

2 型糖尿病周围神经病变与下肢血管病变的关系

董鹏, 张春虹, 陶美花

西安交通大学第二附属医院内分泌科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探讨 2 型糖尿病周围神经病变下肢循环异常的危险因素, 寻找与 2 型糖尿病周围神经病变有关的下肢血管病变的筛查指标。 **方法** 回顾性分析 2014 年 1 月到 2016 年 12 月在西安交通大学第二附属医院就诊的 2 型糖尿病患者 290 例的临床资料, 按有无糖尿病周围神经病变分为观察组 (180 例) 及对照组 (110 例)。收集两组患者年龄、性别、高血压病史, 采用电化学发光法检测血清糖化血红蛋白 (HbA1c), 采用激光多普勒血流仪 Peri-Flux5000 测定趾肱指数 (TBI)、踝肱指数 (ABI)、经皮氧分压 ($TcPO_2$)、温控血流。对两组数据进行单因素及多因素 Logsitic 回归分析, 筛选出糖尿病周围神经病变的危险因素。 **结果** 观察组的年龄、HbA1c 水平、高血压并存率及动脉彩超阳性率均高于对照组, $TcPO_2$ 及温控血流值的中位数低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。单因素 Logistic 回归结果显示, 年龄较大、 $TcPO_2$ 较低、温控血流较低、下肢动脉彩超阳性为糖尿病周围神经病变的危险因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄较大 [$OR = 1.894 (1.314 \sim 2.730)$, $P = 0.001$]、 $TcPO_2$ 值较低 [$OR = 0.664 (0.469 \sim 0.941)$, $P = 0.021$] 为糖尿病周围神经病变的独立危险因素。 **结论** 年龄、 $TcPO_2$ 是 2 型糖尿病周围神经病变的影响因素, 温控血流、ABI、TBI 并非糖尿病周围神经病变的危险因素。

关键词: 2 型糖尿病; 周围神经病变; 下肢血管病变; 温控血流; 经皮氧分压; 趾肱指数; 踝肱指数

中图分类号: R 587.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)06-0744-04

Relationship between peripheral neuropathy and lower extremity vascular disease in type 2 diabetes mellitus

DONG Peng, ZHANG Chun-hong, TAO Mei-hua

Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710004, China

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of lower limb circulation abnormality of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and search the screening indexes for lower extremity vascular disease related to peripheral neuropathy of T2DM. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 290 T2DM patients visiting the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University between January 2014 and December 2016. The patients were divided into observation group ($n = 180$) and control group ($n = 110$) according to whether there was diabetic peripheral neuropathy in them. Baseline characteristics (age, gender, history of hypertension) were collected in two groups. Electrochemiluminescence method was used to detect glycosylated hemoglobin (HbA1c), and laser Doppler flowmetry (Peri-Flux 5000) was used to measure toe-brachial index (TBI), ankle-brachial index (ABI), transcutaneous oxygen partial pressure ($TcPO_2$) and heating controlled-blood flow. Univariate and multivariate Logsitic regression analysis was performed to screen the risk factors of diabetic peripheral neuropathy. **Results** Compared with control group, age, HbA1c level, hypertension coexistence rate and positive rate of color Doppler ultrasound of arterial vesseles increased, and the median values of $TcPO_2$ and laser Doppler with heating controlled-blood flow decreased in observation group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Single-factor Logistic regression analysis showed that older age, lower values of $TcPO_2$ and Doppler with heating controlled-blood flow and positive color Doppler ultrasound imaging of lower extremity arterial disease were the risk factors of diabetic peripheral neuropathy ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that older age [$OR = 1.894 (1.314 \sim 2.730)$, $P = 0.001$], lower value of $TcPO_2$ [$OR = 0.664 (0.469 \sim 0.941)$, $P = 0.021$] were the independent risk factors of diabetic peripheral neuropathy. **Conclusions** Age and $TcPO_2$ are the factors influencing peripheral neuropathy of type 2 diabetes mellitus. However, laser Doppler with heating controlled-blood flow, ABI and TBI are not the risk factors of diabetic peripheral neuropathy.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Peripheral neuropathy; Lower extremity vascular lesion; Laser Doppler with heat-

ing controlled-blood flow; Transcutaneous oxygen partial pressure; Toe-brachial index; Ankle-brachial index

