

## · 综述 ·

## 床旁检测设备在早期诊断糖尿病神经病变中的价值

吕玉寰 李蓉

重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016

通信作者: 李蓉, Email: rongli232006@163.com

**【摘要】** 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见的慢性并发症,可能导致严重的临床后果,如足部溃疡、截肢和神经性疼痛。这使得患者生活质量严重下降,同时对医疗保健成本和社会造成了沉重的负担。DPN 在早期阶段通常无症状,而一旦出现明显症状,疾病将难以逆转。因此,早期筛查和诊断对预防和延缓 DPN 的发生发展至关重要。本综述旨在评估目前可用的早期诊断 DPN 的床旁检测设备(POCDs),包括检测大纤维神经病变的 DPNcheck 和 VibraTip 以及检测小纤维神经的 Neuropad 和 Sudoscan。DPNcheck 主要检测腓肠神经的电生理,VibraTip 检测振动觉,而 Neuropad 和 Sudoscan 均检测泌汗功能。这些设备的使用能促进更大规模患者的筛查和提高 DPN 的早期诊断。

**【关键词】** 糖尿病神经病变;床旁检测设备;早期诊断

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230118-01028

**Detection value of point-of-care devices in the early diagnosis of diabetes neuropathy** Lyu Yuhuan, Li Rong. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Li Rong, Email: rongli232006@163.com

**【Abstract】** Diabetes peripheral neuropathy (DPN) is a common chronic complication of diabetes, and could lead to serious sequelae, such as foot ulcer, amputation and neuropathic pain, which severely reduce the quality of life of patients, and meanwhile, significantly burdens the healthcare system and society. DPN is typically asymptomatic in its early stages, but the disease will be difficult to reverse once obvious symptoms appear. Therefore, early screening and diagnosis are the key to prevent and reduce the incidence of DPN. This review aims to evaluate the currently available point of care devices (POCDs) for early diagnosis of DPN, including DPNcheck and VibraTip for detecting large fiber neuropathy, as well as Neuropad and Sudoscan for detecting small fiber neuropathy. DPNcheck mainly detects the electrophysiology of the sural nerve, VibraTip detects vibration sensation, while Neuropad and Sudoscan both detect sudomotor function. The use of these devices can facilitate larger patient screening and improve early diagnosis of DPN.

**【Keywords】** Diabetic neuropathy; Point-of-care devices; Early diagnosis

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230118-01028

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是1型和2型糖尿病最常见的慢性并发症之一,其患病率高达50%<sup>[1]</sup>。DPN最常见的表现形式是远端对称性多发性神经病(distal symmetric polyneuropathy, DSPN),以感觉障碍为主要特征,伴有程度不同的自主神经症状,而运动障碍相对较轻<sup>[2]</sup>。DPN是导致糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcers, DFU)发生发展的关键因素,也是糖尿病患者非创伤性截肢的主要原因。根据世界卫生组织报道,糖尿病患者下肢截肢的发生率是非糖尿病患者的10倍,不仅降低了患者生活质量,还对家庭和社会造

成严重影响<sup>[3]</sup>。由于DPN的隐匿发展,患者可以多年无症状或仅在并发症出现后(例如足溃疡)才被诊断。因此早期诊断和干预DPN对降低DFU的风险尤为重要。为此,我们综述了能够早期诊断DPN的床旁检测设备(point-of-care devices, POCDs),与临床评估相结合,有利于早期发现DPN。

## 1 DPN 的诊断现状

神经传导研究(nerve conduction study, NCS)是目前诊断DPN的金标准,它能定量评估大纤维受累情况<sup>[4]</sup>。然而,传统的NCS既费时又昂贵,需要专业神经生理学人士在限定的地点进行操作。因此

