

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.022

文章编号: 1005-8982(2020)07-0106-05

## 糖调节受损患者周围神经病变的电生理特点 及相关因素分析

高路燕, 韩倩, 蔡增静, 孟庆冕, 王洪新

[天津医科大学第四中心临床学院(天津市第四中心医院)神经病学中心, 天津 300140]

**摘要:** **目的** 研究糖调节受损(IGR)患者周围神经病变电生理特点, 分析影响IGR相关神经病变的影响因素。**方法** 选取2016年8月—2018年8月天津市第四中心医院收治的54例IGR患者作为研究组, 另选取同期在该院体检中心体检的50例健康者作为对照组。应用神经电生理检测评价两组研究对象的周围神经功能, 包括神经传导检测(正中神经、尺神经、胫神经以及腓总神经/腓肠神经的波幅及传导速度)评价大纤维传导功能, 皮肤交感反应(SSR)评价小纤维功能; 并收集所有研究对象空腹血糖(FBG)、2h餐后血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)、体重指数(BMI)等相关临床生化指标, 采用Logistic回归分析, 计算IGR相关神经病变的影响因素。**结果** 研究组胫神经以及腓肠神经感觉传导速度(SCV)低于对照组( $P < 0.05$ )。研究组下肢SSR波幅小于对照组( $P < 0.05$ )。研究组FBG、2hPG、HbA1c、TC、LDL-C、BMI、UA及Hcy水平高于对照组( $P < 0.05$ )。影响IGR患者周围神经病变的因素为: TG [ $\hat{OR}=8.529$  (95% CI: 1.634, 43.372)]、LDL-C [ $\hat{OR}=3.273$  (95% CI: 1.202, 8.927)]、BMI [ $\hat{OR}=1.385$  (95% CI: 1.122, 1.708)]、UA [ $\hat{OR}=9.265$  (95% CI: 1.896, 9.437)]及Hcy [ $\hat{OR}=11.336$  (95% CI: 1.928, 16.774)]。**结论** IGR患者周围神经病变以小纤维及大纤维中的感觉神经髓鞘病变为主, 引起IGR患者神经病变的原因可能与BMI、TC、UA、Hcy代谢紊乱引起的代谢综合征有关。

**关键词:** 糖调节受损; 周围神经; 神经电生理; 影响因素

**中图分类号:** R587.2

**文献标识码:** A

## Characteristics of neuropathy and its influencing factors in patients with IGR

Lu-yan Gao, Qian Han, Zeng-jing Cai, Qing-mian Meng, Hong-xin Wang  
(Neurology Center, The Fourth Center Clinical College of Tianjin Medical University,  
(Tianjin 4th Center Hospital) Tianjin 300140, China)

**Abstract: Objective** To study the physiological characteristics of peripheral neuropathy of impaired glucose regulation (IGR), and to analyze the influencing factors of neuropathy in IGR patients. **Methods** Fifty four IGR patients treated from August 2016 to August 2018 in our hospital were selected as research group. 50 healthy check-ups were selected as control group. The peripheral nerve function of the two groups of subjects was evaluated by nerve electrophysiological test. Nerve conduction detections (central nerve, ulnar nerve, tibia nerve, and total peroneal nerve) were used to evaluate large fiber conduction function, and small fiber function was evaluated by skin sympathetic reaction (SSR); the clinical biochemical indexes of fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial plasma glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), cholesterol (TC) and triacylglycerol (TG) as well as blood uric acid (UA), Homocysteine (Hcy), body mass index (BMI) were observed. The Logistic regression equation was used

