

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180311

2型糖尿病周围神经病变的危险因素及神经元特异性烯醇化酶的相关性

李苗苗, 刘军*, 丁和远, 吴跃跃, 黄新梅, 孙田歌, 杨敏, 张瑞, 于志艳, 臧淑妃, 李悦
复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科, 上海 200240

[摘要] **目的:**探讨糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的相关危险因素及 DPN 患者血清中神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平的变化及临床意义。**方法:**根据是否合并周围神经病变,将 736 例 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者分为 DPN 组($n=450$)和单纯 T2DM(SDM)组($n=286$)。分析两组病程、有无合并高血压、性别、年龄、体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、NSE 与 DPN 发生的相关性及 NSE 水平与其他指标的相关性。**结果:**住院 T2DM 患者 DPN 的患病率为 61.1%。与 SDM 组相比,DPN 组 T2DM 病程较长、高血压比例较高、年龄较大($P<0.05$);两组 NSE 浓度差异无统计学意义。Logistic 回归分析示,T2DM 病程、年龄、HbA1c 是 DPN 发生的独立影响因素($P<0.05$)。多重线性回归分析示,DBP、BMI 与 NSE 水平独立相关($P<0.05$)。**结论:**T2DM 病程长、高龄、HbA1c 水平高可导致 DPN 的发生;NSE 可能不是 DPN 潜在的生物学标志物。

[关键词] 2 型糖尿病;周围神经病变;神经元特异性烯醇化酶;危险因素

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A

Risk factors of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and correlation of neuron-specific enolase

LI Miao-miao, LIU Jun*, DING He-yuan, WU Yue-yue, HUANG Xin-mei, SUN Tian-ge, YANG Min, ZHANG Rui, YU Zhi-yan, ZANG Shu-fei, LI Yue

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

[Abstract] **Objective:** To explore the the risk factors of diabetic peripheral neuropathy (DPN) and the changes and clinical significance of neuron-specific enolase (NSE) in serum of DPN patients. **Methods:** According to the combination of peripheral neuropathy or not, 736 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were divided into DPN group ($n=450$) and single T2DM (SDM) group ($n=286$). The correlation between duration of disease, presence or absence of combined hypertension, sex, age, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), NSE and DPN, and the correlation between NSE and other indicators were analyzed. **Results:** The prevalence rate of DPN in hospitalized patients with T2DM was 61.1%. Compared with SDM group, DPN group had a longer course of T2DM, a higher proportion of hypertension, and an older age ($P<0.05$); there was no significant difference in NSE concentration between the two groups. Logistic regression analysis showed that the course, age, and HbA1c of T2DM were independent influencing factors for DPN ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that the diastolic blood pressure and BMI were independently correlated with NSE level ($P<0.05$). **Conclusions:** Long course of disease, old age, and high level of HbA1c of T2DM can lead to DPN. NSE may not be a potential biological marker for DPN.

[Key Words] type 2 Diabetes; peripheral neuropathy; neuron-specific enolase; risk factor

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)常见的慢性并发症之一,具有起病缓慢、隐匿性强、症状逐渐加重、不易逆转、预后差

的特点。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)作为一种广泛存在于神经组织中的酸性蛋白,被公认为神经组织损伤的特征性标志物^[1]。但 NSE 水平可能与 DPN 相关仍有争议^[2]。

[收稿日期] 2018-03-30 **[接受日期]** 2018-08-22

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(15ZR1433200)。Supported by Scientific Research Project of Shanghai Science and Technology Commission(15ZR1433200)。

[作者简介] 李苗苗, 硕士生, 住院医师。E-mail: 2410196838@qq.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64308151; E-mail: liujun@5thhospital.com

