

糖尿病周围神经病的病理与电生理研究进展

郭军红¹, 蒲传强²

[摘要] 糖尿病是周围神经病变的最常见的病因,病理和神经电生理是对糖尿病性周围神经病变进行早期诊断的重要方法,本文将近年来糖尿病周围神经病的病理与电生理研究进展进行综述。

[关键词] 糖尿病性周围神经病;病理;电生理;综述

Diabetic Neuropathy: Advance in Pathology and Electrophysiology (review) GUO Jun-hong, PU Chuan-qiang. Department of Neurology, Shanxi Medical University First Hospital, Taiyuan 030001, Shanxi, China

Abstract: Diabetic neuropathy is the most common neuropathy. Pathology and electrophysiology are important for early diagnosis of diabetic neuropathy. This article would review the newest progress of the pathology and electrophysiology of diabetic neuropathy.

Key words: diabetic neuropathy; pathology; electrophysiology; review

[中图分类号] R746.9, R587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2009)01-0008-03

[本文著录格式] 郭军红,蒲传强.糖尿病周围神经病的病理与电生理研究进展[J].中国康复理论与实践,2009,15(1):8—10.

糖尿病是周围神经病变最常见的病因。对其发病机制进行研究,并通过病理和电生理进行早期诊断一直是神经病学专家关注的焦点。现将近年来糖尿病周围神经病的病理与电生理研究进展综述如下。

1 糖尿病性远端对称性多发性神经病变

糖尿病性远端对称性多发性神经病变(diabetic distal symmetrical polyneuropathy, DSP)是为最常见的糖尿病性周围神经病变类型。临床特征性的表现为双侧下肢远端对称性的感觉运动性周围神经病变,伴随不同程度的自主神经受累。

1.1 病理^[1-5] DSP是一组以微血管病变为病理基础的糖尿病性周围神经病变。神经活检可观察到神经内膜的微血管内皮细胞增生,毛细血管基底膜增厚或多层化(reduplication),微血管内皮细胞及周细胞退行性变,微血管内皮细胞通透性增加,未发现微血管炎性反应;而与病变微血管支配区域相一致的神纤维及神经束膜发生病变,提示神经病变系微血管病变所致。

腓肠神经活检:神经纤维可减少,轴索变性、轴索再生、脱髓鞘及髓鞘再生均可见。在逆行性坏死的纤维,继发于轴索远端的退行性变,出现近端的残根及远端的丫生。轴索丢失主要发生在神经纤维远端,轴索丢失与脱髓鞘间无相关性。但轴索变性及再生的发生几率要高于髓鞘再塑,表明 DSP 轴索变性为原发性病变。另外,可见 Schwann 细胞增生、失神经区域 Schwann 细胞萎缩、洋葱头样结构形成、基底膜增厚。

皮肤活检:是评价小神经纤维的技术。样本切片用合适的抗体进行免疫染色后,皮内纤维密度(intraepidermal nerve fiber density, IENFD)用光镜很容易判断。诊断中的阳性率 93%,特异性 97%,敏感性 69%~82%。皮肤活检和腓肠神经活检符

合率达 75%,但在 25%腓肠神经活检正常的患者在皮肤活检可发现小纤维病变。

对没有临床和电生理证据表明患有 DSP 的患者,在踝部、大腿进行 IENFD 的比较,结果大腿 IENFD 无差异,而大腿/踝部 IENFD 糖尿病组明显高于正常对照组,表明在 DM 患者 IENFD 存在长度依赖性的下降。年龄、身高、体重、糖尿病发病时间长短及平均糖化血红蛋白(HbA_{1c})对 IENFD 无影响,10 mm 内 IENFD 对糖尿病周围神经病(DPN)诊断的敏感性和特异性分别为 72.4%和 76.2%。因此,无症状及电生理正常的 DSP 远端皮神经有一可测的、长度依赖性的密度下降。此技术较腓肠神经活检及神经电生理技术能更早地观察到皮肤神经支配的形态及量的变化。