收稿日期: 2019-11-04

[通信作者] 王洪新, E-mail: wanghongxinde@126.com

to analyze its influence factors. **Results** The SCV of tibial nerve and sural nerve in the study group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The amplitude of SSR in the study group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of FBG, 2 hPG, HbA1c, TC, LDL-C, BMI, UA and Hcy in the study group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Multi-factor Logistic regression analysis showed that the factors affecting peripheral neuropathy in IGR patients were TG [ $\hat{OR}=8.529$ , (95% CI: 1.634, 43.372)], LDL-C [ $\hat{OR} = 3.273$ , (95% CI: 1.202, 8.927)], BMI [ $\hat{OR} = 1.385$ , (95% CI: 1.122, 1.708)], UA [ $\hat{OR} = 9.265$ , (95% CI: 1.896, 9.437)] and Hcy [ $\hat{OR} = 11.336$ , (95% CI: 1.928, 16.774)]. **Conclusions** Peripheral neuropathy in IGR patients is caused by sensory neuromyopathy in large fibers and small fibers. The causes of neuropathy in IGR patients may be related to metabolic syndrome caused by disorders of BMI, TC, UA, and Hcy.

**Keywords:** impaired glucose regulation; peripheral nerves; nerve electrophysiology; influence factors

糖尿病是一种常见的多发的慢性疾病, 发病率高, 并发症多, 尤其周围神经病变一旦出现临床症状, 将严重影响患者生活质量。有研究提出, 周围神经病变不仅出现在糖尿病阶段, 在糖尿病前期即糖调节受损 (impaired glucose regulation, IGR) 阶段已经存在<sup>[1]</sup>, 早期的诊断及干预, 对避免进入不可逆阶段有很重要的临床意义。IGR 阶段是否存在周围神经病变, 究竟病变是脱髓鞘为主还是轴索损伤为主, 大纤维为主还是小纤维为主, 仍存在很大争议。本课题通过神经电生理检测观察 IGR 周围神经病变的特点, 并探讨其影响因素。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月—2018 年 8 月天津市第四中心医院收治的 54 例 IGR 患者作为研究组, 另选取同期在该院体检中心体检的 50 例健康志愿者作为对照组。研究组: 男性 29 例, 女性 25 例; 年龄 38 ~ 68 岁, 平均  $(48.3 \pm 5.6)$  岁。对照组: 男性 28 例, 女性 22 例; 年龄 36 ~ 65 岁, 平均  $(47.6 \pm 5.2)$  岁。两组年龄和性别比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。纳入标准: ①符合 IGR 诊断标准<sup>[1]</sup>, 诊断标准参照 1999 年 WHO 定义, 包括空腹血糖调节受损 (IFG): 空腹血糖 (FBG)  $6.1 \sim 6.9$  mmol/L, 2 h 餐后血糖 (2 hPG)  $\leq 7.8$  mmol/L; 以及糖耐量受损 (IGT): 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 2 h 血糖  $7.8 \sim 11.1$  mmol/L。②自愿参加本次研究的患者。排除标准: ①嗜酒、药物、结缔组织疾病等其他疾病导致的周围神经病变患者; ②随访期间不能耐受及退出者。

### 1.2 方法

采用美国尼高力公司生产的 Nicolet EDX 肌电图仪检测患者的神经传导速度, 室温  $22 \sim 25^\circ\text{C}$ , 对其正中

神经、尺神经、胫神经、腓总神经进行运动传导检测, 包括末端运动潜伏期 (distal motor latency, DML)、复合肌肉动作电位 (composite muscle action potential, CMAP)、运动传导速度 (motion conduction velocity, MCV), 对正中神经、尺神经、胫神经、腓肠神经进行感觉传导检测, 包括感觉传导速度 (sensory conduction velocity, SCV)、感觉神经动作电位 (sensory nerve action potential, SNAP); 交感皮肤反应 (sympathetic skin response, SSR) 监测评价小纤维, 测定参数波幅、SSR 潜伏期。同时收集研究对象身高、体重、血压等一般临床资料, 计算体重指数 (BMI)。研究对象抽取外周静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 15 min, 取血清检测 FBG、2 hPG、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸 (UA)、同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 等相关临床生化指标。检验仪器采用日本日立公司生产的 7600 全自动生化分析仪。

### 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  $t$  检验; 计数资料以构成比 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; 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 两组对象基本特征比较

两组 BMI、FBG、2 hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、UA 以及 Hcy 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组均高于对照组。见表 1。

