

2 型糖尿病周围神经病变患者血清 IMA、HbA1c 水平变化及其临床意义

向鹏月 马玉婷 吴秋霞 张华 罗朝阳 金燕霞 黄琴丽

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病周围神经病变(DPN)患者血清缺血修饰白蛋白(IMA)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平变化及其临床意义。**方法** 选取 2016 年 6 月-2018 年 6 月 DPN 患者、2 型糖尿病(T2DM)患者、体检健康人员各 60 例,其中 DPN 患者依据多伦多临床评分系统(TCSS)分为轻度组($n=18$ 例)、中度组($n=30$ 例)、重度组($n=12$ 例),所有人员均检测血清 IMA、HbA1c 水平和运动、感觉神经的神经传导速度(NCV)。**结果** DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平明显高于 T2DM 患者;T2DM 患者血清 IMA、HbA1c 水平明显高于体检健康人员;DPN 患者运动、感觉 NCV 明显低于 T2DM 患者、体检健康人员($P<0.05$);重度组血清 IMA、HbA1c 水平明显高于中度组,中度组血清 IMA、HbA1c 水平明显高于轻度组,重度组运动、感觉 NCV 明显低于中度组,中度组运动、感觉 NCV 明显低于轻度组($P<0.05$);Pearson 相关性分析显示,血清 IMA、HbA1c 水平与运动、感觉 NCV 呈负相关($r=-0.774, -0.798, -0.734, -0.742; P<0.05$)。**结论** DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平可能与 DPN 及其发生发展有关,可作为评估 T2DM 患者 DPN 发生及病情严重程度的重要指标。

【关键词】 2 型糖尿病 糖尿病周围神经病变 缺血修饰白蛋白 糖化血红蛋白

【中图分类号】 R747.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0342-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.021

糖尿病周围神经病变(DPN)是 2 型糖尿病(T2DM)常见的并发症,以感觉减退、自发性疼痛等为主要表现,若未及时诊治,可导致溃疡、感染甚至截肢,因此早期发现、诊断、治疗对患者病情转归具有重要的临床意义^[1]。缺血修饰白蛋白(IMA)是近年来受到广泛关注的缺血标志物,其在 T2DM 患者中的水平较高,提示其与 T2DM 发生发展有关^[2];糖化血红蛋白(HbA1c)则是 T2DM 血糖控制评估的首选生化指标,其水平也与 T2DM 发生发展有关^[3],但临床上关于 IMA、HbA1c 与 DPN 的关系报道较少。对此,本研究通过检测 DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平,并分析其与 DPN 发生发展的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 6 月-2018 年 6 月本院 DPN 患者、T2DM 患者、体检健康人员各 60 例,其中 DPN 患者依据多伦多临床评分系统(TCSS)分为轻度组($n=18$ 例)、中度组($n=30$ 例)、重

度组($n=12$ 例),纳入标准:①T2DM 符合 T2DM 诊断标准^[4]、DPN 符合 DPN 诊断标准^[5];②年龄 >18 岁、无精神病病史;③入组前 1 个月无免疫、抗炎、营养神经等治疗史;④知情同意;排除标准:①合并急性脑血管病、癫痫、缺氧性脑损伤、雅克病、颅内感染等其他非 DPN 神经系统疾病;②妊娠期、哺乳期女性;③有心、肝、肾等严重性疾病;④有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、贫血者。

1.2 相关指标水平检测和记录 所有人员均常规收集一般资料(性别、年龄、身高、体重、T2DM 病程等)及行血糖[空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)]、血脂[三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)]、血压等检查,并抽取空腹外周静脉血 3 mL,分离血清($3000\text{ r/min} \times 10\text{ min}$ 、离心半径 8.5 cm)后采用酶联免疫吸附法检测血清 IMA、HbA1c 水平,试剂均购于泉州市科诺迪生物科技有限公司;同时采用上海 MyoSystem 1400 型肌电图机分别测量四肢神经(正中、尺、腓总等)的运动、感觉神经的神经传导速度(NCV),测 3 次取平均值。此外,DPN 患者行多伦多临床评分系统(TCSS)^[6]评估,总分 19 分,0~5 分为无症状、6~8 分为轻度、9~11 分为中度、12~

基金项目:湖北省荆门市引导性科研项目(YDKY-2017030)

