

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190412

精氨酸试验中C肽释放水平与2型糖尿病合并无症状周围神经病变的相关性

张丽娥^{1,2}, 常薪霞¹, 卞华¹, 董继宏³, 颜红梅^{1*}, 夏明锋^{1*}, 李小英¹

1. 复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

2. 内蒙古自治区巴彦淖尔市临河区妇幼保健院内科, 巴彦淖尔 015000

3. 复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨C肽水平在筛查无症状糖尿病周围神经病变(DPN)和分型诊断方面的价值。**方法:**入组2016年1月至12月在复旦大学附属中山医院内分泌科住院的600例无神经系统症状的2型糖尿病(T₂DM)患者。所有患者均行完整病史采集、体格检查、血生化指标检测、精氨酸试验及肌电图检查。**结果:**600例2型糖尿病(T₂DM)患者中,307例(51.2%)合并无症状DPN,其中远端对称性多发性周围神经病变(DSPN)患者173例(28.8%)、局灶性非对称性DPN患者134例(22.3%)。与不合并DPN的T₂DM患者相比,无症状DPN患者年龄更大、病程更长、血糖控制更差,且精氨酸释放后0、2、4、6 min时C肽水平更低($P<0.05$)。C肽水平降低是无症状DSPN独立危险因素($P<0.01$),而与局灶性非对称性DPN无关。空腹C肽水平联合年龄、性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白预测无症状DSPN的AUC为0.758(95%CI 0.720~0.792, $P=0.032$)。**结论:**C肽释放水平降低是DSPN的独立危险因素,对合并C肽水平降低的T₂DM患者,应警惕无症状DSPN的可能。

[关键词] 2型糖尿病;无症状糖尿病周围神经病变;肌电图;C肽;精氨酸试验

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A

Relationship between C-peptide release level in arginine test and type 2 diabetes mellitus with asymptomatic peripheral neuropathy

ZHANG Li-e^{1,2}, CHANG Xin-xia¹, BIAN Hua¹, DONG Ji-hong³, YAN Hong-mei^{1*}, XIA Ming-feng^{1*}, LI Xiao-ying¹

1. Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Internal Medicine, Maternal and Child Health Hospital of Linhe District, Bayannaoer 015000, Inner Mongolia, China

3. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of C-peptide release level in screening and diagnosis of type 2 diabetes mellitus with asymptomatic diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods:** A total of 600 cases of type 2 diabetic inpatients without neurological symptoms were enrolled from the Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital from January to December, 2016. Each patient received complete history-taking, physical examination, serum biochemical examination, arginine stimulation test, and electromyogram (EMG) examination. **Results:** Among the 600 cases of diabetic inpatients, 307 patients (51.2%) was diagnosed as asymptomatic DPN by EMG, among whom 173 cases (28.8%) had distal symmetric polyneuropathy (DSPN) and 134 cases (22.3%) had focal asymmetric DPN. Patients with asymptomatic DPN were older and had longer disease course and poorer glucose control. Arginine-stimulated release of C-peptide was significantly decreased in patients with asymptomatic DPN ($P<0.05$). Further analyses showed that reduction of C-peptide level was an independent risk factor for asymmetric DSPN ($P<0.01$) but not for focal DPN. The area under the ROC curve for the combination of fasting C peptide with age, gender, course of diabetes, and HbA1c in diagnosing asymmetric DSPN was 0.758 (95%CI 0.720 to 0.792, $P=0.032$). **Conclusions:** Reduced arginine-stimulated C-peptide level is an independent risk factor for asymptomatic DSPN, and may indicate latent DSPN in type 2 diabetes patients.

[Key Words] type 2 diabetes; asymptomatic diabetic peripheral neuropathy; electromyogram; C peptide; arginine test

[收稿日期] 2019-03-24

[接受日期] 2019-05-05

[基金项目] 国家重点研发计划(2017YFC1309800, 2017YFC1309801, 2017YFC1309804, 2017YFC1309805). Supported by National Key Research Program of China (2017YFC1309800, 2017YFC1309801, 2017YFC1309804, 2017YFC1309805).

