



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.008

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.008>

· 论著 ·

2 型糖尿病并发痛性糖尿病周围神经病变风险的列线图预测模型构建与验证

程凯倩 朱钊 刘培欣 廖清睿 梅靖宇 吴敏

[摘要] **目的** 分析 2 型糖尿病(T2DM)患者并发痛性糖尿病周围神经病变(PDPN)的危险因素,并依此构建风险预测列线图模型。**方法** 选取 2020 年 7 月~2024 年 1 月武汉科技大学附属孝感医院收治的 T2DM 的患者 493 例,根据是否并发 PDPN,将 493 例 T2DM 患者分为 PDPN 组(217 例)和 NPDPN 组(276 例)。收集两组患者一般临床资料及实验室指标并进行分组比较。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 T2DM 患者并发 PDPN 的影响因素。采用 R4.3.2 软件绘制列线图预测模型;采用 *Bootstrap* 法进行内部验证并绘制校准曲线;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估列线图模型对 T2DM 患者并发 PDPN 的预测价值;采用决策曲线分析(DCA)评价列线图模型的临床有效性。**结果** PDPN 组患者年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、总甘油三酯(TG)及尿素氮(BUN)水平均显著高于 NPDPN 组,ALT、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(SCr)及尿酸(SUA)水平均显著低于 NPDPN 组($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,糖尿病病程及 HbA1c 均为 T2DM 患者并发 PDPN 的独立危险因素,而 SUA 及 SCr 则是其独立保护因素($P < 0.05$)。列线图预测 T2DM 患者并发 PDPN 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.803(95% CI 0.763 ~ 0.844),敏感度为 82.5%、特异度为 74.3%;列线图模型预测 T2DM 患者并发 PDPN 的概率与实际概率的平均绝对误差为 0.075,校准曲线与理想曲线拟合度较好;DCA 结果显示,模型预测阈值概率介于 0~0.7 之间时,能够获得更高的净收益。**结论** 糖尿病病程及 HbA1c 均为 T2DM 患者并发 PDPN 的独立危险因素,基于此构建的风险预测模型具有较好的预测效能,有助于提升对 PDPN 高危患者的早期检测能力,优化管理和治疗方案,从而改善其生活质量。

[关键词] 痛性糖尿病周围神经病变; 列线图; 危险因素**[中图分类号]** R587.1;R259 **[文献标识码]** A

Construction and validation of a nomogram prediction model for the risk of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus Cheng Kaiqian*, Zhu Zhao, Liu Peixin, Liao Qingrui, Mei Jingyu, Wu Min. * Department of Endocrinology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors for painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and accordingly construct a risk prediction nomogram model. **Methods** A total of 493 patients with T2DM admitted to Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from July 2020 to January 2024 were selected. According to the presence or absence of concurrent PDPN, all patients were divided into PDPN group (217 cases) and NPDPN group (276 cases). General clinical data and laboratory indicators of the two groups of patients were collected and compared. Multivariate *logistic* regression analysis was used to evaluate the influencing factors of concurrent PDPN in T2DM patients. The R4.3.2 software was used to plot the nomogram prediction model; *Bootstrap* method was used for internal validation and to plot the calibration curve; Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of the nomogram model for concurrent PDPN in T2DM patients; Decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical effectiveness of the nomogram model. **Results** Age, diabetes duration, glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG) and blood urea nitrogen (BUN) in PDPN group were significantly higher than those in NPDPN group, while levels of

基金项目:职业危害识别与控制湖北省重点实验室联合基金项目(JF2023-K04)

作者单位:432000 湖北孝感,武汉科技大学附属孝感医院内分泌科(程凯倩、朱钊、刘培欣、廖清睿、梅靖宇、吴敏);武汉科技大学医学院(程凯倩、刘培欣、廖清睿、梅靖宇);武汉科技大学 职业危害识别与控制湖北省重点实验室(吴敏)

通讯作者:吴敏, E-mail: minwuy@126.com

ALT, serum creatinine (SCr), serum uric acid (SUA) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were significantly lower than those in NPDPN group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis results showed that the diabetes duration and HbA1c were independent risk factors for PDPN in T2DM patients, while SUA and SCr were independent protective factors ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of the nomogram for predicting PDPN in T2DM patients was 0.803 (95% CI 0.763 ~ 0.844), with a sensitivity of 82.5% and a specificity of 74.3%. The mean absolute error between the probability of PDPN predicted by the nomogram and the actual probability was 0.075, and the calibration curve showed a good fit with the ideal curve. The DCA results showed that a higher net benefit could be achieved when the model's prediction threshold probability was between 0 and 0.7. **Conclusion** Diabetes duration and HbA1c are both independent risk factors for PDPN in T2DM patients. The risk prediction model constructed based on these factors demonstrates good predictive efficacy, which can help enhance early detection capabilities for high-risk PDPN patients, optimize management and treatment plans, and ultimately improve their quality of life.

