

小纤维神经病诊断研究进展

沈凯莉 杜宝新

【摘要】 小纤维神经病系指主要累及小直径有髓鞘 A δ 类纤维和无髓鞘 C 类纤维的一组疾病, 典型表现为异常疼痛、痛温觉缺失和自主神经功能障碍。神经传导速度检测可以检出大纤维(A α 类和 A β 类纤维)病变, 而无法评价小纤维功能。本文拟对近年来小纤维神经病的神经病理学、神经电生理学 and 自主神经功能检测等筛查和诊断方法研究进展进行简要概述。

【关键词】 小纤维神经病; 诊断; 综述

Research progress of the diagnosis of small fiber neuropathy

XIAN Kai-li¹, DU Bao-xin²

¹Grade 2014, Graduate School, the Second Clinical Medicine College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China

²Department of Neurology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China

Corresponding author: DU Bao-xin (Email: dbx.dr@163.com)

【Abstract】 Small fiber neuropathy (SFN) is a kind of peripheral neuropathy in which the thinly myelinated A δ fibers and unmyelinated C fibers are predominantly affected, characterized by allodynia, analgesia, thermoanesthesia and/or autonomic nerve dysfunction. Nerve conduction velocity (NCV) detection can detect the pathological changes of large fibers (A α and A β fibers) but not of small fibers, which lack of value in the diagnosis of SFN. Progress of the examinational and diagnostic methods for the neuropathological, neuroelectrophysiological and autonomic nerve functions of SFN in recent years were introduced in this paper.

【Key words】 Small fiber neuropathy; Diagnosis; Review

This study was supported by 2014 Guangdong Traditional Chinese Medicine Bureau Funding Research Project (No. 20141140) and 2014 Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine (Guangdong Academy of Traditional Chinese Medicine) Clinical Evaluation Research Project (No. YN2014PJ06).

周围神经纤维根据不同直径和神经传导速度 (NCV) 分为不同类型。小纤维系指直径 $< 7 \mu\text{m}$ 的神经纤维, 占周围神经纤维的 90% 以上^[1], 包括有髓鞘 A δ 类纤维和无髓鞘 C 类纤维, 其主要特点为直径小且神经传导速度慢, 其中, 有髓鞘 A δ 类纤维直径 $1 \sim 5 \mu\text{m}$, 无髓鞘 C 类纤维直径 $1.00 \sim 1.60 \mu\text{m}$ 。小纤维神经病 (SFN) 系指主要累及小直径有髓鞘纤维

(A δ 类纤维) 和无髓鞘纤维 (C 类纤维), 而大直径有髓鞘纤维不受累或较少受累的一组疾病^[2]。A δ 类纤维和 C 类纤维与痛温觉和自主神经功能有关, 因此, 小纤维神经病的典型症状包括异常疼痛、痛温觉缺失和自主神经功能障碍等。神经传导速度检测可以检出大纤维 (A α 类和 A β 类纤维) 病变, 但无法检测小纤维功能, 对小纤维神经病的诊断无显著意义。近年来, 随着神经病理学和神经电生理学技术的发展, 临床对小纤维神经病的认识也逐步提高。本文拟对近年来小纤维神经病神经病理学、神经电生理学 and 自主神经功能检测方法的研究进展进行概述。

一、皮肤组织活检术

皮肤组织活检术是诊断表皮内小纤维神经病

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.11.013

基金项目: 2014 年度广东省中医药局科研课题 (项目编号: 20141140); 2014 年度广东省中医院 (广东省中医药科学院) 中医临床评价研究专项课题 (项目编号: YN2014PJ06)

作者单位: 510006 广州中医药大学第二临床医学院研究生院 2014 级 (沈凯莉); 510006 广州, 广东省中医院脑病科 (杜宝新)

通讯作者: 杜宝新 (Email: dbx.dr@163.com)

