

SUDOSCAN 对糖尿病周围神经病变的诊断价值

毛斐 鹿斌 李益明

【摘要】 目前临床常用的糖尿病周围神经病变的筛查和诊断方法种类很多,包括各种不同的筛查工具、不同的临床评分量表、定量感觉检查和神经传导功能检查等。但由于不同的检查各自的侧重点不同,其实际诊断的效率差别较大,导致其无法得到早期诊断,进而延误治疗。近年来,SUDOSCAN 作为一种新型的筛查工具,因其具有简便、无创和定量的优点已在国内外临床大规模应用,其可以通过测定手部、足部电导率值进而早期诊断糖尿病周围神经病变,并可以通过计算得到的肾脏病变、心脏自主神经病变风险值继而评估糖尿病患者并发症的发生风险。

【关键词】 SUDOSCAN;糖尿病神经病变;诊断

Diagnostic value of SUDOSCAN in detecting diabetic peripheral neuropathy Mao Fei, Lu Bin, Li Yiming. Department of Endocrinology & Metabolism, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Li Yiming, Email: yimingli@fudan.edu.cn

【Abstract】 There are many clinical screening and diagnostic methods of diabetic peripheral neuropathy, including different screening tools and scores, quantitative sensory testing, nerve conduction studies, etc. However, due to different focus on different examination, the actual diagnostic efficiency varies differently from each other which leads to ignorance of early diagnosis and delayed treatment of diabetic neuropathy. In recent years, SUDOSCAN has been applied widely in clinical use abroad because it has been proved to be simple, non-invasive and quantitative as a new screening tool, thus leading to an early detection of diabetic peripheral neuropathy through measurement of hands and feet conductivity values. It can also assess the possible occurrence of diabetic complications by calculating the risk values of renal dysfunction and cardiac autonomic nervous disease.

【Key words】 SUDOSCAN; Diabetic neuropathy; Diagnosis

目前筛查糖尿病周围神经病变(DPN)的方法有很多,有包括振动觉、压力觉、温度觉、针刺觉、踝反射在内的各种足部检查方法,包括密歇根神经病变筛选法(MNSI)、神经症状/神经缺陷评分、下肢神经损害评分表(NIS-LL)、多伦多临床评分系统等在内的各种评分量表,还有包括定量检测振动觉阈值(VPT)、定量温度觉阈值检查等在内的定量感觉检查方法。但目前已有的各种方法的诊断敏感性与特异性相差较大,造成DPN早期筛查出现较高的漏诊率,这也为其临床早期干预和治疗带来了极大的问题。

SUDOSCAN 是一台新型的电导分析仪,其可以通过评估交感神经支配的泌汗功能从而筛查有无DPN的存在^[1]。SUDOSCAN具有包括简便、无创、省

时、省力和定量等在内的多方面优势,国外已推广应用于临床。既往相关临床研究提示,其对DPN有较好的诊断价值,可以作为早期筛查DPN的一个新方法。本文就SUDOSCAN对于DPN的诊断价值进行详细综述。

1 DPN 概述

周围神经系统包括运动神经系统、感觉神经系统和自主神经系统。运动神经系统主要包括较大的有髓鞘 A α 类神经纤维,其主要负责控制肌肉的运动。感觉神经系统既包括大神经纤维又包括小神经纤维,主要负责接收各种感觉;其中,触觉、振动觉由大神经纤维支配,而温度觉和痛觉则由小神经纤维支配。自主神经系统又称植物神经系统,分为交感神经纤维和副交感神经纤维,其主要控制了一系列包括心率、血压、出汗、胃肠道、泌尿生殖系统等在内的众多器官系统的重要生命机能^[2]。

DPN 是指由于糖尿病长期血糖控制不佳所导致的周围神经纤维变性、解体,临床可以出现各种不

同的临床症状,包括感觉异常,肌肉无力、萎缩,腱反射减退以及自主神经功能紊乱(排汗异常、自立性低血压、腹泻、便秘、尿潴留、性功能障碍)等^[3]。其中,糖尿病感觉运动性多神经病变(DSPN)是最常见的一种临床类型,其典型症状表现为双足对称性出现疼痛、麻木,并逐渐向近端发展,继而双手开始出现症状^[4]。但是临床表现并不具有鉴别意义,患者的临床症状也可以为非典型症状,表现为非对称性或以单侧为主,这样的复杂表现也为临床诊断带来了一定的困难。

如前所述,自主神经遍布全身,糖尿病自主神经病变也是常见的DPN之一,其发病率可高达60%~90%,使得糖尿病患者病死率显著增加。其中,糖尿病心脏自主神经病变更是糖尿病死亡的重要危险因素^[5]。

