

• 论 著 •

血清标志物与糖尿病周围神经病变的相关性

罗璇, 韦少恒

(广西壮族自治区来宾市人民医院内分泌科 546100)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与糖尿病周围神经病变的相关性。方法 分别选取 50 例和 55 例单纯糖尿病和糖尿病周围神经病变患者作为糖尿病组和周围神经病变组,另选取 60 例健康志愿者作为健康对照组。检测并比较各组研究对象血清 Hcy、Cys C、hs-CRP 水平,并对患者行神经电生理检查,采用 Pearson 线性相关模型分析周围神经病变组患者血清 Hcy、Cys C、hs-CRP 水平和上述检查结果的相关性。结果 周围神经病变组和糖尿病组血清 Hcy 和 hs-CRP 水平均远高于健康对照组($P<0.05$),且糖尿病组血清 Hcy 和 hs-CRP 水平均高于健康对照组($P<0.05$);糖尿病组和健康对照组血清 Cys C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),均显著低于周围神经病变组($P<0.05$);糖尿病组和周围神经病变组正中神经(MCV)、腓肠神经(SCV)、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏期水平均低于健康对照组($P<0.05$),且周围神经病变组各项指标检查结果均低于糖尿病组($P<0.05$);周围神经病变组血清 Hcy 和 hs-CRP 水平均和神经电生理检查各项指标存在明显负向相关性($P<0.05$),而血清 Cys C 无明显相关性($P>0.05$)。结论 糖尿病周围神经病变患者血清 Hcy 和 hs-CRP 水平与 MCV、SCV、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏期均存在负向相关性。

关键词:同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 超敏 C 反应蛋白; 糖尿病周围神经病变

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)14-2091-03

Relationship between the levels of homocysteine, Cystatin C, high-sensitivity C reactive protein and diabetic peripheral neuropathy

LUO Xuan, WEI Shaoheng

(Department of Endocrinology, Laibin People's Hospital, Laibin, Guangxi 546100, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between the serum levels of homocysteine(Hcy), cystatin C(Cys C), high-sensitivity C reactive protein(hs-CRP) and diabetic peripheral neuropathy. **Methods** Fifty cases of patients with single diabetes and fifty-five cases of patients with diabetic peripheral neuropathy were respectively selected as the diabetic group and peripheral neuropathy group, and another sixty cases of healthy volunteers were noted as the normal control group. The serum levels of Hcy, Cys C, hs-CRP were detected and compared among the groups, then the nerve electrophysiological examination was conducted. The relationships between the levels of serum Hcy, Cys C, hs-CRP in patients with diabetic peripheral neuropathy and the examination results were analyzed by Pearson linear correlation model. **Results** The levels of serum Hcy and hs-CRP in the peripheral neuropathy group and the diabetic group were far higher than those in the normal control group($P<0.05$), which in the diabetic group were far higher than those in the normal control group($P<0.05$). The difference in the levels of serum Cys C was not statistically significant($P>0.05$), which were significantly lower than that in the peripheral neuropathy group($P<0.05$). The levels of median nerve MCV, the gastrocnemius nerve SCV, motor conduction amplitude, median nerve F wave latency in the diabetic group and peripheral neuropathy group were far lower than those in the normal control group($P<0.05$), which in the peripheral neuropathy group were far lower than those in the diabetic group($P<0.05$). There were obviously negative relationships between the levels of serum Hcy and hs-CRP and the indexes of nerve electrophysiological examination in patients with diabetic peripheral neuropathy($r<0$, $P<0.05$), while there was no obvious relationship between the level of serum Cys C and the indexes($P>0.05$). **Conclusion** There are negative relationships between the levels of serum Hcy and hs-CRP and the indexes of median nerve MCV, the gastrocnemius nerve SCV, motor conduction amplitude, median nerve F wave latency in patients with diabetic peripheral neuropathy.

