

· 老年人糖尿病专栏 ·

2 型糖尿病踝肱指数与周围神经病变的关系：427 例临床分析

李 明, 赵青松, 霍莹莹, 李芸兰, 夏 楠, 赵 楠, 朱建森, 成志锋

(哈尔滨医科大学附属第四医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

【摘要】目的 探讨 2 型糖尿病患者踝肱指数与糖尿病周围神经病变 (DPN) 之间的关系。**方法** 对 427 例 2 型糖尿病患者采用多普勒血流探测仪测定踝肱指数 (ABI), 并依据 ABI 分为: 周围动脉病变 (PAD) 组 ($ABI < 0.9$) 和非 PAD 组 ($ABI \geq 0.9$), 同时检测所有患者胫后感觉神经传导速度 (NCV)、潜伏期、振幅, 进行组间比较, 并对上述指标进行线性相关分析及多元线性回归。**结果** $ABI < 0.9$ 者 115 例, 占 26.9%, 与非 PAD 组比较, PAD 组周围 NCV 明显下降[左 NCV: (30 ± 8) vs (32 ± 7) m/s, 右 NCV: (29 ± 6) vs (33 ± 7) m/s, $P < 0.01$], 潜伏期延长[左潜伏期: (8.2 ± 2.0) vs (7.4 ± 1.4) ms, 右潜伏期: (8.3 ± 1.7) vs (7.4 ± 1.3) ms, $P < 0.01$], 振幅下降[左振幅: (10 ± 12) vs (15 ± 16) mV, 右振幅: (9 ± 7) vs (14 ± 13) mV, $P < 0.01$]; 相关分析显示, 踝肱指数与潜伏期呈负相关、与振幅呈正相关; 在调整年龄、病程、体质量指数 (BMI)、收缩压、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血肌酐、NCV 和振幅, 多元逐步回归提示, ABI 与年龄、LDL-C、NCV、BMI 相关。**结论** 2 型糖尿病患者中, PAD 可能是 DPN 的重要危险因素或影响因素。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 踝肱指数; 糖尿病并发症; 糖尿病周围神经病变

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00125

Ankle-brachial index and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: clinical analysis of 427 cases

LI Ming, ZHAO Qingsong, HUO Yingying, LI Yunlan, XIA Nan, ZHAO Nan, ZHU Jiansen, CHENG Zhifeng

(Department of Endocrinology, Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between ankle-brachial index (ABI) and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** ABI was determined in 427 patients with T2DM by Doppler ultrasound, and the patients were divided into group A ($ABI \geq 0.9$) and group B ($ABI < 0.9$). The sensory nerve conduction velocity (NCV), latent period and amplitude of posterior tibial nerve in all patients with T2DM were determined by electromyography. These indexes were compared between the two groups, and their relationships were analyzed by linear correlation analysis and multiple linear regression. **Results** There were 115 patients with $ABI < 0.9$ in group B, accounting for 26.9%. The nerve conduction velocity [left NCV: (30 ± 8) vs (32 ± 7) m/s, right NCV: (29 ± 6) vs (33 ± 7) m/s, $P < 0.01$] and amplitude [left amplitude: (10 ± 12) vs (15 ± 16) mV, right amplitude: (9 ± 7) vs (14 ± 13) mV, $P < 0.01$] of posterior tibial nerve were lower in group B than in group A, and the latent period [left latent period: (8.2 ± 2.0) vs (7.4 ± 1.4) ms, right latent period: (8.3 ± 1.7) vs (7.4 ± 1.3) ms, $P < 0.01$] of posterior tibial nerve were higher in group B than in group A. ABI was negatively correlated with latent period and positively correlated with amplitude of posterior tibial nerve in T2DM patients. After adjustment with a series of confounding factors such as age, course of disease, body mass index (BMI), systolic blood pressure, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum creatinine, NCV and amplitude, multivariate analysis results demonstrated that ABI was associated with age, LDL-C, NCV and BMI. **Conclusions** In patients with T2DM, peripheral artery disease is a potentially important influencing factor for diabetic peripheral neuropathy.

