

• 论 著 •

2 型糖尿病合并 DPN 与糖尿病肾病、下肢动脉粥样硬化症的相关性*

蒋飞霞, 黄炫赓, 黄济华, 张 薇, 李郭乔, 宁候发, 余博先, 苏宏业
(广西医科大学第二附属医院内分泌科, 广西南宁 530007)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病合并糖尿病周围神经病变(DPN)与糖尿病肾病、下肢动脉粥样硬化症的相关性。**方法** 选取 2020 年 1—12 月在该院内分泌科住院的 T2DM 患者 298 例, 根据患者是否合并 DPN 分为 DPN 组(178 例)和非 DPN 组(120 例)。比较 2 组随机尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、空腹血糖(FBS)、餐后 2 h C 肽(2 h CP)水平及下肢动脉粥样硬化症、糖尿病肾病发生率等指标, 同时分析 DPN 的独立危险因素。**结果** 2 组年龄、性别、病程及随机 UACR、FBS、2 h CP 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而其余指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组下肢动脉粥样硬化症及糖尿病肾病发生率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。下肢动脉粥样硬化症、糖尿病肾病是 DPN 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** DPN 与糖尿病肾病、下肢动脉粥样硬化症显著相关。

[关键词] 2 型糖尿病; 周围神经病变; 下肢动脉病变; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.02.001 中图法分类号:R587.2

文章编号:1009-5519(2024)02-0181-04

文献标识码:A

Correlation between type 2 diabetes with DPN and diabetic nephropathy, lower extremity atherosclerosis*

JIANG Feixia, HUANG Xuangeng, HUANG Jihua, ZHANG Wei,

LI Guoqiao, NING Houfa, YU Boxian, SU Hongye

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between type 2 diabetes with diabetic peripheral neuropathy(DPN), diabetes nephropathy, and lower extremity atherosclerosis. **Methods** A total of 298 T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology of our hospital from January to December 2020 were selected and divided into the DPN group(178 cases) and the non-DPN group(120 cases) according to whether combined with DPN. The levels of random urinary albumin/creatinine ratio(UACR), fasting blood sugar(FBS), 2-hour postprandial C-peptide(2 h CP) and the incidence of lower limb atherosclerosis and diabetic nephropathy were compared between the two groups, and the independent risk factors of DPN were analyzed. **Results** There were statistically significant differences in age, gender, course of disease and random UACR, FBS and 2 h CP levels between the two groups($P < 0.05$), while there were no statistically significant differences in other indicators($P > 0.05$). The incidence of lower extremity atherosclerosis and diabetic nephropathy between two groups was statistically significant($P < 0.05$). Lower extremity atherosclerosis and diabetic nephropathy were independent risk factors for DPN($P < 0.05$). **Conclusion** DPN is significantly correlated with diabetes nephropathy and lower limb atherosclerosis.

[Key words] Type 2 diabetes; Peripheral neuropathy; Lower limb atherosclerosis; Diabetes nephropathy

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症, 包括远端对称性多发性神经病变(DSPN)和自主神经病变。其中, DSPN 是最常见类

型, 约 50% 的糖尿病患者最终会发生 DSPN^[1], 一般研究认为其发生与糖代谢异常及微血管病变密切相关。有研究报道, 糖尿病性神经病变与动脉硬度及颈

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20191073)。

作者简介:蒋飞霞(1973—), 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事糖尿病慢性并发症的研究。