Key words: Homocysteine; Cystatin C; High-sensitivity C reactive protein; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病周围神经病变是糖尿病患者最为常见的并发症类型之一,该并发症发生率较高,无明显性别差异,且糖尿病病程越长,并发周围神经病变的风险越高。据临床报道,糖尿病患者采用神经功能检查显示,并发周围神经病变患者构成比为 60%~90%,其中无明显临床症状者为 30%~40%,严重危及生命健康^[1]。临床长期跟踪随访发现,糖尿病周围神经病变是糖尿病患者反复住院的重要原因,同时也是残疾和病死的独立危险因素^[2]。但该病属于一种慢性病变,起病隐匿且呈渐进式发展,临床症状和表现往往和病理改变严重程度不一致^[3]。因此,探讨实验室相关指标检测 results 和糖尿病周围神经病变的相关性,对评估病情严重程度具有重要的指导作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分别选取 2015 年 8 月至 2016 年 5 月该院就诊的 50 例和 55 例单纯糖尿病和糖尿病周围神经病变患者,作为糖尿病组和周围神经病变组。另选取相同时间段该院行身体检查的 60 例相近年龄段健康志愿者作为健康对照组。本研究经该院伦理委员会审批,且所有患者均符合入选标准。糖尿病组男 27 例,女 23 例,年龄 40~69(53.26±8.71)岁;空腹血糖(FPG)7.1~9.3(8.36±0.52)mmol/L;餐后 2 h 血糖水平(2 hPG)11.5~13.6(12.07±0.41)mmol/L;糖尿病病程 2~9(5.31±1.07)年。周围神经病变组男 30 例,女 25 例,年龄 42~70(54.19±9.32)岁;FPG 7.6~10.7(9.37±0.42)mmol/L

作者简介:罗璇,女,主治医师,主要从事内分泌糖尿病研究。

L;2 hPG 12.1~14.7(12.69±0.32)mmol/L;糖尿病病程 2~15(9.85±1.24)年。健康对照组男 32 例,女 28 例,年龄 42~70(54.07±9.17)岁;FPG 4.5~6.8(5.26±0.37)mmol/L;2 hPG 5.2~7.8(6.24±0.29)mmol/L。

1.2 纳入和排除标准 (1)纳入标准:①糖尿病组和周围神经病变组分别符合《糖尿病诊疗指南(2012 年)》和《糖尿病周围神经病变》相关诊断标准^[4-5];健康对照组为健康志愿者。②近 1 个月内未接受影响本研究结果的治疗者。③同意配合本研究。(2)排除标准:①合并糖尿病其他类型相关并发症,如糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病肾病者。②合并各种感染性疾病或严重心脑血管、周围血管疾病者。③合并严重肝肾功能不全、精神系统疾病者。④合并神经内科疾病影响神经电生理检查结果者。⑤合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病者。

1.3 方法

1.3.1 血清学相关指标检测 所有研究对象均给予素食,避免饮用茶、咖啡、碳酸饮料等,同时避免剧烈运动,正常休息。3 d 后晨 8:00~9:30 于禁食 12~14 h 后抽取肘正中静脉血,分别采用高效液相色谱法、微粒子增强比浊法、胶乳免疫比浊法测定血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,所用试剂盒均购自深圳晶美生物科技有限公司,主要仪器有台式离心机(上海京工实业 GT10-2 型)、全自动生化分析仪(日本日立 7600-020 型)等。

表 1 3 组研究对象一般资料结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	性别		年龄 (岁)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	糖尿病 病程(年)
		男性(<i>n</i>)	女性(<i>n</i>)				
糖尿病组	50	27	23	53.26±8.71	8.36±0.52	12.47±1.31	5.31±1.07
周围神经病变组	55	30	25	54.19±9.32	9.37±0.42	12.69±1.32	9.85±1.24
健康对照组	60	32	28	54.07±9.17	5.26±0.37	6.24±1.29	—

注:—表示无数据

2.2 3 组研究对象血清学指标检测结果比较 周围神经病变组和糖尿病组血清 Hcy、hs-CRP 水平均高于健康对照组($P<0.05$),糖尿病组血清 Hcy、hs-CRP 水平均高于健康对照组($P<0.05$);糖尿病组和健康对照组血清 Cys C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),均显著低于周围神经病变组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 3 组研究对象神经电生理检查结果比较 糖尿病组和周围神经病变组 MCV、SCV、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏

1.2.2 神经电生理检查 血清学相关指标检测当天由心电图专业人员对所有研究对象完成神经电生理检查,所用仪器为神经电生理诊断系统(美国 VIASYS NicoletOne 128 导)。分别测定正中神经运动神经转导速度(MCV)、腓肠神经感觉神经转导速度(SCV)、正中神经 F 波潜伏期、运动神经转导波幅等。

1.3 观察指标 (1)观察并比较各组血清学相关指标,包括 Hcy、Cys C 和 hs-CRP 水平。(2)比较各组神经电生理检查结果,包括 MCV、SCV、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏期。(3)分析血清学相关指标分别与神经电生理检查结果的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多样本比较采用重复测量方差分析,两两比较用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分比描述,使用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关方法确定。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象一般资料结果比较 3 组研究对象的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。周围神经病变组 FPG、2 hPG 水平均高于糖尿病组和健康对照组($P<0.05$),糖尿病组 FPG、2 hPG 水平明显高于健康对照组($P<0.05$),周围神经病变组糖尿病病程高于糖尿病组($P<0.05$)。见表 1。

