

# 血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性

蔡文婷

(江南大学附属医院内分泌科,江苏 无锡 214000)

**【摘要】目的:**探讨血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、同型半胱氨酸 (Hcy)、胱抑素 C (Cys-C) 与 2 型糖尿病 (T2DM) 合并周围神经病变 (DPN) 的相关性。**方法:**将 148 例 T2DM 患者分为 T2DM 组 (单纯 T2DM 患者,  $n=92$ ) 和 DPN 组 (T2DM 合并 DPN 患者,  $n=56$ ),另选取同期 50 名健康体检者作为对照组。所有研究对象均行血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 检测,对比各组之间指标差异,应用 Logistic 回归模型分析 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素。**结果:**DPN 组血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平均高于 T2DM 组和对照组 ( $P<0.05$ ),且 T2DM 组血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平均高于对照组 ( $P<0.05$ );Logistic 回归分析显示,血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平是 DPN 的独立危险因素 ( $P<0.05$ ),且与病情严重程度具有相关性 ( $P<0.05$ )。**结论:**DPN 患者血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平增高可能参与了 DPN 的发生发展。

**【关键词】**2 型糖尿病;周围神经病变;超敏 C 反应蛋白;同型半胱氨酸;胱抑素 C

**【中图分类号】**R587.2 **【文献标志码】**A

## Correlation between serum hs-CRP, Hcy, Cys-C levels and peripheral neuropathy in type 2 diabetic

CAI Wen-ting

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the correlation between serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys-C) and peripheral neuropathy (DPN) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 148 patients with T2DM were selected and divided into T2DM group (patients with simple T2DM,  $n=92$ ) and DPN group (patients with T2DM combined with DPN,  $n=56$ ). Another 50 healthy people in the same period were selected as the control group. The serum hs-CRP, Hcy, Cys-C were performed, and the differences in indicators between groups were compared. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of DPN in T2DM patients. **Results:** The serum hs-CRP, Hcy and Cys-C levels in DPN group were higher than those in T2DM group and control group ( $P<0.05$ ), and serum hs-CRP, Hcy and Cys-C levels in T2DM group were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that serum hs-CRP, Hcy and Cys-C levels were independent risk factors for DPN ( $P<0.05$ ), and correlated with the severity of the disease ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The increase of serum hs-CRP, Hcy and Cys-C levels in patients with DPN may be involved in the occurrence and development of DPN.

**【Key words】** Type 2 diabetes; Peripheral neuropathy; High-sensitivity C-reactive protein; Homocysteine; Cystatin C

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 作为 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 较为常见的一种慢性并发症,是导致足部溃疡、坏疽、感染的重要因素,严重者甚至面临截肢,影响患者生命质量<sup>[1]</sup>。DPN 的发病机制复杂,由代谢紊乱所致的炎症反应、氧化应激、血管内皮损伤等多种因素均参与其发生发展<sup>[2-3]</sup>。超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 是敏感的炎症指标,可参与糖尿病微血管病变的发生发

展<sup>[4]</sup>。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 作为一种血管损伤性氨基酸,可反映血管病变状况,与 T2DM 血管病变紧密相关<sup>[5]</sup>。胱抑素 C (cystatin-C, Cys-C) 是判断肾小球滤过率的敏感指标,其表达水平与糖尿病心血管事件和糖尿病神经病变密切相关<sup>[6-7]</sup>。但目前关于 Hcy、Cys-C 与 T2DM 患者周围神经病变的相关性的文献报道尚少,现存报道结论也不尽相同。本研究拟明确 hs-CRP、Hcy、Cys-C 与 T2DM 周围神经病变的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月江南大学附属医院收治的 148 例 T2DM 患者作为研究对象。纳入标准:符合 1999 年 WHO 制定的 T2DM 诊断标准<sup>[8]</sup>,且各项临床检测资料完整。排除标准:(1)合并其他代谢性疾病者;(2)合并慢性炎症性疾病者;(3)严重肝肾功能不全者;(4)合并自身免疫性疾病者;(5)活动性感染者;(6)恶性肿瘤患者;(7)终末期疾病者。所有 T2DM 患者中,单纯 T2DM 患者 92 例(T2DM 组);T2DM 合并 DPN 患者 56 例(DPN 组),DPN 诊断参照《糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)》<sup>[9]</sup>。根据多伦多神经病变评分(TC-SS)<sup>[10]</sup>将 DPN 患者分为不同病情亚组:6~8 分(轻度)、9~11 分(中度)、12~19 分(重度)。另选取同期与 T2DM 患者性别、年龄相匹配的 50 名健康体检者作为对照组。本研究经医院医学伦理委员会批准,入组对象均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者一般资料,包括性别、年龄、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史,测量身高、体重,计算身体质量指数(BMI)。