只能在少数糖尿病患者中进行。其他简便的筛查工具包括多伦多临床评分系统,糖尿病神经体征评分(neurological disability score, NDS)和糖尿病神经症状评分(neurological symptom score, NSS)等,这些评分系统依赖于患者的主观感受,无法客观评估 DPN 进展情况。除此之外,当临床诊断出 DPN 时,不可逆的神经损伤已经发生。值得注意的是,糖尿病视网膜膜病变和糖尿病肾病由于具备有效的筛查方案,已大大减少了失明和终末期肾衰竭的发生。综上,早期筛查 DPN 迫在眉睫,需要便捷、有效的技术在明显的临床症状之前早期诊断 DPN。以下介绍 4 种早期诊断 DPN 的 POCDs,包括检测大纤维神经病变的 DPNcheck 和 VibraTip 以及检测小纤维神经病变 Neuropad 和 Sudoscan。每种设备都有其优点和缺点(表 1)。

2 DPN 的 POCDs 进展

2.1 DPNcheck 手持式床旁检测设备 DPNcheck 主要检测腓肠神经动作电位幅度(sural nerve amplitude potential, SNAP)和腓肠神经传导速度(sural nerve conduction velocity, SNCV),可作为 NCS 的替代手段<sup>[5]</sup>。DPN 病因学特征与长度有关,感觉神经的轴突损伤最早发生,随后是运动神经的损伤。而腓肠神经作为最长的感觉神经,能早期反映 DPN 病变。用 DPNcheck 设备代替传统的 NCS 检查,可使检测 DPN 更为便捷,适用于多种医疗场景。Kural 等<sup>[6]</sup>进行了一项横断面研究,采用传统 NCS 和 DPNcheck 对 168 例 2 型糖尿病患者分别进行 DPN 诊断,结果提示两种诊断方式之间有良好的相关性(最高  $r$  值为 0.77,  $P<0.001$ ),且以 NCS 作为诊断标准,DPNcheck 的灵敏度可达 95%,特异性为 84%。Shibata 等<sup>[7]</sup>在 57 例糖尿病患者中验证了 DPNcheck 重复性好,且与标准 NCS 有良好的一致

性(对于神经传导速度 $r=0.773\ 4$ ,对于神经动作电位幅度 $r=0.615\ 5$ )。

此外,Binns-Hall 等<sup>[8]</sup>将 DPNcheck 加入一站式微血管筛查以评估早期诊断 DPN 的可行性,结果表明使用 DPNcheck 诊断 DPN 的患病率为 51.5%,并且与评估小纤维神经病变的 Sudoscan 结合敏感性达到 93.2%。这证实了在一站式微血管筛查中使用 DPNcheck 诊断 DPN 是可行的,并且联合大小纤维神经病变的评估是早期诊断 DPN 和识别 DFU 高风险人群的有效模型。

然而,DPNcheck 检测仍然有一定的局限性,它主要检测大纤维神经病变,不能反映小纤维神经病变。此外,不同研究中 DPNcheck 设备检测出的 SNCA 和 SNAP 阈值不同导致了不同的灵敏度和特异度,这需要更多的研究去探讨最佳的阈值界限。

2.2 VibraTip VibraTip 是一种小巧轻便的 POCDs 设备,它包括一块电池、一个 128 Hz 振动电机、一个末端是圆形尖端的塑料外壳和一个开关。当操作者用拇指和食指挤压设备时,电机就会启动,促使圆形末端产生 128 Hz 的振动,主要用于测试患者足部(主要在跖趾)在接触圆形塑料末端时的振动觉<sup>[9]</sup>。与临床上常用的其他两种床旁检测设备 10 g 单丝和 128 Hz 音叉相比,VibraTip 能产生更持久和更恒定的振动,提高了诊断的性能。Papanas 等<sup>[10]</sup>使用  $NDS\geq 3$  和  $NDS\geq 6$  作为诊断 DPN 的标准,研究发现无论是  $NDS\geq 3$  还是  $NDS\geq 6$ ,VibraTip 都有较好的诊断效能( $NDS\geq 3$ :灵敏度为 91.3%,特异度为 85.2%; $NDS\geq 6$ :灵敏度为 100%,特异度为 95.2%)。该研究还发现,增加跖趾以外部位的测试与单纯跖趾测试相比并不会增加 VibraTip 的诊断效能。因此,当只需要检查跖趾时,VibraTip 的检测变得更加简单与便捷。