[作者简介] 张丽娥, 副主任医师. E-mail: m15047051669@163.com

通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-64041990, E-mail: yan.hongmei@zs-hospital.sh.cn; E-mail: dr_xiamingfeng@163.com

糖尿病神经病变是糖尿病患者常见的慢性并发症,可累及中枢神经、周围神经及内脏神经,其中最常见的是糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)^[1-2]。按照受累部位,DPN可以分为远端对称性多发性周围神经病变(distal symmetric polyneuropathy, DSPN)和局灶性非对称性周围神经病变^[3]。后者又包括近端运动神经病变、局灶单神经病变、非对称性多发局灶性神经病变、多发神经根病变及自主神经病变^[4]。50%以上的糖尿病患者并发周围神经病变。所有DPN患者中约半数以上属于无症状DPN^[5]。早期强化干预可显著改善无症状的亚临床DPN^[5-6],并显著降低其进展为临床DPN的风险^[7]。因此,早期筛查和干预无症状DPN可显著改善糖尿病患者的神经并发症预后。然而,无症状DPN患者大部分体检无相关体征,属亚临床DPN^[8],临床诊断须依赖肌电图检查或神经、皮肤组织活检^[2]。但神经组织活检属于有创性检查,而肌电图检查耗时长、专业技术性强,不适用于无症状DPN患者的筛查。

目前,临床上已有多种神经病变评估方法可用于辅助DPN的筛查,如多伦多临床评分系统(TCSS)^[9]、神经症状/缺陷评分(NSS/NDS)^[10]、密歇根神经病变筛选法(MNSI)^[11]、糖尿病神经病变症状评分(DNS)^[12]、音叉检查^[13]、10 g(质量)尼龙丝检查^[14]。但神经病变评估方法多基于临床症状和(或)体征,不适用于无症状DPN(尤其是亚临床DPN)的筛查。因此,临床上仍需要建立基于个体基本特征和生物学指标的早期筛查无症状DPN的更精准方法。

本研究基于目前已知的DPN发病机制,通过比较无DPN及不同亚型无症状DPN 2型糖尿病患者的精氨酸试验C肽释放水平的差异,评估C肽水平诊断2型糖尿病合并无症状DPN的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院内分泌科2016年1月1日至2016年12月31日所有行肌电图检查的2型糖尿病患者。通过病史采集,记录患者有无走路不稳、下肢疼痛、针刺感和麻木,有1个症状记1分,获得糖尿病神经病变DNS评分^[12],0分时判定为无神经系统症状。共600例住院2型糖尿病患者无神经系统症状,入院查体时无感觉和深反射异常,入组本研究。其中,男性367例、女性233例,年龄20~86岁,平均(61±12)岁,病程1个月~40年。研究符合《赫尔辛基宣言》的伦理原则,所有患者均签署入院知情同意书。

1.2 排除标准 根据病史、体检和入院后生化、影像学检测,排除其他病因引起的神经病变,包括颈椎病变、脑血管病变、格林-巴利综合征、严重动静脉血管病变、骨髓异常增生性疾病、遗传性疾病、药物(尤其是化疗药物)引起神经毒性以及肾功能不全引起的代谢性神经损伤^[4]。

1.3 一般观察指标 收集患者入院时的身高、体质量,计算体质指数(BMI),通过病史询问记录患者年龄、糖尿病病程、吸烟史(按照1997年WHO定义“一生中连续或累计吸烟6个月以上”为吸烟者)、饮酒史(定义过去任何时间有饮酒即为有饮酒史)^[15]以及既往高血压、糖尿病等慢性病史。其中高血压和糖尿病分别依据2018年《中国高血压防治指南》和2017年《中国2型糖尿病防治指南》进行诊断。入院第2天空腹抽血,测定血糖、糖化血红蛋白、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、尿酸、 γ 氨基丁酸(GABA)抗体(辅助排除成人隐匿性自身免疫糖尿病,所有入组患者均阴性)。