### 2.2 两组 MCV 及波幅检测结果

两组正中神经、尺神经、胫神经及腓总神经的

MCV、CMAP、SNAP 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组胫神经以及腓肠神经 SCV 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组低于对照组。见表 2。

### 2.3 SSR 检测结果

两组上肢、下肢 SSR 潜伏期, 上肢 SSR 波幅比较,

差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组下肢 SSR 波幅比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组小于对照组。见表 3。

### 2.4 IGR 相关神经病变影响因素分析

以 IGR 相关神经病变为因变量, 以 TC、BMI、

表 1 两组基本特征比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	FBG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2 hPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	50	28/22	47.6 ± 5.2	23.4 ± 2.3	4.84 ± 0.52	6.56 ± 0.81	5.26 ± 0.36
研究组	54	29/25	48.3 ± 5.6	26.5 ± 2.8	5.96 ± 0.68	9.27 ± 1.34	6.08 ± 0.47
$\chi^2/t$ 值		0.055	0.659	6.141	9.380	12.359	9.930
<i>P</i> 值		0.814	0.511	0.000	0.000	0.000	0.000

  

组别	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	UA/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Hey/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	4.64 ± 0.73	1.34 ± 0.33	2.83 ± 0.46	271.29 ± 43.74	9.86 ± 2.65
研究组	5.16 ± 0.85	1.48 ± 0.45	3.18 ± 0.64	352.36 ± 58.42	13.69 ± 3.34
$\chi^2/t$ 值	3.334	1.023	3.180	7.961	6.444
<i>P</i> 值	0.001	0.462	0.001	0.000	0.000

表 2 两组 MCV 及波幅检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	MCV/(m/s)				SCV/(m/s)			
		正中神经	尺神经	胫神经	腓总神经	正中神经	尺神经	胫神经	腓肠神经
对照组	50	52.42 ± 3.26	53.31 ± 4.15	47.65 ± 3.78	46.24 ± 3.52	60.32 ± 3.47	61.26 ± 4.18	51.59 ± 3.04	53.26 ± 3.22
研究组	54	52.83 ± 3.34	53.56 ± 4.19	47.73 ± 3.82	47.06 ± 3.58	60.49 ± 3.48	62.17 ± 4.26	48.23 ± 3.51	49.04 ± 3.89
<i>t</i> 值		0.633	0.305	0.107	1.176	0.249	1.098	5.951	4.043
<i>P</i> 值		0.528	0.761	0.915	0.242	0.804	0.275	0.000	0.001

  

组别	CMAP/mV				SNAP/μV			
	正中神经	尺神经	胫神经	腓总神经	正中神经	尺神经	胫神经	腓肠神经
对照组	4.94 ± 0.53	4.89 ± 0.62	4.96 ± 0.58	5.01 ± 0.64	11.85 ± 2.37	12.07 ± 2.28	11.93 ± 2.41	12.18 ± 2.54
研究组	4.91 ± 0.56	4.82 ± 0.58	4.94 ± 0.52	5.03 ± 0.61	11.88 ± 2.41	12.09 ± 2.26	11.96 ± 2.37	12.09 ± 2.52
<i>t</i> 值	0.280	0.595	0.185	0.163	0.064	0.045	0.064	0.181
<i>P</i> 值	0.780	0.553	0.853	0.871	0.949	0.964	0.949	0.867

表 3 两组 SSR 检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	SSR 潜伏期/ms		SSR 波幅/mV	
		上肢	下肢	上肢	下肢
对照组	50	1 318.6 ± 142.3	1 784.3 ± 182.5	1.88 ± 0.53	0.78 ± 0.23
研究组	54	1 319.1 ± 142.6	1 796.5 ± 184.2	1.85 ± 0.52	0.55 ± 0.14
<i>t</i> 值		0.018	0.339	0.291	6.211
<i>P</i> 值		0.986	0.735	0.771	0.000

LDL-C、TG、UA 及 Hcy 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, BMI、LDL-C、TG、UA 及 Hcy