的主要方法,可以采用免疫组织化学染色等技术标记出表皮内蛋白基因产物 9.5 (PGP9.5) 阳性的神经纤维,于光学显微镜下观察这些神经纤维的形态和分布,定量分析单位长度或单位面积表皮内神经纤维密度 (IENFD) 和平均树突长度 (MDL),以判断是否存在周围神经损害^[3],从而明确诊断小纤维神经病。欧洲神经科学协会联盟 (EFNS) 分别于 2005 和 2010 年制定并修订皮肤组织活检术在周围神经病诊断中的应用指南,为临床提供了参考依据^[4-5]。皮肤组织活检术业已成为诊断小纤维神经病的“金标准”,具有简便、安全、创伤小、可重复和无痛的优点,其阳性预测值为 93%,灵敏度为 69%~82%,特异度为 97%,可以筛查出常规神经电生理学检测不易发现的异常,且不受主观因素的影响^[6]。皮肤组织活检术可以显示神经纤维的再生和修复情况、监测病情进展,有利于早期诊断小纤维神经病,为临床提供了一项客观、可量化的新方法。

PGP9.5 蛋白亦称为泛激素羧基端水解酶 L1 (UCHL1),可与神经树突结合,广泛存在于神经纤维中,在感觉神经节、交感神经节、肠道神经节、视网膜神经元、睾丸精原细胞和支持细胞中呈高表达。PGP9.5 蛋白免疫组织化学染色可以显示出有髓鞘纤维和无髓鞘纤维,尤其是其终止于表皮内神经末梢,故可作为神经轴突和神经内分泌标志物^[7]。

表皮内神经纤维密度系表皮单位长度或单位面积中神经纤维数量,以 IENFD/mm 或 IENFD/mm² 表示,对感觉神经病的诊断率高达 88%^[8],是目前定量评价小纤维神经病的可靠指标。将正常人群下肢远端表皮内神经纤维密度的第 5 百分位值作为正常参考值 (亦称为临界值),表皮内神经纤维密度低于临界值则视为异常^[5,8-9]。研究显示,表皮内神经纤维密度与性别、年龄有关,男性和老年人群表皮内神经纤维密度更低^[10-11]。也有学者认为,表皮内神经纤维密度与种族和地域等有关^[12]。因此,国外研究的临界值可能不适用于中国人群,尚待大样本临床研究以确定我国表皮内神经纤维密度的临界值。表皮内神经纤维密度的计算方法主要有两种,即采用图像分析系统 (或共聚焦显微镜) 精确计算和光学显微镜下计数。研究显示,上述两种方法计算的表皮内神经纤维密度值差异无统计学意义^[2],均可作为定量分析表皮内神经纤维密度的工具。近年来,特异性标记方法和计数方法可以选择性独立观察小血管、汗腺和立毛肌的神经支配,提高了

对各种不同特点小纤维神经病的诊断率^[13]。无论是正常人群还是小纤维神经病患者,双侧下肢远端对称部位的表皮内神经纤维密度差异均无统计学意义,且通常连续 3 周内处于相对稳定水平,故临床可以选择任意侧别下肢远端进行皮肤组织活检术并测定表皮内神经纤维密度,以明确诊断小纤维神经病^[14]。

二、定量感觉检测

定量感觉检测 (QST) 是一种神经物理学检测方法,包括一系列心理物理学测定,可以检测中枢和周围感觉神经功能^[15],亦可用于小纤维神经病患者感觉神经功能的检测,是评价有髓鞘 A δ 类纤维和无髓鞘 C 类纤维功能的有效方法。定量感觉检测在临床应用已超过 30 年,作为一项主观性和无创性检查方法,需要受试者完全配合,其中,智力、认知功能和心理因素如偏见、故意隐瞒等均可对检测结果产生影响。

定量感觉检测包括冷感知阈值、温感知阈值、冷痛阈值、热痛阈值、机械触觉阈值、机械痛觉阈值和压痛阈值等。受试者接受振动觉和温度觉的不同刺激,当达到某一特定阈值 (包括感知阈值、疼痛阈值或耐受阈值) 时停止刺激,获得可以引起某种特定感觉的刺激强度如感知阈值 (受试者感知到刺激的最小刺激强度) 和疼痛阈值 (受试者开始出现疼痛的最小刺激强度)^[16-17],将获得的阈值与临界值进行比较,以判断是否存在周围神经损害^[18]。定量感觉检测适用于粗大髓鞘、细小髓鞘和无髓鞘纤维功能的全面评价,轻触觉和振动觉可以评价 A β 类纤维功能,温度觉和温度痛觉可以评价 A δ 类和 C 类纤维功能^[19]。定量温度觉检测 (QTT) 可以反映痛觉阈值升高和痛觉阈值降低 (即痛觉过敏),有助于诊断 2 型糖尿病小纤维神经病。研究显示,2 型糖尿病患者早期出现的无症状性周围神经病包括小纤维和 (或) 大纤维损伤,其中小纤维损伤更为常见,因此,2 型糖尿病患者感觉神经传导速度 (SNCV) 检测正常时,定量温度觉检测可能是检出糖尿病感觉神经病的唯一方法^[20]。