1.4 精氨酸试验 晚20:00后禁饮禁食,次日晨起卧位空腹采血后,即刻给予静脉注射25%盐酸精氨酸注射液(20 mL),30~60 s注射完毕。于注射前及后2、4、6 min分别在另一例上肢抽血测血糖、胰岛素、C肽水平。其中胰岛素、C肽水平采用电化学发光法进行测定。

1.5 神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)和针电极肌电图 采用丹麦丹迪Keypoint肌电图诱发电位仪,检查时保持皮温约34℃。运动神经选择双侧正中神经、尺神经、胫神经;参数设置为扫描速度3 ms/D,灵敏度5 mV/D。感觉神经选择双侧正中神经、尺神经、腓肠神经,参数设置为扫描速度2 ms/D,灵敏度20 μ V/D。肌电图检查在安静环境中进行,要求患者意识清醒并配合良好;参数设置为扫描速度20 ms/D,灵敏度0.2 mV/D。分别观察同心圆针电极在被检肌肉中的插入电活动、静息状态下的自发电位活动、轻收缩时的运动单位电位和重收缩时的募集相。正常值采用复旦大学附属中山医院神经内科电生理室神经传导和动作电位波幅正常值范围。由神经内科专家(董继宏教授)判定其周围神经病变结果。

结果判定:针电极肌电图提示被检肌呈正常肌电改变,并且NCV提示所检感觉和运动神经传导速度正常、运动神经远端潜伏期正常、运动神经复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅和感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)波幅正常。

神经电图提示所检运动神经 F 波最短潜伏期和响应率均正常时,视为正常肌电图。出现上下肢对称的神经传导速度异常或动作电位波幅异常,伴或不伴针电极肌电图异常时,提示 DSPN(脱髓鞘或轴索变性)。其余如单纯的周围神经嵌压、腰骶神经根损害、颈神经根损害或非对称性多数性单神经损害则均归为局灶性非对称性周围神经病变(非 DSPN)。根据肌电图检测结果,将患者分为伴 DPN 组和不伴 DPN 组。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理和统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 或 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析精氨酸刺激试验中各参数

筛查 DPN 和 DSPN 的效力。采用 logistic 多因素回归分析确定无症状 DPN 及不同亚型无症状 DPN 的危险因素;进一步通过 ROC 曲线分析探讨一般危险因素联合空腹 C 肽水平筛查 DSPN 的价值。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般情况 600 例 2 型糖尿病患者 GADA 均为阴性。结果(表 1)表明:肌电图检查示合并无症状 DPN 者 307 例(51.2%),其中,男性 184 例、女性 123 例,平均(63±11)岁。根据病史、体格检查、生化检查、影像学及肌电图结果,307 患者中合并 DSPN 者 173 例(28.8%),局灶性非对称性 DPN 134 例(22.3%),其中单发神经病变 98 例(16.3%)、多发单神经病变 20 例(3.3%)、多发神经根病变 16 例(2.7%,表 1)。