本研究进一步分析了DPN患者血清中NSE水平的变化及其与DPN发生的关系,旨在探讨NSE能否作为DPN的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2016年12月在本院住院的T2DM患者736例,分为单纯T2DM组(SDM组)和T2DM周围神经病变组(DPN组)。SDM组286例,其中男性148例,女性138例,年龄21~88岁,平均(56.89±11.63)岁;DPN组450例,其中男性238例,女性212例,年龄29~89岁,平均(68.11±10.40)岁。T2DM及DPN诊断均符合2013年中国T2DM防治指南标准^[3]。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 DPN纳入和排除标准 纳入标准:(1)T2DM发病时或随后出现周围神经病变;(2)T2DM患者有肢体麻木、疼痛等临床症状时,跟腱反射、针刺反应、震动觉、压力觉、温度觉中的1项存在异常,或无相关临床症状而上述指标中有2项存在异常。排除标准:脊神经或周围神经脱髓鞘疾病、颈腰椎病变、脑血管意外、外周动静脉血管病变、严重肝肾功能不全患者;外伤、感染及化疗等造成神经损伤者。

1.3 检测指标 记录住院患者的一般资料,包括性别、年龄、T2DM病程和有无高血压病史。测量患者住院当天的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、身高、体质量,计算体质指数(BMI)=体质量/身高²。

清晨抽取患者空腹静脉血,使用美国Roche Cobas C702全自动生化分析仪(葡萄糖氧化酶法)测定空腹血糖(FBG);采用美国VARIAN DS202液相色谱仪(高压液相色谱法方法)测定糖化血红蛋白(HbA1c);采用美国Roche Cobas E601全自动电化学发光仪(化学发光法方法)测定NSE。

1.4 统计学处理 采用SPSS17.0软件进行数据处理,计量资料符合正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计量资料不符合正态分布时以中位数(四分位数)表示,组间比较采用非参数分析;两组间率的比较采用卡方检验。采用多重线性回归模型分析NSE水平升高的影响因素;采用logistic回归模型分析DPN独立危险因素。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组患者临床及生化指标比较 结果(表1)表明:与SDM组相比,DPN组病程较长、年龄较大、高血压合并率较高($P<0.05$)。两组FBG、HbA1c、NSE水平差异无统计学意义。

2.2 DPN发生的危险因素 logistic回归分析 以DPN为因变量,T2DM病程、有无高血压病史、性别、年龄、BMI、SBP、DBP、FBG、HbA1c、NSE为自变量进行logistic回归分析。结果(表2)表明:T2DM病程、高龄、HbA1c升高是DPN发生的独立危险因素($P<0.05$)。

表1 两组临床资料及生化指标的比较

| 指标 | DPN组($n=450$) | SDM组($n=286$) | $t/Z/\chi^2$ | P 值 |
|--|-----------------|-----------------|--------------|-------|
| 病程 t /年 | 10(5,18) | 6(1,10) | -6.680 | 0.000 |
| 年龄/岁 | 68.1±10.40 | 56.89±11.63 | -13.600 | 0.000 |
| BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) | 24.14±0.16 | 24.23±0.23 | 0.310 | 0.759 |
| 合并高血压 n (%) | 278(61.78) | 155(54.20) | 4.150 | 0.042 |
| SBP p /mmHg | 132.82±17.92 | 131.25±17.50 | -1.171 | 0.242 |
| DBP p /mmHg | 76.11±9.80 | 78.39±9.49 | 3.306 | 0.002 |
| FBG c_B /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 8.49±3.63 | 9.13±4.09 | 2.207 | 0.028 |
| HbA1c/% | 9.35±2.12 | 9.22±2.31 | -0.780 | 0.436 |
| NSE ρ_B /($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) | 12.57±3.70 | 13.01±3.53 | 1.572 | 0.116 |

