

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190071

2型糖尿病患者血清磷与振动感觉阈值的相关性分析

丁和远^{1*}, 石 蕾², 盛 励¹, 王艳华³, 查兵兵¹, 刘 军¹

1. 复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科, 上海 200240

2. 复旦大学附属上海市第五人民医院神经内科, 上海 200240

3. 复旦大学附属上海市第五人民医院检验科, 上海 200240

[摘要] **目的:**探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中血清磷(serum phosphorus)与振动感觉阈值(vibrating perception threshold, VPT)之间的相关性。**方法:**入选T2DM患者1 027例,根据VPT进行分层,振动觉正常组($n=535$ 例)、振动觉减退组($n=294$ 例)及振动觉缺失组($n=198$ 例),比较各组血清磷及相关指标的差异,采用Spearman相关分析和Stepwise多元逐步回归分析评价血清磷与VPT相关性。**结果:**与振动觉正常组相比,振动觉减退组和振动觉缺失组患者年龄更大、病程更长($P<0.05$)。与振动觉减退组相比,振动觉缺失组患者病程更长($P<0.05$)。与振动觉正常组相比,振动觉减退组和振动觉缺失组患者eGFR和血清磷水平降低($P<0.05$)。与振动觉减退组相比,振动觉缺失组患者eGFR和血清磷水平降低($P<0.05$)。Spearman相关分析显示,年龄($r=0.454$, $P<0.001$)和病程($r=0.289$, $P<0.001$)与VPT显著正相关;eGFR($r=-0.251$, $P<0.001$)和血清磷($r=-0.145$, $P<0.001$)与VPT显著负相关。多元逐步回归分析显示年龄、病程、HbA1c、eGFR及血清磷是VPT的独立危险因素。**结论:**2型糖尿病患者血清磷与VPT显著负相关,是VPT的独立危险因素。

[关键词] 2型糖尿病;血清磷;振动感觉阈值;糖尿病周围神经病变

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

Correlation between serum phosphorus and vibration perception threshold in patients with type 2 diabetes mellitus

DING He-yuan^{1*}, SHI Lei², SHENG Li¹, WANG Yan-hua³, ZHA Bing-bing¹, LIU Jun¹

1. Department of Endocrinology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

2. Department of Neurology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

3. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation between serum phosphorus (P) and vibration perception threshold (VPT) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 1 027 patients with T2DM were enrolled in this study. They were stratified according to VPT: vibration sensation normal group ($n=535$), vibrational hypoesthesia group ($n=294$), and vibration sensation deficiency group ($n=198$). The correlation between serum P and VPT was evaluated by Spearman correlation analysis and Stepwise multiple stepwise regression analysis. **Results:** Compared with the vibration sensation normal group, the age and duration of the vibrational hypoesthesia group and vibration sensation deficiency group were older and longer ($P<0.05$). Compared with the normal group, eGFR and P of the vibrational hypoesthesia group and vibration sensation deficiency group decreased significantly ($P<0.05$). Compared with the vibrational hypoesthesia group, eGFR and P of vibration sensation deficiency group decreased significantly ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that age ($r=0.454$, $P<0.001$) and duration ($r=0.289$, $P<0.001$) were positively correlated with VPT, while eGFR ($r=-0.251$, $P<0.001$) and P ($r=-0.145$, $P<0.001$) were negatively correlated with VPT. Multiple stepwise regression analysis showed that age, duration, HbA1c, eGFR, and P were independent risk factors for VPT. **Conclusions:** Serum P is positively correlated with VPT and is an independent risk factor for VPT in patients with type 2 diabetes mellitus.