多项研究显示,定量感觉检测适用于人群评价和感觉神经功能随时间变化分析^[21-22]。该项技术特异性较低,与其他检查方法联合应用可以提高小纤维神经病的诊断率^[23]。有学者发现,冷觉阈值测定联合激光诱发电位 (LEP) 和皮肤电化学电导检测,可以显著提高小纤维神经病的诊断敏感性和特异

性^[24]。研究显示,在多发周围神经病患者中,定量感觉检测和表皮内神经纤维密度与其生活质量显著相关,两者可能是评价患者生活质量和预后以及监测疾病进展的有效预测因素^[25]。

三、痛觉诱发电位检测

痛觉诱发电位(PEP)包括激光诱发电位、接触性热痛诱发电位(CHEP)和痛觉相关诱发电位(PREP)等。激光诱发电位与接触性热痛诱发电位选择性刺激 A δ 类纤维和 C 类纤维,痛觉相关诱发电位选择性刺激 A δ 类纤维^[26],三者通过选择性刺激小纤维对其功能进行检测和分析。(1)激光诱发电位:通过激光产生放射性热能,选择性兴奋 A δ 类和 C 类纤维的伤害性感受器,经脊髓丘脑束上行传导,于大脑皮质记录诱发电位潜伏期和波幅变化,以评价小纤维功能。激光诱发电位异常可以反映出痛温觉传导通路任意部位损害,包括周围神经、神经丛、神经根、脊髓和脑干。激光诱发电位临床应用较广泛,主要反映 A δ 类纤维的刺激效应,而特异性反映 C 类纤维诱发电位的技术目前尚不成熟^[27]。(2)接触性热痛诱发电位:通过接触性热电极刺激急速加热(70 $^{\circ}\text{C}/\text{s}$)引起快痛觉,接触性热痛诱发电位滞后与 A δ 类纤维刺激相关,超慢接触性热痛诱发电位与 C 类纤维刺激相关,是评价小纤维功能的客观方法^[28]。晚近研究公布接触性热痛诱发电位的正常参照值,但是由于在正常人群中无法记录到,其临床应用相当有限^[29]。(3)痛觉相关诱发电位:包括同心圆表面电极刺激(concentric planar electrode)和表皮内电刺激(intraepidermal electrical stimulation),其中,前者采用同心圆表面电极传递电刺激,使刺激范围局限于真皮表层以诱发痛觉阈值;后者采用“图钉”样电极进行表皮内电刺激,选择性刺激 A δ 类纤维^[30]。多项研究显示,痛觉相关诱发电位有助于早期筛查糖尿病^[31]、混合性痛性周围神经病^[23]和纤维肌痛综合征(FMS)^[32]等多种疾病的小纤维神经病成分。由于痛觉相关诱发电位具有无创性、操作简便和价格可接受等优势,成为广泛应用于临床的潜在检测方法。

四、活体角膜共聚焦显微镜检查

角膜是人体富含神经纤维的组织之一,角膜表面分布着大量感觉神经纤维,这些神经末梢主要源于三叉神经眼支,属 A δ 类和 C 类纤维。角膜共聚焦显微镜(CCM)是一种新型光学显微镜,可以在三维空间实时活体条件下对角膜神经纤维的形态、结构

和动态变化进行观察并分析,包括角膜神经纤维长度(CNFL)、角膜神经纤维密度(CNFD)和角膜神经分支密度(CNBD)等项参数,通过对角膜神经纤维各项参数的观察和分析明确诊断小纤维神经病。