表 1 用于早期诊断 DPN 的床旁检测设备比较

		检测内容	优点	缺点
大纤维神经 病变检测	DPNcheck	腓肠神经电生理检查	快速,易于操作 可作为 NCS 的替代手段	SNCV 和 SNAP 阈值不一致 依赖腓肠神经的存在
	VibraTip	振动觉	便捷 产生持久和恒定的振动 可识别保护性感觉缺失人群	成本效益尚不清楚
	Neuropad	足部泌汗功能	便于自行检测,无创 成本效益高	存在视觉上的误差 中等特异性
小纤维神经 病变检测	Sudoscan	手和足部泌汗功能	无创,易于操作 量化泌汗功能	没有一致的诊断阈值

注:NCS:神经传导研究;SNCV:腓肠神经传导速度;SNAP:腓肠神经动作电位幅度;DPN:糖尿病周围神经病变

VibraTip 还可用于识别 DFU 患者的保护性感觉缺失。在一项研究中检验 VibraTip 在诊断保护性感觉丧失方面的性能,结果显示 10 g 单丝、128 Hz 音叉和 VibraTip 在神经系统评估中的一致性较好且 VibraTip 可用作检测保护性感觉丧失的筛选工具<sup>[11]</sup>。另一项研究以生物传感器测量的振动感知阈值(vibration perception threshold, VPT)作为参考诊断标准,在 75 例 DFU 患者中证实 VibraTip 检测的异常结果总是与保护性感觉丧失相关<sup>[12]</sup>。

然而,该设备的成本效益尚不清楚,未来的研究应该进一步比较 10 g 单丝、128 Hz 音叉和 VibraTip 3 种检测振动觉设备的诊断效能及组合使用的成本效益。

**2.3 Neuropad** 小纤维神经病变是指以 A $\delta$  和无髓 C 型纤维受损为特征的一类疾病,可引起感觉和自主神经功能障碍。由无髓鞘节后交感神经 C 纤维损伤引起的泌汗障碍是小纤维神经病变的一种早期表现。Neuropad 是一种评估泌汗功能的便捷床旁设备,通过化学反应检测足底汗液的产生,其机制是含有蓝色无水二氯化钴的贴片,完全水合后颜色会从蓝色变为粉红色<sup>[13]</sup>。Neuropad 贴在足底皮肤上 10 min 内是否完全变色可用于诊断 DPN,多项横断面研究证明了其诊断效能具有高敏感性和中等特异性的特点。Hewitt 等<sup>[14]</sup>综述了以 NDS 评分作为诊断标准,Neuropad 诊断 DPN 的敏感性为 89.4%,特异性为 60.3%。Zografou 等<sup>[15]</sup>的研究证实了相对于 10 g 单丝来说,Neuropad 测试的灵敏度试验为 95%,特异度为 69%;而以 VPT 作为诊断标准,Neuropad 诊断 DPN 的灵敏度为 73%,特异度为 81%。

Rodríguez-Sánchez 等<sup>[16]</sup>对标准筛查工具 10 g 单丝和 Neuropad 进行了成本效益分析,发现与单独使用 10 g 单丝相比,使用两种筛选工具(Neuropad+10 g 单丝)有更高的健康收益和更低的成本并且增加了 0.044 个质量调整生命年,是一种具有成本效益的策略和方案。Neuropad 还可以用于识别高风险的 DFU 患者。Panagoulas 等<sup>[17]</sup>的一项前瞻性研究对 308 例糖尿病患者进行 6 年的随访以评估 Neuropad 预测 DFU 的作用。随访发现 55 例患者发生了 DFU,而 Neuropad 的异常增加了 DFU 的风险( $HR$  为 3.319,  $P=0.004$ ),且识别 DFU 患者的敏感性很高,达 86%。

Neuropad 易于使用并提供非主观结果,但可能

其相对较差的特异性限制了其广泛应用。最近一项研究发现<sup>[18]</sup>,使用图像分析软件将颜色变化量化为百分比输出可定量评估 Neuropad 反应,并且与定性评估 Neuropad 相比,有着更大的诊断 DPN 曲线下面积。量化 Neuropad 的颜色变化能进一步弥补视觉观察色差的不足,提高测试的诊断能力。更多的研究应该致力于开发 Neuropad 的定量工具,以提高 Neuropad 的适用性。

