



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.015

· 论著摘要 ·

正常范围内血尿酸与 2 型糖尿病患者周围神经病变的相关性

刘欢 韩萍萍 孙琳 张碧琳 张军霞

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者正常范围内血尿酸水平与糖尿病周围神经病变(DPN)的发生及严重程度之间的相关性。**方法** 选取 T2DM 患者 132 例,按照血尿酸水平中位数将其分为低尿酸组(66 例)和高尿酸组(66 例)。收集两组患者的一般临床资料、实验室检查指标及周围神经系统专科检查结果并进行比较。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素;采用 *Spearman* 相关分析及多元线性回归分析评估 T2DM 患者正常范围内血尿酸水平与周围神经系统专科检查结果的相关性。**结果** 两组患者性别构成差异具有统计学意义,高尿酸组患者年龄、糖尿病病程、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平均低于低尿酸组,腰围(WC)、血尿酸、血肌酐(SCr)及甘油三酯(TG)水平均高于低尿酸组($P < 0.05$)。132 例 T2DM 患者血尿酸中位数为 291.00 $\mu\text{mol/L}$,DPN 患病率为 29%,DPN 患者血尿酸水平为 233.00 (191.50, 281.50) $\mu\text{mol/L}$ 。高尿酸组神经病变症状评分(NSS)、神经病变缺陷评分(NDS)、发生 DPN 及其阳性体征患者比例均低于低尿酸组($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,糖尿病病程、吸烟史均为 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素,正常范围内血尿酸水平、舒张压(DBP)均为 T2DM 患者发生 DPN 的保护因素($P < 0.05$)。*Spearman* 相关分析结果显示,T2DM 患者正常范围内的血尿酸水平与 NSS、NDS 及 DPN 阳性体征数量均呈显著负相关($P < 0.01$)。多元线性回归分析结果显示,T2DM 患者正常范围内的血尿酸水平、WHR 与 NSS 均呈负相关,年龄与 NSS 呈正相关;T2DM 患者正常范围内的血尿酸水平与 NDS 呈负相关,年龄及糖尿病病程与 NDS 均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 正常范围内的血尿酸水平与 T2DM 患者 DPN 的发生存在关联。

[关键词] 正常范围内血尿酸; 2 型糖尿病; 糖尿病周围神经病变; 神经症状评分; 神经缺陷评分

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病患者最常见的慢性并发症之一。有研究显示,DPN 是糖尿病患者患病率最高的慢性并发症之一^[1],且好发于 2 型糖尿病(T2DM)患者中^[2]。DPN 是导致患者出现糖尿病足部溃疡甚至非外伤性截肢的重要原因,患者的生活质量受到严重影响。因此,探索 DPN 的危险因素和保护因子是 DPN 防治中的重要工作。尿酸是机体嘌呤代谢的终产物。《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》将非同日 2 次血尿酸 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ 定义为高尿酸血症,血尿酸 $< 119 \mu\text{mol/L}$ 定义为低尿酸血症^[3]。血尿酸水平升高不仅可导致痛风性关节炎的风险增高,且与多种代谢性心血管疾病密切相关^[4-8]。研究表明,高尿酸血症不仅是 DPN 的独立危险因素^[9],且与 DPN 的疾病严重程度相关^[10]。然而,大多数糖尿病患者血尿酸水平处于正常范围,因此尿酸对 DPN 患病风险及严重程度是危险因素还是保护因素目前尚不明确。本研究初步

探讨 T2DM 患者正常范围内血尿酸水平与 DPN 的发生及严重程度之间的相关性。

对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 8 月~2021 年 8 月于中国人民解放军中部战区总医院内分泌科住院的 T2DM 患者 132 例。纳入标准:(1)均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[11]中 T2DM 的诊断标准;(2)糖尿病病程 ≤ 5 年;(3)年龄 18~70 岁;(4)血尿酸水平在正常范围内(119~420 $\mu\text{mol/L}$)^[3]。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病或其他特殊类型糖尿病;(2)合并糖尿病急性并发症、急性感染性疾病;(3)合并痛风、高血压病、缺血性心脏病、心功能不全、外周血管病变、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、中重度肝肾功能受损;(4)合并严重的精神、神经疾病及其他导致神经病变的疾病,如脑卒中、格林巴利综合征等;(5)足背动脉搏动消失及足部溃疡、截肢、膝关节或脊柱手术史;(6)妊娠及哺乳期;(7)滥用药物或酒精成瘾;(8)使用任何已知干扰周围神经功能及血尿酸代谢药物。有 DPN 症状和 1 项阳性体征,或 2 项及以上阳性体征伴或不伴 DPN 症状即可诊断为 DPN^[12]。按照血尿酸水平中位数将所有患者分为低血尿酸组(血尿酸 $< 291.00 \mu\text{mol/L}$,66 例)和高血尿酸组(血尿酸 $\geq 291.00 \mu\text{mol/L}$,66 例)。本研究经中国人民解放军中部战区总

