

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.019

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0098-05

血清铁蛋白与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性分析

喻昆林, 范佳双, 刘书言

(昆明医科大学第二附属医院 内分泌科, 云南 昆明 650101)

摘要: **目的** 探讨血清铁蛋白 (SF) 与 2 型糖尿病 (T2DM) 周围神经病变 (DPN) 的相关性。 **方法** 选取 2016 年 1 月 -2016 年 12 月该院 T2DM 患者 150 例, 将其分为糖尿病无周围神经病变组 (T2DM 组) 66 例, 糖尿病周围神经病变组 (DPN 组) 84 例, 同时选择健康体检者 30 例作为对照组 (NC 组)。测定各组血清 SF 与空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、同型半胱氨酸 (Hcy) 及空腹胰岛素 (FINS); 评价胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛 β 细胞分泌指数 (HOMA-IS), 并分析血清 SF 与相关指标的关系。 **结果** ① 3 组舒张压 (DBP)、FPG、2 hPG、HbA1c、TC、TG、LDL、FINS 及 Hcy 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DPN 组与 T2DM 组 FPG、2 hPG、HbA1c、TG、FINS 及 Hcy 均呈逐渐增高趋势 ($P < 0.05$)。3 组 HOMA-IR、HOMA-IS 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组 HOMA-IR 逐渐增高, 而 HOMA-IS 逐渐降低。② 3 组血清 SF 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DPN 组血清 SF 水平 $>$ T2DM 组 $>$ NC 组。③ 血清 SF 与 HbA1c、HOMA-IR 及 Hcy 呈正相关 ($r_s = 26.600, 14.055$ 及 $9.513, P = 0.000, 0.000$ 及 0.043), 与 HOMA-IS 呈负相关 ($r_s = -0.895, P = 0.004$)。④ 多元线性回归分析显示, SF、Hcy、2 hPG、TG、FINS、HOMA-IR 及 HOMA-IS 是 DPN 的危险因素 ($P < 0.05$)。 **结论** 血清 SF 水平的升高与血糖、血脂代谢紊乱、胰岛素抵抗及氧化应激有关, 其共同参与 DPN 的发生、发展。

关键词: 2 型糖尿病; 周围神经病变; 血清铁蛋白

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Correlation analysis between serum ferritin and peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients

Kun-lin Yu, Jia-shuang Fan, Shu-yan Liu

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

Abstract: Objective To investigate correlation between serum ferritin (SF) level and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 150 patients with type 2 diabetes admitted to department of Endocrinology in our hospital from January 2016 to December 2016 were divided into two groups: 84 cases with DPN (DPN group) and 66 cases without DPN (T2DM group), with 30 healthy subjects (NC group). Serum ferritin (SF), fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial glucose (2h PG), hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), homocysteine (Hcy) and fasting insulin (FINS) were measured. Insulin resistance index (HOMA-IR) and islet cell secretory index (HOMA-IS) were also evaluated and SF and related factors were analysed. **Results** The levels of

收稿日期: 2017-12-12

DBP (diastolic blood pressure). ① FPG, 2 hPG, HbA1c, TC, TG, LDL, Fins and Hcy in T2DM group and DPN group were statistically significant different ($P < 0.05$). With the development of diabetic peripheral neuropathy, the levels of FPG, 2 hPG, HbA1c, TG, Fins and Hcy in DPN group showed an increasing trend than those in T2DM group ($P < 0.05$). Compared with NC group, the levels of HOMA-IR and HOMA-IS were statistically significant different in T2DM group and DPN group ($P < 0.05$); HOMA-IR gradually increased, and HOMA-IS decreased gradually. ② Among the 3 groups, SF was the highest in group DPN and the lowest in group NC, with statistically significant difference ($P < 0.05$). ③ Correlation analysis showed that SF was positively correlated with HbA1c, HOMA-IR and Hcy ($r = 26.600, 14.055$ and $9.513, P = 0.000, 0.000$ and 0.043), but negatively correlated with HOMA-IS ($r = -0.895, P = 0.004$). ④ Multivariate linear regression analysis showed that SF, Hcy, 2 hPG, TG, Fins, HOMA-IR and HOMA-IS were independent risk factors of DPN. **Conclusions** Increase of SF level is related to blood glucose, blood lipid metabolism disorder, insulin resistance and oxidative stress. They are involved in the occurrence and development of DM and DPN.