期水平均低于健康对照组($P<0.05$),且周围神经病变组各项指标检查结果均低于糖尿病组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 3 组研究对象血清学指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	Hcy	Cys C	hs-CRP
		($\mu\text{mol/L}$)	(mg/L)	($\mu\text{mol/L}$)
糖尿病组	50	12.58±2.17	0.53±0.12	3.89±1.01
周围神经病变组	55	21.09±2.02	0.78±0.12	7.26±1.86
健康对照组	60	7.26±2.03	0.55±0.11	0.92±0.27

表 3 3 组研究对象神经电生理检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	MCV(m/s)	SCV(m/s)	运动转导波幅	正中神经 F 波潜伏期(ms)
糖尿病组	50	52.96±4.09	52.97±4.21	6.07±1.05	23.96±2.07
周围神经病变组	55	48.98±4.21	48.62±4.19	6.78±1.07	21.09±2.17
健康对照组	60	56.26±4.72	55.78±4.20	7.92±1.24	26.07±2.15

2.4 周围神经病变组血清学指标和神经电生理检查结果的相关性 采用 Pearson 等级相关分析显示,周围神经病变组患者血清 Hcy 水平与 MCV、SCV、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏期各项数据均存在明显负向相关性($r=-0.327$ 、 -0.405 、 -0.389 、 -0.425 , $P<0.05$);血清 hs-CRP 水平和上述神经电生理检查结果也存在明显的负向相关性($r=-0.397$ 、 -0.385 、 -0.641 、 -0.538 , $P<0.05$),而血清 Cys C 水平和上述神经电生理检查结果无明显的相关性($P>0.05$)。

3 讨论

糖尿病周围神经病变由于血糖水平长期处于高水平状态,导致血管弹性下降、管壁增厚,诱发血管血栓形成,造成下肢血管闭塞,累及肢端神经,导致下肢组织病变。常随病情发展使肌力出现不同程度减退,导致晚期营养不良性肌萎缩,且 MCV、SCV、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏期等神经电生理指标均由于周围神经损伤出现不同程度异常,进而出现肢体疼痛、麻木、触电样等一系列临床症状和不适感。关于糖尿病

周围神经病变的发病机制说法不一,可归纳为代谢紊乱、氧化应激反应、神经营养因子缺乏、血管损伤等^[6-7]。据有关研究表明,糖尿病周围神经病变患者血清 Hcy、CysC、hs-CRP 水平均较健康健康者异常升高^[8]。原因为机体血糖长期处于高水平状态,由于氧化应激反应和血管损伤致使血清 hs-CRP、Hcy、Cys C 水平异常升高,且变化幅度和病情严重程度相关。

血清 Hcy 属于一种反应性血管损伤氨基酸,属于蛋氨酸代谢的中间产物。健康者的血清和细胞内 Hcy 水平保持动态平衡,均受辅助因子缺陷、代谢所需酶和代谢底物异常等因素影响^[9]。血清 Hcy 水平异常升高在糖尿病周围神经病变发生和发展过程中具有重要的作用,可通过多种途径产生,诱发并加重血管周围神经病变,其作用机制为:(1)Hcy 可对血管平滑肌细胞增殖产生刺激作用,还影响血管壁胶原合成,对脂质沉积具有一定的促进作用,进而损伤内皮细胞,可加速糖尿病周围神经病变形成,加重病变程度^[10]。(2)Hcy 通过加重氧化应激反应损伤血管内皮细胞,活性氧物质导致前列环素的产生受抑,损伤血管舒张功能^[11]。(3)Hcy 通过破坏凝血和纤溶系统动态平衡增加血小板黏附性和聚集性,促进血栓形成,影响神经传导速度。由此可知,血清 Hcy 水平越高,糖尿病患者发生周围神经病变的风险越高,病情越严重。本研究结果显示,周围神经病变组患者血清 Hcy 水平和神经电生理检查参数均呈明显负向相关性,提示血清 Hcy 水平越高,周围神经病变程度越严重。