[Key words] Painful diabetic peripheral neuropathy; Nomogram; Risk factors

糖尿病已成为全球性重大健康挑战。2019 年全球糖尿病患者约 4.6 亿, 预计 2030 年将增至 5.8 亿^[1]。痛性糖尿病周围神经病变 (PDPN) 是糖尿病患者常见的一种慢性并发症。一项中国的全国性横断面研究显示^[2], PDPN 的患病率为 10% ~ 70%。其临床表现多样, 包括自发性疼痛、痛觉过敏和异常性疼痛, 常为烧灼样、针刺样或电击样疼痛, 严重影响患者生活质量。PDPN 的发病机制复杂, 涉及持续高血糖、氧化应激、营养缺乏、微血管病变及胰岛素信号受损等多种因素^[3]。目前尚无可彻底缓解 PDPN 疼痛的有效治疗手段, 因此早期筛查与预防尤为关键。本研究旨在探讨 T2DM 患者发生 PDPN 的危险因素, 并建立个体化风险预测模型, 以期为临床医师在早期筛查、诊断和干预中提供参考。

对象与方法

1. 对象: 选取 2020 年 7 月 ~ 2024 年 1 月武汉科技大学附属孝感医院收治的 T2DM 患者 493 例。纳入标准: (1) 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 2020 年版》中 T2DM 的诊断标准^[4]; (2) 均符合《糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版)》^[5]中糖尿病周围神经病变 (DPN) 的诊断标准; (3) 在确诊糖尿病时或确诊之后出现神经病变; (4) 有神经功能受损的临床症状 (如疼痛、麻木、感觉异常等), 且 5 项检查 (踝反射、振动觉、压力觉、针刺痛觉、温度觉) 任意 1 项异常; 若无临床症状, 则 5 项检查中任意 2 项异常。排除标准: (1) 特殊类型的糖尿病; (2) 其他原因所致的神经病变; (3) 存在癫痫、脑血管意外 (脑梗死)、重度血管疾病、甲状腺功能异常、下肢受伤或手术史等; (4) 过去 3 个月内出现 T2DM 相关的急性并发症; (5) 近 3 个月内使用过可能干扰研究结果的药物; (6) 恶性肿瘤、严重肝脏或肾脏功能障碍; (7) 妊娠期或哺乳期。PDPN 诊断标准: 符合 DPN 的诊断标准且伴有肢体远端对称性疼痛 (灼痛、热痛、刀割样、电击样、针刺样、撕裂样疼痛

等), 且数字评估量表 (NRS) 评分 ≥ 1 分^[6]。根据是否并发 PDPN, 将 493 例 T2DM 患者分为 PDPN 组 (217 例) 和 NPDPN 组 (276 例)。本研究经武汉科技大学附属孝感医院伦理委员会审核批准 (KY-2023091515), 所有患者均知情同意。

2. 方法: 收集所有患者一般临床资料及实验室检查指标。一般临床资料包括性别、年龄、糖尿病病程、高血压病病史, BMI。实验室检查指标包括空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、总甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、ALT、AST、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、血尿酸 (SUA)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及胰岛- β 细胞功能指数 (HOMA- β)。

3. 统计学分析: 应用 SPSS 26.0 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 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者并发 PDPN 的影响因素。采用 R4.3.2 软件绘制列线图预测模型; 采用 Bootstrap 法进行内部验证并绘制校准曲线; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估列线图模型对 T2DM 患者并发 PDPN 的预测价值; 采用决策曲线分析 (DCA) 评价列线图模型的临床有效性。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及实验室检查指标比较: PDPN 组患者年龄、糖尿病病程、HbA1c、TG 及 BUN 水平均显著高于 NPDPN 组, ALT、SCr、SUA 及 hs-CRP 水平均显著低于 NPDPN 组 ($P < 0.05$)。两组间其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. T2DM 患者并发 PDPN 的影响因素分析: 多因