表 1 住院行肌电图检查的无神经系统症状糖尿病患者的基本资料

N=600

指 标	不伴 DPN 组 (N=293)	伴 DPN 组		
		所有神经病变 (N=307)	DSPN (N=173)	非 DSPN (N=134)
性别(男/女)	183/110	184/123	126/47 $\Delta\Delta$	58/76
年龄/岁	58±12	63±11**	63±12	62±11
吸烟 n(%)	59(20.1)	66(21.5)	48(27.7) $\Delta\Delta$	18(13.4)
饮酒 n(%)	48(16.4)	37(12.1)	29(16.8) $\Delta\Delta$	8(6.0)
糖尿病病程/年	8(1,12)	10(6,18)**	12(8,18) Δ	10(4,18)
高血压病史 n(%)	144(49.1)	183(59.6)*	99(57.2)	84(62.7)
体质指数/(kg·m ⁻²)	25.8±5.3	25.9±4.1	25.2±3.7 $\Delta\Delta$	26.8±4.3
三酰甘油 c _B /(mmol·L ⁻¹)	1.39(1.03,2.31)	1.33(0.93,2.22)	1.24(0.88,2.08)	1.38(0.95,2.35)
胆固醇 c _B /(mmol·L ⁻¹)	4.4±1.1	4.2±1.4	4.2±1.3	4.3±1.6
高密度脂蛋白胆固醇 c _B /(mmol·L ⁻¹)	1.08±0.30	1.14±0.44	1.14±0.46	1.13±0.40
低密度脂蛋白胆固醇 c _B /(mmol·L ⁻¹)	2.56±0.91	2.46±0.91	2.49±0.98	2.44±0.80
尿酸 c _B /(mmol·L ⁻¹)	314(259,387)	301(251,371)	310(255,373)	295(248,358)
糖化血红蛋白 /%	8.7±2.1	9.1±2.1*	9.5±2.2 $\Delta\Delta$	8.6±2.0
0 min	7.8±2.6	7.9±2.8	8.3±3.1 $\Delta\Delta$	7.4±2.3
2 min	7.9±2.6	8.0±2.8	8.4±3.1 Δ	7.5±2.3
4 min	8.2±2.7	8.3±2.7	8.7±3.1 Δ	7.9±2.2
6 min	8.4±2.6	8.4±2.8	8.8±3.1 Δ	8.1±2.2
胰岛素 z _B /(mU·L ⁻¹)				
0 min	6.8(3.8,13.8)	7.7(4.2,14.3)	7.0(3.9,13.7)	8.1(4.8,15.4)
2 min	25.3(12.8,46.9)	21.8(9.3,45.3)	18.0(7.5,32.9) $\Delta\Delta$	35.4(14.9,60.3)
4 min	30.0(17.7,52.5)	26.4(13.5,45.1)*	20.5(11.5,36.4) $\Delta\Delta$	33.9(19.3,50.5)
6 min	23.1(12.8,37.7)	20.3(11.0,37.5)	16.8(9.7,30.4) $\Delta\Delta$	25.3(14.3,44.1)
C 肽 c _B /(ng·mL ⁻¹)				
0 min	1.9(1.3,2.9)	1.7(1.1,2.7)*	1.5(0.8,2.2) $\Delta\Delta$	2.1(1.4,3.1)
2 min	3.3(1.9,4.6)	2.5(1.4,4.0)**	2.1(1.2,3.5) $\Delta\Delta$	3.5(2.2,5.2)
4 min	3.5(2.4,4.8)	2.9(1.8,4.2)**	2.3(1.4,3.5) $\Delta\Delta$	3.5(2.5,5.1)
6 min	3.2(2.3,4.5)	2.9(1.7,3.9)**	2.2(1.5,3.4) $\Delta\Delta$	3.3(2.4,4.8)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与无 DPN 组相比; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 与无 DPN 组相比

2.2 两组患者临床基本特征比较 结果(表1)表明:与不伴 DPN 患者相比,伴 DPN 患者年龄更大、病程更长、糖化血红蛋白水平更高、高血压患者比例更高($P < 0.05$),同时精氨酸试验中各时间点 C 肽水平更低($P < 0.05$)。与非 DSPN 患者相比,DSPN 患者男性更多,吸烟、饮酒比例升高,体质指

数更小、血糖控制水平更差($P < 0.05$),同时精氨酸试验中各时间点 C 肽水平更低($P < 0.001$)。结果(表2)显示:精氨酸试验中各时间点 C 肽水平均可预测无症状 DPN 和 DSPN;精氨酸刺激后 2、4、6 min 时 C 肽水平较基线有更好的预测价值($P < 0.05$)。

表2 精氨酸试验中各时间点 C 肽水平预测无症状 DPN 和 DSPN 的效力

时间点	伴 DPN		伴 DSPN	
	AUC(95%CI)	P 值	AUC(95%CI)	P 值
0 min	0.558(0.511~0.604)	-	0.631(0.581~0.682)	-
2 min	0.586(0.540~0.632)	0.006	0.663(0.616~0.711)	0.011
4 min	0.593(0.548~0.639)	<0.001	0.669(0.621~0.717)	<0.001
6 min	0.584(0.538~0.630)	0.002	0.656(0.607~0.705)	0.018