【Key words】 diabetes mellitus, non insulin dependent; ankle-brachial index; diabetes mellitus complication; diabetic peripheral neuropathy

This work was supported by Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (ZD201108)

收稿日期: 2012-01-16; 修回日期: 2012-02-17

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (ZD201108)

通讯作者: 成志锋, Tel: 0451-82576770, E-mail: wgcgzf@vip.sina.com

糖尿病是严重影响人类健康的疾病之一,其并发症则是导致这类患者死亡的主要原因。2 型糖尿病患者常合并周围动脉病变(peripheral artery disease, PAD)和糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)。通过多普勒超声进行动脉的踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)检查可以简单、迅速、非侵入性地了解患者周围动脉病变的情况,周围神经传导速度、潜伏期、振幅检查已是临床广泛的、非侵入性诊断 DPN 方法之一,具有良好的灵敏度和特异度。糖尿病性 PAD 和 DPN 是糖尿病足病的主要病因。了解两者之间有无相关性,对预防和预测糖尿病足病的发生具有重要意义。本研究主要探讨 2 型糖尿病患者 ABI 与 DPN 之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

按 1997 年美国糖尿病学会(American Diabetic Association, ADA)标准,对哈尔滨医科大学附属第四医院住院治疗的 427 例 2 型糖尿病患者进行研究,糖尿病诊断标准符合 1997 年 ADA 标准,其中男 225 例,女 202 例,年龄 26~82 岁,平均(59 ± 11)岁。所有患者均排除严重的肝肾疾病、下肢静脉曲张、下肢动脉炎、下肢血栓性脉管炎、雷诺病、急性感染性疾病、合并免疫性疾病及肿瘤者、胰腺外分泌疾病、内分泌疾病、酮症酸中毒及高渗非酮症昏迷等。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 ABI 及分组 采用多普勒血流探测仪测定 ABI(按心血管病和介入放射治疗协会 2002 年的标准^[1])。患者取仰卧位,测双侧前臂血压,并取高值作肱动脉压[两次血压差值小于 10mmHg (1mmHg=0.133kPa)];双侧胫后动脉和足背动脉的收缩压为踝动脉压,分别除以肱动脉压,其值为 ABI,本组患者中 ABI 最高值为 1.29。双侧 ABI 中有一项小于 0.9,即选入 PAD 组。ABI 均 ≥ 0.9 者选入非 PAD 组。

胫后感觉神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)、潜伏期与振幅:采用丹麦维迪公司生产的 Keypoint-4 标准型肌电图/诱发电位仪,常规检查每个患者双下肢的胫后感觉 NCV、潜伏期与振幅,检测时的室温为 20℃~25℃,刺激强度为 3~50mV。

1.2.2 其他指标 (1)体质量指数(body mass index,

BMI)=体质量(kg)/身高²(m²);(2)血压测定;(3)空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)用葡萄糖氧化酶法测定;(4)糖化血红蛋白(HbA1c)用离子交换层析法测定;(5)血脂、血肌酐、尿素氮、尿酸常规生化检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,应用 t 检验。偏相关分析(NCV, 潜伏期及振幅之间有相关性,故用偏相关分析),多元逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般临床资料的比较

427 例 2 型糖尿病患者中 ABI < 0.9 者 115 例,占 26.9%。这 115 例患者进一步下肢动脉彩色多普勒超声检查证实,均有不同程度的动脉硬化和狭窄。

PAD 组与非 PAD 组比较,年龄、病程、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血肌酐、尿素氮,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$;表 1);而 BMI、FPG、HbA1c 总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿酸,差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1 一般临床资料比较
Table 1 The general clinical features ($\bar{x} \pm s$)

项目	PAD组(n=115)	非PAD组(n=312)
年龄(岁)	67 $\pm$ 9	57 $\pm$ 11**
病程(月)	104 $\pm$ 84	80 $\pm$ 72**
BMI(kg/m ²)	25 $\pm$ 3	25 $\pm$ 4
收缩压(mmHg)	144 $\pm$ 20	136 $\pm$ 21**
舒张压(mmHg)	82 $\pm$ 8	85 $\pm$ 12**
FBG (mmol/L)	8 $\pm$ 3	9 $\pm$ 3
HbA1c(%)	8.2 $\pm$ 1.9	8.3 $\pm$ 2.2
总胆固醇(mmol/L)	5.5 $\pm$ 1.3	5.2 $\pm$ 1.4
甘油三酯(mmol/L)	2.4 $\pm$ 1.9	2.3 $\pm$ 2.1
LDL-C(mmol/L)	3.4 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 1.0*
HDL-C(mmol/L)	1.1 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.4
尿酸(μ mol/L)	335 $\pm$ 88	323 $\pm$ 82
血肌酐(μ mol/L)	75 $\pm$ 28	66 $\pm$ 23**
尿素氮(mmol/L)	6.9 $\pm$ 2.1	6.2 $\pm$ 1.9**

注: PAD: 周围动脉病变; BMI: 体质量指数; FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。1mmHg=0.133kPa。与 PAD 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 两组间神经传导速度、潜伏期及振幅的比较