表 1 两组一般临床资料及实验室检查指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年)	高血压 [例, (%)]	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	FPG (mmol/L)	FINS (uIU/ml)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	ALT (U/L)	AST (U/L)
PDPN 组	217	112/105	60.45 ± 8.72	10.0 (9.0, 12.0)	117 (53.92)	25.19 ± 3.15 (8.04, 10.20)	8.83 (7.46, 13.24)	10.50	9.86 ± 2.15	18.00 (13.00, 26.00)	19.00 (16.00, 24.00)
NPDPN 组	276	140/136	56.05 ± 11.54	3.0 (2.0, 7.0)	136 (49.28)	25.63 ± 3.48 (7.95, 10.27)	9.19 (7.48, 12.80)	9.50	9.43 ± 2.04	24.00 (15.00, 32.25)	20.00 (16.00, 27.00)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.011	4.817	-3.660	0.870	-1.456	-14.905	-13.920	2.285	-14.014	-16.687
<i>P</i> 值		0.916	<0.001	<0.001	0.351	0.146	0.874	0.252	0.023	<0.001	0.104

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	SUA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	hs-CRP (mg/L)	HOMA-IR	HOMA- β
PDPN 组	217	4.28 (3.74, 4.90)	1.98 (1.43, 2.46)	2.36 (1.89, 2.60)	1.05 (0.95, 1.19)	5.80 (5.00, 6.60)	58.20 (49.50, 65.70)	291.00 (247.00, 344.00)	2.39 (1.68, 3.05)	4.64 (2.96, 5.52)	41.57 (21.52, 53.79)
NPDPN 组	276	4.46 (3.77, 5.16)	1.70 (1.20, 2.35)	2.26 (1.90, 2.70)	1.15 (0.90, 1.22)	5.45 (4.50, 6.40)	63.15 (54.05, 73.80)	316.00 (271.00, 375.00)	2.87 (1.87, 4.90)	3.90 (3.04, 5.37)	38.86 (24.07, 52.52)
$\chi^2/t/Z$ 值		-16.484	-12.789	-15.786	-14.415	-13.038	-18.561	-19.188	-18.824	-13.858	-14.946
<i>P</i> 值		0.155	0.023	0.470	0.516	0.043	<0.001	<0.001	<0.001	0.228	0.906

素 logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程及 HbA1c 均为 T2DM 患者并发 PDPN 的独立危险因素,而 SUA 及 SCr 则是其独立保护因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 T2DM 患者并发 PDPN 的多因素 logistic 回归分析结果

变量	β 值	Wald 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄	0.019	1.587	1.019	0.995 ~ 1.043	0.113
糖尿病病程	0.182	63.215	1.200	1.148 ~ 1.256	<0.001
HbA1c	0.130	6.363	1.139	1.031 ~ 1.263	0.012
ALT	-0.010	1.563	0.990	0.978 ~ 1.002	0.118
TG	0.091	1.824	1.096	0.984 ~ 1.220	0.068
BUN	0.108	1.364	1.114	0.937 ~ 1.323	0.173
SUA	-0.003	5.590	0.997	0.994 ~ 0.999	0.018
SCr	-0.021	8.477	0.979	0.965 ~ 0.993	0.004
hs-CRP	-0.014	1.203	0.986	0.964 ~ 1.008	0.229

3. T2DM 患者并发 PDPN 的风险列线图模型构建:基于以上 4 项影响因素,建立预测 T2DM 患者并发 PDPN 的列线图模型。见图 1。

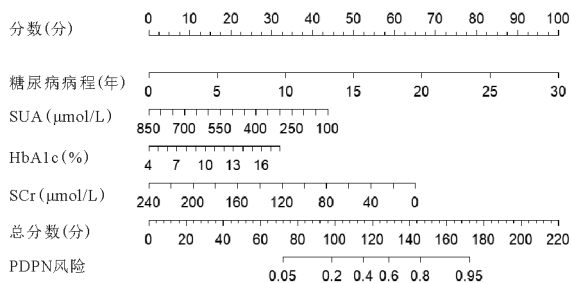


图 1 预测 T2DM 患者并发 PDPN 的列线图模型

4. T2DM 患者并发 PDPN 的风险列线图模型验证:列线图预测 T2DM 患者并发 PDPN 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.803 (95% CI 0.763 ~ 0.844), 敏感度为 82.5%、特异度为 74.3%, 提示列线图具有较好的预测效能, 见图 2。运用 Bootstrap 法对模型进行内部