表2 DPN影响因素的logistic回归分析

| 变量 | β | SE | Wald值 | OR值(95%CI) | P 值 |
|--------|---------|-------|---------|--------------------|-------|
| T2DM病程 | 0.038 | 0.013 | 8.447 | 1.012(1.012~1.066) | 0.004 |
| 年龄 | 0.091 | 0.009 | 100.680 | 1.095(1.076~1.115) | 0.000 |
| HbA1c | 0.118 | 0.041 | 8.214 | 1.126(1.038~1.220) | 0.004 |

2.3 NSE 影响因素的多重线性回归分析 以 NSE 为因变量, T2DM 病程、有无高血压病史、性别、年龄、BMI、SBP、DBP、FBG、HbA1c 为自变量, 进行多重线性回归分析。结果(表 3)显示: DBP 与 NSE 水平独立正相关($P < 0.05$), BMI 与 NSE 水平独立负相关($P < 0.05$)。

表 3 多重线性回归模型分析影响 NSE 水平的因素

| 变 量 | β | t | 95%CI | P 值 |
|-----|---------|--------|---------------|-------|
| DBP | 0.089 | 2.290 | 0.005~0.060 | 0.020 |
| BMI | -0.080 | -2.160 | -0.157~-0.006 | 0.030 |

3 讨 论

T2DM 病程长于 10 年的患者中超过 50% 合并 T2DM 神经病变, 其中以 DPN 最常见^[4]。DPN 在 T2DM 总人群中占 40%~60%^[5]。本研究中, DPN 患者平均病程 10 年, 发病率为 61.1%, 与文献相似。而本研究中 DPN 组合并高血压的患者比例明显高于 SDM 组, 说明高血压可增加 DPN 的发生风险。其主要机制可能为长期的压力刺激可影响内皮对血管的保护作用, 血管内皮功能削弱使神经组织的血液供应减少, 出现灌注异常(低灌注和超灌注), 进而使神经组织受损; 而高血压与 T2DM 在发病机制上密切联系、相互影响, 两者同时存在时, 内皮功能损伤更加明显, 因此, DPN 发生率更高^[6]。

NSE 是一种参与糖酵解途径的烯醇化酶, 主要存在于神经组织和神经内分泌细胞中, 在脑组织细胞中含量最高。NSE 是公认的神元损伤的特征性标志物。当神经组织发生缺血、缺氧、低灌注损伤时^[7-8], 细胞膜通透性改变, NSE 从胞内进入外周血, 因此, 通过测定血清 NSE 水平可以评估周围神经病变。然而, 目前对于 NSE 与 DPN 之间关系的报道不一致^[9-10]。Sandhu 等^[11] 研究中, NSE 是 DPN 的独立危险因素; 另有研究^[12] 认为, 两者之间可能无相关性。DPN 主要病理改变为脱髓鞘、轴突变性及末梢神经炎等慢性结构性损伤, 其是否更易导致 NSE 进入外周血目前也不确定。本研究中, DPN 组血清 NSE 浓度与 SDM 组差异无统计学意义, 推测 NSE 可能不是 DPN 潜在的生物学标志物。但是, Li 等^[13] 报道 NSE 的水平与神经病变的程度密切相关, 而本研究中未对神经病变进行程度分级。此外, 本研究多重线性回归分析显示, DBP 与 NSE 正相关, 可能因为随着 DBP 升高, 神经组织的血液供应减少, 进而引起神经元损伤并释放

NSE^[8]。BMI 与 NSE 负相关, 暗示体质量减小可能对神经组织有一定的保护作用, 但目前未见体质量与 NSE 关系的相关报道, 有待进一步探讨。

本研究 logistic 回归分析显示, T2DM 病程长、高龄为 DPN 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。国内外相关文献^[14-15] 报道, 随着 T2DM 患者病程延长、年龄增长, 神经纤维长期处于高血糖及缺血、缺氧状态, 神经组织传导速度异常率明显升高, DPN 发生率也随之升高。HbA1c 主要反映 2 个月内血糖变化情况, 本研究中 HbA1c 升高是 DPN 发生的独立危险因素。慢性高血糖可以增加肌醇消耗, 增加非酶糖基化终末产物, 升高血液黏度, 激活多元醇等通路, 导致血管内皮组织损伤和神经结构受损, 促进 DPN 的发展^[16]。DPN 患者应积极控制血糖, 以延缓 DPN 进展^[17]。近年来, 有研究^[18-19] 报道, 空腹血糖变异系数(FBG-CV)与 DPN 之间有一定的关系, 说明血糖波动影响 DPN 的发生发展。