1.2.2 生化指标检测 受试对象均禁食 8 h 以上后采集肘静脉血 5 mL,离心(3 000 rpm,10 min)留取血清,采用全自动生化分析仪(AU5800 型,美国贝克曼)进行空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的测定,应用高效液相色谱进行糖化血红蛋白(HbA1c)的测定,并采用增强免疫比浊法进行 hs-CRP 水平的测定,采用酶联免疫吸附法进行 Hcy 水平的测定,采用微粒子增强比浊法进行 Cys-C 水平的测定,试剂盒购自上海景源医疗器械有限公司。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 24.0 进行统计学分析。计量资料采取( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用独立样本  $t$  检验;多组间比较用单因素方差分析;进一步两两比较用 LSD 检验,计数资料采取[ $n(\%)$ ]表示,组间比较用  $\chi^2$  检验;应用 Logistic 回归模型分析 DPN 发生的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般资料比较

DPN 组血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C、FPG 及 HbA1c 水平高于 T2DM 组和对照组( $P < 0.05$ ),且 T2DM

组血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C、FPG 及 HbA1c 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),DPN 组糖尿病病程长于 T2DM 组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	对照组 ( $n=50$ )	T2DM 组 ( $n=92$ )	DPN 组 ( $n=56$ )	$F/t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				1.326	0.515
男	23(46.00)	47(51.09)	32(57.14)		
女	27(54.00)	45(48.91)	24(42.86)		
年龄(岁)	56.32 ± 8.95	57.07 ± 8.36	57.65 ± 9.12	1.547	0.158
糖尿病病程(年)	-	5.36 ± 1.03	7.89 ± 1.12*	14.019	<0.001
吸烟史				1.211	0.546
有	15(30.00)	36(39.13)	21(37.50)		
无	35(70.00)	56(60.87)	35(62.50)		
饮酒史				0.301	0.860
有	9(18.00)	20(21.74)	12(21.43)		
无	41(82.00)	72(78.26)	44(78.57)		
TC(mmol/L)	4.42 ± 1.29	5.06 ± 1.21	5.45 ± 1.13	1.741	0.098
TG(mmol/L)	1.51 ± 0.58	2.45 ± 0.71*	2.56 ± 0.82*	3.514	0.002
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.19	1.18 ± 0.23	1.17 ± 0.26	1.412	0.181
LDL-C(mmol/L)	2.58 ± 0.56	2.64 ± 0.67	2.78 ± 0.74	1.451	0.173
FPG(mmol/L)	4.93 ± 0.91	8.56 ± 1.65*	9.21 ± 1.72**	10.254	0.001
HbA1c(%)	5.34 ± 0.83	9.23 ± 1.74*	9.81 ± 1.82**	12.367	<0.001
hs-CRP(mg/L)	0.62 ± 0.18	1.46 ± 0.42*	1.78 ± 0.53**	7.541	<0.000
Hcy(μmol/L)	10.08 ± 2.21	11.25 ± 2.37*	12.64 ± 2.41**	11.341	<0.001
Cys-C(mg/L)	0.73 ± 0.22	1.08 ± 0.34*	2.11 ± 0.56**	13.514	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与对照组相比;# $P < 0.05$ ,与 T2DM 组相比。

### 2.2 DPN 影响因素的 Logistic 回归分析

将 DPN 作为因变量,以 hs-CRP、Hcy、Cys-C、糖尿病病程、FPG、HbA1c 等为自变量行 Logistic 回归分析。结果显示,hs-CRP、Hcy、Cys-C、糖尿病病程是 DPN 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 DPN 影响因素的 Logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
hs-CRP	0.547	0.179	9.338	1.728	1.217 ~ 2.454	0.002
Hcy	0.612	0.235	6.782	1.844	1.163 ~ 2.923	0.010
Cys-C	0.384	0.124	9.590	1.468	1.151 ~ 1.872	0.002
糖尿病病程	0.162	0.071	5.206	1.176	1.023 ~ 1.351	0.023

### 2.3 hs-CRP、Hcy、Cys-C 与 DPN 严重程度的相关性

不同病程 DPN 患者之间血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平比较,差异有统计学意义( $P > 0.05$ );随着病情程度加重,血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平逐渐增高。见表 3。