多项研究显示,角膜共聚焦显微镜与冷觉阈值和心脏自主神经功能相关^[33],对于糖耐量异常和早期 1 型糖尿病患者,角膜共聚焦显微镜可以发现其早期小纤维损害^[34],未来有望成为筛查早期小纤维神经病的动态标志物,可用于糖耐量异常、1 型糖尿病小纤维神经病的预测。而且,在早期糖尿病合并周围神经病的诊断方面,角膜共聚焦显微镜较角膜感觉试验和下肢振动觉测定更具优势。

角膜共聚焦显微镜和表皮内神经纤维密度均可以对糖尿病小纤维神经病进行准确的定量分析,二者的诊断效力相近^[35]。角膜共聚焦显微镜还具有快捷、无创性优点,有望成为未来一项理想的检查方法,用于糖尿病周围神经病的诊断、病情判断和疗效评价。有学者认为,角膜共聚焦显微镜可以作为早期诊断小纤维神经病的“金标准”^[1]。Ahmed 等^[36]的研究显示,角膜神经纤维长度 $\leq 14 \text{ mm}/\text{mm}^2$ 诊断糖尿病周围神经病的灵敏度为 85%、特异度为 84%。通过比较接触性热痛诱发电位、角膜共聚焦显微镜与定量感觉检测诊断糖尿病小纤维神经病的敏感性和特异性,发现角膜共聚焦显微镜对以自主神经功能障碍为主要表现的早期小纤维神经病更加敏感^[37]。

五、自主神经功能检测

最常用的自主神经功能检测方法是定量催汗轴突反射试验(QSART),通过测定交感神经节后发汗纤维轴索反应以评价小纤维节后自主神经功能,可以作为诊断小纤维神经病的方法,与其他检测方法联合应用可以提高小纤维神经病的诊断率^[38]。亦有研究显示,定量催汗轴突反射试验重测信度中等,测量标准误差较大^[39],可能与受试者个体因素和检测者技术水平等有关。其他自主神经功能检测还包括交感皮肤反应(SSR)、皮肤血管舒缩反应和心脏血管迷走反射等。

六、周围神经超声检查

目前,国内外的周围神经超声检查主要集中于大纤维,其对小纤维功能评价和小纤维神经病诊断的作用尚未明确。Ferdousi 等^[40]发现,特发性小纤维神经病患者纤维横截面积较正常对照者增大($P < 0.001$),且性别、腓肠神经厚宽比和回声反射性

组间差异无统计学意义。特发性小纤维神经病患者腓肠神经横截面积增大类似于大纤维神经病的神经横截面积增大。但是该项研究样本量较小且存在效度误差,尚待大样本临床研究证据以确定周围神经超声检查在小纤维神经病中的诊断作用。

七、激光多普勒血流仪和泛红现象激光多普勒成像检查

皮肤表面血管舒张功能依靠 C 类纤维的自主神经功能介导, C 类纤维功能损害可以引起皮肤血管舒张功能异常和皮肤血流量减少。激光多普勒血流仪(LDF)通过检测皮肤血管血流灌注以评价血管舒张功能。Krishnan 和 Rayman^[41]提出一种检测轴索反射的新技术——泛红现象激光多普勒成像(LDiflare),通过 44℃ 的加热探头刺激足背皮肤,引起皮肤血管舒张并计算泛红耀斑面积和皮肤血流量。对于定量感觉检测正常的 2 型糖尿病周围神经病患者, LDiflare 可以显示出泛红耀斑面积显著减小, LDiflare 与表皮内神经纤维密度呈正相关,同时具有无创性和可重复性等优点,未来可以用于 2 型糖尿病早期周围神经病的诊断和疗效评价^[42]。

八、小结

皮肤组织活检术是诊断小纤维神经病的“金标准”,但其存在有创性缺点,难以广泛应用于临床筛查;角膜共聚焦显微镜具有便捷、无创性优点,未来有望替代皮肤组织活检术成为小纤维神经病的诊断“金标准”。近年来,国内外不断探索新的检查方法,如 LDiflare 可以检出小纤维神经病早期(未出现结构性损害)小纤维功能损害,早期诊断、及时干预,提高患者生活质量。未来尚待大样本临床研究对目前的检查方法进行探索,多种检查方法联合应用方可提高小纤维神经病筛查和诊断的敏感性和特异性。

