

· 论著 ·

2 型糖尿病患者交感神经皮肤反应检测及中医证候研究

吴群励, 梁晓春, 姜楠, 孙连庆, 栾松, 崔丽英, 郭赛珊

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院, 北京 100730)

【摘要】目的 研究交感神经皮肤反应(SSR)在 2 型糖尿病(T2DM)周围神经病变中的诊断价值, 分析其与中医证候之间的关系。**方法** 检测 192 例 T2DM 患者的 SSR; 按气虚、阴虚、阳虚、血瘀、痰湿进行中医证候归类, 用 5 级记分法进行量化评分。**结果** SSR 总体异常率为 73.4%(141/192); 在无周围神经损害症状和自主神经功能损害症状的患者中, SSR 异常率分别为 71.5%(27/38)和 68.8%(11/16); 性别、年龄、病程及有无自主神经功能损害症状对 SSR 异常率无影响(P 均 >0.05)。SSR 上肢波幅(Amp)与脂蛋白 B(ApoB)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和胆固醇(CHO)呈正相关; 下肢潜伏期(Lat)与餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、舒张压(DBP)均呈正相关; 下肢 Amp 与 ApoA1、ApoB、LDL-C 和 CHO 呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。阴虚证、血瘀证出现频率 $>50\%$; >60 岁组阳虚证比例及积分均显著高于 ≤ 60 岁组($P<0.05$ 和 $P<0.01$); 病程长者血瘀证、阳虚证积分均显著增高(P 均 <0.01); 有自主神经功能损害症状患者的气虚证和阴虚证积分均显著高于无自主神经功能损害症状者(P 均 <0.01); SSR 异常组的阴虚证积分显著低于正常组($P<0.05$)。相关分析显示: SSR 的四肢 Lat 与气虚证积分呈负相关($-0.316<r$ 值 <-0.157 , $P<0.05$ 或 $P<0.01$); 右上肢 Amp 与阳虚证、血瘀证积分均呈负相关(阳虚证 $r=-0.207$, $P=0.006$; 血瘀证 $r=-0.162$, $P=0.032$)。**结论** SSR 有助于发现糖尿病的亚临床神经病变, 可作为评价 T2DM 患者早期自主神经及小纤维神经病变的敏感指标; 血糖、血脂和血压可影响 SSR 参数。DPN 患者阳虚、血瘀程度随病程延长和年龄增长渐加重, 气虚、阴虚和血瘀 3 种证候的病情程度对 SSR 参数的异常有一定影响。

【关键词】 2 型糖尿病; 周围神经病变; 中医证候; 交感神经皮肤反应

中图分类号: R587.1; R241.3 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)01-0024-04

Clinical study on test of sympathetic skin response and its relationship with syndrome of traditional Chinese medicine in patients with type 2 diabetes mellitus WU Qun-li, LIANG Xiao-chun, JIANG Nan, SUN Lian-qing, LUAN Song, CUI Li-ying, GUO Sai-shan. Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIANG Xiao-chun (Email: xcliang@vip.sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of sympathetic skin response (SSR) test in peripheral neuropathy of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and analyze its relationship with syndrome of traditional Chinese medicine. **Methods** One hundred and ninety-two patients with T2DM were selected to receive SSR test and were classified as syndromes of traditional Chinese medicine Qi-deficiency (气虚), Yin-deficiency (阴虚), Yang-deficiency (阳虚), blood-stasis (血瘀) and phlegm-dampness (痰湿). Five grades were used for evaluation of score. **Results** The total rate of SSR abnormality was 73.4% (141/192); the abnormal rate was 71.5% (27/38) in patients without symptoms of peripheral nerve injury and 68.8% (11/16) in patients without symptoms of autonomic nerve injury. Gender, age and disease course had no influences on the rate of SSR abnormality as well as whether having symptoms of autonomic nervous damage (all $P>0.05$). There were positive correlations between the amplitude of upper extremities and lipoprotein (Apo) B, low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and cholesterol (CHO). Meanwhile there were positive correlations between the latency of lower extremities and 2 hour-postprandial blood sugar (2 h PBG) and diastolic blood pressure (DBP). Besides, there were positive correlations between the amplitude of lower extremities and ApoA1, ApoB, LDL-C, CHO ($P<0.05$ or $P<0.01$). The frequency of Yin-deficiency and blood-stasis was over 50%. The proportion and score of Yang-deficiency were significantly higher in the elder-age (>60 ages) group than those in the younger-age (≤ 60 ages) group ($P<0.05$ and $P<0.01$). The scores of blood-stasis and Yang-deficiency evidently increased in the patients with longer-course (both $P<0.01$). The scores of Qi-deficiency and Yin-deficiency in the patients with symptoms of autonomic nerve functional injuries were markedly higher than those without such symptoms (both $P<0.01$). The score of Yin-deficiency in abnormal SSR group was obviously lower than that of normal SSR group ($P<0.05$). The

