

2型糖尿病性周围神经病变合并微血管病变的危险因素分析

朱恩仙¹⁾, 牛奔²⁾, 田丽娜¹⁾, 谢亚娟¹⁾

(1) 云南中医药大学第一临床医学院 云南 昆明 650051; 2) 云南省第一人民医院/
昆明理工大学附属医院老年医学科, 云南 昆明 650034)

[摘要] **目的** 探究2型糖尿病性周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)合并微血管病变的危险因素分析。**方法** 回顾性收集2021年11月1日至2022年12月31日于云南省第一人民医院内分泌科住院治疗的DPN患者197例。根据有无合并微血管病变把患者分成单纯DPN组66例, DPN合并2型糖尿病性视网膜病变(DR)组45例, DPN合并2型糖尿病性肾病(DKD)组50例, DPN合并DR、DKD组36例, 收集患者一般状况及相关临床指标, 分析DPN合并微血管病变的相关影响因素。**结果** 单纯DPN的患病情况为33.50%, DPN合并DR的患病情况为22.84%, DPN合并DKD的患病情况为25.38%, DPN合并DR、DKD的患病情况为18.27%。在4组中年龄、病程、高血压史、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、白蛋白(albumin, ALB)、白球比(albumin/globulin ratio, A/G)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、空腹C肽(fasting C-peptide, C-P)、2hC肽(two hours of C-peptide, C-P2)、空腹胰岛素(fasting insulin, INS)、2h胰岛素(insulin 2 hours after a meal, INS2h)、葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR)、内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)、窦性心律RR间期总体标准差(standard deviation of NN intervals, SDNN)差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示: DPN与DPN合并DR患者相比年龄($OR = 0.882$, $95\%CI: 0.814 \sim 0.956$, $P = 0.002$)及eGFR($OR = 0.934$, $95\%CI: 0.886 \sim 0.985$, $P = 0.011$)是其保护因素, SBP($OR = 1.030$, $95\%CI: 1.003 \sim 1.058$, $P = 0.028$)是其独立危险因素。DPN与DPN合并DKD患者相比SBP($OR = 1.026$, $95\%CI: 1.001 \sim 1.052$, $P = 0.042$)是其独立危险因素。DPN与DPN合并DR、DKD患者相比FT3($OR = 0.468$, $95\%CI: 0.224 \sim 0.976$, $P = 0.43$)是其保护因素, SBP($OR = 1.029$, $95\%CI: 1.000 \sim 1.059$, $P = 0.047$)及VFA($OR = 1.027$, $95\%CI: 1.006 \sim 1.049$, $P = 0.013$)是其独立危险因素。**结论** 收缩压和内脏脂肪是DPN合并微血管病变发病的高危因素, 促进了DPN合并微血管病变的发生与发展。

[关键词] 2型糖尿病性周围神经病变; 2型糖尿病性微血管病变; 危险因素

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)08-0044-08

Risk Factor Analysis of Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy Complicated with Microangiopathy

ZHU Enxian¹⁾, NIU Ben²⁾, TIAN Lina¹⁾, XIE Yajuan¹⁾

(1) The 1st College of Clinical Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650051; 2) Dept. of Geriatrics, The 1st People's Hospital of Yunnan Province/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan 650034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of type 2 diabetic peripheral neuropathy (DPN) complicated with microangiopathy. **Methods** A total of 197 DPN patients hospitalized in the Department of

[收稿日期] 2024-01-03

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81960150); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才基金资助项目(202105AC160028); 云南省董碧蓉专家工作站资助项目(202105AF150032); 云南省老年疾病临床医学研究中心资助项目(202102AA310069); 云南省兴滇英才支持计划“医疗卫生人才”专项(XDYC-YLWS-2023-0067)

[作者简介] 朱恩仙(1997~), 女, 云南曲靖人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事内分泌代谢疾病、糖尿病研究工作。