2 SUDOSCAN 的检测方法及检测原理

由于汗腺的泌汗功能是由细长、无髓的交感神经C纤维支配,在糖尿病神经病变以及其他疾病引起的周围神经和自主神经病变的早期即可受到损害^[4]。SUDOSCAN可以利用电化学原理测量汗腺在电化学激活作用下释放氯离子的能力,进而检测支配汗腺泌汗的自主交感神经的功能,根据最后输出的导电性结果评估是否存在周围神经病变。

SUDOSCAN由一台电脑主机、手部和脚部的镀镍不锈钢电极板共同连接组成。整个SUDOSCAN检查过程中,受检者双脚站立于足部电极板上,双手掌心朝下紧贴于手部电极板上,在启动SCAN按钮后,仪器自动对手部和足部的皮肤施加逐渐递增的直流低电压($<4\text{ V}$);产生的电流穿过镀镍不锈钢传感器,通过反向离子电渗吸引来自手掌和足底汗腺中的氯离子。整个检查持续2~3 min左右,仪器最后将产生的电流与电压通过计时电流法绘制曲线计算斜率,测算并输出电化学皮肤传导率(ESC)。人体汗腺分布最为密集的部位是手掌和足底,当这些部位支配汗腺的C纤维受损时,汗腺分泌功能会明显减弱,导致汗腺分泌减少,最终SUDOSCAN检测得到的ESC值就会降低。

3 SUDOSCAN 对 DSPN 的诊断价值

在过去的几年中,部分国外临床研究均提示SUDOSCAN对DSPN有良好的诊断价值。Yajnik等^[6]比较265例2型糖尿病患者的SUDOSAN结果、MNSI评分和VPT结果,发现足部ESC值与MNSI问卷评分、MNSI体格评分和VPT结果均呈一定程度的负相关。而Gin等^[7]研究与之前的结果相似,即足部ESC值与VPT呈一定程度的负相关($r = -0.45, P < 0.01$)。

Casellini等^[8]将83例糖尿病患者和210名健康个体的SUDOSCAN检测结果进行对比,结果提示健康个体的手部、足部ESC值均明显高于糖尿病患者;

而ESC值与临床常用的NIS-LL评分,定量感觉检查结果均有一定的相关性。其中,以NIS-LL >2 作为诊断DPN的金标准,ROC结果提示,足部ESC值的曲线下面积为0.875 5($P < 0.01$),ESC值诊断DPN的敏感性为78%,特异性为92%。而诊断为痛性周围神经病变的糖尿病患者的足部ESC值更是低于无痛性周围神经病变患者,并且其足部ESC值与疼痛评分也存在一定的负相关。

Smith等^[9]分别对55例经临床诊断为DSPN的患者和42名健康个体进行了SUDOSCAN检查,并以犹他评分问卷结果 ≥ 4 分作为诊断的金标准,结果提示DSPN患者的手、足ESC值均明显低于健康个体。而ESC值与表皮内神经纤维密度诊断DSPN的ROC曲线下面积分别为0.761、0.752,提示这两种方法对于DSPN有相似的诊断效能。

4 SUDOSCAN 对糖尿病自主神经病变的诊断价值

由于SUDOSCAN具有内置的参数模型,可以根据输入的检查者的性别、年龄、身高、体重和糖化血红蛋白等基本参数,以及实际测得的ESC值自动计算得到糖尿病心血管自主神经病变和糖尿病肾病的风险,在临床上可用于评价糖尿病微血管并发症的发生风险。

4.1 SUDOSCAN 对心血管自主神经病变的诊断价值 Yajnik等^[10]分析了232例糖尿病患者的SUDOSCAN心率变异性(HRV)和Ewing检查结果,将SUDOSCAN检查输出的心脏自主神经功能风险评分CAN值与HRV和Ewing检查结果进行相关分析后发现,SUDOSCAN的CAN值能较好的预测心脏自主神经病变的风险。研究分别以CAN值为25 V和50 V作为分组的切点,将糖尿病患者分为无风险组、有风险组和有病变组,分析结果发现,3组间HRV频域分析结果中的高频值、低频值均有明显差异。ROC分析结果,以Ewing检查3项中两项以上异常作为诊断的金标准,得到CAN值的ROC曲线下面积为0.74,诊断的敏感性和特异性分别为92%和49%。2015年Selvarajah等^[11]研究得到的结果,以5项标准的心血管自主神经反射试验结果作为金标准,结果发现,CAN值诊断心脏自主神经功能病变的ROC曲线下面积为0.75,诊断的敏感性和特异性分别为65%和80%。

4.2 SUDOSCAN 对糖尿病肾脏病变的诊断价值 Freedman等^[12]发现,在非洲裔美国2型糖尿病患者中,校正年龄、性别、体重指数后,其手部、足部电导率值与估算的肾小球滤过率(eGFR)有明显相关性,提示其对于该人种的糖尿病肾病有一定的预测价值。2015年Luk等^[13]将相关研究延续到了汉族人群,该研究共纳入2 833例汉族2型糖尿病患者,以 $\text{eGFR} < 60\text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 作为金标准得到糖