验证并绘制校准曲线, 结果显示列线图模型预测 T2DM 患者并发 PDPN 的概率与实际概率的平均绝对误差为 0.075, 校准曲线与理想曲线拟合度较好, 提示模型一致性较好, 见图 3。DCA 结果显示, 模型预测阈值概率介于 0 ~ 0.7 之间时, 能够获得更高的净收益, 见图 4。

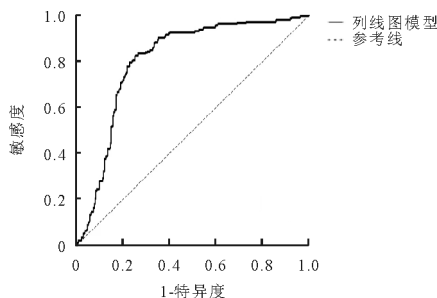


图 2 列线图模型预测 T2DM 患者并发 PDPN 的 ROC 曲线

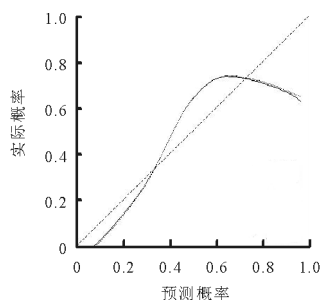


图 3 列线图模型预测 T2DM 患者并发 PDPN 的校准曲线

讨 论

多项流行病学研究指出糖尿病病程为 PDPN 的一个重要影响因素。殷娇等^[7]研究表明, 随着病程增加, T2DM 患者出现 PDPN 的风险也相应增加。一项纳入 25 710 例 T2DM 患者的横断面研究发现, 糖尿病

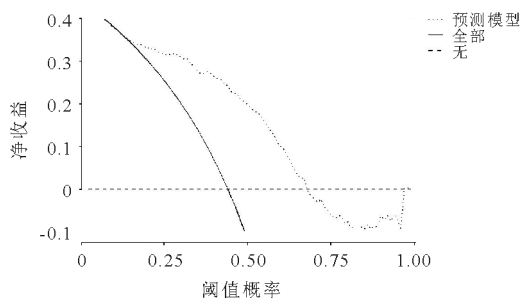


图4 列线图模型预测 T2DM 患者并发 PDPN 的 DCA

病程超过 5 年与 PDPN 的发生有独立相关性^[2],这与本研究结果一致。长时间的高血糖状态可导致氧化应激和炎症反应增强,这可能直接增加疼痛信号传导从而导致神经纤维髓鞘损伤和轴突退化,而这些变化是糖尿病神经病理性疼痛的关键因素^[8]。

本研究结果显示, HbA1c 是 PDPN 的独立危险因素。HbA1c 作为血糖与 Hb 结合的产物,反映患者近 2~3 个月的平均血糖水平。高血糖状态下诱导的反应性物质可能导致谷氨酸神经传递的疼痛信号增强,从而增加 PDPN 发生的风险^[9]。Hassan 等^[10]的研究表明, HbA1c 升高确定为 PDPN 的风险预测因素。一项横断面研究也发现,较高的 HbA1c ($\geq 7\%$) 可增加 PDPN 的风险^[11]。此外,另一项研究也发现血糖控制不佳的患者更容易发生 PDPN^[12]。因此,在临床管理糖尿病患者时,强调对病程和长期血糖控制不佳患者的筛查至关重要,以预防和减缓 PDPN 的发生。