[通信作者] 牛奔, E-mail: 921638630@qq.com

Endocrinology of the First People's Hospital of Yunnan Province from November 1, 2021 to December 31, 2022 were retrospectively reviewed. Patients were divided into groups based on whether they had concurrent microvascular complications: 66 cases in the pure DPN group, 45 cases in the DPN combined with type 2 diabetic retinopathy (DR) group, 50 cases in the DPN combined with type 2 diabetic kidney disease (DKD) group, and 36 cases in the DPN combined with DR and DKD group. General conditions and relevant clinical indicators of the patients were collected to analyze the factors influencing the combination of DPN with microvascular complications. **Results** The prevalence of DPN alone was 33.50%, DPN combined with DR Was 22.84%, DPN combined with DKD was 25.38%, and DPN combined with DR and DKD was 18.27%. In the four groups, age, disease duration, history of hypertension, systolic blood pressure (SBP), estimated glomerular filtration rate (eGFR), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), albumin (ALB), albumin/globulin ratio (A/G), free triiodothyronine (FT3), fasting C-peptide (C-P), two hours of C-peptide (C-P2), fasting insulin (INS), insulin 2 hours after a meal (INS2h), time in range (TIR) for glucose, visceral fat area (VFA), and standard deviation of NN intervals (SDNN) for sinus rhythm all show statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of logistic regression analysis show that compared to DPN patients, age ($OR = 0.882$, 95%CI: 0.814 ~ 0.956, $P = 0.002$) and eGFR ($OR = 0.934$, 95%CI: 0.886 ~ 0.985, $P = 0.011$) are protective factors for those with DPN and DR, while SBP ($OR = 1.030$, 95%CI: 1.003 ~ 1.058, $P = 0.028$) is an independent risk factor. When comparing DPN patients with those who have DPN and DKD, SBP ($OR = 1.026$, 95%CI: 1.001 ~ 1.052, $P = 0.042$) is an independent risk factor. Comparing DPN patients with those who have DPN and both DR and DKD, FT3 ($OR = 0.468$, 95%CI: 0.224 ~ 0.976, $P = 0.43$) is a protective factor, while SBP ($OR = 1.029$, 95%CI: 1.000 ~ 1.059, $P = 0.047$) and VFA ($OR = 1.027$, 95%CI: 1.006 ~ 1.049, $P = 0.013$) are independent risk factors. **Conclusion** Elevated systolic blood pressure and visceral fat are high-risk factors for the development of microvascular complications in diabetic peripheral neuropathy (DPN), contributing to the occurrence and progression of microvascular complications in DPN.

[**Key words**] Type 2 diabetic peripheral neuropathy; Type 2 diabetic microangiopathies; Risk factor

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是指在排除其他原因的情况下, 出现四肢麻木、灼热感、疼痛感、蚁行感的 1 种慢性并发症^[1]。它的起病比较隐匿, 有 50% 左右的患者是无症状的^[2]。在 1 项长期随访的前瞻性研究中发现, 从患有糖尿病开始到病程达到 25 a 后, DPN 的患病率从 7.5% 上升到 45%, 它的高患病率是导致糖尿病患者致死和致残的主要原因^[3]。在临床上, DPN 常常合并糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 和/或糖尿病肾脏病变 (diabetic kidney disease, DKD)。目前对于 DPN、DR、DKD 三者之间的相互关系研究有限, 故本研究通过对云南省第一人民医院 121 例 DPN 患者的临床资料进行统计学分析, 来探讨 DPN 合并微血管病变的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2021 年 11 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日于云南省第一人民医院内分泌科住院治疗的 DPN 患者 197 例, 其中男性患者 117 例, 女性

患者 80 例。

根据《中国 2 型糖尿病防治指南》(2020 版)^[1] 中 DPN 诊断标准, 纳入标准^[1]: (1) 具有明确的糖尿病病史; (2) 诊断糖尿病时或之后出现的神经病变; (3) 有临床表现 (麻木、疼痛、感觉异常等) 者, 以下 5 项体征检查 (振动觉、温度觉、针刺痛觉、踝反射、压力觉) 中任意 1 项异常; 无临床表现者, 5 项检查中 2 项异常, 临床可确诊为 DPN; (4) 采用云南省第一人民医院的感觉神经定量检测仪, 对入组的所有患者进行了感觉神经纤维功能测试; CPT 的测试程序是使用 3 种不同的恒流正弦波电刺激 (2000 Hz、250 Hz、5 Hz) 对患者身体进行测试。其中, 2000 Hz 的 CPT 值主要检测振动觉、触压觉, 250 Hz 的 CPT 值检测温度觉、快痛觉及压觉, 5 Hz 的 CPT 值检测温度觉、慢痛觉和伤害性疼痛觉。CPT 值为 1 ~ 25, 其中 1 ~ 5 为感觉过敏, 6 ~ 13 为感觉正常, 14 ~ 25 为感觉减退^[4]。