角膜神经纤维密度(corneal nerve fiber density, CNFD)检测:通过角膜共聚焦显微镜对糖尿病患者角膜神经纤维密度和树突密度进行观察发现,角膜神经纤维密度和树突密度存在与 DSP 病变程度相关的进行性的下降,甚至在没有周围神经病变的糖尿病患者亦有明显下降。IENFD 和 CNFD 均与定量感觉测定结果相一致,表明 IENF 和 CNFD 均能准确定性糖尿病患者的神经纤维损害,然而, CNFD 较 IENF 定性更快、无创性,能发现较早期的神经损害,可作为理想的技术手段。

1.2 神经电生理 神经电生理研究提示^[1,6-7],神经传导速度呈轻度到中度下降,运动神经传导速度的平均值低于正常的 10%~30%;动作电位波幅较传导速度下降程度更为明显,下肢感觉神经动作电位波幅可下降 60%。在神经电生理轻度异常的患者,感觉神经动作电位和体感诱发电位的检查较运动传导的研究异常率更高。

在临床单纯感觉受累 DSP,感觉神经动作电位波幅下降最常见,并且损害程度最严重,尤以下肢为重,而运动传导正常或轻度异常。足底内侧神经和腓肠背侧神经(dorsal sural nerve)动作电位波幅的研究提高了诊断的敏感性。临床感觉、运动同时受累 DSP 患者,仍以下肢感觉神经动作电位波幅的下降表现最为突出,伴随有运动传导速度的减慢。临床研究证

作者单位:1. 山西医科大学第一医院神经内科,山西太原市 030001;2. 解放军总医院神经内科,北京市 100853。作者简介:郭军红(1967-),女,山西临汾市人,博士,副主任医师,主要研究方向:神经肌肉病变及脑血管病。

实, DSP 有与肌萎缩侧索硬化患者类似的双上肢及下肢波幅依赖性的传导速度(conduction velocity, CV)减慢及远端潜伏期(distal latency, DL)延长,此波幅依赖性的 CV 减慢在中间和远端运动神经节段最为明显,提示在这两种疾病中,大的有髓纤维的缺失对 CV 的减慢均起重要作用;同时,糖尿病患者在上肢不同的波幅状态下,均存在非波幅依赖性的 CV 减慢,其中在 DSP 患者的中间神经节段最为明显。此结果支持 DSP 的病理改变并不是单一的长度依赖性逆行坏死性的轴索性神经病变。

2 糖尿病性自主神经病变

糖尿病性自主神经病变(diabetic autonomic neuropathy, DAN)影响到身体的各个器官,导致心血管、胃肠道、泌尿系、汗液分泌、瞳孔、代谢等的功能紊乱。直立性低血压、静息状态下的心动过速、心跳对呼吸变化的无反应等均为典型的 DAN 表现。

2.1 病理^[3,8] 近期一项前瞻性研究结果提示,糖尿病患者自主神经自身抗体(autonomic nerve autoantibodies, ANabs)与自主神经功能障碍具显著相关性,表明 ANabs 在 DAN 的发生发展中起重要作用。作者认为, DAN 可能的发病机制为:代谢及血管因素为病变基础,其导致淋巴细胞激活,产生 ANabs,而 ANabs 可能为 DAN 的启动子。

皮肤活检:支配汗腺、竖毛肌、血管等的神经纤维具有自主功能,其退变是自主神经退变的指征。通过半定量分析汗腺失神经表明自主神经病变,此方法较定量汗腺调节功能检测自主神经功能更敏感,尤其可用于糖尿病的早期, DAN 亚临床症状。

2.2 神经电生理^[9-10]研究 DAN 病理改变特征性地表现为神经内膜微血管病变导致的无髓纤维轴索损害。此时,即使患者疼痛感非常严重,常规神经电生理检查可能仍无异常发现。在近 10 年中,激光诱发电位(laser evoked potentials, LEPs)越来越多地被用来客观、定量评价疼痛。N2/P2 是激光刺激后在头皮中线记录到的负/正双极波形,双侧对称分布,在头顶部波幅最高,其产生于扣带回皮质,与疼痛所致的注意力及定向力的反应有关;而 N1 出现在 N2/P2 之前,是激光刺激后 150 ms 在刺激对侧头部记录到的一负性波形,其来源可能为第二感觉运动皮质,与感受不同的疼痛有关,而与注意力的转移及主观疼痛体验关系不大,为疼痛传导的一个可靠的指标。