血清 Cys C 水平主要受肾小球滤过率影响,可以和基质金属蛋白酶、组织蛋白酶及 Hcy 等产生协同作用,共同参与糖尿病周围神经病变形成和加重。Cys C 具有重要的抑制内源性半胱氨酸蛋白酶活性作用,是组织蛋白酶 B 抑制作用最为强烈的因子之一。糖尿病患者 Cys C 水平和糖尿病神经病变、血管病变等相关并发症密切相关。临床研究发现,血清 Cys C 水平和糖尿病肾病具有明显的相关性,由于该因子水平受肾小球滤过率影响,可反映糖尿病肾病严重程度,但关于该因子和糖尿病周围神经病变的相关性,临床研究尚未得出一致结论^[12]。有研究认为,糖尿病周围神经病变患者血清 Cys C 水平显著高于健康者和单纯糖尿病患者,故其和周围神经病变也存在一定的关联^[13]。另有研究报道,血清 Cys C 水平和神经电生理检查参数在糖尿病周围神经病变中无明显的相关性^[14]。本研究结果与相关研究一致,原因可能为:(1)血清 Cys C 水平检测所用方法不同导致结果存在一定的差异。(2)所选标本较少使结论产生偏差。(3)血清 Cys C 水平可通过不同作用机制间接影响糖尿病周围神经病变的发生,尚需深入探究。

血清 hs-CRP 在健康者的水平较低,其在糖尿病血管并发症的发生、发展过程中作为一种急性时相反应蛋白变化最敏感,在感染、补体和细胞凋亡调节、血管损伤中均具有重要参与作用。相关研究资料表明,将血清 hs-CRP 水平在糖尿病周围神经病变的作用机制总结为周围血管病变的慢性炎症反应,致使血管平滑肌细胞受刺激造成局部增生和损害,影响血管内皮黏附性和通透性,诱导产生活性因子和生长因子,加重血管和周围神经损伤^[15]。由此可知,血清 hs-CRP 和周围神经损伤严重程度明显有关。有研究资料显示,采用神经电生理检测系统对正中神经、MCV、SCV 水平检测,发现均和单纯糖尿病患者水平具有显著差异,且与血清 hs-CRP 水平均存在明显负向相关性^[16]。本研究结果表明,周围神经病变组血清 hs-CRP 水平和 MCV、SCV、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏期均存在明显负向相关性,与有关研究结论一致,提示周围神经损伤越严

重,血清 hs-CRP 水平越高。

综上所述,糖尿病周围神经病变患者血清 Hcy、hs-CRP 水平和神经电生理检查结果 MCV、SCV、运动转导波幅、正中神经 F 波潜伏期等水平均存在明显负向相关性,即血清 Hcy、hs-CRP 水平越高,神经转导异常越明显,周围神经病变越严重。血清 Cys C 水平和糖尿病周围神经病变无明显的相关性,但可能由于诸多不确定因素影响研究结果,尚需深入研究。

参考文献

[1] International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes global guideline[S]. 2013.

[2] 吴吉萍,方朝晖. 血浆同型半胱氨酸与糖尿病血管并发症的关系[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(1):109-112.

[3] 袁云. 糖尿病周围神经病变的临床病理类型及相关的电生理改变[J]. 中国糖尿病杂志,2008,16(6):321-322.

[4] 庄稼英. 2012 年 ADA 糖尿病诊疗指南(一)[J]. 糖尿病天地(临床),2012,6(2):56-62.

[5] 许樟荣. 糖尿病周围神经病变[J]. 中国医刊,2011,46(3):90-92.

[6] 卫重娟,程焱. 氧化应激与糖尿病周围神经病变[J]. 医学综述,2009,15(16):2478-2481.

[7] 左文标,王宁,张春香,等. 老年糖尿病周围神经病变的相关危险因素研究[J]. 实用老年医学,2007,21(1):24-26.

[8] 殷文静. 血清 Hcy、hs-CRP 及 Cys C 与 2 型糖尿病患者大血管病变的关系研究[J]. 心脑血管病防治,2016,16(1):16-18.

[9] 吴庆庆,周少雄,李琛,等. 血浆同型半胱氨酸和炎症反应与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(8):847-849.

[10] Shalbaya S, Amer H, Seddik S, et al. Study of the role of interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(2): 176-182.

[11] 王莉梅,张东铭. 2 型糖尿病患者高 Hcy 血症与周围神经病变关系研究[J]. 医药论坛杂志,2009,30(17):33-34.

[12] 赵蔚青,李连喜,刘凤静,等. 血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病并发症的相关性研究[J]. 中国临床医学,2013,20(6):768-771.

[13] 吴春芳,吴家辉,邓倩. 血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病慢性并发症的相关性分析[J]. 中国医学创新,2014,11(20):15-17.

[14] Rogowicz-Frontczak A, Pilacinski S, Araszkievicz A, et al. C-Reactive protein and soluble intracellular adhesion molecule-1 are related to pulse wave reflection in type 1 diabetes 1C-1[J]. J Diabetes, 2014, 6(6): 577-585.

[15] 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.

[16] 林坚,董建新. hs-CRP 水平变化在 2 型糖尿病周围神经病变患者治疗中的研究[J]. 中国医药科学,2016,6(2):166-168.