排除标准^[1]: 排除年龄 < 18 岁及年龄 > 80 岁、腰椎病变、脑梗死、格林-巴利综合征、严重动静脉血管性病变、维生素 B12 缺乏、感染、药物引发的神经损伤等患者。

DR由云南省第一人民医院眼科专业医师进行散瞳及眼底照相诊断,根据《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[5],DKD是在排除其他原因引起的肾脏疾病情况下,尿微量白蛋白/尿肌酐比值(UACR)≥3 mg/mmoL和(或)估算的肾小球滤过率(epidermal growth factor receptor, eGFR) < 60 mL/(min · 1.73 m²)持续3个月以上诊断^[5]。根据有无合并微血管病变把患者分成单纯DPN组66例(A组),DPN合并2型糖尿病性视网膜病变(DR)组45例(B组),DPN合并2型糖尿病性肾病(DKD)组50例(C组),DPN合并DR、DKD组36例(D组)。

1.2 研究方法

1.2.1 病史资料收集 详细记录患者病史,收集患者姓名、年龄、性别、糖尿病病程、高血压史、吸烟史、饮酒史、身高、腰围、臀围。

1.2.2 实验室检查指标 实验室指标:eGFR、BUN、Cr、ALB、A/G、C-P、C-P2、INS、INS2h、TIR、SDNN、VFA、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)餐后2 h血糖(2 hour postprandial plasma glucose, PPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、尿酸(uric acid, UA)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、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)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)。

1.3 统计学处理

采用SPSS26.0软件进行统计分析,所有数据

均进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布的计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数数据以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示。4组数据中符合正态分布和方差齐性检验的采用方差分析,两两比较采用Bonferroni检验,不符合正态分布的数据采用K-W检验,两两比较采用Bonferroni检验,计数数据比较采用R×C列联表资料的 χ^2 检验进行统计分析,R×C列联表两两比较采用Bonferroni检验。采用无序多元Logistic回归分析进行独立危险因素分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患病情况

197例DPN患者中,单纯DPN的患病率为33.50%,DPN合并DR的患病率为22.84%,DPN合并DKD的患病率为25.38%,DPN合并DR、DKD的患病率为18.27%。

2.2 4组患者基本情况对比

4组患者的性别、高血压史、吸烟史、饮酒史采用 χ^2 对比,其中性别($\chi^2=5.519, P=0.137$)、吸烟史($\chi^2=6.701, P=0.082$)、饮酒史($\chi^2=3.876, P=0.275$)差异无统计学意义($P > 0.05$),高血压史($\chi^2=8.885, P=0.031$)差异有统计学意义($P < 0.05$),对4组数据中有统计学意义的进行两两比较,发现高血压病史差异在DPN合并DR与DPN合并DKD患者中差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 4组患者基本情况分析 $[n(\%)]$

Tab. 1 Basic information analysis of four groups of patients $[n(\%)]$

因素	A组	B组	C组	D组	χ^2	P
性别					5.519	0.137
男	43(65.20)	20(44.40)	31(62.00)	23(63.90)		
女	23(34.80)	25(55.60)	19(38.00)	13(36.10)		
高血压史					8.885	0.031*
无	31(47.00)	30(66.70)	19(38.00)	15(41.70)		
有	35(53.00)	15(33.30) ^c	31(62.00)	21(58.30)		
吸烟史					6.701	0.082
无	34(51.50)	30(66.70)	29(58.00)	14(38.90)		
有	32(48.50)	15(33.30)	21(42.20)	36(61.10)		
饮酒史					3.876	0.275
无	47(71.20)	34(75.60)	43(86.00)	29(80.60)		
有	19(28.80)	11(24.40)	7(14.00)	7(19.40)		