作者单位:448000 湖北省荆门市第二人民医院[向鹏月 马玉婷(通信作者) 吴秋霞 张华 罗朝阳 金燕霞 黄琴丽]

19 分为重度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,多组资料采用重复测量方差分析 F 检验;血清 IMA、HbA1c 水平与运动、感觉神经 NCV 的关系采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DPN 患者、T2DM 患者、健康人员一般资料比较

DPN 患者、T2DM 患者、健康人员的性别、年龄、平均动脉压比较无明显差异($P > 0.05$),DPN 患者、T2DM 患者体质量指数、T2DM 病程、FBG、2hPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C 比较也无明显差异($P > 0.05$);DPN 患者、T2DM 患者体质量指数、FBG、2hPG、TG、TC、LDL-C 明显高于健康人员,DPN 患者、T2DM 患者 HDL-C 明显低于健康人员($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 DPN 患者、T2DM 患者、健康人员血清 IMA、HbA1c 水平和运动、感觉 NCV 比较

DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平明显高于 T2DM 患者,T2DM 患者血清 IMA、HbA1c 水平明显高于体检健康人员,DPN 患者运动、感觉 NCV 明显低于 T2DM 患者、体检健康人员($P < 0.05$)(表 2)。

2.3 不同严重程度 DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平和运动、感觉 NCV 比较

重度组血清 IMA、HbA1c 水平明显高于中度组,中度组血清 IMA、HbA1c 水平明显高于轻度组,重度组运动、感觉 NCV 明显低于中度组,中度组运动、感觉 NCV 明显低于轻度组($P < 0.05$)(表 3)。

2.4 血清 IMA、HbA1c 水平与运动、感觉 NCV 的 Pearson 相关性分析

Pearson 相关性分析显示,血清 IMA、HbA1c 水平与运动、感觉 NCV 呈负相关($r = -0.774, P < 0.001; r = -0.798, P < 0.001; r = -0.734, P < 0.001; r = -0.742, P < 0.001$)(图 1~4)。

表 1 DPN 患者、T2DM 患者、健康人员一般资料比较($n = 60$)

指 标	DPN 患者	T2DM 患者	健康人员	$\chi^2/F/t$	P
性别(男/女,例)	32/28	30/30	28/32	0.920	0.214
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	55.07 \pm 6.72	54.82 \pm 6.62	54.24 \pm 6.57	0.992	0.189
平均动脉压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	104.21 \pm 10.34	103.82 \pm 10.42	102.88 \pm 10.27		
T2DM 病程($\bar{x} \pm s$,年)	5.76 \pm 0.68	5.71 \pm 0.65		0.362	0.721
体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.64 \pm 2.81*	25.41 \pm 2.62*	22.84 \pm 2.34	6.782	<0.001
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.75 \pm 0.66*	5.62 \pm 0.56*	4.26 \pm 0.43	8.912	<0.001
2hPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	9.62 \pm 1.11*	9.11 \pm 1.05*	6.12 \pm 0.63	10.242	<0.001
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.05 \pm 0.22*	2.01 \pm 0.21*	1.12 \pm 0.12	6.572	<0.001
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.06 \pm 0.66*	5.02 \pm 0.65*	4.27 \pm 0.53	7.042	<0.001
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.02 \pm 0.11*	1.03 \pm 0.12*	1.66 \pm 0.17	7.521	<0.001
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.52 \pm 0.52*	3.50 \pm 0.48*	3.05 \pm 0.36	7.862	<0.001

注:与健康人员比较,* $P < 0.05$

表 2 DPN 患者、T2DM 患者、健康人员血清 IMA、HbA1c 水平和运动、感觉 NCV 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

指 标	DPN 患者	T2DM 患者	健康人员	$\chi^2/F/t$	P
IMA(U/mL)	92.42 \pm 9.72* \triangle	71.31 \pm 7.82* \triangle	60.21 \pm 6.31	24.672	0.214
HbA1c(%)	12.34 \pm 1.56* \triangle	8.72 \pm 0.91* \triangle	5.63 \pm 0.62	20.427	0.189
运动 NCV(m/s)	42.34 \pm 5.01* \triangle	51.57 \pm 5.68	52.42 \pm 5.82	28.517	<0.001
感觉 NCV(m/s)	41.02 \pm 4.63*	50.24 \pm 5.62	51.01 \pm 5.72	30.014	<0.001