**2.4 Sudoscan** Sudoscan 是另一种测定泌汗功能的 POCDs,将手和足放在在不锈钢电极片上,设备自动施加低压电流刺激,通过反向离子导入法测量汗液中氯离子的电流并将其结果量化报告为手和足的电化学皮肤电导(electrochemical skin conductance, ESC)<sup>[19]</sup>。它与 Neuropad 检测的不同在于它能量化泌汗功能并且包括了手部的测量。Sudoscan 是 FDA 批准的 POCDs,被提倡作为 DPN 的筛查工具<sup>[20]</sup>。操作 Sudoscan 不需要专业人员,且在 3~5 min 内可得到结果。在一项纳入 523 例 2 型糖尿病患者的横断面研究中<sup>[21]</sup>,将 NDS 作为 DPN 诊断标准,与 VPT 相比,Sudoscan 对 DPN 的诊断更敏感,敏感性和特异性都为 85%(ROC 曲线面积为 0.88)。Gavan 等<sup>[22]</sup>的研究表明 Sudoscan 测量结果与多伦多临床神经病评分,NDS 和 NSS 等 DPN 评分系统结果相一致,且在无神经病变症状的患者中也存在 ESC 异常,提示 Sudoscan 是一种早期筛查 DPN 的可靠方法。

Sudoscan 还可以根据内置的参数模型,将受试者的性别、年龄、身高、体质指数、糖化血红蛋白等基本参数和测得的 ESC 值进行计算,得到糖尿病心血管自主神经病变(diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, DCAN)风险评分。Jin 等<sup>[23]</sup>在 180 例中国 2 型糖尿病患者中对 Sudoscan 诊断 DCAN 的效能进行评估,结果表明,以 4 项心血管自主反射试验作为诊断标准,Sudoscan 的敏感性为 85.6%,特异性为 76.1%(ROC 图曲线面积为 0.859)。

但也有学者不支持将 Sudoscan 作为泌汗功能的主要评价方法,这主要是由于 Sudoscan 没有一致的标准异常阈值,其次是只有少量横断面研究说明了 Sudoscan 测量的泌汗功能与糖尿病足溃疡风险有关<sup>[24]</sup>,仍需要前瞻性大样本研究来评估 Sudoscan 是否可以预测足溃疡或截肢。