[收稿日期] 2019-01-14

[接受日期] 2019-05-29

[基金项目] 复旦大学附属上海市第五人民医院助推项目(No. 2018WYZT03),上海市闵行区自然科学基金(No. 2017MHZ06),上海市卫生和计划生育委员会卫生行业临床研究专项(No. 201840119)。Supported by Promotion Research Funds of Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University (No. 2018WYZT03), Natural Science Research Foundation of Minhang District, Shanghai (No. 2017MHZ06), and Health Profession Clinical Research Funds of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (No. 201840119)。

[作者简介] 丁和远,博士,副主任医师。

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-24289503, E-mail: heyuan.ding@fudan.edu.cn

[Key Words] type 2 diabetes mellitus; serum phosphorus; vibration perception threshold; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是2型糖尿病最常见的微血管并发症^[1-2]。目前临床主要依靠振动觉、针刺痛觉、压力觉、温度觉及踝反射等5项检查进行筛查。振动感觉阈值(vibration perception threshold, VPT)因具有无创、方便、经济和易于定量的优势,已成为国内外临床诊断和评估 DPN 的重要手段^[1-5]。VPT 也越来越多的应用于 DPN 的临床研究^[2,6-7]。但目前临床仍然缺乏有效评估 DPN 的血清学指标。近年来研究^[8-9]发现,血清磷与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 DPN 的关系密切,但与 VPT 的相关性研究鲜有报道。因此,本研究以 T2DM 患者为研究对象,着重探讨血清磷与 VPT 的相关性,有望为 DPN 的临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选2014年1月至2017年6月在我院病房住院的2型糖尿病患者1027例,男性546例、女性481例,符合2013年中国2型糖尿病防治指南的诊断标准^[10]。根据VPT进行分层,振动觉正常组 $[n=535, \text{年龄}(56.2 \pm 12.8) \text{岁}]$ 、振动觉减退组 $[n=294, \text{年龄}(66.0 \pm 10.1) \text{岁}]$ 及振动觉缺失组 $[n=198, \text{年龄}(68.1 \pm 10.8) \text{岁}]$ 。排除标准:需排除严重肾功能不全 $[\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 、近期使用过大剂量利尿剂、近期接受过补磷治疗、脊神经和周围神经脱髓鞘疾病、颈腰椎病变、脑血管意外、严重动静脉血管性病变、严重肝功能不全、外伤、感染、甲状旁腺疾病及化疗药物等。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 基本资料收集 根据病史资料记录年龄、病程、身高、体质量、体质指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

1.3 实验室检测 糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c); BIO-RAD VARIANT II 高效液相分析仪;谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、碱性磷酸酶

(alkaline phosphatase, ALP)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、血清磷、血清钙(serum calcium, Ca)及血清镁(serum magnesium, Mg)采用 Roche Cobas 702 全自动生化分析仪。 $\text{eGFR} [\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ (simplified MDRD) = $186 \times (\text{Scr} \times 0.011)^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742$ (if female) $\times 1.233$ 。

1.4 VPT 检测 采用数字振动阈值检测仪(sensimeter A200, 蓝讯时代科技有限公司),分别取右足第一足趾、左足第一足趾、右足背及左足背4个不同位置,依次进行检测,逐渐增大电流强度和振动钮振幅,直至被检测者能感知时读出伏特数(0~50 V, 精确至0.1),数值越大说明振动感觉阈值越高。每个位置连续检测3次,取平均值作为最后结果。0~15 V 为振动觉正常组(低风险组)、16~25 V 振动觉减退组(中风险组)、 $>25 \text{ V}$ 振动觉缺失组(高风险组)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学处理,符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料进行自然对数转换。计量资料组间差异比较用方差分析(Bonferroni 法),计数资料组间差异比较用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析。危险因素分析采用多元逐步回归(Stepwise)分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 各组临床资料及生化指标比较 结果显示(表1):与振动觉正常组相比,振动觉减退组和振动觉缺失组的年龄更大($P < 0.001$)、病程更长($P < 0.001$);与振动觉减退组相比,振动觉缺失组患者的病程更长($P = 0.042$)。各组间 BMI、SBP、DBP、HbA1c、ALT 及 ALP 均差异无统计学意义。

2.2 各组间血清磷及相关指标的比较 结果(表2)表明:与振动觉正常组相比,振动觉减退组和振动觉缺失组的 eGFR 降低($P < 0.001$),血清磷降低($P = 0.0158, P < 0.001$);与振动觉减退组相比,振动觉缺失组的 eGFR 降低($P = 0.025$)、血清磷降低($P = 0.012$)。各组间血 Ca 及 Mg 差异均无统计学意义。