注:与健康人员比较,* $P < 0.05$;与 T2DM 患者比较, $\triangle P < 0.05$

表 3 不同严重程度 DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平和运动、感觉 NCV 比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	重度组($n = 12$)	中度组($n = 30$)	轻度组($n = 18$)	$\chi^2/F/t$	P
IMA(U/mL)	103.06 \pm 5.76* \triangle	92.38 \pm 5.58*	82.67 \pm 5.62	27.361	0.214
HbA1c(%)	13.65 \pm 1.08* \triangle	12.31 \pm 1.05*	11.03 \pm 1.02	24.351	0.189
运动 NCV(m/s)	49.27 \pm 4.02* \triangle	42.29 \pm 3.89*	37.26 \pm 3.82	30.142	<0.001
感觉 NCV(m/s)	47.01 \pm 4.11* \triangle	40.88 \pm 4.02*	36.08 \pm 3.95	34.251	<0.001

注:与轻度组比较,* $P < 0.05$;与中度组比较, $\triangle P < 0.05$

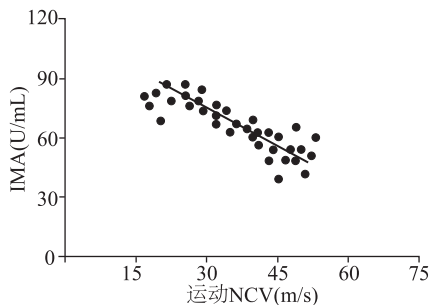


图1 血清 IMA 水平与运动 NCV 的 Pearson 相关性分析

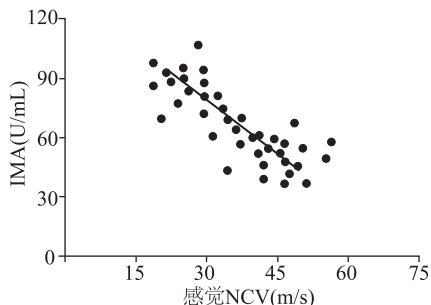


图2 血清 IMA 水平与感觉 NCV 的 Pearson 相关性分析

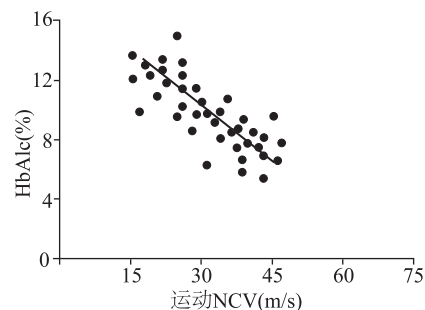


图3 血清 HbA1c 水平与运动 NCV 的 Pearson 相关性分析

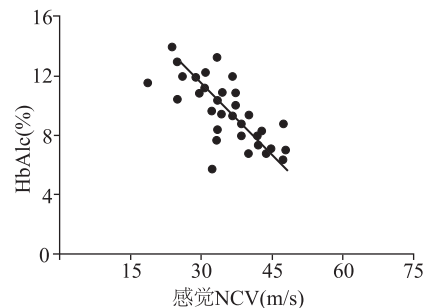


图4 血清 HbA1c 水平与感觉 NCV 的 Pearson 相关性分析

3 讨论

T2DM 是临床上常见的一种内分泌疾病,好发于中老年人群,其在我国发病率约 9%,其高血糖状态可导致多组织、器官损伤或功能障碍,DPN 是 T2DM 常见且严重的并发症之一,且近年来随着人们生活、饮食改变及社会老龄化,其发病率呈逐年上升的趋势^[7-8]。DPN 的发病机制尚未明确,患者高

血糖状态是基础病变机制,以血管缺血、代谢障碍为主,尤其是其引起的全身微血管病变可导致营养神经的血管损伤而导致周围神经缺血性损伤、水肿甚至坏死,且葡萄糖代谢障碍可引起机体应激反应,尤其是其引起的全身氧化应激、微炎症反应可损害神经细胞而使神经功能受损和神经营养支持丧失,从而导致 DPN 发生^[9-10]。