糖尿病周围神经病变是 2 型糖尿病的主要并发症,其发生率高达 50%^[1],中国上海城区确诊 2 型糖尿病患者中,合并糖尿病周围神经病变的比例高达 61.9%^[2]。糖尿病周围神经病变主要表现为肢体末梢的麻木、感觉异常及疼痛。严重糖尿病周围神经病变易导致足部溃疡、下肢关节变形,足部受到外部损伤后容易发生坏疽,是糖尿病足截肢的重要原因^[3]。糖尿病周围神经病变与心血管事件有密切的关系^[4-5],是糖尿病患者致残、致死的重要原因^[6]。研究表明 2 型糖尿病周围神经病变与下肢动脉血管、微血管病变相关^[7],血管病变与代谢因素共同导致了糖尿病周围神经病变的发生。高血糖状态导致毛细血管基底膜增厚,血管迂曲,动静脉旁路产生^[8],血管内皮损伤,血管舒张及收缩因子比例失调^[9],血管发生收缩障碍,神经滋养血管血栓形成,导致神经缺血缺氧,引发糖尿病周围神经病变。

趾肱指数(toe-brachial index, TBI)、踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)、经皮氧分压(transcutaneous oxygen partial pressure, $TcPO_2$)、温控血流是糖尿病下肢血管病变的重要筛查指标。ABI、TBI 反映下肢血管动脉有无闭塞及硬化, $TcPO_2$ 、温控血流是下肢微循环的重要监测指标,常用来判断糖尿病足的截肢平面。有研究指出糖尿病周围神经病变与 ABI、TBI、 $TcPO_2$ 有一定关联,但目前相关的研究不多,尚需进一步证实^[10-12]。温控血流对糖尿病周围神经病变的影响尚未见文献报道。对 2 型糖尿病周围神经病变患者的下肢血管指标进行检测较为方便,明确糖尿病周围神经病变与下肢血管病变的筛查指标间关系,寻找新的糖尿病周围神经病变的评估方法,对糖尿病周围神经病变的诊断及治疗有积极意义。本文研究 2 型糖尿病周围神经病变与下肢血管病变指标的相互关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 1 月到 2016 年 12 月在西安交通大学第二附属医院就诊的 2 型糖尿病患者 290 例的临床资料。按有无糖尿病周围神经病变,分为观察组及对照组。其中观察组 180 例(有糖尿病周围神经病变),对照组 110 例(无糖尿病周围神经病变)。记录患者入院后的年龄、性别、高血压病史、糖化血红蛋白(HbA1c)、TBI、ABI、 $TcPO_2$ 、温控血流测定结果。

1.2 2 型糖尿病及其周围神经病变的诊断标准 2

型糖尿病诊断按照世界卫生组织 1999 年的标准,空腹血糖 >7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 >7.8 mmol/L。并根据病史及检验资料排除 1 型糖尿病、妊娠糖尿病及特殊类型糖尿病。2 型糖尿病周围神经病变的诊断标准符合 2013 年版美国糖尿病学会诊断标准:(1)具备糖尿病导致的四肢末梢感觉及运动神经异常。(2)患者体格检查显示存在腱反射减退、振动觉减退、浅感觉减退。(3)双下肢肌电图结果,根据传导速度及动作电位由肌电图室专业人员综合判断有无糖尿病周围神经病变。(4)排除 1 型糖尿病、中枢性病变导致的外周神经感觉异常、酒精和毒物导致的周围神经病变及遗传疾病导致的周围神经病变。