是影响 IGR 患者神经病变的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 IGR 相关神经病变影响因素的 Logistic 回归分析相关参数

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>e</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
TC	0.254	0.381	0.442	0.460	1.283	0.608	2.725
BMI	0.325	0.106	9.256	0.000	1.385	1.122	1.708
LDL-C	1.184	0.509	5.368	0.020	3.273	1.202	8.927
TG	2.142	0.828	6.674	0.010	8.529	1.634	43.372
UA	2.342	0.841	6.792	0.000	9.265	1.896	9.437
Hcy	2.596	0.864	7.336	0.000	11.336	1.928	16.774

### 3 讨论

糖尿病是我国三大慢性病之一,发病率高,并发症多。其中,糖尿病周围神经病变(diabetes peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的并发症,10年内 DPN 发病率约超过 50%<sup>[2]</sup>,尤其一些痛性周围神经病,一旦出现将严重影响生活质量<sup>[3]</sup>。有研究发现,在糖尿病前期,即 IGR 阶段已经有可能存在周围神经病变<sup>[4]</sup>,临床工作中大家也经常发现,有一些因手足麻木就诊的患者并无糖尿病,仔细筛查病因,确诊为 IGR。甚至有些不明原因周围神经病变的患者,几年后才出现血糖异常。对 IGR 及其并发症的早期识别及干预有很重要临床意义。

目前我国 IGR 发病率约为 15%,但起病隐匿,漏诊率高<sup>[5]</sup>,胰岛素抵抗及胰岛  $\beta$  细胞功能损伤是发生 IGR 的主要因素之一<sup>[6]</sup>。环境、遗传等因素背景下胰岛素抵抗发生可能更早,甚至追溯至糖耐量正常阶段<sup>[7]</sup>。胰岛  $\beta$  细胞代偿性分泌胰岛素增多,导致高胰岛素血症的发生。随着高胰岛素血症病程的发展,胰岛  $\beta$  细胞功能受到损伤,从而导致胰岛素分泌减少,当胰岛素量不足以抗衡胰岛素抵抗时,血糖则不可避免地出现升高现象,引起 IGR 的发生。目前对 IGR 患者的神经受累情况研究较少,且争议较大,对 IGR 患者神经受累情况的研究有助于预测糖尿病患者发生 DPN 情况,为临床防治 DPN 提供依据<sup>[8]</sup>。目前神经电生理检查是诊断周围神经病变的最可靠的无创的检查方式<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果显示,两组研究对象周围神经的 CMAP/SNAP、MCV 无差异,研究组下肢 SCV 较对照组减低,提示 IGR 对运动神经影响较晚,对感觉神经,尤其是其髓鞘影响较早出现,并且呈长度依赖性。两

组上肢 SSR 潜伏期和 SSR 波幅以及下肢 SSR 潜伏期对比无差异,但研究组下肢 SSR 波幅小于对照组,结果提示 IGR 患者下肢周围神经存在神经损害,主要累及远端无髓小纤维神经功能,与既往刘娜等<sup>[4]</sup>的临床研究结果基本一致。而临床中许多 IGR 患者存在夜间足部麻木、疼痛等表现,而常规的神经传导未见明显异常,也得到了很好的解释。

本研究中发现,一些血糖并不太高的 IGR 患者周围神经病变较为严重,相反,一些血糖很高的 IGR 患者却未发现周围神经病变,提示影响神经纤维功能的并非单纯血糖。在对比两组研究对象一般资料时发现,研究组患者各临床生化指标及 BMI 均高于对照组,经 Logistic 回归分析发现, TG、LDL-C、BMI、UA 及 Hcy 是导致 IGR 患者相关神经病变的危险因素。首先, TG 以及 LDL-C 均与糖调节受损有密切关系<sup>[11]</sup>。血脂代谢紊乱可损伤血管内皮功能,使神经纤维营养缺乏,从而引起纤维功能损伤<sup>[12]</sup>。BMI 是测量肥胖程度的重要指标,肥胖患者由于机体脂质较多,容易发生代谢综合征,引起血脂、血糖异常,导致糖调节受损,引起神经损伤。UA 与胰岛素抵抗、T2DM 及代谢综合征等代谢性疾病相关<sup>[13-14]</sup>。UA 升高可引起肝细胞线粒体氧化应激,损伤血管内皮,抑制脂肪细胞及骨骼肌细胞胰岛素信号传导,导致胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>,促进胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭;另一方面, UA 可通过氧化应激加重 IGR 周围神经病变,降低尿酸可以改善胰岛素抵抗,延缓周围神经病变发展。Hcy 是含硫必须氨基酸-蛋氨酸在机体中的代谢中间产物, Hcy 水平升高会引起动脉硬化,导致大血管病变;另一方面, Hcy 水平升高会导致胰岛素  $\beta$  细胞受损,胰岛素抵抗