PAD 组与非 PAD 组比较, 左 NCV、左潜伏期、左振幅、右 NCV、右潜伏期、右振幅, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2 两组神经传导速度、潜伏期和振幅的比较
Table 2 Comparison of the sensory nerve conduction velocity, latent period and amplitude between two groups ($\bar{x} \pm s$)

观测指标	PAD组 (n=115)	非PAD组 (n=312)
左NCV(m/s)	30 ± 8	32 ± 7**
左潜伏期(ms)	8.2 ± 2.0	7.4 ± 1.4**
左振幅(mV)	10 ± 12	15 ± 16**
右NCV(m/s)	29 ± 6	33 ± 7**
右潜伏期(ms)	8.3 ± 1.7	7.4 ± 1.3**
右振幅(mV)	9 ± 7	14 ± 13**

注: PAD: 周围动脉病变; NCV: 神经传导速度。与 PAD 组比较, ** $P < 0.01$

2.3 偏相关分析结果

以左侧肢体为例, 偏相关分析显示, 以 NCV 为控制变量, ABI 与潜伏期成负相关 ($r = -0.124, P < 0.05$); ABI 与振幅成正相关 ($r = 0.114, P < 0.05$)。

2.4 多元逐步分析结果

以左侧肢体为例, 以 ABI 为因变量, 年龄、病程、BMI、收缩压、总胆固醇、LDL-C、血肌酐、NCV、振幅为自变量, 采用逐步回归法分析显示, 回归方程: $ABI = 1.204 - 0.007 \text{ 年龄} - 0.46 \text{ LDL-C} + 0.005 \text{ 左 NCV} + 0.007 \text{ BMI}$; 年龄、LDL-C、NCV、BMI 对 ABI 的 r^2 分别为: 0.160、0.193、0.219、0.233, P 值分别为 < 0.001 、 < 0.001 、 < 0.001 、 < 0.01 。

3 讨论

2型糖尿病患者中糖尿病足病的终身患病率达 15%~20%, 而糖尿病足病的主要病因为 DPN 和糖尿病 PAD, 同时这两者也是影响糖尿病足病预后的重要因素。DPN 的发病机制与山梨醇、糖基化终产物、肌醇等代谢紊乱密切相关。实验结果显示, DPN 不只是高血糖直接破坏神经细胞的结果, 而且高血糖引起融合的骨髓衍生细胞 (这种细胞可以产生胰岛素原) 迁徙到外周神经系统, 进而融合许旺细胞和脊背根神经节内的神经元, 引发神经元功能紊乱和死亡, 必然导致 DPN^[2]。同时 DPN 与神经的微循环障碍也有密切的关系。周围神经损害多见, 常首先累及感觉神经元, 神经纤维发生节段性髓鞘脱失, 严重时伴有轴索变性。NCV 检查可以评估周围神经传递电信号的能力, 如果神经的髓鞘、朗飞结、轴索出现病理改变, NCV 检查就会出现异常。其测量结

果可以反映 DPN 是否存在及其分布和严重性。但只能反应有髓鞘的大神经纤维的功能状态, 对鉴别小神经纤维和脱髓鞘的神经纤维病变不敏感。脱髓鞘主要表现为传导速度明显减慢, 或末端潜伏期延长, 而波幅下降相对较小或正常; 轴索损害表现为振幅明显下降, 传导速度正常或轻微减慢, 严重者无法引出肯定波形。NCV 对神经纤维节段性脱髓鞘的敏感性较高, 可动态地反映神经受损的程度, 随着 DPN 病程的进展, 传导速度逐年下降; 而振幅在反映有髓神经纤维密度上较 NCV 敏感, 但其变异大。检测周围神经传导速度不但可以早诊断糖尿病性周围神经病变, 而且有助于发现亚临床患者, 是 DPN 的重要辅助检查手段, 为糖尿病周围神经病诊断提供了客观依据。而糖尿病神经病变则因损伤部位及远端周围神经的鞘膜轴突及神经纤维细胞因缺血、缺氧而变性, 运动神经、感觉神经纤维细胞和自主神经损伤及功能障碍导致肢体末梢的保护性感觉减弱或者消失, 使患者足部感觉丧失, 对外界刺激或损伤不易感知及修复。PAD 属于大血管病变, 病理改变主要是动脉粥样硬化。由于机体持续处于高血糖与蛋白质的非糖化状态, 脂代谢紊乱、血液的高黏稠、高凝状态以及下肢血液循环的特点等, 使糖尿病患者的下肢动脉容易发生血管病变, 管壁增厚, 管腔狭窄。PAD 是全身动脉硬化的标志, 它和心血管疾病发病率、死亡率有关^[3]。因此, 正确评估糖尿病及糖尿病足病患者的下肢血供情况及血管状况非常重要。Fowkes^[4]指出: $ABI < 0.9$ 与血管造影阳性相比, 诊断的敏感性为 95%, 特异性几乎为 100%。近年来的一些研究提示, ABI 不仅是筛查外周动脉病的手段, 而且是反映心脑血管疾病、外周动脉病、慢性肾功能不全等多种疾病良好的指标^[5, 6]。ABI 的减少是由下肢动脉闭塞引起的, ABI 的数值越低则心血管事件的发生率和死亡率越高, 测定 ABI 有助于预测无症状人群心脑血管疾病的发病率和死亡率^[7]。Papanas 等^[8]的研究发现 2 型糖尿病合并微血管并发症患者的 ABI 明显低于单纯糖尿病患者, 认为 ABI 可作为糖尿病微血管病的特异标志。