SUA 作为人体嘌呤分解代谢的最终产物,是一种细胞外抗氧化剂,有助于防止氧化应激。本研究结果显示, PDPN 组 SUA 及 SCr 水平显著低于对照组,多因素 logistic 回归分析结果显示, SUA 及 SCr 均为 T2DM 患者并发 PDPN 的独立保护因素。在一项体外实验中, SUA 和抗坏血酸展现出类似的抗氧化效果^[13]。因此,长期维持过低的 SUA 水平可能会使糖尿病患者更易受到氧化应激的影响,增加 DPN 的风险。郭延云等^[14]的研究表明, SUA 水平降低是 T2DM 合并 PDPN 的危险因素。此外,刘欢等^[14]的研究结果也提示, T2DM 患者中高 SUA 水平组的 DPN (7.6%) 显著低于低 SUA 水平组 (50.0%)。然而,也有研究指出, SUA 水平升高同样与 DPN 风险增加相关^[15]。SCr 产生于肌肉中,其起源是磷酸肌酸的分解作用。磷酸肌酸在肌肉组织中扮演着关键的能量储存角色,尤其在肌肉收缩和其他需要快速能量释放的过程中发挥重要作用。若神经元受到损伤或发生病变,相应的肌肉群便可能经历萎缩和功能丧失。因此,血液中基线 SCr 水平可间接反映神经系统的整体健康状况。目前,关于血清 SUA 水平与 PDPN 的相关性研究仍较为有限,未

能确立区分 PDPN 与非 PDPN 患者的 SUA 最佳临界值,也缺乏直接探讨 SCr 与 PDPN 相关性的研究,该领域未来仍需进一步深入探索。

本研究基于多因素分析结果构建列线图预测模型,经 Bootstrap 内部验证、ROC 曲线及 DCA 联合评估验证了该预测模型准确度、区分度及净获益均较高。但由于本研究的单中心性质,内部验证并不能完全解决模型可能过拟合的问题,也不能确保模型在不同患者群体中的泛化能力。其次,本研究是回顾性分析,可能存在选择偏移。未来需开展多中心、大样本的前瞻性研究,对本列线图模型进行进一步验证与优化。

综上所述,本研究证实了糖尿病病程和 HbA1c 是 T2DM 患者发生 PDPN 的重要危险因素,而 SUA 和 SCr 则可能在一定程度上发挥保护作用。基于多因素分析构建的列线图预测模型在内部验证中表现出良好的预测效能和临床应用价值。该模型有助于临床医师对高风险患者进行早期识别和干预,从而降低 PDPN 的发生率并改善患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Williams R, Karuranga S, Malanda B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure; Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108072.
- [2] Li C, Wang W, Ji Q, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: A nationwide cross-sectional study in mainland China [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 198: 110602.
- [3] 姜静雯, 吴敏. 糖尿病神经病变的诊治进展 [J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(2): 95-96, 102.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6): 540-557.
- [6] 郭延云, 杜益君, 钟兴, 等. 2 型糖尿病并发痛性糖尿病神经病变的危险因素分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(10): 737-740.
- [7] 殷娇, 常浩瀚, 刘萍, 等. 体重指数和血清甘油三酯与痛性糖尿病神经病变相关性的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(1): 27-30.
- [8] 廖华宝, 胡江建, 张笑丹, 等. 外周神经脱髓鞘病变在糖尿病神经病理性疼痛发生发展中的作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(7): 497-504.
- [9] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8): 561-567.
- [10] Hassan AB, Al-Dosky AHA. Vitamin D status and its association with inflammatory markers among Kurdish type 2 diabetic patients with painful diabetic peripheral neuropathy [J]. Steroids, 2023, 199: 109289.
- [11] Pai YW, Tang CL, Lin CH, et al. Glycaemic control for painful diabetic peripheral neuropathy is more than fasting plasma glucose and glycated haemoglobin [J]. Diabetes Metab, 2021, 47(1): 101158.
- [12] Abo-Elfetoh NM, Farag AI, Gabra RH. Impact of pain severity on functioning domains, sleep, and cognition in painful diabetic peripheral polyneuropathy patients [J]. Middle East Curr Psychiatry, 2022, 29(1): 83.
- [13] Al Abdulmonem W, Aljohani ASM, Alhumaydh FA, et al. Protective Potential of Uric Acid, Folic Acid, Glutathione and Ascorbic Acid Against the Formation of Toxic Met-Myoglobin [J]. Protein Pept Lett, 2021, 28(3): 282-289.
- [14] 刘欢, 韩萍萍, 孙琳, 等. 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 [J]. 临床内科杂志, 2024, 41(2): 121-123.
- [15] Lin X, Xu L, Zhao D, et al. Correlation between serum uric acid and diabetic peripheral neuropathy in T2DM patients [J]. J Neurol Sci, 2018, 385: 78-82.

(收稿日期: 2024-03-17)

(本文编辑: 李丹青)