analyses of correlation showed that there were negative correlations between the latency and the score of Qi-deficiency ($-0.316 < r < -0.157$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$) as well as between the amplitude of right upper limb and the score of Yang-deficiency or blood-stasis (Yang-deficiency: $r = -0.207$, $P = 0.006$; blood-stasis: $r = -0.162$, $P = 0.032$). **Conclusion** SSR is beneficial for detection of sub-clinical diabetic neuropathy, which can serve as a sensitive index for evaluation of early autonomic lesion or fibril functional state of peripheral nerves in T2DM. The blood glucose, blood pressure and lipids have influences on the parameters of SSR. Yang-deficiency and blood-stasis in patients with diabetic peripheral neuropathy aggravated with longer course and older age. The disease situation of Qi-deficiency, Yang-deficiency and blood-stasis has certain effects on the parameters of SSR.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; peripheral neuropathy; syndromes of traditional Chinese medicine; sympathetic skin response

糖尿病周围神经病变(DPN)可累及运动、感觉及自主神经,早期损害以累及小神经纤维为主,尤其在极早期受累的多是有髓及无髓的感觉和自主神经小纤维。交感神经皮肤反应(SSR)检测技术可在早期发现交感神经小纤维损害,被认为是评价糖尿病自主神经病变(DAN)敏感、简便、无创且实用的方法。目前国内尚未见 DPN 患者 SSR 检测与中医证候间关系的研究,现就此进行分析,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选择 2003 年 1 月—2006 年 7 月在北京协和医院就诊的 2 型糖尿病(T2DM)患者 192 例,均符合 1999 年 WHO 关于 T2DM 的诊断标准;无中枢神经系统受损症状及体征,均未使用抗胆碱能药物和可能影响自主神经功能的药物,并除外酗酒、药物中毒、肝肾疾病等因素造成的神经系统损害。其中男 90 例,女 102 例;年龄 28~77 岁,平均(59.67 ± 9.64)岁;体质指数(BMI)16.1~34.8,平均 24.89 ± 3.08 ;病程 2 个月~32 年,中位数为 8.0 年。伴周围神经损害症状者 154 例,自主神经功能损害症状者 176 例,脂代谢异常者 82 例,高血压者 109 例。男性患者有性功能障碍 66 例。

1.2 研究方法:制定统一表格,由专人进行采集,内容包括一般情况、病史、临床情况、体检、实验室检查(血糖、血脂)及中医证候评分。

1.2.1 SSR 检测:应用 Viking Select 4.0 肌电图仪(美国 Nicolet 公司)检测 SSR。参照北京协和医院肌电图室自定诊断标准与正常参考值进行异常结果判断:①波型缺失;②潜伏期(Lat) $>$ 正常均数(\bar{x}) $+2$ 倍标准差($2s$),或波幅(Amp) $<$ 正常 $\bar{x}-2s$;③双侧 Amp 差值 $\geq 50\%$ 正常 \bar{x} 为轻度异常。

基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(2002-211-8)