表 1 各组患者临床资料的比较

变 量	振动觉正常组(<i>n</i> = 535)	振动觉减退组(<i>n</i> = 294)	振动觉缺失组(<i>n</i> = 198)
年龄/岁	56.2 ± 12.8	66.0 ± 10.1**	68.1 ± 10.8**▲
病程/年	7.2 ± 6.7	10.5 ± 7.4**	12.1 ± 8.0**▲
BMI(kg/m ²)	24.8 ± 4.1	24.7 ± 3.6	24.1 ± 3.7
SBP/mmHg	130.8 ± 17.3	131.3 ± 17.3	132.2 ± 15.7
DBP/mmHg	78.8 ± 10.0	77.5 ± 8.9	77.1 ± 9.6
HbA1c/%	9.4 ± 2.2	9.3 ± 2.1	9.6 ± 2.2
ALT/(U · L ⁻¹)	27.0 ± 28.7	26.2 ± 31.1	23.8 ± 39.1
ALP/(U · L ⁻¹)	76.5 ± 24.2	75.9 ± 24.6	78.6 ± 26.8

** *P* < 0.001,与振动觉正常组相比;▲ *P* < 0.05,与振动觉减退组相比

表 2 各组患者血清磷及其相关指标的比较

变 量	振动觉正常组(<i>n</i> = 535)	振动觉减退组(<i>n</i> = 294)	振动觉缺失组(<i>n</i> = 198)
eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]	115.9 ± 29.9	106.7 ± 25.6**	99.8 ± 28.0**▲
血清磷/(mmol · L ⁻¹)	1.16 ± 0.20	1.13 ± 0.18	1.08 ± 0.19**▲
血清 Mg/(mmol · L ⁻¹)	0.82 ± 0.08	0.82 ± 0.08	0.81 ± 0.09
血清 Ca/(mmol · L ⁻¹)	2.25 ± 0.12	2.24 ± 0.12	2.23 ± 0.14

** *P* < 0.001,与振动觉正常组相比;▲ *P* < 0.05,与振动觉减退组相比

2.3 血清磷及其相关指标 Spearman 相关分析结果(表 3)表明:年龄(*r* = 0.454, *P* < 0.001)和病程(*r* = 0.289, *P* < 0.001)与 VPT 显著正相关;eGFR(*r* = -0.251, *P* < 0.001)和血清磷(*r* = -0.145, *P* < 0.001)与 VPT 显著负相关。

表 3 血清磷及其相关指标与 VPT 的 Spearman 相关分析

变量	<i>r</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.454	0.000
病程	0.289	0.000
eGFR	-0.251	0.000
血清磷	-0.145	0.000

2.4 多元逐步回归分析 以 VPT 为因变量,年龄、病程、HbA1c、eGFR 及血清磷为自变量,多元逐步回归分析(表 4)显示:年龄、病程、HbA1c、eGFR 及血清磷是 VPT 的独立危险因素。

表 4 多元逐步回归分析结果

变量	<i>B</i>	SE	<i>P</i> 值
年龄	0.238	0.027	0.000
病程	0.166	0.042	0.000
HbA1c	0.594	0.135	0.000
eGFR	-0.029	0.011	0.012
血清磷	-3.080	1.499	0.040

3 讨 论

血清磷与 T2DM 及其心血管病、视网膜病、肾病及 DPN 等密切相关 [8-9,11-13]。DPN 是炎症、血管内皮功能异常及代谢异常共同作用的结果。血清磷与 VPT 的相关性研究甚少。Zhang 等 [8] 研究发现在 T2DM 患者中,DPN 组的血清磷和血清镁较非 DPN 组显著性降低;根据血清磷三分位进行分组,分为低、中、高 3 组,各组的 DPN 患病率分别为 42.68%、43.02%和 26.74%,随着血清磷的升高 DPN 患病率逐渐降低;Spearman 相关性分析显示血清磷与运动神经传导速度和感觉神经传导速度呈正相关;提示血清磷与 DPN 密切相关。本研究结果与上述研究结果基本一致。

