

## ·论著·

## 糖尿病周围神经病变的相关因素分析

朱昱亭<sup>1</sup>, 胡培<sup>2</sup>, 陈俊<sup>1</sup>, 王磊<sup>1</sup>, 董豪<sup>1</sup>, 朱子煜<sup>1</sup>, 王云甫<sup>3</sup>

## 作者单位

1. 湖北医药学院附属  
太和医院神经内科  
湖北 十堰 4420002. 湖北医药学院附属  
人民医院超声影像中  
心  
湖北 十堰 4420003. 湖北医药学院  
湖北 十堰 442000

## 基金项目

国家自然科学基金  
(No. 81671238)

## 收稿日期

2018-12-26

## 通讯作者

王云甫

wyfymc@163.com

**摘要 目的:**分析糖尿病周围神经病变(DPN)的相关因素,为其早期预防和诊治提供必要帮助。**方法:**选择糖尿病患者125例纳入对照组,选择同期确诊为DPN的患者110例纳入DPN组。分析2组临床资料的差异性、DPN的相关因素,并通过神经传导速度检查分析DPN患者神经损伤的特点。**结果:**病程长、平均血糖波动幅度大的糖尿病患者更可能合并DPN( $P<0.05$ );高密度脂蛋白水平高的糖尿病患者合并DPN的可能性较小( $P<0.05$ )。DPN患者感觉神经异常比例明显高于运动神经( $P<0.05$ )。年龄较大、病程较长的患者更容易出现尺神经和正中神经感觉神经异常( $P<0.05$ ),血糖波动幅度较大的患者更容易出现正中神经感觉异常( $P<0.05$ )。**结论:**病程长、高密度脂蛋白低或平均血糖波动幅度大的糖尿病患者更容易出现周围神经病变,且应对年龄 $>45$ 岁、病程 $>10$ 年或平均血糖波动幅度 $>4$  mmol/L的糖尿病患者,常规筛查神经传导速度,从而预防DPN的发生、发展。

**关键词** 糖尿病周围神经病变;平均血糖波动幅度;病程;高密度脂蛋白

中图分类号 R741;R741.02;R745 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.12.007

朱昱亭, 胡培, 陈俊, 等. 糖尿病周围神经病变的相关因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 622-625.

**Analysis of Related Factors in Diabetic Peripheral Neuropathy** ZHU Yu-ting<sup>1</sup>, HU Pei<sup>2</sup>, CHEN Jun<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>1</sup>, DONG Hao<sup>1</sup>, ZHU Zi-yu<sup>1</sup>, WANG Yun-fu<sup>3</sup>. 1. Department of Neurology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyuan 442000, China; 2. Department of Ultrasound, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyuan 442000, China; 3. Hubei University of Medicine, Hubei Shiyuan 442000, China

**Abstract Objective:** Analyze the related factors of diabetic peripheral neuropathy (DPN) in order to provide necessary assistance for early prevention and diagnosis. **Methods:** We recruited 125 diabetic patients as the control group and, during the same time period, 110 patients with confirmed diagnoses of DPN as the DPN group. We analyzed the differences in clinical data and related factors of DPN between the two groups as well as the characteristics of nerve injury in patients with diabetic peripheral neuropathy by nerve conduction velocity examination. **Results:** Logistic regression analysis showed that patients with a long duration of diabetes were more likely to be complicated with DPN ( $P<0.05$ ); diabetics with high levels of high-density lipoprotein were less likely to develop DPN ( $P<0.05$ ). The proportion of sensory nerve abnormalities in DPN patients was significantly higher than that of motor nerves abnormalities ( $P<0.05$ ). The proportion of sensory ulnar nerve and median nerve abnormalities was higher in older patients and those with a longer duration of diabetes ( $P<0.05$ ). The proportion of median nerve damage was higher in patients with a larger mean amplitude of glycemic excursions ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Diabetic patients who have longer disease duration, lower level of high-density lipoprotein, or larger mean amplitude of glycemic excursions are more likely to be complicated with peripheral neuropathy. Routine screening of nerve conduction velocity in diabetics  $>45$  years of age, with  $>10$  years disease course, or with MAGE  $>4$  mmol/L is necessary to prevent the occurrence and development of diabetic peripheral neuropathy.