IMA 是近年来发现的一种可反映组织缺血和血管损伤的蛋白,由血清白蛋白流经缺血组织时产生,且其还可有效反映机体氧化应激状态,且相关研究显示 IMA 在 T2DM 患者中的水平较高,提示其与 DPN 发生发展有关^[11-12]。HbA1c 是临床上常用的一种可反映血糖控制水平的蛋白,由血液葡萄糖在非酶作用下与红细胞内血红蛋白结合产生,其还改变红细胞对氧的亲合力而引起氧化应激、炎症损伤,且多数研究报道 T2DM 患者 HbA1c 水平过高易导致多种并发症发生^[13-14]。

本研究结果显示,DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平明显高于 T2DM 患者,T2DM 患者血清 IMA、HbA1c 水平明显高于体检健康人员,DPN 患者运动、感觉 NCV 明显低于 T2DM 患者、体检健康人员,此结果与罗一青、曹辉彩等^[12-13]研究相似,表明血清 IMA、HbA1c 水平可能与 DPN 发生有关。这可能是由于在 DPN 发生中 T2DM 患者高血糖状态会引起全身微血管病变、氧化应激、炎症反应等^[15],导致营养周围神经的血管损伤而使其出现缺血性损伤、水肿甚至坏死,表现为血清 IMA、HbA1c 水平较高,并使神经细胞的功能受损和神经营养支持丧失,表现为运动、感觉 NCV 较低,随着神经功能损害的加剧而最终导致 DPN 发生。同时,本研究重度组血清 IMA、HbA1c 水平明显高于中度组,中度组血清 IMA、HbA1c 水平明显高于轻度组,重度组运动、感觉 NCV 明显低于中度组,中度组运动、感觉 NCV 明显低于轻度组,表明 DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平可能与其病情进展有关。这可能是由于神经功能损伤越严重的 DPN 患者,其原 T2DM 病情较为严重,其高血糖状态更不易控制而更易加剧全身微血管病变、氧化应激、炎症反应等,进而会更严重地损伤神经细胞,从而导致更严重的神经功能损害。此外,本研究 Pearson 相关性分析显示,血清 IMA、HbA1c 水平与运动、感觉 NCV 呈负相关,进一步说明了 DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平可能与其发生发展有关;因此,本研究认为 IMA、HbA1c 可作为评估 T2DM 患者 DPN 发

生及病情严重程度的重要指标,定期检测 T2DM 患者血清 IMA、HbA1c 水平有助于及早发现、诊断、治疗 DPN,且有助于进一步探索 T2DM 并发 DPN 变的发病机制及寻求早期干预、早期治疗的新方法。

综上所述,DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平可能与 DPN 及其发生发展有关,可作为评估 T2DM 患者 DPN 发生及病情严重程度的重要指标,而本研究也存在一定的局限性如 IMA、HbA1c 在 DPN 发生发展中的机制复杂且本研究纳入病例数少,故期待更深入、更大样本研究。

参 考 文 献

- [1] 张丽,罗荔,陆春晖,等.血清缺氧诱导因子-1 α 、髓鞘碱性蛋白和超敏 C 反应蛋白在糖尿病周围神经病变中的变化及临床意义[J].中国医药导报,2017,14(15):174-178.
- [2] 马敬弟.2 型糖尿病患者血清缺血修饰白蛋白与颈动脉内膜中层厚度的关系[J].实用老年医学,2014,28(9):742-744.
- [3] 张春风,葛焕琦,谢云,等.高敏 C 反应蛋白对 2 型糖尿病周围神经病变发病风险的影响[J].中国糖尿病杂志,2016,24(9):787-791.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2011,10(6):54-109.
- [5] 戴自英.实用内科学[M].第 9 版.北京:人民卫生出版社,1994:622-628.
- [6] Vidhya G, Anusha B. Diaretionpathy database-A gene database for diabetic retinopathy[J]. Bioinformation, 2014, 10(4):235-240.
- [7] 魏剑芬,吴乃君,陈冬,等.糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋

白与氧化应激反应的相关性[J].广东医学,2014,35(18):2887-2889.