1.3 生化检验 HbA1c 经西安交通大学第二附属医院中心化验室检验,采用电化学发光法检测。

1.4 TBI、ABI、 $TcPO_2$ 、温控多普勒血流灌注、下肢动脉彩超的测定 使用激光多普勒血流仪 PeriFlux 5000(瑞典),进行 TBI、ABI 测量,仪器自动计算 ABI/TBI,两侧肢体 ABI/TBI 取较低者为测量值,单侧肢体取测量肢体 ABI/TBI 为测量值。使用激光多普勒血流仪 PeriFlux 5000 进行自带的温控单元及 $TcPO_2$ 单元对温控血流、 $TcPO_2$ 进行测量。患者仰卧位以小腿三头肌肌腹为检测部位,记录 $TcPO_2$ 和温控血流值。两侧肢体温控血流、 $TcPO_2$ 取较低者为测量结果,单侧肢体取测量肢体温控血流、 $TcPO_2$ 为测量值。四肢多普勒的正常范围,ABI 正常值:0.9 ~ 1.4;TBI 正常值: >0.7 ; $TcPO_2$: >70 mm Hg 为正常,51 ~ 70 mm Hg 为轻度异常,30 ~ 50 mm Hg 为中度异常, <30 mm Hg 为重度异常,温控血流:血流增加百分比 >500 为正常,150 ~ 500 为中度异常, <150 为重度异常。下肢动脉结构及血流使用彩色多普勒超声检查。双肢体动脉彩超可见毛糙、光斑、局部增厚、血管腔狭窄、血管壁钙化为下肢动脉彩超阳性,血管壁光滑无斑块为下肢动脉彩超阴性。

1.5 统计学方法 统计分析使用 SPSS 24.0 软件进行。计量资料符合正态分布方差齐,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计量资料为非正态分布,采用中位数和四分位间距(P_{25} , P_{75})表示,使用 Mann-Whitney 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析 2 型糖尿病合并周围神经病变的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 观察组的年龄、HbA1c 水

平、高血压并存率及动脉彩超阳性率均高于对照组, TcPO₂ 及温控血流值的中位数低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 糖尿病周围神经病变危险因素的单因素非条件 Logistics 回归分析 单因素 Logistic 回归(变量赋值见表 2)结果显示,年龄较大、TcPO₂ 较低、温控血流

值较低、下肢动脉彩超阳性为糖尿病周围神经病变的独立危险因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

2.3 糖尿病周围神经病变危险因素的多因素 logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归(变量赋值见表 3)结果显示,年龄较大、TcPO₂ 较低为糖尿病周围神经病变的独立危险因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 4。

表 1 对照组与观察组的临床资料对比

项目	对照组 ($n = 110$)	观察组 ($n = 180$)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.27 $\pm$ 12.20	58.22 $\pm$ 12.92	-3.52	0.01
男/女(例)	77/33	136/44	1.08	0.30
高血压史(例)	75	103	100.50	0.00
下肢动脉彩超阳性/阴性(例)	25/85	157/23	121.50	0.00
HbA1c[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.5(7.50, 9.50)	8.55(7.10, 10.50)	11591.50	0.01
ABI[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.20(1.10, 1.26)	1.22(1.12, 1.29)	10933.00	0.12
TBI($\bar{x} \pm s$)	0.91 $\pm$ 0.20	0.90 $\pm$ 0.19	0.49	0.63
TcPO ₂ [mm Hg, $M(P_{25}, P_{75})$]	39.5(32.00, 49.00)	37.0(30.00, 45.00)	8587.00	0.00
温控血流[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	424.5(302.75, 590.25)	341.0(268.50, 519.75)	7821.50	0.00

表 2 Logistics 回归分析变量赋值

因素	变量名	赋值
年龄	X ₁	<40 = 1, 40 - 60 = 2, $\geq 60 = 3$
性别(男/女)	X ₂	男 = 0, 女 = 1
HbA1c	X ₃	3.0 - 6.0 = 1, $\geq 6.0 = 2$
高血压史	X ₄	No = 0, Yes = 1
下肢多普勒	X ₅	No = 0, Yes = 1
ABI	X ₆	0 - 0.9 = 1, 0.9 - 1.3 = 2, $> 1.3 = 3$
TBI	X ₇	0 - 0.3 = 1, 0.3 - 0.7 = 2, $\geq 0.7 = 3$
TcPO ₂	X ₈	0 - 30 = 1, 30 - 50 = 2, 50 - 60 = 3, $\geq 60 = 4$
温控血流	X ₉	0 - 150 = 1, 150 - 500 = 2, $\geq 500 = 3$
糖尿病肾病	Y	No = 0, Yes = 1