通讯作者:梁晓春,教授,博士生导师,主任医师,Email:xlchang

@vip.sina.com

作者简介:吴群励(1977-),女(汉族),福建省人,博士研究生。

1.2.2 中医临床症状及证候分型:参照国家中医药管理局 1997 年制定的国家标准^[1]和中华人民共和国卫生部药政局颁布的新药(中药)治疗消渴病临床研究的技术指导原则^[2],分为气虚、阴虚、阳虚、血瘀、痰湿 5 个证候类型。①气虚证:气短乏力,神疲懒言,自汗,动则汗出,舌淡体胖、有齿痕,脉虚弱。②阴虚证:潮热盗汗或五心烦热,腰膝酸软,口干咽燥,皮肤瘙痒,舌红少苔,脉沉细数。③阳虚证:畏寒肢冷,神疲,面色白,性欲减退或阳痿,五更泄泻或夜尿频,肢体水肿,舌淡体胖,脉沉迟弱。④血瘀证:肢麻或刺痛,痛处不移或夜甚,肌肤甲错或晦暗,脉络瘀血,口唇爪甲紫暗,舌紫暗或有瘀斑、瘀点,脉弦涩或细。⑤痰湿证:疲乏倦怠,身体困重,胸腹痞满,口苦便黏,纳呆泛恶,头胀眩晕,舌体胖,苔腻,脉弦滑或濡。以上症状采用 5 级记分法进行评分:症状明显、主动说出记 4 分;问出症状显著或持续出现记 3 分;时轻时重或间断出现记 2 分;轻或偶尔出现记 1 分;无症状记 0 分。

1.3 统计学分析:采用 SPSS 13.0 统计软件。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验和方差分析;非正态分布数据用非参数检验;率的比较用 χ^2 检验;两变量间相关性用 Spearman 分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SSR 检测结果:正常者 51 例,异常者 141 例,总体异常率为 73.4%。将受试者按照年龄和病程分组,结果显示性别、年龄和病程对 SSR 异常率无影响(P 均 >0.05)。根据患者有无周围神经或自主神经功能损害症状及性功能障碍分组,结果显示两组间 SSR 异常率及其各项参数差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。在无周围神经损害症状和自主神经功能损害症状的患者中,SSR 异常率分别为 71.5%(27/38)、68.8%(11/16)。

两变量间相关分析:表 1 结果显示,上肢 Amp 与脂蛋白 B(ApoB)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和胆固醇(CHO)均呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);下肢 Lat 与餐后 2 h 血糖(2 h PBG)和舒张压(DBP)均呈正相关($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);下肢 Amp 与脂蛋白 A1(ApoA1)、ApoB、LDL-C 和 CHO 均呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 SSR 参数与血糖、血压、血脂的相关性

SSR 参数	指标	r 值	P 值	SSR 参数	指标	r 值	P 值
上肢 Amp	ApoB	0.235	0.011	下肢 Amp	ApoA1	0.224	0.025
	LDL-C	0.259	0.001		ApoB	0.258	0.010
	CHO	0.170	0.034		LDL-C	0.277	0.001
下肢 Lat	2 h PBG	0.258	0.002	CHO	0.255	0.003	
	DBP	0.196	0.022				

2.2 中医辨证:192 例患者各证候出现频率由大到小依次为:阴虚证>血瘀证>气虚证>阳虚证>痰湿证,其中阴虚证、血瘀证>50%。

2.2.1 各证候及其积分与年龄的关系:表 2 结果显示,不同年龄组间各证候分布存在显著性差异($P = 0.035$)。与≤60 岁组比较,>60 岁组阳虚证比重显著增高($P = 0.043$);血瘀证比重有增加趋势,但无统计学意义($P > 0.05$)。进一步比较各证候积分,结果显示>60 岁组阳虚证积分显著高于≤60 岁组[(4.38±4.56)分比(2.75±4.00)分, $P = 0.009$];余证候积分差异无统计学意义(P 均>0.05)。

表 2 192 例 T2DM 患者不同年龄组间证候频次的比较 例(%)

组别	例数	气虚证	阴虚证	阳虚证	血瘀证	痰湿证
≤60 岁组	93	52(55.9)	77(82.8)	17(18.3)	66(71.0)	23(24.7)
>60 岁组	99	36(36.4)	80(80.8)	35(35.4)*	81(81.8)	20(20.2)
合计	192	88(45.8)	157(81.8)	52(27.1)	147(77.9)	43(22.4)

注:与≤60 岁组比较,* $P < 0.05$

2.2.2 各证候及其积分与病程的关系:不同病程组间证候频次分布差异无统计学意义(P 均>0.05)。与<5 年组比较,6~10 年组和>10 年组血瘀证、阳虚证比例虽然增高,但无统计学意义(P 均>0.05)。进一步比较各证候积分(表 3),显示随着病程延长,