动脉内膜中层厚度之间存在显著关系,推测 DPN 可能是 2 型糖尿病(T2DM)亚临床动脉粥样硬化的决定因素^[2]。DPN 和下肢动脉病变是糖尿病足发病的 2 个主要机理。本研究探讨了 T2DM 合并 DPN 与下肢动脉粥样硬化症、糖尿病肾病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1—12 月在本院内内分泌科住院的 298 例 T2DM 患者,年龄(57±11)岁,病程 5(1,10)年。纳入标准:符合 1999 年世界卫生组织的 T2DM 诊断标准。排除标准:(1)原发性肾脏疾病;(2)1 型糖尿病;(3)剧烈运动后引起蛋白尿,合并发热、感染;(4)呼吸、循环功能不全;(5)妊娠期;(6)合并糖尿病急性并发症;(7)近期服用特殊药物(大剂量糖皮质激素、肾毒性药物、免疫抑制剂等)。DPN 诊断依据:(1)明确糖尿病病史;(2)诊断糖尿病时或之后出现神经病变;(3)临床症状和体征与 DSPN 表现相符;(4)神经传导速度降低。排除以下情况:尤其当存在病情进展迅速、病变部位不对称、运动功能损伤明显重于感觉功能损伤等情况时,需排除其他病因引起的神经病变,如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性病变)、脑梗死、格林-巴利综合征;严重动静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等;维生素 B12 缺乏;感染(如人类免疫缺陷病毒等);药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。下肢动脉病变依据:彩色多普勒超声诊断为下肢动脉粥样硬化症。糖尿病肾病的诊断依据 2021 年《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》:符合美国糖尿病协会 2020 年制定的糖尿病诊断标准,有明确的糖尿病病史,同时与尿蛋白、肾功能变化存在因果关系,并排除其他原发性、继发性肾

小球疾病与系统性疾病,符合以下情况之一:(1)随机尿蛋白/肌酐比值(UACR)大于或等于 30 mg/g 或尿蛋白排泄率(UAER)大于或等于 30 mg/24 h,且在 3~6 个月内重复检查 UACR 或 UAER,3 次中有 2 次达到或超过临界值,排除感染等其他干扰因素。(2)估算肾小球滤过率小于 60 mL/(min·1.73 m²)3 个月以上^[3]。本研究经院医学伦理委员会批准[伦审 2024(KY-0001)号]。根据患者是否合并 DPN 分为 DPN 组(178 例)和非 DPN 组(120 例)。

1.2 方法 收集患者相关临床资料和生化指标,包括年龄、性别、病程、体重指数(BMI)、收缩压、舒张压、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、随机 UACR、空腹血糖(FBS)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 胰岛素(INS2)、空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(2 h CP)等。比较 2 组下肢动脉粥样硬化症及糖尿病肾病发生情况,同时分析 T2DM 合并 DPN 的独立危险因素。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料及生化指标比较 2 组年龄、性别、病程及随机 UACR、FBS、2 h CP 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其余指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料及生化指标比较

项目	DPN 组($n=178$)	非 DPN 组($n=120$)	$Z/t/\chi^2$	P
性别(男/女, n/n)	114/64	91/29	4.640	0.031
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.30±9.64	54.80±12.73	-2.607	0.010
病程[$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	6.00(1.00, 13.00)	2.00(0.26, 8.00)	-4.427	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.37±3.99	24.35±4.11	-0.014	0.988
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	133.00±16.00	131.00±17.00	-1.020	0.309
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	83.00±13.00	83.00±13.00	0.047	0.963
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	10.24±2.26	10.34±2.78	0.370	0.711
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.77±1.16	4.79±1.30	0.090	0.928
TG[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.50(1.05, 2.49)	1.56(0.98, 2.48)	0.088	0.930
LDL-c($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.08±0.99	3.03±1.11	-0.493	0.622
HDL-c($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.13±0.36	1.11±0.34	-0.576	0.565
随机 UACR[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/mmol]	1.60(0.70, 3.92)	0.90(0.50, 2.05)	-4.390	<0.001
FBS($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.50±1.90	6.98±2.01	-2.230	0.026

续表 1 2 组一般资料及生化指标比较

项目	DPN 组(<i>n</i> =178)	非 DPN 组(<i>n</i> =120)	Z/t	P
2 h PG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	19.69±3.99	19.02±4.04	-1.389	0.166
FINS[<i>M</i> (P_{25}, P_{75}), pmol/L]	68.91(46.40, 103.54)	66.71(40.03, 101.81)	-1.232	0.218
INS2($\bar{x}\pm s$, pmol/L)	271.46±238.05	298.92±245.83	0.996	0.320
FCP($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	1.70±0.87	1.80±1.07	0.933	0.933
2 h CP($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	5.86±3.21	6.84±3.32	2.512	0.013
肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	86.11±33.71	81.03±29.36	1.379	0.649
尿酸($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	323.81±93.01	336.08±109.41	1.039	0.182

