后神经、腓总神经 SNAP 均低于正常对照组及空腹血糖受损组,胫后神经、腓总神经 SCV 较 2 组减慢;空腹血糖受损组腓总神经 SNAP、胫后神经 SCV 低于正常对照组(P 均 <0.05)(表 3)。

2.2 SSR 比较 空腹血糖受损组、糖耐量异常组上肢及下肢 SSR 波幅均较正常对照组降低;糖耐量异常组下肢 SSR 波幅低于空腹血糖受损组(P 均 <0.05)(表 4)。

2.3 异常例数比较 糖耐量异常组 F 波、感觉神经 NCS,SSR 异常的比例多于正常对照组;空腹血糖受损组 SSR 异常的比例多于正常对照组;糖耐量异常组感觉神经 NCS 异常的比例多于空腹血糖受损组(P 均 <0.05)。其中 NCS 检查对糖耐量异常患者最敏感,异常率为 68%;SSR 检查对空腹血糖

受损患者最敏感,异常率为 58%(表 5)。

3 讨 论

DPS 可合并周围神经损害^[9],这一状态起病隐匿,症状不典型,易漏诊,DPS 的治疗在预防糖尿病的进一步发展方面已经显示出显著的成功^[10],可以作为对抗糖尿病的潜在途径,糖尿病协会建议有症状的 DPS 患者立即评估神经病变^[11],利用神经电生理技术可对其周围神经损害诊断提供客观依据,是预防糖尿病周围神经病变的关键措施。

神经电生理技术是诊断周围神经病的常用手段,较临床评分能够更早、更多地发现周围神经损害^[12]。NCS 反映周围神经有髓大纤维的功能;F 波反映近端神经根的功能状态,也可以反应神经髓鞘脱失的可能;DPS 是否存在有髓大纤维损害,目前还没有统一的定论。本研究发现 DPS 患者尺神经、

表 3 糖耐量异常组、空腹血糖受损组、正常对照组感觉神经 NCS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SNAP(mv)				SCV(m/s)			
		正中神经	尺神经	胫后神经 [M(P25,P75)]	腓总神经	正中神经	尺神经	胫后神经	腓总神经
正常对照组	50	18.93±5.84	13.08±3.82	0.82(0.51,2.82)	4.44±2.23	54.38±3.24	59.65±2.56	46.15±3.78	58.45±9.01
IFG 组	45	20.52±6.46	8.74±4.06	0.79(0.56,2.78)	2.44±1.23*	48.12±5.67	57.94±7.28	37.54±12.43*	56.06±4.86
IGT 组	55	14.67±7.10*△	9.18±3.07	0.45(0.01,1.19)*	1.36±0.57*△	43.80±12.17	54.56±5.10	21.10±15.65*△	35.84±15.45*△

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与 IFG 组比较,△ $P<0.05$

表 4 空腹血糖受损组、糖耐量异常组、正常对照组 SSR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SSR 潜伏期(s)		SSR 波幅(mv)	
		上肢	下肢	上肢	下肢
正常对照组	50	1.26±0.14	1.88±0.26	3.68±1.25	1.79±0.85
IFG 组	45	1.33±0.15	1.76±0.23	1.58±1.06*	0.54±0.46*
IGT 组	55	1.45±0.25	1.98±0.35	1.44±0.87*	0.23±0.36*△

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与 IFG 组比较,△ $P<0.05$

表 5 糖耐量异常组、空腹血糖受损组、正常对照组检查异常的比例比较 [例(%)]

组别	例数	F 波异常	感觉神经传导异常	SSR 异常
正常对照组	50	4(8)	6(12)	10(20)
IFG 组	45	10(22)	8(18)	27(60)*
IGT 组	55	34(62)*△	37(68)*△	34(62)*

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与 IFG 组比较,△ $P<0.05$

胫后神经、腓总神经 SNAP 均较正常对照组降低,比糖尿病患者高,胫后神经、腓总神经 SCV 较正常对照组减慢,提示 DPS 患者已经存在感觉神经病变,与 Dimova^[13]研究结果相符,轴索及髓鞘均有损害,且程度轻于糖尿病患者。

