

血脂、超敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病周围神经病变神经神经传导速度、F 波的关系研究

徐昌林 程浩

【摘要】 目的 探讨血脂、超敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病周围神经病变神经电生理相关指标的关系。**方法** 将 134 例 2 型糖尿病患者按照是否出现周围神经病变分为糖尿病周围神经病变组(DPN 组)和非糖尿病周围神经病变组(NDPN 组),检测血脂相关指标、hs-CRP 水平与 DPN 中神经传导速度、F 波的出现率。**结果** DPN 组的病程、TG、LDL-C、MAU、HbA1c 及 hs-CRP 水平显著高于 NDPN 组($P < 0.05$),而 FINS 和 HOMA-IRI 显著低于 NDPN 组($P < 0.05$);DPN 组正中神经、尺神经、胫后神经、腓肠神经及腓总神经的 NCV 均显著低于 NDPN 组($P < 0.05$);DPN 组正中神经、胫后神经 F 波的出现率、传导速度均显著高于 NDPN 组($P < 0.05$);Logistic 回归分析显示,病程、TG、MAU、LDL-C 水平、F 波及 hs-CRP 水平为 DPN 的危险因素,NCV、FINS、HOMA-IRI 为其保护因素。Spearman 相关性分析显示,TG 水平与 hs-CRP、LDL-C 水平、F 波呈正相关(r 分别为 0.501, 0.451, 0.488, P 均 < 0.05),与 HOMA-IRI、NCV 呈负相关(r 分别为 -0.461, -0.503, P 均 < 0.05);LDL-C 水平与 MAU、hs-CRP 水平及 F 波呈正相关(r 分别为 0.492, 0.487, 0.511, P 均 < 0.05),与 FINS、HOMA-IRI 及 NCV 呈负相关(r 分别为 -0.472, -0.469, -0.527, P 均 < 0.05);hs-CRP 水平与 MAU、LDL-C、TC 水平、TG 及 F 波呈正相关(r 分别为 0.421, 0.387, 0.445, 0.498, 0.504, P 均 < 0.05),与 FINS、HOMA-IRI、NCV 呈负相关(r 分别为 -0.482, -0.492, -0.521, P 均 < 0.05)。**结论** TG、LDL-C、hs-CRP 水平与 DPN 神经传导速度异常、出现 F 波及 F 波传导速度增高有显著关系。

【关键词】 血脂 超敏 C 反应蛋白 2 型糖尿病 糖尿病周围神经病变 诊断

【中图分类号】 R747.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)04-0356-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.04.021

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是 DM 患者最常见的慢性并发症。已有研究显示,血脂异常、超敏 C 反应蛋白与糖尿病神经病变存在相关性^[1-3],但是二者联合诊断 2 型糖尿病周围神经病变的研究较少。大多数患者起初没有显著症状,待其临床症状出现时,神经病变已出现不可逆的病理性改变。故 2 型糖尿病周围神经病变的早期诊断尤为重要。本研究通过比较糖尿病周围神经病变和非周围神经病变患者的血脂、超敏 C 反应蛋白及相关临床指标水平,考察血脂、超敏 C 反应蛋白水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系,探讨其联合检测对 2 型糖尿病周围神经病变的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取自 2014 年 1 月~2015 年 6 月在本院住院的 T2DM 患者,其中男 71 例,女 63 例,共 134 例。

DPN 的诊断标准:(1)符合 T2DM 的诊断标准;(2)神经肌电图检查显示运动传导速度(NCV)小于 45 m/s,感觉神经传导速度(SCV)小于 40 m/s;(3)均为进展型 DPN,临床表现为肢体触觉异常,具体表现为针刺感、灼烧感、蚁行感或者感觉踩在棉花上等;(4)踝反射、振动觉、压力觉、温度觉以及刺痛觉等 5 项筛查中有 2 项或以上出现异常;(5)神经电生理检测 NCV,检测双侧正中神经、尺神经、腓浅神经、胫神经的感觉支的传导速度,有两项或以上出现减慢者。依照 DPN 的诊断标准分为 2 型糖尿病周围神经病变组(DPN 组)及 2 型糖尿病非周围神经病变组(NDPN 组)。2 型糖尿病的诊断标准依据 WHO(1999)糖尿病诊断标准。患者中排除:糖尿病高渗性酸昏迷、酮症酸中毒或 DKA 等急性并发症、颈腰椎病变、动静脉血管性病变、内分泌系统疾病、有肝病病史、其他因素导致的神经病变(药物中毒、营养障碍或者化学物质损害等)、其他因素所致血脂紊乱等患者、成人斯蒂尔病。所有患者签订知情同意书,经本院报伦理委员会审批后执行。DPN