表 3 糖尿病周围神经病变危险因素的单因素非条件 Logistics 回归分析

项目	B 值	标准误	$Wald\chi^2$	P 值	$OR(95\% CI)$
年龄	0.643	0.184	12.142	0.000	1.902(1.325, 2.730)
TcPO ₂	-0.403	1.73	5.400	0.020	0.668(0.476, 0.939)
温控血流	-0.584	0.247	5.589	0.018	0.558(0.344, 0.905)
下肢动脉彩超结果	0.709	0.319	4.938	0.026	2.032(1.087, 3.796)

表 4 糖尿病周围神经病变危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	B 值	标准误	$Wald\chi^2$	P 值	$OR(95\% CI)$
年龄	0.639	0.187	11.723	0.001	1.894(1.314, 2.730)
TcPO ₂	-0.409	0.178	5.308	0.021	0.664(0.469, 0.941)

3 讨论

本次研究对糖尿病周围神经病变的危险因素进行分析,两组资料对比表明,观察组年龄偏大,合并高血压的人数比例更高,下肢动脉彩超结果阳性比例更高, TcPO₂ 及温控血流中位数值均低于对照组。经单因素 Logsitic 回归对危险因素逐一分析,年龄、Tc-PO₂、温控血流、下肢动脉 B 超阳性结果是糖尿病周围神经病变的危险因素。上述危险因素进行多因素

Logsitic 回归分析后,年龄、TcPO₂ 是糖尿病神经病变的危险因素。年龄越大,糖尿病的周围神经病变可能性越大,现有文献表明年龄是糖尿病的周围神经病变的危险因素^[13-15],本次研究结果与其一致。TcPO₂ 是皮肤毛细血管氧分压的量化指标^[16],反映了皮肤氧供,Logsitic 回归分析显示 TcPO₂ 是糖尿病周围神经病变的危险因素, TcPO₂ 越低,糖尿病的周围神经病变可能性越高,本次研究结果与现有的文献报道一致^[17]。

有报道表明 ABI 下降与糖尿病周围神经病变相关^[10],本次研究的结果显示 ABI 与 TBI 与糖尿病周围神经病变并无明显的关联,需要更多的研究来阐明 ABI、TBI 与糖尿病周围神经之间的关系。温控血流是一种非侵入的微循环血流灌注评估方法,反映加热后下肢反映微循环血流变化,是一种有潜力的糖尿病微循环评估工具^[18-19]。温控血流在糖尿病周围神经病变的筛查中应用不多,此次研究单因素 Logistic 回归表明温控血流是 DPN 的危险因素,但多因素 Logis- tic 回归表明温控血流并非糖尿病周围神经病变的危险因素之一。

下肢温控血流及 TcPO₂ 从不同的角度,反映下肢微循环的功能, TcPO₂ 主要体现下肢微循环状态,温控血流则反映了毛细血管的储备能力。ABI 与 TBI 是周围血管病变的重要检查手段, ABI 反映了下肢的大血管灌注,而 TBI 反映了下肢血管的微血管灌注^[20-21]。有研究指出 ABI 与 TBI 与糖尿病周围神经病变均有一定的联系, TBI 比 ABI 与 2 型糖尿病周围神经病变的联系更可靠^[12]。但本次研究未能证明下肢血管病变的其他筛查指标温控血流、ABI、TBI 是 2 型糖尿病周围神经病变的危险因素。