对既无周围神经病变及异常疼痛感,亦无常规神经电生理异常发现的 1 型糖尿病患者进行的 LEPs 检测发现,激光刺激下肢后,患者 LEPs 潜伏期延长, N1 波幅明显下降,在足-膝径路 A_δ 传导速度明显减慢;而刺激上肢后, LEPs 基本正常。提示疼痛系统在糖尿病神经病变的极早期即受到损害,为糖尿病性周围神经病变的亚临床表现。而 LEPs 不正常仅在激光刺激足部以后出现,支持 DAN 患者自主神经存在与长度相关的退变。

皮肤交感反射(SSR)及定量感觉测定(QST)亦用于小纤维神经病变的辅助诊断,但对无周围神经病变症状的糖尿病患者的临床研究提示, QST 可作为糖尿病周围神经病的早期诊断,而 SSR 与周围神经病变及糖尿病无相关性。

3 糖尿病性局灶或多灶性感觉运动功能障碍

糖尿病性局灶或多灶性感觉运动功能障碍(focal and multifocal sensory-motor deficits, F/MDN)包括糖尿病颅神经病、

糖尿病单神经病、糖尿病腰骶神经根神经病、糖尿病胸段神经根神经病、糖尿病颈段神经根神经病等。

3.1 病理^[2,11-13] 微血管炎和缺血损伤是其重要的病理机制。单核细胞浸润常见于神经外膜、神经束膜,少数情况在神经内膜血管;细胞间黏附分子(ICAM)-1 阳性血管多见,肿瘤坏死因子(TNF)- α 表达见于 Schwann 细胞和一些巨噬细胞, TNF- α 的表达程度与撕裂纤维的中空纤维束(empty nerve strands)的数目呈负相关。神经束膜和神经外膜可出现血管阻塞,神经束内或神经束间不对称的轴索缺失和轴索变性与缺血程度相一致。某些患者神经纤维表现为节段性髓鞘脱失及髓鞘再生,可能为轴突损害后继发的脱髓鞘、高血糖导致的代谢反映、神经内膜炎性介质浸润的结果。

近半数病例在神经束膜及神经内膜血管出现与炎性细胞浸润相关的纤维素样坏死性血管炎。一半的神经活检样本中,神经内膜出现巨噬细胞吞噬红细胞碎片、铁质的沉积,表明神经内膜血管出血。血管出血在发生纤维素样坏死的血管中常见。

在神经束膜、神经内膜及受累血管的内皮细胞, IgM 阳性,而补体 C5b-9 染色存在广泛阳性,在无炎性细胞浸润的小血管内皮细胞亦出现阳性表达,提示免疫介导机制的参与。临床上对 MDN 所致的难治性疼痛,激素治疗有效,可能与炎性反应的控制有关。

3.2 神经电生理

3.2.1 常规电生理检查 糖尿病及非糖尿病腰骶神经根-丛神经病(lumbosacral radiculoplexus neuropathy, LRPN)的患者^[14],神经电生理均表现为显著的复合肌肉动作电位(CMAP)波幅及感觉神经动作电位波幅下降,伴有轻度的神经传导速度减慢,部分患者存在局灶性传导阻滞现象。肌电表现为受病变节段神经根或周围神经支配的肌肉出现频发的纤颤电位,募集运动单位电位减少,运动单位电位呈长时限、高波幅、有时为多时相表现,此肌电特征成斑点样、非对称形式分布。而糖尿病性 LRPN 较非 DM 性 LRPN 神经传导速度下降更为明显、远端潜伏期更为延长、在椎旁肌出现更多的纤颤电位。糖尿病性 LRPN 神经电生理异常的范围远较临床症状提示的范围要广。

在临床上, MDN 与慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)有时难以区分,它们有相似的临床表现,脑脊液均有蛋白质的升高,神经传导呈脱髓鞘特性表现,免疫调节药物治疗可能有效。如果糖尿病患者出现亚急性起病的周围神经病变,并以粗纤维功能受损为主,即运动和深感觉受损为主,应考虑 CIDP 的可能,此时需进行神经电生理检查,在 CIDP 以脱髓鞘为主,而 MND 以轴索损害为主。