综上所述, NSE 可能不是 DPN 潜在的生物学标志物; T2DM 病程、年龄、HbA1c 是 DPN 的独立影响因素, 因此临床中须严格控制患者血糖, 减少血糖波动, 并密切随访, 及时诊治。本研究中还存在一些不足: 未纳入健康对照; 未分析吸烟、饮酒、血糖波动性、胰岛功能、血脂、氧化应激、炎症介质等对 DPN 的影响^[20]。

参 考 文 献

- [1] MARANGOS P J, SCHMECHEL D E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1987, 10: 269-295.
- [2] FUNAKOSHI T. A clinical study in serum levels of neuron-specific enolase (NSE) in diabetes mellitus. Special reference to types of diabetes and neuropathy [J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 1987, 78(7):414-422.
- [3] 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.
- [4] BOULTON A J, VINIK A I, AREZZO J C, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(4):956-962.
- [5] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [6] 王 燕. 血管内皮功能与高血压合并糖尿病相关性研究进展及临床观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [7] SIEBER M, DRESSLER J, FRANKE H, et al. Post-mortem biochemistry of NSE and S100B: a supplemental tool

- for detecting a lethal traumatic brain injury? [J]. *J Forensic Leg Med*, 2018,55:65-73.
- [8] WUNDERLICH M T, EBERT A D, KRATZ T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage [J]. *Stroke*, 1999,30(6):1190-1195.
- [9] CATLI G, ANIK A, ACAR S, et al. Brain injury markers: S100 calcium-binding protein B, neuron-specific enolase and glial fibrillary acidic protein in children with diabetic ketoacidosis [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(5):1000-1006.
- [10] 吴孟水, 宁翠利, 周亚茹, 等. 神经元特异性烯醇化酶与2型糖尿病周围神经病变的相关性研究 [J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(5):22-25.
- [11] SANDHU H S, BUTT A N, POWRIE J, et al. Measurement of circulating neuron-specific enolase mRNA in diabetes mellitus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1137: 258-263.
- [12] SHANG X, SONG C, DU X, et al. The serum levels of tumor marker CA19-9, CEA, CA72-4, and NSE in type 2 diabetes without malignancy and the relations to the metabolic control [J]. *Saudi Med J*, 2017,38(2):204-208.
- [13] LI J, ZHANG H, XIE M, et al. NSE, a potential biomarker, is closely connected to diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3405-3410.
- [14] 李效华. 分析2型糖尿病周围神经病变的临床危险因素 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(5):68-70.
- [15] KHAWAJA N, ABU-SHENNAR J, SALEH M, et al. The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018,10:8.
- [16] 田丽, 杨柳, 裴继艳, 等. 2型糖尿病周围神经病变相关危险因素分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2015,46(1):58-61.
- [17] 朱丹, 刘勇, 周兴健, 等. 2型糖尿病患者合并周围神经病变相关危险因素分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(1):15-17.
- [18] PAI Y W, LIN C H, LEE I T, et al. Variability of fasting plasma glucose and the risk of painful diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(2):129-134.
- [19] GOHBARA M, IWAHASHI N, KATAOKA S, et al. Glycemic variability determined by continuous glucose monitoring system predicts left ventricular remodeling in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2015,79(5):1092-1099.
- [20] PAPANAS N, ZIEGLER D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015 [J]. *Rev Diabet Stud*, 2015,12(1-2):48-62.

[本文编辑] 姬静芳