

· 论著 ·

血清同型半胱氨酸、25羟维生素D与2型糖尿病周围神经病变的相关性

李 旭 闫晓玲 杜晓洋 田德增*
濮阳市安阳地区医院内分泌科 (河南 安阳 455000)

【摘要】目的 分析血清同型半胱氨酸(Hcy)、25羟维生素D [25(OH)D] 与2型糖尿病周围神经病变(DPN)的相关性。**方法** 研究对象为2型糖尿病(T2DM)患者, 随机选取120例, 在入院时经神经电生理检查, 并结合体格检查、一般情况分析等结果, 将其分为2组: 48例对象为DPN组, 72例对象未合并DPN(NDPN组); 另选取同期健康体检者50例(正常对照组), 两组对象的基本资料完善, 并采集其血清样本, 对血脂、Hcy、血糖、25(OH)D等相关指标予以检测及对比, 分析与DPN发生的相关性。**结果** DPN组、NDPN组患者血清Hcy高于正常对照组, 25(OH)D水平低于正常对照组, 且DPN组血清Hcy高于NDPN组, 25(OH)D水平低于NDPN组($P<0.01$); DPN组正中神经MCV、腓总神经MCV及正中神经SCV、尺神经SCV、腓肠神经SCV均低于NDPN组($P<0.01$); 采用Spearman相关性分析, 血清Hcy与糖尿病病程、FBG、2h-PBG、HbA1c呈正相关, 而25(OH)D水平与上述指标呈负相关; 血清Hcy与正中神经、腓总神经的MCV及与正中神经、尺神经、腓肠神经的SCV为负相关, 而25(OH)D水平与上述指标呈正相关($PP<0.05$); Logistic回归分析: DPN的保护因素的为25(OH)D, 糖尿病病程、Hcy为危险因素($P<0.05$)。**结论** 当存在血清25(OH)D缺乏、Hcy升高以及糖尿病病程长, 极易增加T2DM患者合并DPN风险, 此时补充维生素D, 降低Hcy水平, 对延缓DPN疾病发生及进展有重要意义。

【关键词】 同型半胱氨酸; 25羟维生素D; 2型糖尿病周围神经病变

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.11.041

Association of Serum Homocysteine and 25-hydroxyvitamin D with Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy

LI Xu, YAN Xiao-ling, DU Xiao-yang, TIAN De-zeng*
Department of Endocrinology, Anyang District Hospital, Puyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the association between serum homocysteine (Hcy) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and type 2 diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** The subjects were patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). 120 cases were randomly selected and divided into two groups after electrophysiological examination, physical examination, general situation analysis and other results: 48 cases were in the DPN group, and 72 cases were not combined with DPN (NDPN group); Another 50 healthy individuals (normal control group) were selected for the same period of physical examination. The basic information of the two groups was complete, and their serum samples were collected to detect and compare related indicators such as blood lipids, Hcy, blood glucose, 25 (OH) D, and analyze the correlation with the occurrence of DPN. **Results** The serum Hcy of patients in the PN and NDPN groups was higher than that of the normal control group, and the level of 25 (OH) D was lower than that of the normal control group. Additionally, the serum Hcy of patients in the DPN group was higher than that in the NDPN group, and the level of 25 (OH) D was lower than that in the NDPN group ($P<0.01$); The median nerve MCV, common peroneal nerve MCV, median nerve SCV, ulnar nerve SCV, and sural nerve SCV in the DPN group were lower than those in the NDPN group ($P<0.01$); Spearman correlation analysis showed that serum Hcy was positively correlated with the course of diabetes, FBG, 2h PBG, HbA1c, and 25 (OH) D was negatively correlated with the above indicators; Serum Hcy was negatively correlated with MCV of the median and common peroneal nerves, as well as SCV of the median, ulnar, and sural nerves, while 25 (OH) D levels were positively correlated with the above indicators ($P<0.05$); Logistic regression analysis: the protective factor of DPN was 25 (OH) D, and the course of diabetes and Hcy were risk factors ($P<0.05$). **Conclusion** When there is a lack of serum 25 (OH) D, an increase in Hcy and a long course of diabetes, it is very easy to increase the risk of T2DM patients with DPN. At this time, vitamin D supplementation and a decrease in Hcy level are of great significance to delay the occurrence and progress of DPN disease.

Keywords: Homocysteine; 25 Hydroxyvitamin D; Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy

2型糖尿病周围神经病变(DPN)是T2DM患者病程进展下所出现的并发症, 因长期慢性高血糖刺激、代谢紊乱及微循环异常等因素致神经组织发生缺血、缺氧, 从而损伤神经组织, 诱发DPN^[1]。因本病是致T2DM患者晚期致残的重要原因, 了解其致病因子, 对疾病治疗、延缓DPN进展有重要意义。同型半胱氨酸(Hcy)是由蛋氨酸代谢所产生的物质, 其表达与机体炎症程度、血管内皮细胞功能相关, 是致心脑血管疾病的独立危险因素^[2]。维生素D在与其受体结合后, 具有抗炎、抗氧化应激、免疫调节、维持血糖稳定等作用, 经肝脏作用可被羟基化形成25羟维生素D [25(OH)D], 其稳定性高、半衰期长, 与T2DM发生关系密切^[3]。而将其作为评价DPN的敏感性指标, 相关报道较少。鉴于此, 本文主要探讨血清Hcy、25(OH)D与DPN发的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2020年1月至2022年8月期间收治的120

例T2DM作为研究对象, 在入院时经神经电生理检查, 并结合体格检查、一般情况分析等检查结果进行分组, 其中48例对象为DPN组, 72例对象未合并DPN(NDPN组), 另选取同期健康体检者50例(正常对照组)。