参 考 文 献

- [1] Körei AE, Istenes I, Papanas N, Kempler P. Small - fiber neuropathy: a diabetic microvascular complication of special clinical, diagnostic, and prognostic importance. *Angiology*, 2016, 67:49-57.
- [2] Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*, 2002, 26:173-188.
- [3] Gibbons CH, Griffin JW, Polydefkis M, Bonyhay I, Brown A, Hauer PE, McArthur JC. The utility of skin biopsy for prediction of progression in suspected small fiber neuropathy. *Neurology*, 2006, 66:256-258.
- [4] Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*, 2005, 12:747-758.
- [5] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Solé J; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*, 2010, 17:903-912.
- [6] Lauria G, Lombardi R. Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy. *BMJ*, 2007, 334:1159-1162.
- [7] Ling L, Xue JW, Zhang M. Skin biopsy: new target in the diagnosis of small nerve fiber damage. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2010, 9:422-424. [凌丽, 薛金伟, 张敏. 诊断小神经纤维损伤的新靶点——皮肤活检. *中华神经医学杂志*, 2010, 9:422-424.]
- [8] McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*, 1998, 55:1513-1520.
- [9] Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, Smith AG, Hsieh ST, Mellgren SI, Umaphathi T, Ziegler D, Faber CG, Merkies IS. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*, 2010, 15:202-207.
- [10] Nebuchennykh M, Løseth S, Lindal S, Mellgren SI. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol*, 2009, 256:1067-1075.
- [11] Ling L, Xue J, Liu Y, Su L, Li H, Jiang Y, Cai Y, Zhang H. Quantitative and morphological study of intraepidermal nerve fibre in healthy individuals. *Neurol Res*, 2015, 37:974-978.
- [12] Sun B, Li YF, Liu LZ, Chen ZH, Ling L, Yang F, Liu JX, Liu H, Zhu WJ. Clinical, electrophysiological and skin biopsy studies of peripheral neuropathy with small fibers involvement: a report of 34 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94:3397-3401. [孙博, 李一凡, 刘立芝, 陈朝晖, 凌丽, 杨飞, 刘洁晓, 刘红, 朱文佳. 伴小纤维受损周围神经病 34 例的临床、电生理及皮肤活检研究. *中华医学杂志*, 2014, 94:3397-3401.]
- [13] Zhao L, Cui LY. Progress of diagnostic methods in small fiber neuropathy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:896-899. [赵蕾, 崔丽英. 小纤维神经病诊断方法进展. *中华神经科杂志*, 2012, 45:896-899.]
- [14] Lauria G, Dacci P, Lombardi R, Cazzato D, Porretta-Serapiglia C, Taiana M, Sassone J, Dalla Bella E, Rinaldo S, Lettieri C, Eleopra R, Devigili G. Side and time variability of intraepidermal nerve fiber density. *Neurology*, 2015, 84:2368-2371.
- [15] Mainka T, Maier C, Enax - Krumova EK. Neuropathic pain assessment: update on laboratory diagnostic tools. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28:537-545.
- [16] Roldan CJ, Abdi S. Quantitative sensory testing in pain management. *Pain Manag*, 2015, 5:483-491.
- [17] Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain - related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*, 2012, 11:999-1005.
- [18] So Y. New insights into small fiber neuropathy. *Ann Neurol*, 2012, 71:3-4.
- [19] Sun B, Huang XS. Painful peripheral neuropathy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:755-759. [孙博, 黄旭升.]