与C组比较,^c $P < 0.05$; * $P < 0.05$ 。

2.3 单因素分析

A、B、C、D 4 组数据进行单因素分析: 结果显示在 4 组中年龄、病程、高血压史、SBP、eGFR、BUN、Cr、ALB、A/G、FT3、C-P、C-P2h、INS、INS2h、TIR、VFA、SDNN 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对 4 组数据中有统计学意义的进行两两比较, C-P、CP2h 在 DPN 与 DPN 合并 DR 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SBP、A/G、SDNN 在 DPN 与 DPN 合并 DKD 组中, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。病程、eGFR、ALB、A/G、FT3、C-P2h、INS、INS2h、TIR、SDNN 在 DPN 与 DPN 合并 DR、DKD 组中, 差异有统计学意义

($P < 0.05$)。年龄、SBP、Cr、C-P 在 DPN 合并 DR 与 DPN 合并 DKD 中, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。eGFR、BUN、Cr、TIR 在 DPN 合并 DR 与 DPN 合并 DR、DKD 中, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。C-P2h、INS2h 在 DPN 合并 DKD 与 DPN 合并 DR、DKD 中, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。VFA 虽然在 4 组比较中, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但每 2 组进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.4 多因素分析

单因素分析中差异有统计学意义的指标(年龄、病程、高血压史、SBP、eGFR、BUN、Cr、ALB、A/G、FT3、C-P、C-P2h、INS、INS2h、TIR、

表 2 4 组患者临床资料分析 [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 2 Clinical data of four groups [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})$]

因素	A组(n=66)	B组(n=45)	C组(n=50)	D组(n=36)	F/H	P
年龄(岁)	62.09±9.77	57.93±9.37 ^c	66.48±9.07	62.06±8.30	6.766	<0.001*
病程(a)	10.00 (5.75, 15.25) ^d	10.00 (5.50, 18.50)	10.00 (6.75, 20.00)	16.00 (10.00, 20.00)	11.290	0.010*
SBP(mmHg)	129.50 (117.50, 143.25) ^c	133.00 (122.00, 145.50) ^c	145.00 (131.75, 160.25)	139.50 (133.00, 155.00)	16.252	0.001*
eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	101.40 (91.65, 111.30) ^d	102.70 (91.40, 108.00) ^d	94.05 (75.08, 105.30)	93.10 (72.98, 102)	13.844	0.003*
BUN(mmol/L)	5.90 (4.60, 7.05)	5.40 (4.30, 6.75) ^d	6.20 (5.18, 7.40)	6.20 (5.30, 7.63)	8.978	0.030*
Cr(μmol/L)	67.00 (55.50, 75.50)	59.0 (49.00, 71.00) ^{cd}	71.00 (60.25, 86.50)	74.50 (61.50, 89.50)	13.924	0.003*
ALB(g/L)	40.50 (38.85, 43.15) ^d	38.60 (37.05, 41.90)	39.10 (35.95, 41.85)	37.45 (33.63, 40.3)	17.308	<0.001*
A/G(g/L)	1.56 (1.39, 1.73) ^{cd}	1.45 (1.36, 1.60)	1.40 (1.20, 1.55)	1.44 (1.19, 1.57)	14.259	0.003*
FT3(pmol/L)	4.49 (3.92, 4.81) ^d	4.20 (3.80, 4.76)	4.12 (3.64, 4.50)	3.98 (3.21, 4.38)	11.905	0.008*
C-P(nmol/L)	0.59 (0.36, 0.82) ^b	0.39 (0.24, 0.48) ^c	0.53 (0.30, 0.88)	0.45 (0.22, 0.59)	13.413	0.004*
C-P2h(nmol/L)	1.57 (1.07, 2.39) ^{bd}	1.05 (0.86, 1.51)	1.51 (0.94, 2.31) ^d	1.03 (0.83, 1.55)	18.731	<0.001*
INS(nmol/L)	6.24 (3.00, 11.51) ^d	3.89 (1.73, 7.08)	5.38 (2.61, 8.10)	3.80 (1.10, 5.70)	11.487	0.009*
INS2h(nmol/L)	26.90 (15.26, 56.29)	18.0 (11.45, 31.61)	21.64 (16.04, 31.14)	14.51 (8.38, 22.56) ^{ac}	17.647	<0.001*
TIR(%)	73.00 (62.00, 87.00)	72.00 (59.50, 81.50)	65.00 (50.75, 79.00)	59.00 (50.00, 67.00) ^{ab}	16.902	<0.001*
SDNN	23.98 (18.00, 30.60) ^{cd}	19.95 (15.37, 26.21)	16.66 (13.11, 21.81)	14.85 (8.96, 30.00)	14.684	0.002*
VFA(cm ²)	77.00 (64.50, 96.25)	66.00 (48.00, 79.00)	82.50 (55.75, 94.50)	79.00 (44.25, 104.50)	9.136	0.028*