表 3 192 例 T2DM 患者不同病程组间证候积分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	气虚证积分	阴虚证积分	阳虚证积分	血瘀证积分	痰湿证积分
<5 年组	76	4.80±4.40	7.72±3.98	2.53±3.22	3.74±2.40	1.04±2.03
6~10 年组	54	5.37±4.30	8.26±3.50	3.48±4.38	4.44±2.50	0.74±1.33
>10 年组	62	4.56±4.89	8.24±3.90	5.00±5.17*	5.08±2.65*	1.08±2.92

注:与<5 年组比较,* $P < 0.01$

血瘀证、阳虚证积分显著增高(P 均<0.01)。

2.3 中医证候积分与其他指标的相关性:将各证候积分分别与其他指标进行 Spearman 相关分析,表 4 结果显示,气虚证积分与收缩压(SBP)、DBP 呈负相关,与空腹血糖(FBG)、BMI 呈正相关;阴虚证积分与 SBP 呈负相关,与 ApoA 呈正相关;阳虚证积分与年龄、病程、SBP 呈正相关;血瘀证积分与病程呈正相关;痰湿证积分与 BMI 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

此外,统计结果还显示:有周围神经损害症状患者的血瘀证积分显著高于无周围神经损害症状者[(4.58±2.62)分比(3.53±2.13)分, $P = 0.023$];有自主神经功能损害症状患者的气虚证和阴虚证积分显著高于无自主神经功能损害症状者[气虚证为(5.16±4.54)分比(1.88±3.10)分, $P = 0.001$;阴虚证为(8.31±3.75)分比(5.13±3.34)分, $P = 0.001$];男性有性功能障碍者的阳虚证和血瘀证积分均明显高于无性功能障碍者[阳虚证为(6.80±4.58)分比(2.20±2.83)分, $P = 0.000$;血瘀证为(4.55±2.21)分比(3.08±2.64)分, $P = 0.009$]。

表 4 192 例 T2DM 患者中医证候积分与各指标的相关性

证候积分	指标	r 值	P 值	证候积分	指标	r 值	P 值
气虚证积分	SBP	-0.255	0.001	阳虚证积分	年龄	0.185	0.010
	DBP	-0.176	0.021		病程	0.003	0.003
	FBG	0.151	0.048	SBP	0.191	0.012	
	BMI	0.173	0.017	血瘀证积分	病程	0.267	0.000
阴虚证积分	SBP	-0.203	0.008	痰湿证积分	BMI	0.219	0.002
	ApoA	0.276	0.017				

2.4 SSR 与中医证候及其积分的关系:SSR 异常组的阳虚证、血瘀证和痰湿证比例高于正常组,气虚证、阴虚证反之,差异无统计学意义(P 均>0.05)。进一步比较中医证候积分,结果显示 SSR 异常组的阴虚证积分显著低于正常组($P = 0.036$),阳虚证、血瘀证和痰湿证积分均较正常组高,但差异无统计学意义(P 均>0.05)。将 SSR 参数与各证候积分行 Spearman 相关分析,表 5 结果显示四肢 Lat 与气虚证积分呈负相关;右上肢 Amp 与阳虚证、血瘀证积分呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 5 192 例 T2DM 患者中医证候积分
及 SSR 参数的相关性

证候积分	SSR 指标	r 值	P 值
气虚证积分	左上肢 Lat	-0.157	0.040
	右上肢 Lat	-0.316	0.000
	左下肢 Lat	-0.159	0.050
	右下肢 Lat	-0.214	0.008
阳虚证积分	右上肢 Amp	-0.207	0.006
血瘀证积分	右上肢 Amp	-0.162	0.032