Keywords: type 2 diabetic mellitus; peripheral neuropathy; serum ferritin

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病常见的慢性并发症之一, 严重影响患者的生活质量。铁是人体必需的微量元素之一, 血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 是其主要的储存形式, 其对体内铁的转运、储存及铁代谢调节起着重要的作用。研究显示, 铁代谢异常与糖尿病密切相关, 铁超负荷使胰岛细胞分泌功能受损和葡萄糖耐量异常、导致血糖升高^[1]。血清 SF 是诊断缺铁性贫血、机体铁储备及铁负荷过多的有效指标。研究证实, 糖尿病的发生随血清 SF 水平的升高而增加, 说明铁负荷过多是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的危险因素^[2]。血清 SF 与糖尿病慢性并发症的关系越来越受到重视, 本研究旨在探讨血清 SF 水平对 DPN 患者发病的影响, 为临床研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月 -2016 年 12 月该院 T2DM 患者 150 例, 将其分为糖尿病无周围神经病变组 (T2DM 组) 66 例、糖尿病周围神经病变组 (DPN 组) 84 例。T2DM 组: 男性 36 例, 女性 30 例; 平均年龄 (60.48 ± 12.29) 岁。DPN 组: 男性 46 例, 女性 38 例, 平均年龄 (58.85 ± 11.24) 岁。选取该院门诊健康体检者 30 例作为对照组 (NC 组): 男性 14 例, 女性 16 例; 平均 (60.63 ± 8.31) 岁。糖尿病符合世界卫生组织 (world health organization, WHO) 1999 年诊断标准。DPN 符合 T2DM WHO DPN 的诊断标准: 有麻木、蚁行感、针刺感及烧灼感或伴有“手套、袜套样”的四肢肢端感觉障碍; 肌电图检查有运动和感觉神经传导障碍, 运动神经传导速度 <45 m/s 或感觉神经传导 <40 m/s。所有受试者排除外各种急慢性感染、恶性肿瘤、心肝

肾功能不全、贫血、铁剂治疗及引起周围神经病变的其他原因 (如药物中毒、化学物质损害及营养障碍等)。

1.2 方法

所有受试者过夜禁食 8 h 抽取肘正中静脉血 5 ml, 静置 1 h 离心后取血清, 采用美国贝克曼 - 库尔特公司 AU5800 全自动生化分析仪测定空腹血糖 (fasting blood sugar, FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hours blood sugar, 2 hPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDL) 及同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)。采用郑州安图生物工程股份有限公司 AutoLumo A2000 化学发光检测仪测定血清 SF、空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins)。稳态模型评价胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛 β 细胞分泌指数 (HOMA-IS)。HOMA-IR = $FPG \times Fins / 22.5$, HOMA-IS = $20 \times Fins / (FPG - 3.5)$ 。记录所有受试者的临床体征 [包括年龄、病程、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用方差分析, 方差齐性检验后, 两两比较用 LSD- t 检验; 相关分析采用 Spearman 法, 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般临床资料及血清 SF 比较

3 组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。3 组 SBP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组 DBP 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组 FPG、2 hPG、HbA1c、TC、TG、LDL、Fins 及 Hcy 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 随着 DPN 发生, DPN 组与 T2DM 组 FPG、2h PG、HbA1c、TG、FINS 及 Hcy 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组 HOMA-IR、HOMA-IS 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); T2DM 组与 DPN 组 HOMA-IR、HOMA-IS 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HOMA-IR 逐渐增高, HOMA-IS 逐渐降低。3 组血清 SF 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DPN 组血清 SF 水平 $>$ T2DM 组 $>$ NC 组。3 组 HDL 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。T2DM 组与 DPN 组病程、DBP、TC 及 LDL 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 SF 与其他因素的相关性分析