与D组比较, ^d $P < 0.05$; 与C组比较, ^c $P < 0.05$; 与B组比较, ^b $P < 0.05$; * $P < 0.05$ 。

VFA、SDNN)作为自变量,以 A、B、C、D 4 组为因变量,并通过无序多元 Logistic 回归分析进行独立危险因素分析,结果显示,DPN 与 DPN 合并 DR 患者相比年龄($OR = 0.882$)及 eGFR($OR = 0.934$)是其保护因素,SBP($OR = 1.026$)是其独立

危险因素。DPN 与 DPN 合并 DKD 患者相比 SBP($OR = 1.030$)是其独立危险因素。DPN 与 DPN 合并 DR、DKD 患者相比 FT3($OR = 0.468$)是其保护因素,SBP($OR = 1.029$)及 VFA($OR = 1.027$)是其独立危险因素,见表 3、表 4、表 5。

表 3 DPN 与 DPN 合并 DR 患者 Logistic 回归分析

Tab. 3 Logistic regression analysis of DPN and DPN combined with DR patients

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄(岁)	-0.125	0.041	9.348	0.002*	0.882	0.814 ~ 0.956
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	-0.068	0.027	6.423	0.011*	0.934	0.886 ~ 0.985
SBP(mmHg)	0.030	0.014	4.802	0.028*	1.030	1.003 ~ 1.058

* $P < 0.05$ 。

表 4 DPN 与 DPN 合并 DKD 患者 Logistic 回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis of DPN and DPN combined with DKD patients

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
SBP(mmHg)	0.026	0.013	4.133	0.042*	1.030	1.001 ~ 1.052

* $P < 0.05$ 。

表 5 DPN 合并 DKD 与 DPN 合并 DR、DKD 患者 Logistic 回归分析

Tab. 5 Logistic regression analysis of DPN patients with DKD and DPN patients with DR And DKD

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
VFA(cm ²)	0.027	0.011	6.193	0.013*	1.027	1.006 ~ 1.049
SBP(mmHg)	0.029	0.014	3.928	0.047*	1.029	1.000 ~ 1.059
FT3(pmol/L)	-0.760	0.375	4.101	0.043*	0.468	0.224 ~ 0.976

* $P < 0.05$ 。

3 讨论

DPN 是糖尿病的慢性并发症之一,主要影响四肢,表现为肢体感觉异常及运动障碍。DPN 对患者的影响远不止生活质量的降低和沉重的经济负担,更多的是对患者本身的精神压力和身体折磨。糖尿病微血管病变主要包括 DR 和 DKD,DR 和 DKD 是糖尿病患者致盲和肾透析的主要原因。在临床上,DPN 常合并微血管病变,但目前在中国对于 DPN 和其他微血管并发症的研究报道较少,更多是研究 DR 和 DKD 之间的相关性。本研究旨在探究 DPN 与微血管病变的相关性,以期为临床治疗提供一定的价值。

3.1 患病情况分析

本研究对 197 例 DPN 患者的临床资料进行回顾性分析时发现,DPN 的患病率为 33.50%,

DPN 合并 DR、DPN 合并 DKD、DPN 合并 DR、DKD 的患病率分别为 22.84%、25.38%、18.27%,结果显示 DPN 合并肾病的患病率(25.38%)比 DPN 合并视网膜病变的患病率高(22.84%),3 种并发症同时发生的患病率最低(18.27%)。张燕等^[6]学者采用神经电生理检查和 NSS/NDS 评分结合来诊断 DPN,其患病率为 58.3%,3 种并发症同时合并的患病率为 6.2%。本次研究结果与张燕等^[6]的研究结果相比,DPN 的患病率较其偏低,但 DPN 合并 DR、DKD 的患病率偏高,考虑是由于诊断标准不一致且样本量较少造成的。