- 痛性周围神经病. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:755-759.]
- [20] Yin HM, Feng W, Ding MP. The significance of quantitative temperature sense thresholds in diagnosis of small fibrous sensory neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2015, 31:150-153. [尹厚民, 冯蔚, 丁美萍. 定量温度觉阈值对 2 型糖尿病患者的小纤维性感觉神经病变诊断的研究. *中国应用生理学杂志*, 2015, 31:150-153.]
- [21] Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25:542-549.
- [22] Krøigård T, Sothynathan I, Sindrup SH. Intraindividual variability and long - term changes of thermal quantitative sensory testing. *J Clin Neurophysiol*, 2015, 32:352-356.
- [23] Hansen N, Kahn AK, Zeller D, Katsarava Z, Sommer C, Üçeyler N. Amplitudes of pain - related evoked potentials are useful to detect small fiber involvement in painful mixed fiber neuropathies in addition to quantitative sensory testing: an electrophysiological study. *Front Neurol*, 2015, 6:244.
- [24] Lefaucheur JP, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D, Tebbal D, Salhi H, Créange A, Zouari H, Ng Wing Tin S. Diagnosis of small fiber neuropathy: a comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin*, 2015, 45: 445-455.
- [25] Lin MT, Lee LJ, Chao CC, Hsieh ST. Quality of life in polyneuropathy: association with biomarkers of small fiber impairment. *Health Qual Life Outcomes*, 2015, 13:1-10.
- [26] Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*, 2006, 46:1511-1517.
- [27] Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguire F, Rossini PM, Treede RD, Garcia - Larrea L. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119:1705-1719.
- [28] Merkies IS, Faber CG, Lauria G. Advances in diagnostics and outcome measures in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*, 2015, 596:3-13.
- [29] Lagerburg V, Bakkens M, Bouwhuis A, Hoeijmakers JG, Smit AM, Van Den Berg SJ, Hordijk-De Boer I, Brouwer-Van Der Lee MD, Kranendonk D, Reulen JP, Faber CG, Merkies IS. Contact heat evoked potentials: normal values and use in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*, 2015, 51:743-749.
- [30] Inui K, Kakigi R. Pain perception in humans: use of intraepidermal electrical stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:551-556.
- [31] Mueller D, Obermann M, Koeppen S, Kavuk I, Yoon MS, Sack F, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol*, 2010, 17:834-841.
- [32] Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, 2013, 136:1857-1867.
- [33] Maddaloni E, Sabatino F, Del Toro R, Crugliano S, Grande S, Lauria Pantano A, Maurizi AR, Palermo A, Bonini S, Pozzilli P, Manfredi S. In vivo corneal confocal microscopy as a novel non-invasive tool to investigate cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2015, 32:262-266.
- [34] Petropoulos IN, Green P, Chan AW, Alam U, Fadavi H, Marshall A, Asghar O, Efron N, Tavakoli M, Malik RA. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in patients with type 1 diabetes without retinopathy or microalbuminuria. *PLoS One*, 2015, 10:E0123517.
- [35] Chen X, Graham J, Dabbah MA, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O, Alam U, Marshall A, Fadavi H, Ferdousi M, Azmi S, Tavakoli M, Efron N, Jeziorska M, Malik RA. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care*, 2015, 38:1138-1144.
- [36] Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M, Orlov S, Perkins BA. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care*, 2012, 35: 821-828.
- [37] Wang HL, Fan DS, Zhang S. Early diagnostic value of contact heat evoked potentials in DPN with small fiber injury. *Proceeding of the 17th National Conference of Neurology, Xiamen, 2014*. Beijing: Chinese Medical Association, 2014: 449. [王宏利, 樊东升, 张朔. 接触性痛温觉诱发电位对糖尿病性小纤维损害的早期诊断价值. *中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编*, 厦门, 2014. 北京: 中华医学会, 2014: 449.]
- [38] Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*, 2013, 48:883-888.
- [39] Berger MJ, Kimpinski K. Test-retest reliability of quantitative sudomotor axon reflex testing. *J Clin Neurophysiol*, 2013, 30:308-312.
- [40] Ferdousi M, Azmi S, Petropoulos IN, Fadavi H, Ponirakis G, Marshall A, Tavakoli M, Malik I, Mansoor W, Malik RA. Corneal confocal microscopy detects small fibre neuropathy in patients with upper gastrointestinal cancer and nerve regeneration in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *PLoS One*, 2015, 10:E0139394.
- [41] Krishnan ST, Rayman G. The LDIFLARE: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27:2930-2935.
- [42] Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G. Abnormal LDIFlare but normal quantitative sensory testing and dermal nerve fiber density in patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 2009, 32:451-455.

(收稿日期:2017-10-24)

本期广告目次

- 凯那(北京泰德制药股份有限公司) 封二
- 恩必普(石药集团恩必普药业有限公司) 封三
- 申捷(齐鲁制药有限公司) 封四