尿病肾病风险的 ROC 曲线下面积为 0.75, SUDOSCAN-糖尿病肾脏疾病评分的切点值为 53 时, 诊断的敏感性为 76.7%, 特异性为 63.4%; 该研究结果显示, SUDOSCAN 检测得到的肾脏病变风险值与 eGFR 结果呈高度相关。

5 研究展望和小结

除了对糖尿病神经病变的诊断以外, 在临床工作中我们同样希望能够找到一个简便、客观又准确的方法来评估糖尿病神经病变的严重程度和药物治疗神经病变的疗效, 以便长期持续地随访病变的情况。所以, 除了既往相关的横断面研究, 也有小部分的研究关注了 SUDOSCAN 对于 DPN 患者的临床随访价值。Calvet 等^[14] 将 2 型糖尿病患者分为胰岛素治疗组和非胰岛素治疗组, 随访 1 年后, 胰岛素治疗组患者手部、足部 ESC 值明显增加, 而非胰岛素治疗组患者手部、足部 ESC 值则有轻度降低; 提示手部、足部 ESC 值可作为长期随访评估糖尿病患者周围神经功能的重要指标之一。2014 年 Raisanen 等^[15] 进一步研究发现, 有心血管高危因素的患者每周进行运动干预, 随访 1 年后发现患者的 ESC 值明显增加, 提示 ESC 值可能可以进一步反映患者体内的代谢水平。目前临床并没有可靠方法用于评估小神经纤维的功能情况, 而 SUDOSCAN 可以早期反映小神经纤维的受损和修复情况, 虽然横断面临床研究较多, 但是前瞻性的队列研究较少, 需从更多的临床研究中得到进一步验证^[16]。

另外一个研究的热点是, SUDOSCAN 在不同人群中得到的诊断切点有所不同。手部和足部 ESC 值在高加索人群、非洲裔的美国人群和亚洲人群中所选取的切点均有所不同^[2]。仪器在自动分析得出结论时将自动根据不同人群种族选取不同的切点得到诊断结果, 而人群种族间的差异结果使得我们必须寻找适合于不同种族的最佳切点。

糖尿病患者神经病变的早期筛查是糖尿病慢性并发症筛查和诊断工作中的重要部分, 而目前对于 DPN 的筛查和诊断的各种方法各有利弊, 很多方法受检查者和被检查者注意力和主观因素的影响。SUDOSCAN 作为一种新型、无创、简便的筛查工具, 在国外临床已被广泛应用。相关研究证实了其对糖尿病周围神经和自主神经病变均有较好的诊断价值, 提示其对于糖尿病神经病变也可以作为一种较好的筛查方法。

参 考 文 献

- [1] Papanas N, Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy [J]. *Endocrine*, 2014, 47 (3): 690-698. DOI: 10.1007/s12020-014-0285-z.
- [2] Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C. The new age of sudomotor

- function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6:94. DOI: 10.3389/fendo.2015.00094.
- [3] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (10): 2285-2293. DOI: 10.2337/dc10-1303.
- [4] Müller G, Parfentyeva E, Olschewsky J, et al. Assessment of small fiber neuropathy to predict future risk of type 2 diabetes [J]. *Prim Care Diabetes*, 2013, 7(4): 269-273. DOI: 10.1016/j.pcd.2013.08.001.
- [5] Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (10): 5896-5903.
- [6] Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, et al. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy [J]. *ISRN Endocrinol*, 2012, 2012: 103714. DOI: 10.5402/2012/103714.
- [7] Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, et al. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation [J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37 (6): 527-532. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.05.003.
- [8] Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, et al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15 (11): 948-953. DOI: 10.1089/dia.2013.0129.
- [9] Smith AG, Lessard M, Reyna S, et al. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(4): 511-516. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.013.
- [10] Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function [J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39 (2): 126-131. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.09.004.
- [11] Selvarajah D, Cash T, Davies J, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0138224. DOI: 10.1371/journal.pone.0138224.
- [12] Freedman BI, Bowden DW, Smith SC, et al. Relationships between electrochemical skin conductance and kidney disease in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28 (1): 56-60. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.006.
- [13] Luk AO, Fu WC, Li X, et al. The clinical utility of SUDOSCAN in chronic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0134981. DOI: 10.1371/journal.pone.0134981.
- [14] Calvet JH, Dupin J, Winiecki H, et al. Assessment of small fiber neuropathy through a quick, simple and non invasive method in a German diabetes outpatient clinic [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121 (2): 80-83. DOI: 10.1055/s-0032-1323777.
- [15] Raisanen A, Eklund J, Calvet JH, et al. Sudomotor function as a tool for cardiorespiratory fitness level evaluation: comparison with maximal exercise capacity [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11 (6): 5839-5848. DOI: 10.3390/ijerph110605839.
- [16] Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, et al. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2004, 3 (1): 16-21.

(收稿日期: 2015-09-06)