

震动感觉阈值——

糖尿病周围神经功能的重要评估指标

Adam P.Garrow et al

Diabetes Metab Res Rev 22: 411-419,2006

Vibration perception threshold - a valuable assessment of neural dysfunction in people with diabetes Adam P.Garrow et al

前言

糖尿病周围神经病变 (Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN) 是排除其他因素, 而由糖尿病本身引起的临床或亚临床的周围神经损害。它是糖尿病最为常见的慢性并发症, 也是糖尿病患者致残、致死和生活质量下降的重要原因。由于检查方法不统一及随访时间的限制, 目前还很难精确的描述其发病率和自然病程, 但 DPN 在糖尿病患者中的高发生率是可以确信的 (住院病人约 30%, 非住院病人也可高达 22%)。

大多数足溃疡的发生与 DPN 密切相关。此外, 糖尿病引起的步态异常、局部压力改变和摩擦导致的足部皮肤和皮下结构损伤能共同作用产生足溃疡。最近有数据显示糖尿病患者足溃疡的年发病率略高于 2%; 而 DPN 患者足溃疡的年发病率则为 7.2%, 是普通糖尿病患者的 3 倍多。众所周知, 足溃疡糖尿病患者的死亡率约是无溃疡糖尿病患者的两倍, DPN 相关的足部并发症还会产生巨大的社会经济负担。约 50% 的糖尿病足病住院是因为足溃疡, 在美国, 单个溃疡确诊后连续 2 年的门诊和住院治疗费用约为 28000 美元。糖尿病患者的下肢截肢率是非糖尿病患者的 15 倍, 随访显示 50% 的截肢患者其对侧下肢最终也将被截肢。截肢相关的费用将高达 30000-33500 美元。糖尿病足的综合治疗费用相当于糖尿病其他方面诊治费用的总和。

早期筛查 DPN 对于确定高风险人群、降低足溃疡和截肢的发生率显得尤为重要。为了更好的应对足病相关的风险, 相应的措施应该含盖患者教育、局部和全身的干预, 后期预防性药物等。在

神经病变的起始, 神经轴突发生萎缩退化之前, 这些措施就应该尽早采用。虽然 DPN 的早期筛查在并发症防治方面意义重大, 但是我们发现在临床工作中, DPN 的早期筛查并没有得到良好的应用。原因之一是许多医生并不十分了解 DPN 的无创筛查方法; 另外, 由于 50% 的 DPN 患者可以不表现出明显的临床症状, 这导致神经功能检查结果与感觉症状之间缺乏良好的相关性。

DPN 早期筛查不充分可引起严重的后果, 主要是直接导致干预措施的拖延。研究显示及早的干预措施将有可能使患者的溃疡发生率降低 60%、截肢发生率降低 85%。最近的一项研究还显示: 在 DPN 的最早期阶段, 大神经纤维和小神经纤维可以发生异常改变, 但这种改变可以在亚临床水平, 并不足以引起明显的神经症状。

震动感觉阈值 (Vibration Perception Threshold, VPT) 是定量感觉检查 (QST) 的一种重要方法, 它通过相关的仪器为临床提供一种快捷、经济和准确的 DPN 早期筛查方法, 能及早发现严重并发症的高风险人群。

QST 和 VPT 检查

DPN 发病隐匿, 早期症状并不明显, 到后期才会出现明显的临床表现。保护性感觉的缺失是患者发生严重足病或 DPN 相关并发症的高危因素和重要信号。疾病早期评估感觉缺失通常采用 QST 方法。它利用各种仪器产生特定的感觉刺激, 并以特定的刺激强度, 为感觉功能 (即轻触觉、压觉、震动觉、冷热觉、疼痛觉) 评价和轴突病理变化提供一种无创的定量检测方法。

糖尿病震动感觉受损最早由 Williamson 在 1905 年观察到, 随后大量的研究证实它与糖尿病的早期神经病变密切相关。因此 VPT 检查也被常规应用于评价糖尿病患者的神经损伤程度上,

作者单位: Diabetes Foot Clinic, Disablement Services Centre, Withington Hospital, Manchester, UK

VPT值的增加也被报道为周围神经损伤最早的临床改变指标。

VPT的定义是当震动刺激能被患者明确感知时,其所对应的震动刺激的最小伏特(Voltage)值。它是一种重要的QST检查方法,它评估的是由皮肤震动刺激引起的本体感觉通路的传导信息。与触觉和温度觉一样,震动感觉反映的是基于离散分布神经纤维的特定神经解剖学通路情况。它的神经选择性体现在有髓A α 和A β 大感觉纤维。