组患者 72 例,其中男 35 例,女 37 例,年龄 48~65 岁,平均年龄(56.8±7.2 岁);NDPN 组 62 例,其中男 36 例,女 26 例,年龄 51~64 岁,平均年龄(58.2±5.9 岁),2 组患者在性别比、年龄上无明显差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

采用本院的调查问卷,收集患者的性别、年龄、病程(首次糖尿病诊断日至本研究的时间)、身高、体重、血压以及周围神经病变等一般资料,计算患者的体重指数(BMI)=体重(kg)/身高(m²)。

1.2.2 生化指标的测定

受试者禁食 8~10 h,于次日清晨空腹抽取肘静脉血,测空腹血糖(FBG)(己糖激酶法)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)(酶比色法)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)(选择性清除法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)(选择性抑制法)、空腹胰岛素(FINS)(电化学发光法),糖化血红蛋白(HbA_{1c})(HPLC)。24h 微量尿蛋白(MAU)(免疫透射比浊法),连续测 3 次,取 3 次计算平均值。用胰岛素抵抗指数(HOMA-IRI)评价个体的胰岛素抵抗水平,HOMA-IRI=FBG×FINS/22.5。超敏乳胶增强散射比浊法测定血清中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.2.3 神经电生理检测

采用 Dantec Keypoint 肌电图诱发电位仪分别测定神经传导速度(MCV)、F 波、感觉神经传导速度(SCV)以及交感皮肤反应(SSR);测定 SCV 时患者肢体温度需要保持在 32℃ 以上,测定有明显症状的上肢和单侧下肢,其中上肢需要检测正中神经、尺

神经、腓浅神经、胫后神经以及腓总神经;电刺激在 0.2 ms,刺激频率在 15~25 mA,检测运动神经传导速度以引出最大动作电位为宜,重复 2 次,记录表面电极,测定参数主要包括 SCV、感觉神经动作电位 SNAPs 及复合肌肉动作电位 CMAPs 波幅、面积和时限;F 波主要通过测定上肢正中神经,参数主要为 F 波出现率,测量第 7 颈椎棘突锁骨中点至腕部刺激点距离,计算 F 波传导速度。

1.2.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,采用 t 检验。采用 Spearman 分析 hs-CRP 和血脂各项指标水平的影响因素,绘制 ROC 曲线确定 hs-CRP 和血脂在 2 型糖尿病周围神经病变中的诊断价值, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

DPN 组的病程、TG、LDL-C、MAU、HbA_{1c} 及 hs-CRP 水平显著高于 NDPN 组($P<0.05$),而 FINS 和 HOMA-IRI 显著低于 NDPN 组($P<0.05$),但 2 组在年龄、BMI、SBP、DBP、FBG 间无显著差异($P>0.05$)(表 1)。

2.2 神经电生理检测

2 组患者中共检测 782 条神经,其中正中神经、尺神经、胫后神经均 221 条,腓肠神经 119 条,腓总神经 119 条。DPN 组正中神经、尺神经、胫后神经、腓肠神经及腓总神经的 NCV 均显著低于 NDPN 组($P<0.05$);DPN 组正中神经、胫后神经 F 波的出现率、传导速度均显著高于 NDPN 组($P<0.05$)(表 2)。