目前认为糖尿病周围神经病变是代谢异常及微循环异常导致,此次研究表明 $TcPO_2$ 是 2 型糖尿病周围神经病变的危险因素。再次明确糖尿病周围神经病变是一种微循环病变,使用改善微循环治疗,下肢 $TcPO_2$ 改善后,患者的糖尿病周围神经病变有无改善,尚需大样本前瞻性的临床研究进一步阐明。总之, $TcPO_2$ 是 2 型糖尿病周围神经病变的危险因素,与年龄共同对 2 型糖尿病周围神经病变产生影响。温控血流、ABI、TBI 并非糖尿病周围神经病变的危险因素。

参考文献

- [1] Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28 Suppl 1: 8 – 14.
- [2] Lu B, Hu J, Wen J, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes-Shanghai Diabetic Neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS) [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e61053.
- [3] Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, et al. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 719 (1 – 3): 180 – 186.
- [4] Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus [J]. *Heart*, 2014, 100 (23): 1837 – 1843.
- [5] Pafili K, Papanas N. Letter to the editor regarding: diabetic peripheral neuropathy as a predictor of asymptomatic myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J]. *Adv Ther*, 2016, 33 (10): 1848 – 1852.
- [6] Chiles NS, Phillips CL, Volpato S, et al. Diabetes, peripheral neuropathy, and lower-extremity function [J]. *J Diabetes Complicat*, 2014, 28 (1): 91 – 95.
- [7] Hwang JW, Pyun SB, Kwon HK. Relationship of vascular factors on electrophysiologic severity of diabetic neuropathy [J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40 (1): 56 – 65.
- [8] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (1): 137 – 188.
- [9] Yigit S, Karakus N, Inanir A. Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1626 – 1630.
- [10] Hirose A, Watanabe T, Nabetani Y, et al. Evaluation of peripheral neuropathy in the patients with type 2 diabetes mellitus by laboratory examination: relationship between albuminuria and ankle-brachial index [J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62 (6): 538 – 545.
- [11] Deng W, Dong X, Zhang Y, et al. Transcutaneous oxygen pressure ($TcPO_2$): a novel diagnostic tool for peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105 (3): 336 – 343.
- [12] Shibuya N, Humphers JM, Fluhman BL, et al. Factors associated with nonunion, delayed union, and malunion in foot and ankle surgery in diabetic patients [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2013, 52 (2): 207 – 211.
- [13] Lee WJ, Jang S, Lee SH, et al. Correlation between the severity of diabetic peripheral polyneuropathy and glycosylated hemoglobin levels: a quantitative study [J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40 (2): 263 – 270.
- [14] Bansal D, Gudala K, Muthyala H, et al. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting [J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5 (6): 714 – 721.
- [15] Gudala K, Bansal D, Muthyala H, et al. PDB96. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus out-patients [J]. *Value in Health*, 2013, 16 (3): A173.
- [16] Akiyama T, Miyazaki T, Ito H, et al. Comparable accuracy of microelectromechanical blood flowmetry-based analysis vs. electrocardiography-based analysis in evaluating heart rate variability [J]. *Circ J*, 2015, 79 (4): 794 – 801.
- [17] Lal C, Unni SN. Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals: a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2015, 53 (6): 557 – 566.
- [18] Žilavský V, Kubíček L, Staffa R. Our experience with the measurement of transcutaneous oxygen tension for evaluation of blood circulation in peripheral arteries in patients with critical ischemic disease of lower limbs [J]. *Rozhl Chir*, 2015, 94 (11): 459 – 463.
- [19] Baláž D, Komorníková A, Sabaka P, et al. The importance of transcutaneous oxygen tension monitoring in diabetic patient with complications [J]. *Vnitr Lek*, 2015, 61 (2): 106 – 113.
- [20] Kobayashi N, Hirano K, Nakano M, et al. Wound healing and wound location in critical limb ischemia following endovascular treatment [J]. *Circ J*, 2014, 78 (7): 1746 – 1753.
- [21] Craike P, Chuter V, Bray A, et al. The sensitivity and specificity of the toe brachial index in detecting peripheral arterial disease [J]. *J Foot Ankle Res*, 2013, 6 Suppl 1: P3.

收稿日期: 2017 – 01 – 11 编辑: 王娜娜