3 讨论

DAN 起病隐袭,出现临床症状需时周围神经的病理损害多已不可逆;且临床上易与其他疾病混淆,早期诊断较困难。DAN 导致的心脏自主神经病变致残率和致死率非常高,有文献报道 DPN 累及自主神经时 5 年病死率是未被累及者的 3 倍^[3]。尽早发现糖尿病(DM)患者的自主神经是否受累至关重要,及时给予患者合理治疗有重要的意义。神经传导速度(NCV)测定为 DPN 的早期诊断提供了客观依据,但由于 NCV 主要检测的是粗大有髓纤维,对小的神经纤维和无髓的自主神经纤维功能很难作出正确评价,因而以 NCV 检测来早期诊断 DAN 存在一定的缺陷和局限。SSR 可以早期发现交感神经小纤维损害情况^[4-6],是检测小纤维神经病变非常有效的电生理方法之一,与 DPN 的程度密切相关^[7-8]。本研究显示:T2DM 患者的 SSR 异常率达 73.4%,这与国内外的类似研究报道基本一致;在临床无周围神经损害症状和自主神经功能损害症状的患者中,SSR 异常率分别为 71.5%和 68.8%,提示 SSR 异常有助于发现 DM 的亚临床神经病变;自主神经功能损害症状与 SSR 异常及其各项参数间未见明显相关性,这与首都医科大学和我院神经科合作的前期研究结果相似^[9];DM 病程与 SSR 的异常率无相关性,推测 DAN 可发生在病程的不同阶段;SSR 各参数与血糖、血压尤其是血脂存在明显正相关。进一步说明 DAN 临床表现的复杂多样性,提示其发生发展与 DM 严重程度并不一定平行;DPN 的发生发展是代谢和血管因素共同作用的结果。

中医认为 DPN 属消渴病兼证“筋痹”范畴,其主要病机是由于消渴日久,阴虚燥热,煎熬津液,血黏成瘀,阻滞筋脉;或阴损及阳,寒凝血滞,气血不能通达四肢,肌肉筋脉失于濡养所致。我们以国家标准和卫生部药政局发布的临床研究技术指导原则为参照,归纳出气虚、阴虚、阳虚、血瘀、痰湿 5 个主要证候,采用 5 级记分法量化,结果发现 DPN 患者中阴

虚、血瘀两种证候的比例均超过 50%,且随着病程的延长和年龄的增长,其阳虚证、血瘀证积分逐渐增加,阳虚证、血瘀证程度渐进加重,这与中医对 DPN 的病机及其演变过程的认识一致,也验证了“久病必虚、久病必瘀”的理论。研究还发现,有周围神经损害症状的患者血瘀程度较重;有自主神经功能损害症状的患者气虚证和阴虚证程度较重;男性有性功能障碍者的阳虚证和血瘀证程度较重。气虚证、阴虚证和阳虚证病变程度越重,血压水平越高;BMI 越大,气虚证、痰湿证积分越高,与中医“形胜气”、“肥人多痰湿”的认识一致。此外,气虚证、阴虚证积分分别与 FBG、ApoA 呈正相关,提示血糖和脂代谢状况对中医的证候有一定影响。在探讨中医证候积分与 SSR 的关系中,我们发现气虚、阳虚和血瘀 3 种证候的病变程度对 SSR 参数的异常有一定影响,即气虚越明显,SSR 的潜伏期越短;阳虚、血瘀程度越重,SSR 的 Amp 越小。

参考文献

- [1] 国家技术监督局. GB/T 16751.2-1997 中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京:中国标准出版社,1997:1-11.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1993:215-218.
- [3] Braune H J. Early detection of diabetic neuropathy; a neurophysiological study on 100 patients [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1997, 37(7):399-407.
- [4] Vinik A I, Erbas T, Stansbetty K B, et al. Small fiber neuropathy and neurovascular disturbances in diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109 (Suppl 2):S451-473.
- [5] Nazhel B, Yetkin I, Irkec C, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy [J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2002, 42(3):181-185.
- [6] Sogliocco L, Sartucci F, Giampietro O, et al. Amplitude loss of electrically and magnetically evoked sympathetic skin responses in early stages of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus without signs of dysautonomia [J]. Clin Auton Res, 1999, 9(1):5-10.
- [7] Husstedt I W, Evers S, Grotemeyer K H. Reproducibility of different nerve conduction velocity measurements in healthy test subjects and patients suffering from diabetic polyneuropathy[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1997, 37(6):359-363.
- [8] Meh D, Denislic M. Subclinical neuropathy in type 1 diabetic children [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998, 109 (3):274-280.
- [9] 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.

(收稿日期:2007-08-08 修回日期:2007-12-20)

(本文编辑:李银平)