**Key words** diabetic peripheral neuropathy; mean amplitude of glycemic excursions; course of disease; high density lipoprotein

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病患者中常见的并发症,常累及感觉神经、运动神经及自主神经<sup>[1]</sup>。DPN发病早期临床症状缺乏特异性,多数患者一旦出现肢体麻木、疼痛等症状,周围神经已经发生不可逆转的病理变化<sup>[2]</sup>。发病早期如能及时治疗,能

减缓DPN进程<sup>[3]</sup>。本研究拟通过分析DPN患者的临床和神经损伤特点,为DPN的早期诊断和治疗提供参考。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

随机抽取2014年12月至2017年5月

我院收治的糖尿病患者 125 例纳入对照组,均符合糖尿病诊断标准<sup>[9]</sup>,并排除合并中毒、多发性神经根神经病、营养缺乏、感染、恶性肿瘤等能引起周围神经损伤者;资料不全或难以配合治疗者;合并严重心、肝、肾功能异常或伴有精神异常、凝血功能障碍者。选择同期确诊为 DPN 的患者 110 例纳入 DPN 组,DPN 诊断标准:明确患有糖尿病;存在周围神经病变的临床和(或)电生理的证据;排除导致周围神经病变的其他原因。本研究经本院伦理委员会批准,患者自愿参加并签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 收集 2 组患者的年龄、病程、症状、既往史、过敏史等相关资料。入院后行体格检查,计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 实验室检查 患者清晨空腹状态采肘静脉血,检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。血脂采用美国 BECKMAN COUNTER LX20 全自动生化分析仪测定。血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,计算平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)。

1.2.3 神经传导速度检查 采用 Keypoint 肌电诱发电位仪进行检测。正中神经、尺神经、腓总神经运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MCV)和感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SCV)。以神经系统临床电生理学中不同正常年龄人

群作为参考,神经传导速度降低或波幅下降幅度过大、末端潜伏期延长提示异常。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;DPN 的相关因素采用多因素非条件 *Logistic* 回归模型分析;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组一般资料比较

与对照组比较,DPN 组年龄较大,病程较长,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。2 组性别比、BMI 及血压差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

### 2.2 2 组血清学指标比较

DPN 组 MAGE、TC、TG、LDL-C、SF 均高于对照组,DPN 组 HDL-C 低于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

### 2.3 多因素分析

以病程、性别、年龄、BMI、MAGE、TC、TG、LDL-C、HDL-C、SF 及 Hs-CRP 为自变量,进行 *Logistic* 回归分析。结果显示,病程长、平均血糖波动幅度大的患者合并周围神经病变的可能性较大,HDL-C 水平高的糖尿病患者合并周围神经病变的可能性较小,见表 3。

### 2.4 DPN 组周围神经受损情况

2.4.1 受损神经分布 尺神经、正中神经和腓总神经的 SCV 和 MCV 的异常构成比分别为(34.54% vs. 18.18%,  $\chi^2=6.231$ )、(36.36% vs. 20.90%,  $\chi^2=7.651$ )和(52.72% vs. 20.00%,  $\chi^2=8.213$ ),感觉神经异常比例均明显高于运动神经(*P* < 0.05)。

表 1 2 组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)
对照组	125	70/55	48.27±4.21	5.72±2.09	25.35±2.23	133.23±18.26	82.65±9.28
DPN 组	110	59/51	53.46±4.15	10.23±2.16	25.73±2.38	137.28±20.15	86.28±10.27
<i>t</i> 或 $\chi^2$ 值		0.132	2.235	2.935	0.674	0.974	1.172
<i>P</i> 值		0.716	0.030	0.013	0.735	0.183	0.179