2.2 2 组下肢动脉粥样硬化症及糖尿病肾病发生率比较 2 组下肢动脉粥样硬化症及糖尿病肾病发生率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 logistic 回归分析 以 DPN 为因变量, 以代谢性指标 BMI、血糖、c 肽、血脂、血压、随机 UACR、肌酐、尿酸及下肢动脉粥样硬化症、糖尿病肾病为自变量, 进行 logistic 回归分析, 结果显示, 下肢动脉粥样硬化症、糖尿病肾病是 T2DM 合并 DPN 的

独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组下肢动脉粥样硬化症及糖尿病肾病发生率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	下肢动脉粥样硬化症	糖尿病肾病
DPN 组	178	97(54.5) ^a	61(34.3) ^a
非 DPN 组	120	49(40.8)	20(16.7)

注: 与非 DPN 组比较, ^a $P<0.05$ 。

表 3 多因素 logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wals</i>	<i>Sig</i>	<i>Exp(B)</i>	95% <i>CI</i>
BMI	0.060	0.041	2.133	0.144	1.062	0.980~1.150
FBS	0.137	0.101	1.858	0.173	1.147	0.942~1.397
2 h PG	-0.025	0.041	0.381	0.537	0.975	0.900~1.056
HbA1c	-0.071	0.060	1.414	0.234	0.931	0.828~1.047
TC	-0.462	0.537	0.742	0.389	0.630	0.220~1.804
TG	0.099	0.201	0.243	0.622	1.104	0.745~1.636
HDL	0.351	0.638	0.302	0.582	1.420	0.407~4.956
LDL	0.568	0.549	1.070	0.301	1.765	0.602~5.180
收缩压	0.001	0.010	0.006	0.941	1.001	0.982~1.020
舒张压	-0.001	0.011	0.011	0.917	0.999	0.977~1.021
随机 UACR	0.011	0.008	1.893	0.169	1.011	0.995~1.027
肌酐	-0.011	0.006	3.041	0.081	0.989	0.976~1.001
尿酸	-0.001	0.002	0.201	0.654	0.999	0.996~1.002
FCP	-0.131	0.239	0.301	0.583	0.877	0.549~1.401
2 h CP	-0.098	0.064	2.331	0.127	0.907	0.800~1.028
下肢动脉粥样硬化症	0.548	0.268	4.176	0.041	1.730	1.023~2.928
糖尿病肾病	0.888	0.379	5.491	0.019	2.430	1.156~5.105

3 讨 论

DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症, 其最终会影响近 50% 的成年糖尿病患者, 并与包括疼痛、足部溃疡和下肢截肢在内的大量并发症有关。既往研究认为, DPN 与微血管病变密切相关, 慢性高血糖代谢异常导致的糖毒性作用、氧化应激、蛋白激酶 C 活化、蛋白质非酶糖基化、山梨醇旁路激活及一氧化氮、胰岛

素样生长因子-1、血管性假血友病因子等众多因素参与或加剧血管内皮损伤, 使得滋养神经的微血管病变及血流量降低, 从而导致神经病变^[4-5]。本研究结果显示, 2 组年龄、病程及随机 UACR、FBS、2 h CP 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