血清磷参与 DPN 的作用机制尚不明确。磷是细胞代谢中的关键物质,细胞中的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)和红细胞中的 2,3-二磷酸甘油酯(2,3-diphosphoglycerate,2,3-DPG)的合成均需要磷的参与 [14]。神经组织中的 ATP 浓度降低可直接破坏神经功能。Iguchi 等 [15] 报道急性低磷血症时可以出现神经病变,肌电图检查提示无 F 波,而神经传导速度可以未见明显异常。血清磷升高时,ATP 降解至终产物嘌呤的水平降低 [16]。低磷血症时,红细胞氧合能力增加,神经细胞中含

氧量降低,导致神经损伤。补充磷治疗可以逆转神经症状,为神经元提供能量^[17]。

本研究显示,与振动觉正常组相比,振动觉减退组和振动觉缺失组的血清磷降低。与振动觉减退组相比,振动觉缺失组的血清磷显著降低。Spearman 相关分析显示血清磷与 VPT 显著负相关。多元逐步回归分析显示血清磷是 VPT 的独立危险因素,提示血清磷参与 DPN 的发生发展过程。血清磷与 VPT 显著负相关,是 VPT 的独立危险因素,提示血清磷与 DPN 的发生相关。因此,在临床工作中,针对 2 型糖尿病合并低磷血症患者要注意排除 DPN。但是,本研究是回顾性横断面研究,相关结论仍有待于进一步大样本前瞻性研究证实。

参考文献

[1] 鹿斌,王妹,龚伟,等. 振动感觉阈值检查筛查糖尿病外周神经病变的价值评估[J]. 复旦学报(医学版), 2010, 37(2):127-130.

[2] 李苗苗,刘军,丁和远,等. 2 型糖尿病周围神经病变的危险因素及神经无特异性烯醇化酶的相关性[J]. 中国临床医学, 2018, 25(5):724-727.

[3] ZHU X M, MAO F, LIU S Y, et al. Association of SUDOSCAN values with vibration perception threshold in chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Endocrinol, 2017, 8435252.

[4] ONDE M E, OZGE A, SENOL M G, et al. The sensitivity of clinical diagnostic methods in the diagnosis of diabetic neuropathy[J]. J Int Med Res, 2008, 36(1):63-70.

[5] MARTIN C L, WABERSKI B H, POP-BUSUI R, et al. Vibration perception threshold as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the DCCT/EDIC study[J]. Diabetes Care, 2010, 33(12):2635-2641.

[6] XIONG Q, LU B, YE H Y, et al. Corneal confocal microscopy as a non-invasive test to assess diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 136:85-92.

[7] LIU S, ZHENG H, ZHU X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin

Pract, 2017, 130:90-97.

- [8] ZHANG Q, JI L, ZHENG H, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 146:1-7.
- [9] LORENZO C, HANLEY A J, REWERS M J, et al. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study[J]. Diabetologia, 2014, 57(7): 1366-1374.
- [10] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10):893-942.
- [11] CHONCHOL M, DALE R, SCHRIER R W, et al. Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes[J]. Am J Med, 2009, 122(4):380-386.
- [12] VORUM H, DITZEL J. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus; its relevance to the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. J Ophthalmol, 2014, 2014:135287.
- [13] COYNE D W, ANDRESS D L, AMDAHL M J, et al. Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VITAL study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(9):2260-2268.
- [14] LICHTMAN M A, MILLER D R, COHEN J, et al. Reduced red cell glycolysis, 2, 3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration, and increased hemoglobinoxygen affinity caused by hypophosphatemia[J]. Ann Intern Med, 1971, 74(4):562-568.
- [15] IGUCHI Y, MORI K, KOIKE H, et al. Hypophosphataemic neuropathy in a patient who received intravenous hyperalimentation[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(10): 1159-1160.
- [16] JOHNSON M A, TEKKANAT K, SCHMALTZ S P, et al. Adenosine triphosphate turnover in humans. Decreased degradation during relative hyperphosphatemia[J]. J Clin Invest, 1989, 84(3):990-995.
- [17] HÅGLIN L. Using phosphate supplementation to reverse hypophosphatemia and phosphate depletion in neurological disease and disturbance[J]. Nutr Neurosci, 2016, 19(5): 213-223.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军