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2020CFB574);湖北省卫生健康委员会科研课题重点支撑项目(WJ2021Z010)

作者单位:430065 武汉,武汉科技大学医学部医学院(刘欢,张军霞);中国人民解放军中部战区总医院(刘欢,韩萍萍,孙琳,张碧琳,张军霞)

通讯作者:张军霞,E-mail:zhangjx023@163.com

医院伦理委员会审核批准(2020-048-2),所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料[年龄、性别、饮酒史、吸烟史、糖尿病病程、腰围(WC)、腰臀比(WHR)、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、实验室检查指标[尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿酸、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹 C 肽(FCP)及空腹胰岛素(FINS)]、周围神经病变症状(包括双下肢的麻木、疼痛或感觉异常等)及周围神经系统专科检查结果[DPN 阳性体征,包括振动觉、压力觉、踝反射、针刺痛觉、温度觉的异常;神经病变症状评分(NSS)、神经病变缺陷评分(NDS)^[13]。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $HOMA-IR = [FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mIU/L})] / 22.5$ 。吸烟史定义为吸烟 ≥ 1 支/d并持续 ≥ 6 个月^[14];饮酒史定义成男性平均每日摄入乙醇量 ≥ 40 g,女性 ≥ 20 g且持续5年及以上^[15]。NSS 0~2分为正常、3~4分为轻度、5~6分为中度、7~9分为重度症状^[13,16];NDS 0~2分为正常、3~5分为轻度、6~8分为中度、9~10分为严重病变^[17]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素;采用 Spearman 相关分析及多元线性

回归分析评估 T2DM 患者正常范围的尿酸水平与周围神经系统专科检查结果的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料与实验室检查指标比较:两组患者性别构成差异具有统计学意义,高尿酸组患者年龄、糖尿病病程、HDL-C 水平均低于低尿酸组,WC、尿酸、Cr 及 TG 水平均高于低尿酸组($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者合并 DPN 及周围神经系统专科检查结果比较:132 例 T2DM 患者合并 DPN 38 例,DPN 患病率为 29%,DPN 患者尿酸水平为 233.00(191.50,281.50) $\mu\text{mol/L}$ 。高尿酸组 NSS、NDS、合并 DPN 及 DPN 阳性体征患者比例均低于低尿酸组($P < 0.05$)。见表 2。

3. T2DM 患者发生 DPN 的影响因素:多因素 logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程、吸烟史均为 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素,正常范围内尿酸水平、DBP 为 T2DM 患者发生 DPN 的保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

4. T2DM 患者正常范围内的尿酸水平与周围神经系统专科检查结果的相关性:Spearman 相关分析结果显示,T2DM 患者正常范围内的尿酸水平与 NSS($r = -0.643$)、NDS($r = -0.732$)及 DPN 阳性体征数量($r = -0.714$)均呈显著负相关($P < 0.01$)。多元线性回归分析结果显示,T2DM 患者正常范围内的尿酸水平、WHR 与 NSS 均呈负相关,年龄与 NSS 呈正相关;T2DM 患者正常范围内的尿酸水平与 NDS 呈负相关,年龄及糖尿病病程与 NDS 均呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者一般临床资料与实验室检查指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (个月)	吸烟史 [例, (%)]	饮酒史 [例, (%)]	BMI (kg/m^2)	WC (cm)	WHR (cm)
		男	女							
低尿酸组	66	34(51.5)	32(48.5)	53.0 \pm 10.2	12.0(6.0,36.0)	21(31.82)	9(13.64)	24.83(22.74,27.62)	86.8(80.3,96.1)	0.91(0.86,0.95)
高尿酸组	66	55(83.3)	11(16.7)	46.0 \pm 12.8	3.0(1.0,12.0)	21(31.82)	10(15.15)	25.08(23.63,27.66)	89.0(86.6,97.0)	0.92(0.91,0.97)
$\chi^2/t/Z$ 值		15.211		3.464	4.146	0.000	0.061	1.079	2.255	1.874
<i>P</i> 值		<0.001		<0.001	<0.001	1.000	0.804	0.281	0.024	0.061