表 2 2 组患者血清学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MAGE/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HSCRP/(mg/L)	SF/(ng/mL)
对照组	125	2.63±1.52	4.10±0.95	1.63±1.08	1.36±1.03	2.17±0.86	3.19±1.23	201.58±117.13
DPN 组	110	4.58±1.76	4.35±0.63	2.35±1.21	1.09±0.42	2.58±0.67	3.28±2.83	231.43±143.42
<i>t</i> 值		3.382	2.134	2.016	2.257	2.717	1.104	2.083
<i>P</i> 值		<0.001	0.037	0.040	0.031	0.018	0.157	0.043

表3 糖尿病患者合并DPN相关因素非条件 Logistic回归分析结果

变量	$\beta$	$\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	1.236	2.472	0.588	2.479	0.729 ~ 10.237
病程	0.358	7.826	0.004	1.343	1.042 ~ 1.782
MAGE	1.215	12.623	<0.001	3.742	1.726 ~ 5.675
BMI	0.236	0.229	0.624	1.675	0.852 ~ 6.579
TC	1.829	2.745	0.093	1.823	0.656 ~ 10.268
TG	1.623	2.674	0.087	1.131	0.641 ~ 8.197
LDL-C	1.356	0.084	0.916	1.168	0.712 ~ 6.237
HDL-C	-1.359	4.516	0.023	0.669	0.475 ~ 0.975
SF	0.949	0.794	0.372	1.480	0.890 ~ 3.256
Hs-CRP	0.845	0.823	0.293	2.385	0.784 ~ 6.235

2.4.2 不同特征患者SCV异常情况 年龄较大、病程较长的患者更容易出现尺神经和正中神经SCV异常( $P<0.05$ ), MAGE较大的患者更容易出现正中神经SCV异常( $P<0.05$ ),见表4。

### 3 讨论

DPN是指在排除其他引发神经损害疾病的情况下,糖尿病患者出现与周围神经功能障碍相关的症状和(或)体征<sup>[5]</sup>。多因素结果显示病程、HDL-C和MAGE与DPN有关。

糖尿病病程越长,DPN的患病率越高,这可能与神经的退行性变以及神经密度的减少有关。Shun等<sup>[6]</sup>发现,糖尿病病程延长,DPN患者小神经纤维病变会伴有表皮内神经纤维密度减少,皮肤去神经化程度加重。另外,糖尿病所引起的微血管病变、血液动力学改变及神经生长因子32生成的减少,亦被认为参与DPN的发生、发展。

国内研究显示,血脂异常是DPN独立危险因素<sup>[7]</sup>。

高脂血症患者的血管内膜细胞最易受损,导致微血管循环障碍,进一步形成微血栓,造成神经细胞供血减少。在脂质的过氧化过程中,4-羟基壬烯酸加合物的积累也会促使DPN的发生<sup>[8]</sup>。多因素分析结果显示,HDL-C水平高的糖尿病患者合并周围神经病变的可能性较小。其原因可能是HDL的作用是逆向转运胆固醇,可加速胆固醇及甘油三酯代谢,调控血糖稳态。

糖尿病由于长期血糖异常或患者血糖波动较大,增加DPN等并发症的发生率。MAGE反映患者血糖波动的幅度。本研究MAGE大的患者合并DPN的可能性显著增高。分析原因在于稳定高血糖状态下,细胞有适应高糖毒性的能力,而在血糖波动幅度过大的情况下,细胞适应高糖毒性的能力被打破,从而加重内皮细胞形态和功能的受损程度<sup>[9]</sup>。