血清 SF 与 HbA1c、HOMA-IR 及 Hcy 呈正相关 ($r_s = 26.600、14.055$ 和 $9.513, P = 0.000、0.000$ 和 0.043); 与 HOMA-IS 呈负相关 ($r_s = -0.895, P = 0.004$); 与年龄、病程、SBP、DBP、TC、TG、HDL、LDL、FPG、2 hPG 及 Fins 无关。

2.3 DPN 相关因素的 Logistic 回归分析

以是否合并周围神经病变为因变量, 以 SF、Hcy、SBP、DBP、FPG、2 hPG、HbA1c、TC、TG、HDL、LDL、Fins、HOMA-IR、HOMA-IS、年龄及病程为自变量进行多因素 Logistic 回归分析; 以 0.05 为引入水准, 0.10 为剔除水准, 结果显示 SF、Hcy、2 hPG、TG、Fins、HOMA-IR 及 HOMA-IS 是影响 DPN 的危险因素。见表 2。

表 1 3 组一般临床资料及血清 SF 比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
NC 组	14/16	60.63 \pm 8.31		129.43 \pm 11.70	70.70 \pm 10.79	5.44 \pm 0.56
T2DM 组	36/30	60.48 \pm 12.29	8.26 \pm 4.96	133.65 \pm 16.45	78.56 \pm 11.27 ¹⁾	7.52 \pm 1.051
DPN 组	46/38	58.85 \pm 11.24	8.39 \pm 5.10	131.52 \pm 15.99	79.61 \pm 12.45 ¹⁾	10.05 \pm 2.94 ¹⁾²⁾
χ^2/F 值	0.644	0.507	0.027	0.820	6.590	59.993
P 值	0.725	0.603	0.871	0.442	0.002	0.000

组别	2 hPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
NC 组	7.72 \pm 2.83	5.48 \pm 0.29	3.60 \pm 0.51	1.83 \pm 0.52	1.04 \pm 0.17	2.29 \pm 0.49
T2DM 组	12.70 \pm 3.59 ¹⁾	8.80 \pm 1.68 ¹⁾	4.63 \pm 1.12 ¹⁾	2.40 \pm 1.22 ¹⁾	1.02 \pm 0.29	2.82 \pm 0.81 ¹⁾
DPN 组	14.23 \pm 3.88 ¹⁾²⁾	10.36 \pm 2.07 ¹⁾²⁾	4.90 \pm 1.26 ¹⁾	3.33 \pm 1.44 ¹⁾²⁾	1.03 \pm 0.25	2.95 \pm 0.69 ¹⁾
F 值	35.870	87.131	15.101	19.923	0.070	9.937
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.932	0.000

组别	FINS/(uIU/ml, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	HOMA-IS ($\bar{x} \pm s$)	Hcy/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	SF/(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
NC 组	7.81 \pm 1.61	1.89 \pm 0.42	89.31 \pm 38.04	7.91 \pm 0.96	183.93 \pm 71.57
T2DM 组	11.29 \pm 3.24 ¹⁾	3.79 \pm 1.21 ¹⁾	59.96 \pm 23.24 ¹⁾	8.67 \pm 1.21 ¹⁾	347.14 \pm 117.16 ¹⁾
DPN 组	13.42 \pm 6.84 ¹⁾²⁾	6.01 \pm 3.49 ¹⁾²⁾	48.90 \pm 30.02 ¹⁾²⁾	9.83 \pm 1.85 ¹⁾²⁾	459.99 \pm 116.14 ¹⁾²⁾
F 值	13.607	34.081	21.038	21.692	71.148
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与 NC 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 T2DM 组比较, $P < 0.05$

表 2 DPN 相关因素的 Logistic 回归分析

因素	b	S _e	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95%CI	
						下限	上限
2hPG	-0.179	0.091	3.867	0.049	0.836	0.699	0.999
TG	0.787	0.270	8.503	0.004	2.198	1.295	3.731
FINS	-2.316	0.817	8.026	0.005	0.099	0.020	0.490
HOMA-IR	4.545	1.792	6.434	0.011	94.156	2.809	3 155.559
HOMA-IS	0.168	0.052	10.357	0.001	1.183	1.068	1.311
SF	0.007	0.003	5.043	0.025	1.007	1.001	1.013
Hcy	0.720	0.207	12.06	0.001	2.054	1.368	3.083
常量	-16.958	7.931	4.572	0.032	0.000		