2.3 无症状 DPN 的独立危险因素分析 多元 logistic 回归分析(表3)显示:年龄增加、糖化血红蛋白升高及糖尿病病程延长是糖尿病患者合并无症状 DPN 的独立危险因素($P < 0.05$)。结果(表3、表4)显示:精氨酸试验中各时间点 C 肽水平降低是发生 DSPN 的独立因素($P < 0.01$),而与其与非 DSPN 的发生无关。

2.4 血清空腹 C 肽水平对无症状 DSPN 的预测效力 ROC 曲线分析(图1)显示:年龄、性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白联合筛查无症状 DSPN 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.735(95%CI 0.697~0.771);增加空腹 C 肽水平后,AUC 为 0.758(95%CI 0.720~0.792),预测效力提高($P = 0.032$)。

表3 糖尿病患者合并无症状 DPN 及不同亚型 DPN 的独立危险因素

参数	OR (95%CI)	P 值
DPN		
年龄(每增加1岁)	1.02(1.01~1.04)	0.016
糖化血红蛋白(每升高1%)	1.16(1.07~1.27)	<0.001
糖尿病病程(每延长1年)	1.07(1.05~1.10)	<0.001
典型远端对称性 DPN		
年龄(每增加1岁)	1.03(1.01~1.05)	0.012
性别(男性 vs 女性)	2.47(1.53~4.00)	<0.001
糖化血红蛋白(每升高1%)	1.24(1.13~1.37)	<0.001
糖尿病病程(每延长1年)	1.07(1.04~1.10)	<0.001
空腹 C 肽(每升高1 ng/mL)	0.73(0.60~0.89)	0.002
局灶性非对称性 DPN		
性别(男性 vs 女性)	0.41(0.27~0.60)	<0.001
体质指数(每增加1 kg/m ²)	1.05(1.01~1.10)	0.024
糖尿病病程(每延长1年)	1.07(1.03~1.10)	<0.001

表4 精氨酸试验各时间点 C 肽水平与无症状 DPN 的相关性

C 肽	DPN		DSPN		非 DSPN	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
0 min	0.944(0.852~1.046)	0.269	0.732(0.603~0.888)	0.002	1.041(0.968~1.119)	0.277
2 min	0.951(0.868~1.042)	0.284	0.750(0.656~0.857)	<0.001	1.120(1.017~1.234)	0.021
4 min	0.917(0.829~1.014)	0.091	0.737(0.641~0.848)	<0.001	1.106(0.993~1.232)	0.066
6 min	0.898(0.808~0.997)	0.045	0.733(0.631~0.852)	<0.001	1.068(0.958~1.190)	0.236

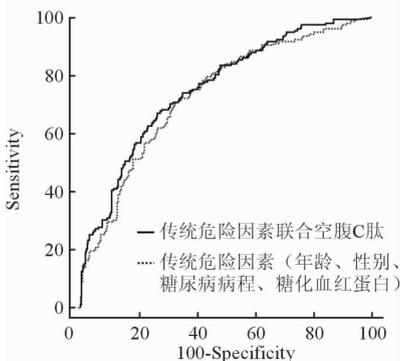


图1 空腹 C 肽水平联合传统危险因素预测无症状 DSPN 的价值

3 讨论

C 肽除直接反映内源性胰岛细胞功能外,还可结合细胞膜上的 G 蛋白偶联受体^[16],引起钙离子内流,从而激活 Na⁺-K⁺-ATP 泵^[17]和血管内皮一氧化氮合酶(eNOS)活性,进而改善神经元能量代谢、内皮细胞功能、神经滋养血管血供、刺激神经生长因子释放,发挥神经保护作用^[18]。本研究中 DSPN 患者血清 C 肽水平降低,可能是其神经病变发生、发展的一个重要危险因素。此外,本研究中,精氨

酸刺激后 C 肽水平降低与 DSPN 相关,而非 DSPN 无关,提示不同亚型 DPN 的在发病机制可能存在差异,应区别对待^[19]。2010 年美国糖尿病学会(ADA)发布的 DPN 指南提出糖尿病 DSPN 主要由糖毒性、脂毒性、氧化应激、内皮细胞功能障碍、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 泵功能失调、内质网应激等因素引起,而非 DSPN 主要由神经缺血、缺氧等因素引起^[20]。但是,由于非 DSPN 表现形式多样,目前对其发病机制的研究仍较少。