3.2 单因素分析

研究结果表明,糖尿病微血管病变的主要危险因素是糖尿病病程,并且糖尿病病程与微血管病变显著相关,随着病程的不断延长,机体长期处于高血糖应激状态,增加了发生微血管病变的风险^[7]。在本研究中,3 种糖尿病微血管病变的

病程明显长于单纯 DPN 的病程, 这与既往研究结果一致^[8-9]。Woolf 等^[10] 在 1 项大型随访研究中发现, 高水平的血清肌酐浓度和高龄是未来 DPN 的预测因子, 并且还证实了肾损害与未来 DPN 之间的相关性, 本研究结果也显示 DPN 与 DKD 之间密切相关。一些研究结果表明, BUN 作为分解代谢状态的指标, 是 DR 的预测因子, 且在 BUN > 20 mg/dL 的患者中, BUN 与 DR 的发生概率成正相关^[11-12], 也有研究证实了 BUN 是 DKD 患者的影响因素^[13], 这与本研究中 DPN 合并 DR 与 DPN 合并 DR、DKD 患者相比, BUN 有统计学意义的研究结果一致($P < 0.05$)。

本研究发现, DPN 与 DPN 合并 DR、DKD 患者相比, ALB 和 A/G 具有统计学意义($P < 0.05$)。有研究表明, 早期的糖尿病视网膜病变与血流速度变化有关, 视网膜中央动脉和中央静脉的血流速度增加是因为血清白蛋白水平降低导致的, 说明了 DR 与血清白蛋白呈负相关。研究发现, 血清白蛋白水平越高, 糖尿病微血管病变发生的风险越低, 血清白蛋白每增加 10 g/L, DKD、DR、DPN 的风险比分别为 0.42、0.61、0.67。既往研究证实, 在健康组与糖尿病并发症组中, 白蛋白存在显著差异($P < 0.05$), 并且可以作为 1 个监测糖尿病并发症的指标^[14-16]。

近年来, 越来越多的研究证据表明 C 肽可能是影响糖尿病并发症的 1 种活性肽, 它可以抵抗氧化应激作用, 使促炎症因子减少, 从而降低血管细胞炎症反应^[17]。一些实验结果表明, 低水平的 C 肽促进了糖尿病微血管并发症发生, C 肽对治疗血管和神经损伤有一定的潜力^[18]。已有研究证实, C 肽在视网膜、肾脏和神经方面都有获益, C 肽能够提高视网膜血流量并降低血管通透性, 应用 C 肽治疗后, 尿白蛋白排泄率急速下降, 连续服用 3 个月的重组 C 肽可以使腓肠神经传导速度显著增加^[19-21]。这与本研究得出 DPN 与 DPN 合并微血管病变患者相比, C 肽存在显著差异的结果一致。本研究结果表明, DPN 合并 DR、DKD 组中的 INS 和 INS 2 h 水平低于其他组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 这一结果与既往文献报道相符, 糖尿病患者长期处于高血糖状态下, 且伴随着胰岛素抵抗, 机体对胰岛素的敏感性降低, 所以 DPN 患者合并其他微血管病变越多, INS 和 INS2h 水平越低^[22]。

Mayeda 等^[23] 研究表明, 连续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)可以 TIR 来评估糖

尿病并发症的风险。当 TIR > 70%, DPN 的患病率为 43%, TIR < 70%, DPN 患病率为 74%, 且 TIR 降低 10%, DPN 的风险将增加 25%。不仅如此, 还有研究学者发现 TIR 与 DR、DKD、DPN 之间具有相关性, 且呈负相关^[24], 这与本研究结果一致。SDNN 是心率变异性中的指标之一, 有研究结果发现, 在 2 型糖尿病、糖尿病微血管病变、单纯 DPN 与 DPN 合并微血管病变 4 组中 SDNN 依次降低, 这与本研究中 DPN 合并 DR、DKD 组中 SDNN 水平最低研究结果一致^[25]。