3 讨论

T2DM 是以胰岛 B 细胞功能缺陷合并胰岛素抵抗的一类代谢性疾病, 长期的高糖毒性导致各种慢性并发症。DPN 是糖尿病常见的慢性并发症之一, 严重影响患者的生活质量。铁是体内含量最为丰富的微量元素, 铁蛋白是一种由肝脏合成的糖蛋白, 是铁储存的主要形式。当体内铁含量增加时, 血清 SF 可将铁摄取并储存, 避免细胞内高浓度游离铁对细胞的毒性作用。多项研究证实, 糖尿病患者存在血清铁超负荷, 导致血清铁蛋白增高^[3-4]。铁超负荷所致的遗传性铁色素沉着大鼠动物模型显示胰岛 B 细胞的凋亡可引起胰岛素分泌功能降低、糖耐量异常和糖尿病^[5]。铁超负荷使得过多的铁沉积于肝脏及胰腺, 与胰岛素抵抗、血糖、血脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激及动脉粥样硬化密切相关^[6]。国内学者研究发现, T2DM 患者血清 SF 高于正常人^[7-8], 血清 SF 水平升高可影响胰岛素的合成和分泌, 减弱胰岛素对肝葡萄糖的抑制作用及周围组织对游离脂肪酸的代谢, 加重血糖、血脂代谢紊乱, 由此说明血清 SF 水平的升高也是 T2DM 的危险因素, T2DM 及慢性并发症的发生与铁超负荷有关。

目前, 铁超负荷与胰岛素抵抗作用的确切机制尚不清楚, 流行病学研究显示, 血清 SF 升高与肝脏炎症程度和肝功能异常有关^[9]。血清 SF 水平升高导致的胰岛素抵抗主要由肝脏介导; 其次是引起胰岛 B 细胞功能的衰竭^[10], 其可能的机制为肝脏铁沉积过多、肝脏功能受损, 对胰岛素的灭活及清除作用减弱, 导致高胰岛素血症。铁超负荷可干扰胰岛素对肝脏糖异生的抑制作用, 加重肝脏的胰岛素抵抗。胰岛素水平异常可促进肝脏中过量铁离子的积累, 导致血清铁蛋白

合成增加。研究发现, HOMA-IR 与正中神经、尺神经的运动传导速度呈负相关^[11]。DPN 越重, 胰岛素抵抗越明显、胰岛细胞功能越差。DPN 与胰岛素抵抗关系密切, 因此血清 SF 升高所致的胰岛素抵抗在糖尿病及其并发症的发生中起着关键性作用。

DPN 的发病机制尚未完全清楚, 与长期高糖毒性及微循环障碍、代谢异常、神经营养因子缺乏、过量氧化自由基产生及自身免疫紊乱等因素有关。DPN 表现为神经轴索病变及脱髓鞘, 随病程发展导致临床神经损伤的典型症状, 表现为四肢肢端感觉的异常及神经传导速度的减弱。血清 SF 升高与糖尿病发病呈正相关^[12]。糖代谢紊乱致神经细胞内葡萄糖、山梨醇糖及果糖浓度升高, 引起神经细胞内渗透压升高、细胞肿胀变性, 导致神经脱髓鞘、影响神经传导速度^[13]。铁是生物体内重要的脂质过氧化物反应促进剂, 可启动和催化 Haber-Weiss 反应, 产生自由基导致机体组织细胞损伤^[14]。铁促进氧化应激是神经细胞损伤的重要病理机制^[15], 铁也能促进脂质氧化与动脉粥样硬化。脂质氧化与动脉粥样硬化加剧糖尿病周围神经缺血血管基底膜增厚、管腔狭窄及血管阻力增加, 造成神经低灌注及神经内膜缺血缺氧, 导致神经变性坏死^[16]。去铁胺治疗可恢复糖尿病大鼠运动和感觉神经传导速度。Hcy 是一种反应性微血管损伤性氨基酸, 可通过氧化应激反应、一氧化氮途径及动脉粥样硬化对微血管的内皮细胞造成损伤, 加重神经病变。陈德鹏研究显示, Hcy 与胰岛素水平负相关, 与神经传导异常相关^[17]。当胰岛素减弱或缺乏时, Hcy 前体物质蛋氨酸和半胱氨酸的生成和结合减少, 导致血浆 Hcy 清除率降低、血浆 Hcy 水平升高。血清 SF 及 Hcy 与氧化应