- [8] Trippe BS, Barrentine LW, Curole MV, et al. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with metanx: results of a real-world patient experience trial[J]. Curt Med Res Opin, 2016, 32(2):1-28.
- [9] 魏剑芬,王颖,吴乃君,等.糖尿病周围神经病变患者血清神经元特异性烯醇化酶与神经传导速度的关系[J].中国糖尿病杂志,2016,24(6):528-531.
- [10] Hewston P, Deshpande N. Falls and balance impairments in older adults with type 2 diabetes: thinking beyond diabetic peripheral neuropathy[J]. Canadian Journal of Diabetes, 2016, 40(1):6-9.
- [11] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb CA, et al. A randomized withdrawal, Placebo-Controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8):2302-2309.
- [12] 罗一青,李娜,圈启芳,等.老年 2 型糖尿病伴周围神经病变患者 IL-1 β ,Hcy,Cys-C,HbA1c 水平研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(12):1425-1428.
- [13] 曹辉彩,王雅宁,张志强,等.缺血修饰白蛋白,糖化白蛋白和糖化血红蛋白与 2 型糖尿病合并视网膜病变的相关性研究[J].中国医药导报,2017,14(15):72-75.
- [14] 孙华,徐治国,翟羽佳.2 型糖尿病和急性心肌梗死患者缺血修饰性白蛋白水平比较分析[J].中国地方病防治杂志,2018,33(3):297-298.
- [15] Adams AS, Parker MM, Moffet HH, et al. Communication barriers and the clinical recognition of diabetic peripheral neuropathy in a diverse cohort of adults: the distance study[J]. Journal of Health Communication, 2016, 21(5):544-553.

(2018-11-23 收稿)

(上接第 341 页)

- [4] Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration[J]. physiological reviews, 2014, 94(2):461-518.
- [5] Allende ML, Proia RL. Simplifying complexity: Genetically resculpting glycosphingolipid synthesis pathways in mice to reveal function[J]. Glycoconjug J,2014,31(9):613-622.
- [6] Wang J, Cheng A, Wakade C, et al. Ganglioside GD3 is required for neurogenesis and long-term maintenance of neural stem cells in the postnatal mouse brain[J]. The Journal of Neuroscience;the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2014, 34(41):13790-13800.
- [7] Bisel B, Pavone FS, Calamai M, GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments[J]. Biomol Concepts,2014,5(1):87-93.
- [8] Schneider JS, Gollomp SM, Sendek S, et al. A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2013, 324(1/2):140-148.
- [9] Yu RK, Usuki S, Ariga T. Ganglioside molecular mimicry and its pathological roles in Guillain-Barre syndrome and related diseases [J]. Infection and Immunity, 2006, 74(12):6517-6527.
- [10] Schwere B, Pichler S, Bernheimer H, et al. Chronic progressive motor polyneuropathy after ganglioside treatment [J]. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1994, 57(2):238.
- [11] Granieri E, Casetta I, Govoni V, et al. Ganglioside therapy and Guillain-Barrésyndrome A historical cohort study in Ferra-

ra, Italy, fails to demonstrate an association[J]. Neuroepidemiology, 1991, 10(4):161-169.

- [12] Illa I, Ortiz N, Gallard E, et al. Acute axonal Guillain-Barre syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides [J]. Annals of Neurology, 1995, 38(2):218-224.
- [13] Dí'ez-tehdor E. Gutie' rrez-rivas E,Gil-Peralta A. gangliosides and Guillain-Barre syndrome: the Spanish data[J]. Neuroepidemiology, 1993, 12(5):251-256.
- [14] Yuki N, Odaka M. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barrésyndrome[J]. Current Opinion in Neurology, 2005, 18(5):557-561.
- [15] Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside[J]. Annals of Neurology, 2001, 49(6):712-720.
- [16] Islam Z, Gilbert M, Mohammad Q D, et al. Guillain-Barré syndrom-related campylobacter jejuni in Bangladesh: ganglioside mimicry and cross-reactive antibodies [J]. PLOS One, 2012, 7(8):e43976.
- [17] Wu XJ, Wu W, Wang ZZ, et al. More severe manifestations and poorer short-term prognosis of ganglioside-associated Guillain-Barré syndrome in Northeast China[J]. PLOS One, 2014, 9(8):e104074.
- [18] Moriguchi K, Miyamoto K, Takada Kazuo, et al. Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy [J]. Journal of Neuroimmunology, 2011, 238(1/2):107-109.

(2018-10-21 收稿)