表 3 hs-CRP、Hcy、Cys-C 与 DPN 严重程度的相关性 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP (mg/L)	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	Cys-C (mg/L)
轻度 ( $n=22$ )	1.49 $\pm$ 0.51	11.34 $\pm$ 1.72	1.61 $\pm$ 0.49
中度 ( $n=16$ )	1.81 $\pm$ 0.43 *	12.69 $\pm$ 1.94 *	1.93 $\pm$ 0.51 *
重度 ( $n=18$ )	2.11 $\pm$ 0.47 **	14.18 $\pm$ 1.81 **	2.88 $\pm$ 0.54 **
F 值	10.361	14.514	11.368
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与轻度组相比; #  $P < 0.05$ , 与中度组相比。

### 3 讨论

DPN 诱因包括代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、血管损伤、微循环障碍等<sup>[11]</sup>。T2DM 患者处于长期高血糖状态, 致使微血管壁重构, 诱发透明性病变, 血管壁增厚, 导致管腔狭窄, 微循环障碍, 进而神经纤维缺血缺氧, 引发 DPN<sup>[12]</sup>。随着糖尿病病程进展, DPN 的发生风险显著提高<sup>[13]</sup>, 因此 T2DM 患者 DPN 病变的早期诊断以及尽早干预对改善患者生活质量和预后至关重要。

DPN 的发生机制尚未完全阐明, 既往研究<sup>[14-16]</sup>表明, hs-CRP、Hcy、Cys-C 可能参与了 T2DM 的微血管病变过程。本研究发现, DPN 组血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平高于 T2DM 组和对照组, 且 T2DM 组血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平高于对照组; 此外, Logistic 回归分析显示, hs-CRP、Hcy、Cys-C 是 DPN 发生的独立危险因素, 提示 hs-CRP、Hcy、Cys-C 可能在 DPN 的发病过程中发挥关键作用。炎症反应在 T2DM 及其并发症发生发展过程中的作用备受关注, hs-CRP 是由白细胞介素-6 诱导产生的血浆蛋白, 可作为敏感的炎症标志物之一, 能够通过激活核因子  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 通路诱导多种炎症介质的产生, 调控细胞凋亡, 促进 DPN 的发生<sup>[17]</sup>。魏微等<sup>[18]</sup> 报道, hs-CRP 等炎症因子与 DPN 发生密切相关, 与本研究基本一致。另外, 研究<sup>[19]</sup> 表明, Hcy 是 T2DM 微血管病变的危险因素。本研究也显示, Hcy 与 DPN 密切相关, 这可能是由于 Hcy 通过诱导氧化应激和直接细胞毒性作用等机制对血管内皮细胞造成损伤, 譬如诱导微血管平滑肌细胞增殖, 进而参与动脉硬化、管腔狭窄等过程; Hcy 可影响凝血功能, 促进血栓形成, 引发微循环障碍<sup>[20-21]</sup>。

Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可作为肾功能的敏感标志物之一<sup>[22]</sup>; 并且血清 Cys-C 水平与 T2DM 慢性并发症相关<sup>[23]</sup>, 其表达增高与动脉粥样硬化紧密联系, 能够通过炎症反应、血管重构等机制在糖尿病血管并发症的发病过程中发挥关键作用<sup>[24]</sup>。本研究显示, Cys-C 可能参与了 DPN 的发病过程, 其作用机制可能为: (1) Cys-C 激活中性粒细

胞, 介导炎症反应, 促使 hs-CRP 水平增高, 引起血管内皮损伤<sup>[25]</sup>; (2) Cys-C 可抑制 Hcy 分解相关酶, 使得 Hcy 水平增高<sup>[26]</sup>, 而高水平 Hcy 能够通过诱导氧化应激等诱导血管内皮损伤, 导致神经损伤。本研究还发现, 随着病情程度加重, DPN 患者血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平逐渐增高, 进一步表明 hs-CRP、Hcy、Cys-C 与 DPN 的发生发展密切相关。但本研究存在一定的局限性, 首先样本量较小, 其所得结论仍需大样本量研究进一步验证; 其次, 仅将 hs-CRP、Hcy、Cys-C 作为主要观察指标, 关于其他细胞因子与 DPN 的相关性仍待探讨, 为临床诊治提供更全面指导。

综上, 血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平与 DPN 的发生发展紧密关联, 可为病情评估及临床诊治提供参考依据。