神经传导速度是诊断DPN的主要方法。临床表现越明显、病程越长,神经传导速度异常率越高,远端神经比近端神经受损更早、更严重,感觉神经比运动神经受损更严重。因为运动神经具有髓鞘包裹保护,且较粗大,而感觉神经纤维很细,髓鞘保护能力弱,有些甚至没有髓鞘保护,所以感觉神经更易受损。45岁及以上患者正中神经和尺神经SCV异常构成比均高于45岁以下患者。可能因为随着年龄的增长,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)及C反应蛋白(CPR)的水平相应增加,从而引起全身性炎症因子水平的升高,从而导致神经的损害逐渐加重。在SCV中,正中神经及尺神经在长、短病程组比较差异有统计学意义,分析原因,可能因为表皮内神经密度会随着病程的增长而减少。腓总神经在不同特征患者的异常构成比均达到45%以上,这说明下肢的神经损害比上肢发生更早,且更为严重,这种情况的出现基于人体下肢

表4 不同特征DPN患者SCV神经损伤分布特征[例(%)]

变量		尺神经			正中神经			腓总神经		
		例数	$\chi^2$ 值	P值	例数	$\chi^2$ 值	P值	例数	$\chi^2$ 值	P值
性别	男	22(37.29)	1.267	0.775	21(35.59)	1.156	0.782	32(54.23)	1.358	0.671
	女	16(31.37)			19(37.25)			26(50.09)		
年龄/岁	<45	4(12.90)	6.798	0.043	3(9.68)	7.325	0.032	20(64.52)	1.447	0.793
	45-59	12(30.80)			11(28.21)			20(51.28)		
	$\geq 60$	22(55.00)			26(65.00)			18(45.00)		
病程/年	$\leq 10$	8(18.60)	6.475	0.039	11(25.58)	6.271	0.047	24(55.81)	1.354	0.722
	>10	30(44.78)			29(43.28)			34(50.74)		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	正常	17(34.69)	1.121	0.975	17(34.69)	1.548	0.572	26(53.06)	1.123	0.891
	超重/肥胖	21(34.42)			23(37.70)			32(52.45)		
MAGE/(mmol/L)	$\leq 4$	16(33.33)	1.579	0.704	6(12.5)	7.342	0.017	28(58.33)	1.942	0.091
	>4	22(35.48)			32(51.61)			30(48.38)		

比上肢长,导致神经反射弧比较长,使得下肢反射需要更长的时间。

综上所述,病程长、HDL-C低或MAGE大的糖尿病患者更容易出现DPN,而且应针对年龄>45岁、病程>10年或MAGE>4 mmol/L的糖尿病患者,常规筛查神经传导速度,从而为临床预防DPN的发生、发展提供必要帮助。

### 参考文献

- [1] Reynoso-Noverón N, Mehta R, Almeda-Valdes P, et al. Estimated incidence of cardiovascular complications related to type 2 diabetes in Mexico using the UKPDS outcome model and a population-based survey [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 11-15.
- [2] 张大红,刘淑娣,李涛.糖尿病周围神经病变的临床特点及药物治疗

- [J]. *中国医药导报*, 2009, 4: 220-224.
- [3] 陆祖谦,丁维.糖尿病周围神经病变诊治进展[J]. *药品评价*, 2013, 10: 35-36.
- [4] Lu B, Yang Z, 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: 289-294.
- [5] 吴敏,黄淑玉,晏益民,等.  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 40-42.
- [6] Shun CT, Chang YC, Wu HP, et al. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments [J]. *Brain*, 2004, 127: 1593-1605.
- [7] 陈晓倩,毕艳,胡云,等.糖尿病周围神经病变患病率及危险因素分析[J]. *医学研究生学报*, 2011, 24: 1035-1038.
- [8] El Boghdady NA, Badr GA. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy[J]. *Cell Biochem Funct*, 2012, 30: 328-340.
- [9] Gabbay KH. Aldose reductase inhibition in the treatment of diabetic neuropathy: where are we in 2004[J]. *Curr Diab Rep*, 2004, 4: 405-408.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第610页)