### 3 总结和展望

近年来,POCDs 较好的敏感性和特异性已被证



实,可以作为早期筛查 DPN 的客观、快速和非侵入性测试。然而,大多数关于 POCDs 的研究存在较高的异质性和参与者选择偏倚,并且样本量相对较小,缺乏前瞻性的研究评估 POCDs 对改善糖尿病足溃疡等重要结果的表现。在今后的研究中,仍需要大样本专门以 DFU 为主要结局的临床试验,以进一步确认 POCDs 的诊断和预测效能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 吴静,时立新. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)要点说明[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6): S535-S539. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210510-00259.
- [2] Ziegler D, Keller J, Maier C, et al. Diabetic Neuropathy[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(S 01): S70-S81. DOI: 10.1055/a-1284-6245.
- [3] Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2023, e3651. DOI: 10.1002/dmrr.3651.
- [4] 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. DOI: 10.2337/dc16-2042.
- [5] Kamiya H, Shibata Y, Himeno T, et al. Point-of-care nerve conduction device predicts the severity of diabetic polyneuropathy: a quantitative, but easy-to-use, prediction model[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(4): 583-591. DOI: 10.1111/jdi.13386.
- [6] Kural MA, Andersen ST, Andersen NT, et al. The utility of a point-of-care sural nerve conduction device for detection of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study[J]. Muscle Nerve, 2019, 59(2): 187-193. DOI: 10.1002/mus.26361.
- [7] Shibata Y, Himeno T, Kamiya T, et al. Validity and reliability of a point-of-care nerve conduction device in diabetes patients[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(5): 1291-1298. DOI: 10.1111/jdi.13007.
- [8] Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, et al. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot[J]. Diabet Med, 2018, 35(7): 887-894. DOI: 10.1111/dme.13630.
- [9] Dhana Lakshmi SKS, Ramakrishna CK, SatyaSree D, et al. Evaluation of the accuracy of vibration sense with VibraTip? as a tool to determine the level of anesthesia following subarachnoid block and its correlation with the pinprick sensation[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2021, 37(1): 97-101. DOI: 10.4103/joacp.JOACP\_258\_18.
- [10] Papanas N, Pafili K, Demetriou M, et al. The diagnostic utility of VibraTip for distal symmetrical polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(1): 341-346. DOI: 10.1007/s13300-019-00738-4.
- [11] Tentolouris A, Tentolouris N, Eleftheriadou I, et al. The performance and interrater agreement of vibration perception for the diagnosis of loss of protective sensation in people with diabetes mellitus[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2023, 22(1): 72-76. DOI: 10.1177/1534734621994058.
- [12] Pasangha E, George B, Jayalakshmi V, et al. The utility of Vibratip in accurate identification of loss of protective sensation in the contralateral foot of patients admitted with a diabetic foot ulcer[J]. Diabetes Metab Syndr, 2021, 15(3): 857-862. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.03.023.
- [13] de Azevedo Vieira ARS, Porto-Dantas LB, do Prado Romani FA, et al. Autonomic neuropathic symptoms in patients with diabetes: practical tools for screening in daily routine[J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1): 83. DOI: 10.1186/s13098-023-01036-7.
- [14] Hewitt N. The Neuropad test for the early detection of diabetic peripheral neuropathy [EB/OL]. [2017-10-13]. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg38/documents/overview-of-assessment-report>.
- [15] Zografou I, Iliadis F, Sambanis C, et al. Validation of neuropad in the assessment of peripheral diabetic neuropathy in patients with diabetes mellitus versus the Michigan neuropathy screening instrument, 10g monofilament application and biothesiometer measurement[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(5): 517-522. DOI: 10.2174/1570161117666190723155324.
- [16] Rodríguez-Sánchez B, Peña-Longobardo LM, Sinclair AJ. Cost-effectiveness analysis of the neuropad device as a screening tool for early diabetic peripheral neuropathy[J]. Eur J Health Econ, 2020, 21(3): 335-349. DOI: 10.1007/s10198-019-01134-2.
- [17] Panagoulas GS, Eleftheriadou I, Papanas N, et al. Dryness of foot skin assessed by the visual indicator test and risk of diabetic foot ulceration: a prospective observational study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: S625. DOI: 10.3389/fendo.2020.00625.
- [18] Ponirakis G, Fadavi H, Petropoulos IN, et al. Automated quantification of neuropad improves its diagnostic ability in patients with diabetic neuropathy[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 847854. DOI: 10.1155/2015/847854.
- [19] Lin K, Wu Y, Liu S, et al. The application of sudoscan for screening microvascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. PeerJ, 2022, 10: e13089. DOI: 10.7717/peerj.13089.
- [20] García-Ulloa AC, Almeda-Valdes P, Cuatrecasas-Xochitiotzi TE, et al. Detection of sudomotor alterations evaluated by Sudoscan in patients with recently diagnosed type 2 diabetes[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2022, 10(6): e003005. DOI: 10.1136/bmjdrc-2022-003005.
- [21] Goel A, Shivaprasad C, Kolly A, et al. Comparison of electrochemical skin conductance and vibration perception threshold measurement in the detection of early diabetic neuropathy[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0183973. DOI: 10.1371/journal.pone.0183973.
- [22] Gavan DE, Gavan A, Bondor CI, et al. SUDOSCAN, an innovative, simple and non-invasive medical device for assessing sudomotor function[J]. Sensors (Basel), 2022, 22(19): e7571. DOI: 10.3390/s22197571.
- [23] Jin J, Wang W, Gu T, et al. The application of SUDOSCAN for screening diabetic peripheral neuropathy in Chinese population[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018, 126(8): 472-477. DOI: 10.1055/s-0043-116673.
- [24] Gatev T, Gateva A, Assyov Y, et al. The role of sudoscan feet asymmetry in the diabetic foot[J]. Prim Care Diabetes, 2020, 14(1): 47-52. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.05.003.

(收稿日期: 2023-01-18)