组别	例数	SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP (mmHg)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP (mg/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
低尿酸组	66	122.0 \pm 16.3	77.5(70.0,85.0)	233.00(197.50,273.00)	5.59 \pm 1.25	52.00(43.00,61.00)	1.61(0.72,3.09)	4.65(3.99,5.51)	1.34(0.96,2.49)
高尿酸组	66	123.4 \pm 14.0	80.0(73.5,85.0)	342.50(313.00,367.75)	5.33 \pm 1.52	60.50(53.00,73.75)	1.79(0.92,3.75)	5.03(4.12,5.90)	2.06(1.36,2.70)
$\chi^2/t/Z$ 值		-0.540	1.349	9.913	1.047	4.166	0.909	1.586	3.329
<i>P</i> 值		0.590	0.177	<0.001	0.297	<0.001	0.363	0.113	<0.001

组别	例数	LDL-C (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	FINS (pmol/L)	FCP (nmol/L)	HOMA-IR
低尿酸组	66	2.70 \pm 0.76	1.21(1.06,1.40)	9.30(7.40,11.73)	8.09(5.99,10.77)	50.43(34.70,89.38)	0.57(0.40,0.77)	2.34(1.54,4.54)
高尿酸组	66	2.90 \pm 0.74	1.14(1.01,1.24)	10.10(8.10,11.50)	7.81(6.62,10.76)	59.04(34.71,84.17)	0.71(0.50,0.89)	2.68(1.56,4.81)
$\chi^2/t/Z$ 值		-1.583	2.240	1.158	0.273	0.235	1.744	0.155
<i>P</i> 值		0.116	0.025	0.247	0.785	0.877	0.081	0.877

表 2 两组患者合并 DPN 及周围神经系统专科检查结果比较[例, (%)]

组别	例数	合并 DPN	NSS [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	NDS [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	振动觉阳性	压力觉阳性	温度觉阳性	针刺痛觉阳性	踝反射阳性
低尿酸组	66	33(50.00)	4(2,6)	4(2,4)	26(39.39)	37(56.06)	16(24.24)	54(81.82)	12(18.18)
高尿酸组	66	5(7.58)	0(0,0)	0(0,0)	7(10.61)	8(12.12)	3(4.55)	8(12.12)	1(1.52)
χ^2/Z 值		28.972	7.346	8.384	14.586	28.356	10.390	64.358	10.324
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.001

表 3 T2DM 患者发生 DPN 的多因素 logistic 回归分析					
指标	β 值	S. E.	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
常量	7.380	2.479	8.866	0.003	—
糖尿病病程	0.025	0.011	4.922	0.027	1.025(1.003~1.048)
吸烟	1.339	0.532	6.335	0.012	3.816(1.345~10.828)
血尿酸	-0.020	0.004	19.636	<0.001	0.981(0.972~0.989)
DBP	-0.051	0.026	3.843	0.049	0.950(0.903~0.999)

表 4 T2DM 患者各指标与 NSS 和 NDS 相关性的多元线性回归分析					
指标	β 值	S. E.	B 值	t 值	P 值
NSS					
常数项	11.353	2.517	—	4.510	<0.001
血尿酸	-0.020	0.003	-0.527	-7.191	<0.001
吸烟	1.206	0.390	0.211	3.093	0.002
WHR	-5.557	2.546	-0.152	-2.183	0.031
年龄	0.034	0.016	0.151	2.129	0.035
NDS					
常数项	4.388	0.977	—	4.492	<0.001
血尿酸	-0.016	0.002	-0.521	-7.582	<0.001
年龄	0.036	0.012	0.203	3.064	0.003
病程	0.021	0.007	0.196	2.952	0.004

讨 论

通常而言,长病程的糖尿病患者 DPN 的发生风险更高。然而,近年的研究表明,糖尿病患者出现 DPN 的“时间窗”不断前移^[18]。本研究纳入病程 5 年以内的 T2DM 患者,其 DPN 的发生率为 29%,因此 DPN 的早期防治需引起临床重视。

本研究按血尿酸中位数将患者分为两组,结果发现高血尿酸组的 DPN 发生率(7.6%)显著低于低血尿酸组(50.0%);Spearman 相关分析结果显示,T2DM 患者正常范围内的血尿酸水平与 NSS、NDS 及 DPN 阳性体征数量呈负相关;多因素 logistic 回归分析结果显示,正常范围内的血尿酸水平为 T2DM 患者发生 DPN 的保护因素。多元线性回归分析结果提示,正常范围内的血尿酸水平与 NSS、NDS 均呈负相关。