DSPN 是最常见的 DPN 亚型。且所有 DSPN 患者中,有近半数无神经系统症状^[8]。本研究进一步发现,C 肽释放水平可能有助于识别 2 型糖尿病合并无症状 DSPN 的高危人群。

本研究存在一定的局限性:首先,本研究入组患者未行心电图自主神经病变检查,因此可能遗漏部分无症状自主神经病变患者;其次,患者纳入范围较局限,研究结果须在社区糖尿病人群中加以验证。

综上所述,本研究发现,精氨酸试验中,无症状 DSPN 的 2 型糖尿病患者的 C 肽释放水平较无 DPN 和非 DSPN 患者下降;联合空腹 C 肽水平可提高传统危险因素对 2 型糖尿病合并无症状 DSPN 的预测价值。因此,在临床工作中,对于 C 肽释放水平下降的 2 型糖尿病患者,即使其没有神经系统症状,也要警惕合并无症状 DPN 的可能,有条件时应进行心电图检查。

致谢:感谢医渡云技术平台为本研究提供的部分数据提取和处理服务。

参考文献

- [1] 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特异性烯醇化酶的相关性[J]. 中国临床医学,2018,25(5):724-727.
- [2] 张 琦,郑杭萍,季立津,等. 糖尿病患者中上臂围与 SUDOSCAN 预测的心血管自主神经病变风险的相关性[J]. 中国临床医学,2019,26(2):171-176.
- [3] 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经电生理学组,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识[J]. 中华神经科杂志,2013,46(11):787-789.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [5] American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1):S105-S118.
- [6] ALBERS J W, HERMAN W H, POP-BUSUI R, et al. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and

- Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? [J] Diabetes Care, 2007, 30(10):2613-2618.
- [7] MARTIN C L, ALBERS J W, POP-BUSUI R, et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. Diabetes Care, 2014, 37(1):31-38.
- [8] AKBAR D H, MIRA S A, ZAWAWI T H, et al. Subclinical diabetic neuropathy. A common complication in Saudi diabetics[J]. Neurosciences (Riyadh), 2000,5(2):110-114.
- [9] BRIL V, PERKINS B A. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy [J]. Diabetes Care, 2002, 25(11):2048-2052.
- [10] YOUNG M J, BOULTON A J, MACLEOD A F, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population [J]. Diabetologia, 1993, 36(2):150-154.
- [11] FELDMAN E L, STEVENS M J, THOMAS P K, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy[J]. Diabetes Care, 1994, 17(11):1281-1289.
- [12] MEIJER J W, SMIT A J, SONDEREN E V, et al. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score[J]. Diabet Med, 2002, 19(11):962-965.
- [13] 贺雅毅,沈 琴,侯旭宏,等. 音叉联合尼龙丝检查在糖尿病周围神经病变筛查中的价值[J]. 上海医学,2008,31(8):533-535.
- [14] PERKINS B A, OLALEYE D, ZINMAN B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic [J]. Diabetes Care, 2001, 24(2):250-256.
- [15] KANN L, KINCHEN S, SHANKLIN S L, et al. Youth risk behavior surveillance—United States, 2013 [J]. MMWR Suppl, 2014, 63 (Suppl 4) :1-168.
- [16] RIGLER R, PRAMANIK A, JONASSON P, et al. Specific binding of proinsulin C-peptide to human cell membranes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(23):13318-13323.
- [17] OHTOMO Y, APERIA A, SAHLGREN B, et al. C-peptide stimulates rat renal tubular Na^+ , K^+ ATPase activity in synergism with neuropeptide Y [J]. Diabetologia, 1996, 39(2):199-205.
- [18] WAHREN J, LARSSON C. C-peptide: new findings and therapeutic possibilities[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 107(3):309-319.
- [19] ALBERS J W, POP-BUSUI R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014,14(8):473.
- [20] TESHAYE S, BOULTON A J, DYCK P J, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10):2285-2293.