表 1 DPN 组与 NDPN 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	病程(年)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	MAU(mg/d)	FBG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
NDPN 组	8.54±2.24	25.98±4.02	127.02±12.78	81.36±9.25	31.28±8.12	7.88±2.76	8.21±2.08
DPN 组	16.23±3.11*	24.32±3.75	126.38±15.24	78.26±11.23	38.27±7.54*	7.92±3.04	13.42±3.10*
组别	FINS(mlU/L)	HOMA-IRI	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)
NDPN 组	5.36±3.62	14.42(8.90,40.20)	6.15±1.42	3.04±0.98	2.41±0.69	1.03±0.17	26.84±6.27
DPN 组	14.68±6.59*	5.02(2.84,10.88)*	6.22±1.79	4.91±1.78*	4.18±0.72*	1.01±0.20	56.79±8.82*

注:与 NDPN 组比较,* $P<0.05$

表 2 DPN 组与 NDPN 组神经电生理指标检查($\bar{x} \pm s$)

组别	正中神经(条)	尺神经(条)	胫后神经(条)	腓肠神经(条)	腓总神经(条)
NDPN 组	56±9	56±8	49±7	52±8	48±9
DPN 组	45±8*	46±7*	43±6*	46±7*	43±7*
组别	正中神经 N		胫后神经 P		
	出现率(%)	传导速度(m/s)	出现率(%)	传导速度(m/s)	
NDPN 组	6(9.68)	4(6.45)	6(9.68)	3(4.84)	
DPN 组	22(30.56)*	17(23.61)*	25(34.72)*	16(22.22)*	

注:与 NDPN 组比较,* $P<0.05$

2.3 DPN 危险因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示,病程、TG、MAU、LDL-C 水平、F 波及 hs-CRP 水平为 DPN 的危险因素,NCV、FINS、HOMA-IRI 为其保护因素(表 3)。

表 3 DPN 危险因素 Logistic 回归分析

因素	β	S. E.	Wald	OR	95%CI	P
Duration	0.64	0.89	7.68	2.12	1.56~6.87	0.029
MAU	0.45	0.67	5.02	1.58	1.21~3.47	0.037
FINS	0.68	0.72	3.54	1.27	1.04~14.01	0.047
TG	0.02	0.17	8.54	2.01	1.51~5.26	0.023
HOMA-IRI	-0.61	0.74	8.28	2.02	1.32~3.04	0.002
LDL-C	0.42	0.61	4.45	1.46	1.12~3.54	0.047
hs-CRP	0.48	0.66	12.98	2.14	1.91~10.35	0.000
NCV	-0.01	0.19	18.98	2.69	2.13~11.59	0.000
F 波	0.69	0.77	15.36	1.97	1.54~7.86	0.000

2.4 hs-CRP 水平与 DPN 危险因素的关系

采用 Spearman 相关性分析显示,TG 水平与 hs-CRP、LDL-C 水平、F 波呈正相关(r 分别为 0.501, 0.451, 0.488, P 均 <0.05),与 HOMA-IRI、NCV 呈负相关(r 分别为 -0.461, -0.503, P 均 <0.05);LDL-C 水平与 MAU、hs-CRP 水平及 F 波呈正相关(r 分别为 0.492, 0.487, 0.511, P 均 <0.05),与 FINS、HOMA-IRI 及 NCV 呈负相关(r 分别为 -0.472, -0.469, -0.527, P 均 <0.05);hs-CRP 水平与 MAU、LDL-C、TC、TG 水平及 F 波呈正相关(r 分别为 0.421, 0.387, 0.445, 0.498, 0.504, P 均 <0.05),与 FINS、HOMA-IRI、NCV 呈负相关(r 分别为 -0.482, -0.492, -0.521, P 均 <0.05)。

3 讨论

糖尿病是多因素作用引起的以糖代谢紊乱为主要临床表现的综合症。预计到 2025 年全球的糖尿病将达到 5.52 亿。我国糖尿病患者目前已超过 9000 万,数量庞大。糖尿病本身并不是非常严重,但其各种急慢性并发症却很严重。糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一。糖尿病患者中 DPN 的发病率可以达到 60~90%^[4]。对于 DPN,大多数患者起病隐匿,起初没有任何自觉症状,待出现症状时患者的神经病变既已出现不可逆的病理性改变。约 47%~91%的糖尿病患者出现多发性神经损害,