激密切相关,高血糖、高血清 SF 诱导下的氧化应激形成大量的脂质过氧化物,对神经细胞产生毒性、加剧神经组织炎症反应,使神经组织结构和功能破坏、再生修复障碍,导致 DPN 发生、发展^[18]。本研究局限在于此为回顾性横断面研究,样本量相对有限、观察指标及结果可能受到混杂因素影响。但通过此前期研究,为以后大样本前瞻性研究提供有效的参考依据。

综上所述,糖尿病患者存在血清铁超负荷,铁超负荷所致的血清铁蛋白升高与糖尿病的血糖、血脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、动脉硬化及神经病变的发生、发展有一定的相关性,但其作用的确切机制还有待于进一步的研究。

参 考 文 献:

- [1] 石珏,余江毅,唐红.血清铁蛋白与 2 型糖尿病相关性的研究进展[J].医学综述,2012,18(5):741-743.
- [2] JIANG R, MANSON J E, MEIGS J B, et al. Body Iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women[J]. JAMA, 2004, 291(6): 711-717.
- [3] 徐志芳,杨昱,周亚如.铁过载与糖尿病[J].中国临床医生杂志,2016,44(6):16-17.
- [4] 李若男,郭昆全.铁蛋白与型糖尿病[J].中国糖尿病杂志,2016,24(10):951-954.
- [5] COOKESEY R C, JOUIHAN H A, AJIOKA R S, et al. Mc-Clain DA: Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis[J]. Endocrinology, 2004, 145(11): 5305-5312.
- [6] DULAL H P, LAMSAL M, SHARMA S K, et al. Status of iron, oxidant and antioxidants in chronic type 2 diabetes mellitus patients[J]. Nepal Med Coll J, 2014, 16(1): 54-57.
- [7] 雷海燕,顾萍,邵加庆,等.血清铁蛋白与 2 型糖尿病及其相关危险因素的关系[J].中国全科医学,2010,13(1):36-38.
- [8] 吴秀继,姚敏,何启军,等.血清铁蛋白检测在 2 型糖尿病患者中的应用价值[J].中华全科医学,2016,14(10):1716-1718.
- [9] OZAWA E, ABIRU S, NAGAOKA S, et al. Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for predicting the prognosis of acute liver injury[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(8): 1326-1332.
- [10] 江燕,梁瑜祯.2 型糖尿病患者血清铁蛋白与血脂、体重指数等相关性研究[J].内科,2015,10(3):288-290.
- [11] 王凯,董砚虎.2 型糖尿病胰岛 β 细胞分泌功能及 IR 与糖尿病周围神经病变的相关性[J].潍坊医学院学报,2016,38(3):170-172.
- [12] 刘健,何影仪,冯翔,等.血清铁蛋白水平对 2 型糖尿病发病的影响[J].中国当代医药,2017,24(23):18-20.
- [13] 曲玉峰,宗桂芝,唐志清.2 型糖尿病并发周围神经病变与代谢综合征的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(8):14-17.
- [14] EATON J W, QIAN M. Molecular bases of cellular iron toxicity[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 32(9): 833-840.
- [15] 魏剑芬,吴乃君,陈冬,等.糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋白与氧化应激反应的相关性[J].广东医药,2014,35(18):2887-2889.
- [16] 杨秀颖,张莉,陈熙,等.2 型糖尿病并发周围神经病变机制研究进展[J].中国药理学通报,2016,32(5):598-602.
- [17] 陈德鹏.同型半胱氨酸和胱抑素与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2014,22(12):1071-1074.
- [18] 张倩,梁晓春.氧化应激与糖尿病周围神经病变的研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(11):1000-1003.

(唐勇 编辑)