### 参考文献

- [1] Ibrahim A. IDF clinical practice recommendation on the diabetic foot: A guide for healthcare professionals [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2017, 127: 285 - 287.
- [2] Mu ZP, Wang YG, Li CQ, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis [J]. Molecular Neurobiology, 2017, 54 (2): 983 - 996.
- [3] 杨晓燕, 赵立群, 贾睿博. 2 型糖尿病周围神经病变患者 NSE、炎症状况及其诊断价值分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2019, 16(5): 138 - 141.
- [4] 陈英, 牟佩佩, 唐玉蓉. 4 项指标联合检测在 2 型糖尿病患者微血管病变中的临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(14): 2095 - 2097.
- [5] 贾新菊, 董闪闪, 康岩, 等. 血清中同型半胱氨酸与 2 型糖尿病血管病变的关系分析 [J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(4): 396 - 400.
- [6] Svensson-Farbm P, Ohlson AM, Almgren P, et al. Cystatin C identifies cardiovascular risk better than creatinine-based estimates of glomerular filtration in middle-aged individuals without a history of cardiovascular disease [J]. Journal of Internal Medicine, 2014, 275 (5): 506 - 521.
- [7] 郭青玉, 宋雯婧, 刘春燕, 等. 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 与心血管自主神经病变的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(3): 185 - 189.
- [8] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabetic Medicine, 1998, 15(7): 539 - 553.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组, 时立新, 朱大龙, 等. 糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 6: 540 - 557.
- [10] 楼大钧, 朱麒麟, 斯徐伟. 应用多伦多临床评分系统筛查 2 型糖尿病患者周围神经病变的观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 773 - 775.
- [11] Vincent AM, Edwards JL, Mclean LL, et al. Mitochondrial biogene-

- sis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy[J]. *Acta Neuropathol*,2010,120(4):477-489.
- [12] Merino J, Leong A, Posner DC, *et al*. Genetically driven hyperglycemia increases risk of coronary artery disease separately from type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*,2017,40(5):687-693.
- [13] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 孙子林. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*,2018,10(2):17-25.
- [14] 陈袁, 赵倩, 康琪, 等. 脂蛋白(a)、超敏 C 反应蛋白表达水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*,2019,29(6):45-48.
- [15] 李玉婷, 王嘉欣, 吴美巧, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与 2 型糖尿病患者微血管病变的关系分析[J]. *中国实验诊断学*,2019,23(11):1873-1877.
- [16] 周芳, 张乐, 翟晓丹, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及胱抑素 C 与 2 型糖尿病微血管并发症的关系[J]. *中国医师杂志*,2020,22(8):1168-1171.
- [17] Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes[J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*,2014,14(8):473.
- [18] 魏薇, 赵滢, 吕晓玉, 等. 糖尿病周围神经病变与炎症因子的相关性分析[J]. *中国糖尿病杂志*,2020,28(5):326-330.
- [19] 孙卫华, 张晓梅, 李晓丽, 等. Hcy, CysC 和 VEGF 与 2 型糖尿病微血管病变的关系研究[J]. *中华全科医学*,2014,12(10):1547-1549.
- [20] 卢振飞. 2 型糖尿病肾病患者肾小球滤过膜超微结构改变与肾功能及代谢指标的相关性研究[J]. *现代医学*,2017,45(3):416-419.
- [21] 伍一鸣. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清中 NSE、Hcy、CRP 的表达及其临床意义[J]. *医学临床研究*,2019,36(6):1157-1159.
- [22] 田中, 骆强, 李会娟, 等. 慢性肾衰竭患者外周血 Cys-C、PCT 及 BNP 水平与残余肾功能及心功能的关系[J]. *川北医学院学报*,2020,35(5):101-104.
- [23] Qamar A, Hayat A, Ahmad TM, *et al*. Serum cystatin C as an early diagnostic biomarker of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients[J]. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*,2018,28(4):288-291.
- [24] Kaneko R, Sawada S, Tokita A, *et al*. Serum cystatin C level is associated with carotid arterial wall elasticity in subjects with type 2 diabetes mellitus: A potential marker of early-stage atherosclerosis[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*,2018,139:43-51.
- [25] Laan S, Fall T, Soumare A, *et al*. Cystatin C and cardiovascular disease: A mendelian randomization study[J]. *Journal of the American College of Cardiology*,2016,68(9):934-945.
- [26] Arapoglou V, Kondi-Pafiti A, Rizos D, *et al*. The influence of diabetes on degree of abdominal aortic aneurysm tissue inflammation[J]. *Vascular and Endovascular Surgery*,2010,44(6):454-459.

(收稿日期:2022-02-04

修回日期:2022-03-21)