为进一步探讨空腹及餐后血糖水平升高对周围神经损害的情况,本研究进行了分层处理,发现空腹血糖受损组腓总神经 SNAP、胫后神经 SCV 低于正常对照组,提示空腹血糖受损患者已经存在有髓鞘大感觉神经纤维损害,并且开始于下肢的感觉神经。糖耐量异常组正中神经、胫后神经、腓总神经 SNAP 明显低于正常对照组及空腹血糖受损组,提示糖耐量异常患者已存在大感觉神经纤维损害,且损害重于空腹血糖受损患者,这与既往研究^[12]相似,由此可推测餐后血糖水平升高可能对有髓鞘大神经纤维的损害更重。

皮肤交感反应 (Skin sympathetic response, SSR) 是植物神经小纤维神经病临床最为常用的神经电生理检查手段^[14]。本研究糖耐量异常及空腹血糖受损组上、下肢 SSR 波幅均显著低于正常对照组,糖耐量异常组下肢 SSR 波幅显著低于空腹血糖受损组,由此可见 DPS 已存在无髓小神经纤维损害^[15-16],但损害比糖尿病患者轻。糖耐量异常患者下肢无髓小纤维损害比空腹血糖受损患者重,由此可推测餐后血糖水平的升高不仅对大纤维神经损害重,而且对小纤维神经损害也重。

本研究空腹血糖受损患者 SSR 异常率高于正常对照组,提示空腹血糖受损患者已存在自主神经功能障碍。糖耐量异常患者感觉神经 NCS, SSR, F 波检查异常率均高于正常对照组,分别为 68、62、62%,显示感觉神经 NCS、F 波、SSR 检查对 DPS 患者周围神经损害均较敏感,因此 DPS 患者有必要行神经电生理检查,由于空腹血糖受损及糖耐量异常患者对神经电生理检查不同项目敏感性不同,如能联合多项神经电生理检查利于检测出更多 DPS 期周围神经损害。

综上所述,DPS 已存在周围神经损害,可表现出多种形式的周围神经病变包括有髓大纤维及无髓小纤维。空腹血糖受损患者以无髓小纤维损害为主。糖耐量异常患者大、小神经纤维均有损害,以感觉神经及植物神经功能障碍为主,且损害重于空腹血糖受损患者。利用神经电生理检查技术利于其周围神经病的早期诊断,对患者有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,等. 中国成人糖尿病前期干预的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(5):371-380.
- [2] Pourhamidi K, Dahlin LB, Englund E, et al. No difference in small or large nerve fiber function between individuals with normal glucose tolerance and impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Care, 2013, 36(4): 962-964.
- [3] Duksal T, Tiftikcioglu BI, Bilgin S, et al. Role of inflammation in sensory neuropathy in prediabetes or diabetes [J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(5): 384-390.
- [4] Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e002040.
- [5] Jeroen HV, Koster A, Strotmeyer ES, et al. Cardiometabolic risk factors as determinants of peripheral nerve function: the Maastricht Study [J]. Diabetologia, 2020, 63(6): 1648-1658.
- [6] Markakis K, Bowling FL, Boulton A. The diabetic foot in 2015: an overview [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(1): 169-178.
- [7] Allen L, Powell-Cope G, Mbah A, et al. A retrospective review of adverse events related to diabetic foot ulcers [J]. Ostomy Wound Manage, 2017, 63(6): 30-33.
- [8] Yc L, Lin CS, Chang TS, et al. Early sensory neurophysiological changes in prediabetes [J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(2): 458-465.
- [9] Peterson M, Pingel R, Lagali N, et al. Association between HbA1c and peripheral neuropathy in a 10-year follow-up study of People with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and Type 2 diabetes [J]. Diabetic Medicine, 2017, 34(12): 1756-1764.
- [10] Khan R, Chua Z, Tan JC, et al. From Pre-Diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(9): 546.
- [11] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association [J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [12] 刘娜,张哲成,田丽,等. 糖调节受损对周围神经大小纤维功能的影响 [J]. 中华神经科杂志,2017,50(12):907-911.
- [13] Dimova R, Tankova T, Guerguelcheva V, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance [J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(3): 537-543.
- [14] 潘华,王拥军,崔丽英,等. 交感皮肤反应及 R-R 间期变化率在诊断糖尿病自主神经病中的应用 [J]. 中华神经科杂志,2006,39(3):198-199.
- [15] Kopf S, Groener JB, Kender Z, et al. Deep phenotyping neuropathy: An underestimated complication in patients with prediabetes and type 2 diabetes associated with albuminuria [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 146(12): 191-201.
- [16] Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome [J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(5): 646-655.

(2021-11-23 收稿)