有研究发现, DPN 与发生首次心血管事件的风险增加相关^[6]。即使在考虑标准心血管危险因素后,

DPN 与心血管疾病患病风险增加近 2 倍相关^[7]。将周围神经病变与心血管疾病联系起来的因果机制尚不清楚,其原因可能是亚临床动脉粥样硬化和(或)微血管疾病会增加心血管疾病和周围神经病变发病率^[8]。HAQ 等^[9]研究表明,导致冠心病的心脏自主神经病变与 DPN 之间具有显著相关性,且心脏自主神经病变与收缩压相关。NATTERO-CHÁVEZ 等^[10]研究发现,外周动脉粥样硬化与心脏自主神经病变相关。随着糖尿病病程的进展,在糖、脂质代谢紊乱的基础上产生血管的内皮细胞肿胀、血管内膜增生,促使神经毛细血管基底膜增厚、糖蛋白沉积、管壁狭窄和微循环障碍,导致神经细胞功能损伤。微循环血流灌注的减少及血栓的形成进一步导致下肢动脉粥样硬化的形成和发展。AVCI 等^[2]研究显示,DPN 与动脉硬度及颈动脉内膜中层厚度之间存在显著关系,推测 DPN 可能是 T2DM 亚临床动脉粥样硬化的决定因素。国内有研究报道,DPN 与下肢动脉疾病有显著相关性^[11-12]。本研究结果显示,2 组下肢动脉粥样硬化症及糖尿病肾病发生率有显著差异,且下肢动脉粥样硬化症、糖尿病肾病是 DPN 的独立危险因素($P < 0.05$)。提示,T2DM 合并 DPN 除了与糖尿病肾病密切相关,与下肢动脉粥样硬化症也密切相关。空腹及餐后血糖未成为独立危险因素,考虑与患者住院后使用胰岛素降糖有关。BECKMAN 等^[13]研究显示,独立于传统危险因素,微血管疾病的存在会增加截肢风险,并协同增加外周动脉疾病患者截肢风险。推测在糖尿病足发生、发展中,DPN 与下肢动脉粥样硬化症显著相关,二者共同作用,促进病情进展。本研究为回顾性研究,样本量有限,且没有纳入健康人群,需进一步开展大样本的前瞻性研究来验证结论。

综上所述,T2DM 合并 DPN 与糖尿病肾病、下肢动脉粥样硬化症显著相关。在糖尿病慢性并发症尤其糖尿病足的防治中,除控制动脉粥样硬化的各项危险因素外,还应积极防治 DPN。

参考文献

- [1] FELDMAN E L, CALLAGHAN B C, POP-BUSUI R, et al. Diabetic neuropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 42.
- [2] AVCI A, DEMIR K, KAYA Z, et al. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in diabetic peripheral neuropathy [J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 2074-2081.
- [3] 中华医学会肾脏病学分会. 糖尿病肾脏疾病临床

诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

- [4] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414(6865): 813-820.
- [5] SONE H, MIZUNO S, YAMADA N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy[J]. N Engl J Med, 2005, 352(18): 1925-1927.
- [6] CAMERON N F, EATON S E, COTTER M A, et al. Vascular factors and metabolic interactions in pathogenesis of diabetic neuropathy [J]. Diabetologia, 2001, 44(11): 1973-1988.
- [7] TESHAYE S, CHATURVEDI N, EATON S E, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy[J]. N Engl J Med, 2005, 352(4): 341-350.
- [8] PINTO A, TUTTOLOMONDO A, DI RAIMONDO D, et al. Cardiovascular risk profile and morbidity in subjects affected by type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot [J]. Metabolism, 2008, 57(5): 676-682.
- [9] HAQ T, AHMED T, LATIF Z A, et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus having peripheral neuropathy: A cross-sectional study [J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1523-1528.
- [10] NATTERO-CHÁVEZ L, REDONDO LÓPEZ S, ALONSO DÍAZ S, et al. Association of cardiovascular autonomic dysfunction with peripheral arterial stiffness in patients with type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2675-2684.
- [11] 叶颖, 陈华, 李显文. 2 型糖尿病周围神经病变与下肢动脉疾病的相关性[J]. 世界临床医学, 2016, 10(4): 80-81.
- [12] 郭丽琴. 超声对糖尿病患者下肢动脉病变及相关危险因素探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(1): 264-266.
- [13] BECKMAN J A, DUNCAN M S, DAMRAUER S M, et al. Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation [J]. Circulation, 2019, 140(6): 449-458.

(收稿日期: 2023-08-06 修回日期: 2023-10-20)