增加,引起糖调节受损。血液中过高的 Hcy,导致在细胞中蓄积,从而在神经细胞的突触部位产生毒性反应,进一步影响神经细胞髓鞘反应和产生释放神经递质的过程,最终导致神经细胞功能受损;过高的 Hcy 还通过损伤血管内皮细胞功能,加剧氧化应激反应,加剧了围神经病变<sup>[16]</sup>。TG、LDL-C、UA、Hcy 以及 BMI 水平升高表明患者出现代谢综合征,代谢性综合征可促进血糖波动,通过多项机制促进糖尿病并发症发展<sup>[17]</sup>,因此代谢综合征是导致 IGR 患者出现相关神经病变的影响因素。

综上所述,IGR 患者存在周围神经病变,其中以感觉神经髓鞘及小纤维受累为主,代谢综合征是引起 IGR 相关神经病变的影响因素之一。但本研究样本量小,存在一定的不足,需要更多大样本、多中心研究提供更多的数据支持。

#### 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(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 7(6): 447-498.
- [2] 张圆,袁慧娟,赵志刚. 糖尿病神经病变研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 295-299.
- [3] 管宇宙,崔丽英. 痛性糖尿病周围神经病的临床认知和处理概况[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 1033-1036.
- [4] 刘娜,张哲成,田丽,等. 糖调节受损对周围神经大小纤维功能的影响[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(12): 907-911.
- [5] TIFTIKCIOGLU B I, BILGIN S, DUKSAL T, et al. Autonomic neuropathy and endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(14): e3340.
- [6] 何扬,王川,黎锋,等. 非葡萄糖与葡萄糖刺激对不同糖耐量人群  $\beta$  细胞功能的评估[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(10): 760-763.
- [7] ZHENG S, XU H, ZHOU H, et al. Associations of lipid profiles with insulin resistance and  $\beta$  cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172221.
- [8] NEMETH N, PUTZ Z, ISTENES I, et al. Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(7): 609-614.
- [9] 潘华,翦凡,林金嬉,等. 运用 F 波潜伏期检测 2 型糖尿病患者周围神经病变[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(10): 744.
- [10] 郑丽娜,张哲成,刘娜,等. 单纤维传导对腕管综合征运动纤维损伤的早期评价[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 396-398.
- [11] CALLAGHAN B C, HUR J, FELDMAN E L. Diabetic neuropathy: one disease or two[J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(5): 536-541.
- [12] PILZ S, KIENREICH K, RUTTERS F, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(2): 261-270.
- [13] KRISHNAN E, PANDYA B J, CHUNG L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(2): 108-116.
- [14] YU T Y, JEE J H, BAE J C, et al. Serum uric acid: a strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition[J]. *Metabolism*, 2016, 65(4): 432-440.
- [15] 郝盼蕊,明洁,贾爱华,等. 尿酸水平与糖尿病前期的相关研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 77-81.
- [16] 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.
- [17] 张倩,梁晓春. 血糖波动对糖尿病慢性并发症影响的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(36): 2873-2875.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式:高路燕,韩倩,蔡增静,等.糖调节受损患者周围神经病变的电生理特点及相关因素分析[J].中国现代医学杂志,2020,30(7):106-110.