进程差异对于促进SCI临床治疗方案的制定及康复训练措施的筛选具有一定的指导意义。

### 参考文献

- [1] 董源基,喻志源,谢敏杰,等.脊髓损伤和炎症[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 142-145.
- [2] 饶海军,唐向阳,周远辉,等.芝麻素通过抑制氧化应激以及抗凋亡作用保护大鼠脊髓损伤[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 244-246.
- [3] Musienko PE, Bogacheva IN, Gerasimenko YP. Significance of peripheral feedback in the generation of stepping movements during epidural stimulation of the spinal cord[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2007, 37: 181-190.
- [4] Friedli L, Rosenzweig ES, Barraud Q, et al. Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates[J]. *Sci transl med*, 2015, 7: 302ra134.
- [5] 顾兵,金建波,李华南,等.脊髓损伤动物模型的运动功能评价[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27: 893-897.
- [6] 蒋显锋,汤锋武,陈旭义,等.骨髓间充质干细胞对脊髓损伤大鼠的治疗作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 99-102.
- [7] Šedý J, Urdziková L, Jendelová P, et al. Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats[J]. *Neurosci Biobehav R*, 2008, 32: 550-580.
- [8] 冉茂群,周世林,肖农,等.脑性瘫痪儿童的步态特征分析[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17: 7329-7334.
- [9] Herman T, Weiss A, Brozgol M, et al. Gait and balance in Parkinson's disease subtypes: objective measures and classification considerations[J]. *J Neurol*, 2014, 261: 2401-2410.
- [10] Rao JS, Zhao C, Zhang AF, et al. NT3-chitosan enables de novo regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E5595-E5604.
- [11] Grasso R, Zago M, Lacquaniti F. Interactions between posture and locomotion: Motor patterns in humans walking with bent posture versus erect posture[J]. *J Neurophysiol*, 2000, 83: 288-300.
- [12] Ivanenko YP, Cappellini G, Dominici N, et al. Modular control of

- limb movements during human locomotion[J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 11149-11161.
- [13] Ogihara N, Kikuchi T, Ishiguro Y. Planar covariation of limb elevation angles during bipedal walking in the Japanese macaque[J]. *J R Soc Interface*, 2012, 9: 2181-2190.
- [14] Leurs F, Bengoetxea A, Cebolla AM, et al. Planar covariation of elevation angles in prosthetic gait[J]. *Gait Posture*, 2012, 35: 647-652.
- [15] Ivanenko YP, Cappellini G, Dominici N, et al. Modular control of limb movements during human locomotion[J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 11149-11161.
- [16] Wei RH, Song W, Zhao C, et al. Influence of walking speed on gait parameters of bipedal locomotion in rhesus monkeys[J]. *J Med Primatol*, 2016, 45: 304-311.
- [17] Wei RH, Zhao C, Rao JS, et al. The kinematic recovery process of rhesus monkeys after spinal cord injury[J]. *Exp Anim*, 2018, 67: 431-440.
- [18] Zhao C, Song W, Rao JS, et al. Combination of kinematic analyses and diffusion tensor tractography to evaluate the residual motor functions in spinal cord-hemisected monkeys[J]. *J Med Primatol*, 2017, 46: 239-247.
- [19] Courtine G, Roland RR, Raven J, et al. Performance of locomotion and foot grasping following a unilateral thoracic corticospinal tract lesion in monkeys (*Macaca mulatta*) [J]. *Brain*, 2005, 128: 2338-2358.
- [20] Drew T, Jiang W, Widajewicz W. Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2002, 40: 178-191.
- [21] Raineteau O, Schwab, ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 263-273.
- [22] Donati AR, Shokur S, Morya E, et al. Long-term training with a brain-machine interface-based gait protocol induces partial neurological recovery in paraplegic patients[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30383.
- [23] Lacquaniti F, Ivanenko YP, Zago M. Kinematic control of walking[J]. *Arch Ital Biol*, 2002, 140: 263-272.
- [24] Jiang W, Drew T. Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the low thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat. I. Treadmill walking[J]. *J Neurophysiol*, 1996, 76: 849-866.

(本文编辑:唐颖馨)