VPT测量方法

临床上有许多仪器和工具可以用来测量震动感觉,电子类仪器包括Neurothesiometer, Vibrometer, Vibratron, Sensiometer, Maxibibrometer等,其他工具包括标准128Hz音叉和刻度音叉。检查时通常取大脚趾末端检查三次求其平均值。根据具体设备,VPT可以设定临界值,以判断长期并发症风险的高低。

基于电子类仪器的VPT检查,如果任意一足的VPT $>25V$,提示其发生神经性溃疡为高风险;如果VPT在16~24V之间,提示中度风险;如果VPT $<15V$,则为低风险。神经病变发展到后期,大、小神经纤维都将受累,VPT检查结果也将会随着年龄和病程的增长而增加。

糖尿病神经病变理想的筛查仪器应该具有良好的敏感性和特异性,同时还要有很强的预后评估功能。文献报道VPT检查在预测糖尿病神经病变和相关并发症方面的敏感性为77.3%~100%;特异性为72.8%~81.0%。应该指出,不同的设计方案和检查方法,使临床试验之间的比较存在一定难度。VPT检查结果升高是足溃疡发生的独立危险因素,有报道显示其预测价值要高于SWF尼龙单丝检查。

在一些糖尿病神经病变的高发地区进行的研究显示:与各种DPN筛查方法比较,足趾远端的VPT检查对溃疡发生的预测价值是最好的,其敏感性也是最高的。更重要的是,足趾远端的VPT检查可以帮助在DPN出现明显症状之前进行早期诊断。

如何选择合适的震动感觉测量仪器,一定程度受限于市场产品、神经检查医生的数量及检查频率。电子类的VPT检查设备由于其操作简便且能定量评估,通常被认为是标准的VPT检查方法,被推荐在大样本社区筛查和门诊检查中常规使用。但有些产品价格太贵会影响其普及程度。

标准的128Hz音叉虽然也一直被广泛应用,但它只能简单的评估震动感觉的有或无,使其检

查效力远不如能提供振幅阈值的检查设备。越来越多的证据支持使用一种有刻度的128Hz音叉进行临床常规筛查工作。刻度音叉在震动过程中,基于振幅强弱能在音叉两个支端产生刻度读数,读数从0~8。当检测数值 $<4/8$ 时,提示高风险。研究显示刻度音叉通过对正常人群的试验可以确定一个阈值,用以区分病变和非病变人群。其结果与电子仪器类的VPT检查也有一定的可比性。刻度音叉的优点在于其携带方便、患者易于接受。但是,需要重点注意其震动产生的一致性,任何操作的不一致均可能引起方法学的误差。

单纯的震动感觉检查可能并不能发现全部早期周围神经病变。Kastenbauer在其研究中发现有25%的正常震动感觉患者存在膝腱反射的缺失。最近一项前瞻性研究,对DPN患者进行8.7年的随访,发现有病人温度觉阈值趋于恶化,而震动感觉阈值却相对变化不大。因此在DPN临床筛查中,推荐使用多种感觉检查,而非单一检查。

VPT对于评估足溃疡发生风险的意义

过去20年中,有一系列重要的前瞻性临床研究研究了震动感觉与下肢并发症风险之间的关系。这些试验的结果为我们提供了许多有用的信息,结果显示在糖尿病患者进行相关风险控制及治疗目标设定时,VPT有着无可替代的应用价值。

例如:Young等利用VPT检测仪对469名患者进行了一项前瞻性研究,按照VPT的检查结果将患者分成三组,即双脚VPT $<15V$;双脚VPT在16~24V之间;任意一脚VPT $>25V$ 。研究发现VPT $>25V$ 的患者其发生足溃疡的风险是VPT $<15V$ 患者的7倍,差别有显著统计学意义,而且在去除糖尿病病程等干扰因素后,这种差别仍然存在。与此结果相似,Frykberg在一项前瞻性的交叉试验中,对251例糖尿病患者进行研究,发现VPT $>25V$ 能使足溃疡的发生风险增加7倍,去除年龄、性别和病程影响后,结果依然如此。