经过多年的争论与探讨,目前研究者一致认为,血尿酸对于 DPN 而言是一把“双刃剑”。因此,血尿酸降低到一定程度同样增加糖尿病患者 DPN 的发生风险。机制上,目前的主流观点认为,血尿酸水平高低不同,会对人体氧化应激状态产生不同的影响,而氧化应激则是糖尿病患者发生 DPN 的重要机制^[19]。处于一定范围内的血尿酸是机体重要的抗氧化剂,具有很强的抗氧化作用^[20],对维持内环境稳态、保护退行性神经病变发挥着积极作用。Huang 等^[21]发现血尿酸可上调核转录因子类红细胞-2(Nrf2)的表达水平,增加多巴胺能神经元数量,进而改善帕金森小鼠的认知能力。Cutler 等^[22]发现血尿酸氧化酶敲除小鼠寿命显著增加、运动耐力提高,以该小鼠构建局灶性缺血性中风模型,结果发现血尿酸氧化酶敲除小鼠肌肉和脑组织中的氧化蛋白硝化和脂质过氧化水平更低、脑损伤减少,脑功能结局得到改善。然而,血尿酸如超过一定水平,则会从抗氧化剂演变为强有力的促氧化剂,参与很多疾病的发生、发展^[23]。

本研究发现,正常范围内的血尿酸对短病程 T2DM 患者 DPN 的发生、发展可能起到一定的保护作用。本研究属于横断面研究,存在一定局限性;且入组条件较为严格,导致样本量不足。在后续研究中可考虑进一步扩大样本量,深入探讨血尿酸水平在 DPN 患病中的作用及关系。

参 考 文 献

[1] Yan P,Zhang Z,Miao Y,et al. Physiological serum total bilirubin concentrations were inversely associated with diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study [J]. Diabetol Metab Syndr,2019,11:100.

[2] 曹洁琼,裴晓艳,胡红艳,等. 血清纤维蛋白胶凝素-3 水平与 2 型糖尿病并发周围神经病变关系的研究[J]. 中华全科医学,2022,20(4):570-573.

[3] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.

[4] Yip K,Cohen RE,Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia; is it really asymptomatic? [J]. Curr Opin Rheumatol,2020,32(1):71-79.

[5] 王辉,曾昊,吴奇平,等. 痛风急性发作期高尿酸血症与尿酸水平正常的临床特点对比研究[J]. 临床内科杂志,2023,40(10):704-706.

[6] 李丰怡,裴森涵,祁子钊,等. 血尿酸水平对急性心肌梗死患者长期临床预后影响[J]. 临床军医杂志,2022,50(10):1046-1050.

[7] 李红岩,邹国良,韩宇博,等. 代谢综合征与高尿酸血症和促甲状腺激素相关性的研究进展[J]. 中国医药,2022,17(11):1739-1742.

[8] 谭玥. 血清尿酸在心血管疾病中的作用机制研究进展[J]. 疑难病杂志,2022,21(1):90-93.

[9] Yu S,Chen Y,Hou X,et al. Serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes;a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Neurobiol,2016,53(2):1045-1051.

[10] 王国凤,徐宁,杨涛. 中老年 2 型糖尿病患者血尿酸水平与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(7):608-611.

[11] 冀璐,李金燕. 短期胰岛素泵强化治疗脑卒中合并 2 型糖尿病患者的临床效果[J]. 临床研究,2024,32(2):73-75.

[12] 陆菊明.《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》读后感[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):301-304.

[13] Gibbons CH,Freeman R,Veves A. Diabetic neuropathy:a cross-sectional study of the relationships among tests of neurophysiology[J]. Diabetes Care,2010,33(12):2629-2634.

[14] 肖琳. 中国青少年烟草使用现状研究[J]. 中国青年研究,2016,(9):85-89.

[15] 李海涛,王卫红,陈殊瑾,等. 重庆市荣昌区噪声作业工人健康体检听力监测结果分析[J]. 河北医科大学学报,2021,42(10):1185-1188.

[16] Pham H,Armstrong DG,Harvey C,et al. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration:a prospective multicenter trial. Diabetes Care[J]. 2000,23(5):606-611.

[17] Doupis J,Lyons TE,Wu S,et al. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy [J]. J Clin Endocrinol Metab,2009,94(6):2157-2163.

[18] Callaghan BC,Gao L,Li Y,et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy[J]. Ann Clin Transl Neurol,2018,5(4):397-405.

[19] Sandireddy R,Yerra VG,Areti A,et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy:futuristic strategies based on these targets[J]. Int J Endocrinol,2014,2014:674987.

[20] Ames BN,Cathcart R,Schwiers E,et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer;a hypothesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1981,78(11):6858-6862.

[21] Huang TT,Hao DL,Wu BN,et al. Uric acid demonstrates neuroprotective effect on Parkinson's disease mice through Nrf2-ARE signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,493(4):1443-1449.

[22] Cutler RG,Camandola S,Feldman NH,et al. Uric acid enhances longevity and endurance and protects the brain against ischemia[J]. Neurobiol Aging,2019,75:159-168.

[23] Sautin YY,Nakagawa T,Zharikov S,et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2007,293(2):C584-C596.