DPN 是糖尿病微血管并发症之一, 本研究发现 PAD 组与无 PAD 组比较, 传导速度减慢、潜伏期延长、振幅减低, 且踝肱指数与潜伏期呈负相关、与振幅呈正相关; 有研究显示, 糖尿病患者中动脉粥样硬化的患病率高于非糖尿病人群; 心、脑、肾、肢体血管等大血管病变是糖尿病常见的慢性并发症^[9]; 动脉硬化的后果是动脉狭窄、弹性下降以及血流阻力增加, 从而使得组织、器官出现缺血、缺氧状

况,这种缺血、缺氧可以加重包括神经组织在内的组织损伤并出现功能障碍。有研究证实,试验性 DPN 可以使供应神经的血流在第 1 周内减少 50%,影响感觉神经细胞、交感神经元和轴索,并可见内膜毛细血管壁增厚、基底膜增厚或减少等改变。通过无创的血流和血氧饱和度测定发现,血流和血氧饱和度与腓肠神经传导相关^[10]。本研究的结果进一步证实了,多元逐步回归提示:以左侧肢体为例,ABI 与年龄、LDL-C、NCV、BMI 相关,提示在 2 型糖尿病患者中,ABI 可能是 DPN 的重要危险因素或影响因素。另外,本研究属于横断面调查,入选病例少,抽样误差估计较大。本研究结论尚需大样本的前瞻性研究进一步验证。糖尿病足病若一旦发展为糖尿病足溃疡或坏疽,不但治疗难度加大,而且费用较高,因此早期诊治十分重要。多普勒血流探测仪测定 ABI 具有无创、操作简单、价廉、省时和患者容易接受等优点,是诊断下肢动脉病变有价值的辅助检查,同时亦能提示 DPN 的发生及严重程度。及时发现和治疗 PAD 和 DPN,可以提高患者的生活质量、减少足溃疡和避免截肢。

【参考文献】

- [1] Sacks D, Bakal CW, Beatty PT, *et al.* Position statement on the use of the ankle-brachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease: a consensus statement developed by the standards division of the society of cardiovascular & interventional radiology[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13(4): 353.
- [2] Chan L, Terashima T, Urabe H, *et al.* Pathogenesis of diabetic neuropathy: bad to the bone[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1240: 70-76.
- [3] Subramaniam T, Nang EE, Lim SC, *et al.* Distribution of ankle-brachial index and the risk factors of peripheral artery disease in a multi-ethnic Asian population[J]. Vasc Med, 2011, 16(2): 87-95.
- [4] Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease and epidemiological surveys[J]. Int J Epidemiol, 1988, 17(2): 248-254.
- [5] 王爱红, 许樟荣, 王玉珍, 等. 糖尿病患者踝肱指数与代谢指标的关系[J]. 总装备部医学学报, 2007, 9(1): 7-9.
- [6] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease(TASC II)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(suppl 1): S1-S75.
- [7] Sillesen H, Falk E. Peripheral artery disease (PAD) screening in the asymptomatic population: why, how, and who[J]? Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(5): 390-395.
- [8] Papanas N, Symeonidis G, Mavridis G, *et al.* Ankle-brachial index: a surrogate marker of microvascular complications in type 2 diabetic mellitus[J]. Int Angiol, 2007, 26(3): 253-257.
- [9] D'Agostino RB, Hamman RF, Karter AJ, *et al.* Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study[J]. Diabetes Care, 2004, 27(9): 2234-2240.
- [10] Philip AL. The mechanism of diabetic neuropathy(A)//Kahn CR. Joslins Diabetes Mellitus[M], 14thed. Philadelphia, New York, London: Lippincott, Williams and Wilkins, Awolters Kluwer Company, 2004: 14.

(编辑: 周宇红)