3.3 多元 Logistic 回归分析

多元 Logistic 回归分析结果显示, DPN 与 DPN 合并 DR 患者相比, 年龄、eGFR 是其保护因素, SBP 是其独立危险因素。国内外研究表明了年龄、SBP 与 DR 的发生发展显著相关, 低龄、高血压增加了患 DR 的风险, 且年轻的糖尿病患者患 DR 的风险比高龄的糖尿病患者风险大^[26-28]。有研究证实了低水平的 eGFR 是 DR 发生发展的危险因素, eGFR 每下降 1.93 mL/(min · 1.73 m²), DR 的患病风险将增加 2.54 倍。在生理解剖研究上, 肾小球与视网膜血管解剖相似, 血管渗透压升高是二者共同的发病机制^[29-30]。因此, 上述结论与本研究结果一致, 表明在 DPN 合并 DR 患者中年龄、SBP、eGFR 可成为临床工作中的有效预测因子。

本研究中结果显示, DPN 与 DPN 合并 DKD 患者相比, SBP 是其独立危险因素。有研究结果表明, 高血压是 DKD 发生发展的主要危险因素, 长期的血压控制不佳, 会导致 DKD 加速发展, 并且高血压的不良反应会随着 DKD 的发生开始出现^[31]。张健等^[32] 研究发现, 机体持续处于高血压状态下, 肾脏负担加重后造成肾动脉硬化后管腔狭窄, 导致蛋白尿增加, 而 DKD 又会使高血压持续升高形成恶性循环, 因此高血压是 DKD 发生发展的独立危险因素。

本研究发现, DPN 和 DPN 合并 DR、DKD 患者相比, VFA、SBP 是其独立危险因素, FT3 是其保护因素。张杉杉等^[33] 研究结果表示, VFA 可以预测 DPN, 内脏脂肪面积越高, 诱导炎症的可能性越大, 从而引起微血管和周围神经病变的损伤。1 项以探讨 DPN 与 VFA 的相关性研究时发现, 低水平的 VFA 与 DPN 发生风险增高有关, 且 VFA 降低时, 腓肠神经传导速度是提高了, 当 VFA 处于 50.5 cm² 时可作为 DPN 的预测因子^[34]。1 项前瞻性研究^[35] 表明, 促炎症因子水平的升高

可以预测发生 DPN 的可能性,而在 VFA 高的患者中这些促炎症因子是显著增加的。在本研究中低水平的 FT3 与 DPN、DPN 合并微血管病变有关,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与既往得出的 FT3 是 DPN 的影响因素的研究结果一致。葡萄糖转运体的表达受 FT3 下降的影响后导致代谢紊乱,血糖升高,促进了糖尿病并发症的发生发展。甲状腺功能减退会增强氧化应激反应,损伤神经,导致神经修复受阻,因此 DPN 患者中 FT3 的水平普遍偏低^[36]。