涉及感觉、运动和自主神经^[5]。严重的患者可以出现感觉的丧失、疼痛、伤口溃疡、感染。DPN 已经成为糖尿病患者致残、致死的主要原因之一^[6]。因此,确认早期预测 DPN 的因子,及早有效进行临床干预,对预防、延缓其发生发展意义重大。

目前 DPN 的病因和发病机制尚未完全清晰,有微循环障碍、糖醇代谢紊乱、非酶糖基化异常、神经营养因子缺乏、氧化应激、自由基增多和自身免疫系统紊乱、维生素缺乏等学说。其中以血管缺血和代谢障碍为主^[7]。本研究探讨了 134 例 2 型糖尿病患者,比较了 DPN 组和 NDPN 组的各项血脂指标水平,其中 DPN 组 MAU、LDL-C 和 hs-CRP 水平大于 NDPN 组,DPN 组 FINS、HOMA-IRI 水平明显小于 NDPN 组。其他指标无明显差异,可能与样本量较小有关。MAU 一直作为糖尿病肾病的敏感性指标,而糖尿病肾病与 DPN 均属于糖尿病微血管并发症,有研究显示,MAU 异常与感觉神经异常相关^[8]。HbA_{1c}指血红蛋白糖基化,一旦 HbA_{1c}形成无法逆转,是血糖控制、预测并发症的评价指标。HbA_{1c}检测在以往既已成为测定血糖水平的确切标准,基于 HbA_{1c}水平升高可增加糖尿病周围神经并发症的可能性,故临床采用 HbA_{1c}水平指导临床治疗^[9]。胰岛素抵抗导致血糖升高,同时可能引起周围神经病变。LDL-C 的水平显示,血脂可能通过低密度脂蛋白的介导引起糖尿病周围神经病变。在血脂的多项指标中仅有 LDL-C 水平与病变存在相关性,其具体机制尚未完全清晰。

Hs-CRP 是急性时相性因子,仅在出现炎症反应过度表达时水平显著升高,且不易受到外界影响。目前认为在 DPN 中 hs-CRP 水平增高的原因可能是炎症因素引起。hs-CRP 与细胞白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎性因子能够刺激血管内皮因子释放,导致微血管基膜增厚,从而影响组织、血管以及神经周围的血流,导致组织、神经坏死,从而引起周围神经、自主神经以及神经元的损害。本研究结果显示,DPN 患者 hs-CRP 水平明显高于 NDPN 患者,且多因素分析其与 DPN 明显相关,这也印证了 hs-CRP 水平与糖尿病密切相关。通过 Spearman 相关性分析显示,hs-CRP 水平与 DPN 患者神经电生理异常显著相关,说明 hs-CRP 与 DPN 周围神经病变有显著关系。

(下转第 365 页)

(上接第 358 页)

参 考 文 献

- [1] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S E M, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(4): 341-350.
- [2] 尹代婵,宋俊华,何霞,等. 血浆超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸水平与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(19):64-66.
- [3] 吴群励,梁晓春,姜楠,等. 2 型糖尿病患者交感神经皮肤反应检测及中医证候研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(1):24-27.
- [4] 戴自英. 实用内科学. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,1994: 626-628.
- [5] Lu B, Yang ZH, Wang M, et al. High prevalence of diabetic neuropathy in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 88(3): 289-294.
- [6] 陈名道. 波动性高血糖与糖尿病并发症[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(5): 312-314.
- [7] 宋旸,刘宁. 氧化应激激活的信号转导通路与糖尿病合并症[J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(5): 835-837.
- [8] 李军,刘亚平. 2 型糖尿病周围神经病变与尿微量白蛋白排泄率相互关系研究[J]. 中外医疗, 2010, 29(26): 21, 48.
- [9] 洪天配. 关于 HbA1c 测定全球标准化的共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(12): 768.

(2016-11-04 收稿)