在一项针对1035例1、2型糖尿病患者的多中心临床试验中,Abbott等利用VPT检测仪检测双侧大脚趾的VPT数值,试验证实:VPT升高是DPN患者发生足溃疡的独立预测因子。对于VPT $>25V$ 的神经病变患者,VPT每增加5V,其足溃疡的发生风险将增加28%。利用多元线性回归分析,考虑年龄、Michigan DPN记分、膝反射消失等相关因素,基础状态VPT数值每增加一个单位,足溃疡发生的风险将增加5.6%。

VPT作为溃疡的独立风险因子的价值在Pham等的前瞻性研究中也得到证实。该研究在3

个大型的糖尿病中心对248例患者进行了VPT检查、足底压力检查、关节活动度检查、SWF单丝检查、神经症状记分(NSS)和神经失能记分(NDS)。各种检查方法的比较中发现NDS是足溃疡的敏感预测因子,进一步多因素分析则显示 $VPT \geq 25V$ 、单丝感觉缺失和足底压力增高才是足溃疡发生的真正独立危险因子。

利用数学模型分析方法,VPT检查还可以作为一个评价DPN患者健康经济负担的重要工具。Shearer等利用Monte Carlo仿真模型对10000例设计患者的震动感觉与疾病预后、花费、并发症等的关系进行了研究。结果提示VPT值升高的患者其有质量的生活年限将减少18%,寿命将比正常VPT的患者减少2个月。VPT升高的患者不仅在足溃疡和截肢方面的花费是正常VPT患者的5倍,而且由于DPN相关的慢性并发症引起的随后10年的医疗花费总和也将高得惊人。因此,临床中如何准确、有效的发现震动感觉减退的患者,并及时给予相应的干预和治疗措施,对于改善患者生活质量和减轻经济负担都有重要意义。

DPN的药物治疗

对于DPN的治疗和预防,目前还没有一种药物能比良好控制血糖更为有效,但一些尝试性努力仍给DPN的治疗未来带来了曙光。

蛋白激酶C(PKC)活性升高是糖尿病微血管并发症的发病原因之一,它能使局部血流减少,影响神经内皮的氧化。动物实验提示单独或联合使用PKC- β 抑制剂可以缓解糖尿病引起的痛觉过敏,也能使感觉和运动神经传导速度损伤得到改善。另外,一项安慰剂对照的II期临床试验也证明PKC- β 抑制剂同样可以改善DPN相关的神经损伤记分(NIS)和神经症状记分(NSS),其中尤其明显的是下肢腱反射的改善和患者对震动感觉的恢复。

动物实验结果显示醛糖还原酶抑制剂(ARIs)对改善动物周围神经病变有一定效果,但这类药物对人体的有效性还没有完全被证实。类似的药物还包括P-硫辛酸和维生素E,硫辛酸在德国已被成功的应用于治疗急性疼痛性糖尿病神经病变;维生素E则被证明可以改善正中神经和胫神经的运动神经元传导速度。研究表明:氧化应激在糖尿病微血管并发症的发生机理中发挥一定作用,其可能的途径是通过促进产生活性氧簇(ROS)或阻碍对ROS的消除,这一观点还需更多的研究来证实。其他一些可以促进神经滋养血管血流的潜在治疗药物有:前列腺素Beraprost、改善 Na^+-K^+-ATP 酶

活性的磷酸二酯酶药物西洛他唑。

总结

糖尿病神经病变是患者发生致残、致死的重要发展过程。早期预测和发现足溃疡、截肢和DPN其他并发症的风险因素能有效防止临床不良后果的产生,减少相关的医疗花费。

理想的糖尿病神经病变筛查工具应该能在短时间内为临床提供准确而客观的结果。检查时间不能过长,结果要可靠,而且应具有良好的敏感性、特异性及预后预测能力。

虽然神经传导检查和组织活检可以帮助我们发现DPN的一些早期改变,但是用这些方法进行常规筛查却很不实际。最近,有人应用角膜共聚焦显微镜和一些血浆标志物来评估DPN,使DPN在发展过程中被早期发现更为容易。使用这些新方法,并结合针对病因的治疗手段可以最终延缓或预防神经病变的发展。最后,目前大量而有力的证据显示:应用音叉、电子仪器等进行的临床VPT检查是一种有效的并发症筛查方法,能帮助确定风险人群,使患者得到及时的足部治疗和护理,患者教育也能得到及时开展。

(刘道平 编译)