综上所述,SBP、VFA 增加了 DPN 合并微血管病变的患病风险,促进 DPN 合并微血管病变的发生发展,在临床上提前对危险因素进行干预,有助于减少 DPN 合并微血管病变的发生与发展。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
- [2] 吴遵平, 吴利利. 基于 Apriori 模型分析糖尿病周围神经病变患者的联合用药情况 [J]. 海峡药学, 2022, 34(8): 118-121.
- [3] Cheng Y, Cao W, Zhang J, et al. Determinants of diabetic peripheral neuropathy and their clinical significance: A retrospective cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 934020.
- [4] 王志平, 熊英琼. 电流感觉阈值检测仪的临床应用 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, (3): 115-117.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784.
- [6] 张燕. 2 型糖尿病周围神经病变和其他微血管病变相互关系的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [7] 马丽丽. 2 型糖尿病微血管病变的相关危险因素分析 [J]. 医学食疗与健康, 2023, 21(13): 156-158.
- [8] 王霞, 严靓, 李伟琴, 等. 不同糖尿病微血管病变患者血清 N-钙黏蛋白、E-钙黏蛋白水平变化及其诊断效能分析 [J]. *山东医药*, 2023, 63(32): 11-15.
- [9] 徐瑞君, 韦玉和, 沈文明, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与 2 型糖尿病血管病变的相关性研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2020, 41(3): 267-270.
- [10] Woolf S H, Davidson M B, Greenfield S. Controlling blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus. An evidence-based policy statement by the American Academy of Family Physicians and American Diabetes Association[J]. *J Fam Pract*, 2000, 49(5): 453-460.
- [11] Zhong J B, Yao Y F, Zeng G Q, et al. A closer association between blood urea nitrogen and the probability of diabetic retinopathy in patients with shorter type 2 diabetes duration[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9881.
- [12] Du K, Luo W. Association between blood urea nitrogen levels and diabetic retinopathy in diabetic adults in the United States (NHANES 2005-2018) [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1403456.
- [13] Wang X, Yang W, Zhu Y, et al. Genomic DNA methylation in diabetic chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 896511.
- [14] Wang G X, Fang Z B, Li J T, et al. The correlation between serum albumin and diabetic retinopathy among people with type 2 diabetes mellitus: NHANES 2011-2020[J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0270019.
- [15] Adnan Khalaf M, Ghassan Zainal I. Investigation of anti-oxidant markers in diabetic patients[J]. *Arch Razi Inst*, 2021, 76(5): 1453-1460.
- [16] Cai Y W, Zhang H F, Gao J W, et al. Serum albumin and risk of incident diabetes and diabetic microvascular complications in the UK Biobank cohort[J]. *Diabetes Metab*, 2023, 49(5): 101472.
- [17] Chen J, Huang Y, Liu C, et al. The role of C-peptide in diabetes and its complications: An updated review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1256093.
- [18] Vejrazkova D, Vankova M, Lukasova P, et al. Insights into the physiology of C-peptide[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 2): S237-S243.
- [19] Ido Y, Vindigni A, Chang K, et al. Prevention of vascular and neural dysfunction in diabetic rats by C-peptide[J]. *Science*, 1997, 277(5325): 563-566.
- [20] Johansson B L, Kernell A, Sjöberg S, et al. Influence of combined C-peptide and insulin administration on renal function and metabolic control in diabetes type 1[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77(4): 976-981.
- [21] Wahren J, Foyt H, Daniels M, et al. Long-acting C-peptide and neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 596-602.
- [22] 戴艳环, 陈莉, 张伟. 2 型糖尿病患者血清胰岛素及 C

- 肽释放水平变化的探讨 [J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(23): 52-54, 62.
- [23] Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e000991.
- [24] 叶倩呈, 黄洁微, 周佩如. 葡萄糖目标范围内时间与糖尿病慢性并发症的相关性研究进展 [J]. *循证护理*, 2022, 8(3): 322-325.
- [25] 周侠, 安秀敏, 潘明麟, 等. 2型糖尿病及其并发症与自主神经功能的关系探讨 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(11): 106-110, 120.
- [26] Chen M, Wang Y, Feng P, et al. Association between age at type 2 diabetes onset and diabetic retinopathy: A double-center retrospective study [J]. *J Diabetes Res*, 2023, 2023: 5919468.
- [27] 蔡文瑶, 杨丽辉, 阿米娜. 2型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的危险因素分析 [J]. *西藏医药*, 2023, 44(2): 68-70.
- [28] 赖丽平, 刘贺, 黄锡岚, 等. 2型糖尿病患者的糖尿病视网膜病变患病率及危险因素 [J]. *广西医学*, 2022, 44(4): 370-375.
- [29] 陶俊, 周漫, 李艳. 2型糖尿病病人估算肾小球滤过率与糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(10): 1954-1957.
- [30] 温良, 张继祥. 2型糖尿病患者肾小球滤过率与糖尿病视网膜病变的相关关系研究 [J]. *中国实用医药*, 2019, 14(8): 54-56.
- [31] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449.
- [32] 张健, 胡怡. 2型糖尿病患者并发糖尿病肾病的危险因素及Nomogram风险预测模型构建 [J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(11): 1843-1849.
- [33] 张杉杉, 纪锴, 王艳, 等. 内脏脂肪面积与2型糖尿病患者周围神经病变的相关性分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(10): 741-745.
- [34] Wu Y, Wan Q, Xu Y, et al. Lower visceral fat area in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 3639-3654.
- [35] Zheng H, Sun W, Zhang Q, et al. Proinflammatory cytokines predict the incidence of diabetic peripheral neuropathy over 5 years in Chinese type 2 diabetes patients: A prospective cohort study [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 31: 100649.
- [36] 陶琪, 毛樱. 甲状腺激素及抗体表达水平与糖尿病周围神经病变的相关性分析 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61(5): 43-46, 51.