3.2.2 瞬目反射 是众多脑干反射的一种。正常的瞬目反射有两个成分组成:潜伏期短的 R1 及长潜伏期的 R2。R1 的反射环路完全在脑桥范围内,其过程为:三叉神经→三叉神经感觉主核→面神经核→面神经;而 R2 为一多突触性的反射活动,传入冲动经三叉神经进入脑桥后,经三叉神经脊髓束下行到延髓,与外侧网状结构的中间神经元进行广泛的多突触联系,再投射到同侧或对侧面神经的中间神经元。

一项对 46 例糖尿病患者的前瞻性研究^[15-16]显示, 54.4% 患者瞬目反射不正常, R1、同侧 R2、对侧 R2 均延迟,其中与 R1

潜伏期的关系最为密切。此研究表明,三叉神经→三叉神经感觉主核→面神经核→面神经环路在糖尿病颅神经病变的亚临床阶段即受累,提示瞬目反射为评估亚临床糖尿病颅神经病变的有效方法。

3.2.3 脑干听觉诱发电位 如果给予适当的声音刺激后,在 10 ms 内,可从皮层下听觉通路的几个不同水平记录到一系列电位,Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波分别代表来自听神经、脑桥和中脑的容积传导的电活动,这 3 个电位之间的潜伏期间接反映了在中枢听觉通路中相应阶段的神经传导。

2 型糖尿病患者听觉功能的研究提示,患者在听阈上升的同时,脑干听觉诱发电位 V 波潜伏期及 Ⅰ—Ⅴ 和 Ⅲ—Ⅴ 峰间潜伏期明显延长,其变化程度与患者年龄及糖尿病病程长短相关,而与是否发生 DSP、糖尿病性视网膜病变或肾病无相关性^[17]。

[参考文献]

- [1]Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis[J]. *Neurologist*, 2005, 11(2): 63—79.
- [2]Said G. Diabetic neuropathy—a review[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(6): 331—340.
- [3]Lauria G, Lombardi R. Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy[J]. *BMJ*, 2007, 334(7604): 1159—1162.
- [4]Umaphathi T, Tan WL, Loke SC, et al. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35(5): 591—598.
- [5]Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy[J]. *Diabetes*, 2007, 56(8): 2148—2154.
- [6]Herrmann DN, Ferguson ML, Logigian EL. Conduction slowing in diabetic distal polyneuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2002, 26(2): 232—237.

- [7]Uluc K, Isak B, Borucu D, et al. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(4): 880—885.
- [8]Granberg V, Ejksjaer N, Peakman M, et al. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(8): 1959—1964.
- [9]Rossi P, Morano S, Serrao M, et al. Pre-perceptual pain sensory responses (N1 component) in type 1 diabetes mellitus[J]. *Neuroreport*, 2002, 13(8): 1009—1012.
- [10]Ono S, Nishijo Y, Oishi M, et al. Comparison of the utility of sympathetic skin response and current perception threshold examinations with conventional examinations for the early electrophysiological diagnosis of diabetic polyneuropathy[J]. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2006, 46(7—8): 401—407.
- [11]Said G, Lacroix C, Lozeron P, et al. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 2): 376—385.
- [12]Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy)[J]. *Neurology*, 2000, 55(1): 83—88.
- [13]Kawamura N, Dyck PJ, Schmeichel AM, et al. Inflammatory mediators in diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy[J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 115(2): 231—239.
- [14]Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: natural history, outcome and comparison with the diabetic variety[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 6): 1197—1207.
- [15]Kazem SS, Behzad D. Role of Blink Reflex in diagnosis of subclinical cranial neuropathy in Diabetic Mellitus type II[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006, 85: 449—452.
- [16]Kiziltan ME, Uluduz D, Yaman M, et al. Electrophysiological findings of acute peripheral facial palsy in diabetic and non-diabetic patients[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 418(3): 222—226.
- [17]Diaz de Leon-Morales LV, Jauregui-Renaud K, Garay-Sevilla ME, et al. Auditory impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arch Med Res*, 2005, 36(5): 507—510.

(收稿日期: 2008-10-20)