纳入标准: 符合T2DM诊断标准^[4]; DPN组入院后予以综合检查, 符合DPN标准^[5]; 无酮症酸中毒病症; 患者近4周未接受维生素D、抗氧化、胰岛素等综合治疗; 对研究具体细则知晓, 且愿意签订相关同意书。排除标准: 非糖尿病其他原因所造成的周围神经病变; 伴酮症酸中毒者; 其他类型糖尿病患者; 合并身体多脏器功能疾病; 合并肿瘤、慢性炎症或感染性疾病者; 伴甲状腺疾病者; 骨质疏松者。

1.2 资料收集

1.2.1 一般资料 性别、年龄、血压、身高、体重、体重指数(Body Mass Index, BMI)以及糖尿病(DM)病程等。体格检查方法: 足部触压(10g 尼龙丝)、温度、疼痛等检查。

【第一作者】 李 旭, 女, 主治医师, 主要研究方向: 糖尿病、甲状腺等内分泌相关疾病诊治。E-mail: mz5566772022@163.com

【通讯作者】 田德增, 男, 主任医师, 主要研究方向: 糖尿病、甲状腺等内分泌相关疾病诊治。E-mail: tiandezeng@126.com

1.2.2 实验室检查 三组对象均保持安静状态,并保持空腹12 h,次日空腹静息采集肘静脉血3mL,置入抗凝管内,冰浴,离心5 min, 3000 r/min,分离血浆,获取血浆样本,保存在-80℃冰箱内。检测时,标本在室温平衡下30 min,采用德国罗氏公司产的cobase 601电化学发光仪测定25(OH)D水平;Hcy、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度与脂蛋白胆固醇(HDL-C、LDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、血糖指标[糖化血红蛋白(HbA1C)、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2h-PBG)]、肝脏功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肾脏功能[尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)]、钙磷指标[血钙(Ca)、血磷(P)]及甲状旁腺激素(PTH)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)检测仪器为全自动生化分析仪,厂家为日本日立公司,型号7600型。

神经电生理检查: Keypoint4 通道神经电图诱发电位仪(丹麦丹迪公司),检查环境温度: 25℃,皮肤温度: 32℃以上;由同一组人员进行检测,涉及神经传导速度(MCV): 正中神经、腓总神经;感觉神经传导速度(SCV): 正中神经、尺神经、腓肠神经。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计学分析,研究内所有的检测指标均予以正态性检验;连续性变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对符合正态分布的数据采用t检验,多组之间的数据用方差分析;若数据为偏态分布,表示模式: 中位数M(P25, P75),用非参数检验;率的比较用 χ^2 检验;各指标间的关系采用 Spearman相关分析;相关因素以二元Logistic回归

分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间一般资料比较 DPN组、NDPN组患者血清Hcy、HbA1C、FBG、2h-PBG均高于正常对照组, 25(OH)D水平低于正常对照组,且DPN组血清Hcy、HbA1C、FBG、2h-PBG均高于NDPN组, 25(OH)D水平低于NDPN组($P < 0.01$),见表1。

2.2 DPN组与NDPN组病程及神经电生理检查指标比较 DPN组患者的糖尿病病程明显长于NDPN组($P < 0.01$); DPN组正中神经MCV、腓总神经MCV及正中神经SCV、尺神经SCV、腓肠神经SCV均低于NDPN组($P < 0.01$),见表2。

2.3 Spearman相关性分析 在120例T2DM患者中,血清Hcy与糖尿病病程、FBG、2h-PBG、HbA1c呈正相关($P < 0.05$),而25(OH)D与上述指标呈负相关($P < 0.05$);血清Hcy与正中神经MCV、腓总神经MCV及正中神经SCV、尺神经SCV、腓肠神经SCV呈负相关($P < 0.05$),而25(OH)D与上述指标呈正相关($P < 0.05$),见表3。

2.4 危险因素 120例T2DM患者中,因变量: DPN发生结局: 无=1,有=2,以DM病程、25(OH)D、FBG、2h-PBG、HbA1c、Hcy作为自变量, Logistic回归分析显示, DPN的保护因素: 25(OH)D是保护因素, DM病程、Hcy为危险因素($P < 0.05$),见表4。

表1 各组一般资料比较

临床指标	DPN(n=48)	NDPN(n=72)	正常对照组(n=50)	P值
性别(男/女)	25/23	36/36	23/27	0.827
年龄(岁)	49.52±5.13	47.53±8.55	47.22±8.58	0.272
BMI(kg/m ²)	25.41±2.79	24.48±4.14	24.33±4.33	0.320
SBP (mmHg)	121.50 (111.00-131.00)	113.50 (105.25-125.75)	1114.50 (106.00-128.00)	0.064
DBP (mmHg)	74.00(69.25-81.00)	73.50(66.25-82.00)	74.50(69.00-831.00)	0.686
HbA1C (%)	8.56±1.84	6.95±1.68	4.97±0.32	0.000**
FBG (mmol/L)	7.50±1.61	6.03±1.65	4.55±0.94	0.000**
2h-PBG (mmol/L)	16.41±4.00	10.49±4.34	6.36±1.04	0.000**
25(OH)D (ng/mL)	16.73±5.27	20.32±4.72	22.01±5.12	0.000**
Hcy (umol/L)	17.75±3.11	11.13±2.30	6.98±2.20	0.000**
ALT(U/L)	19.75 (15.75-28.10)	21.25 (12.80-36.33)	23.10 (12.80-29.43)	0.653
AST(U/L)	16.10(13.03-21.68)	18.15(12.08-23.30)	17.90(13.75-25.40)	0.401
BUN (mmol/L)	4.07(3.20-5.13)	4.29(3.51-5.19)	4.35(3.12-5.5.05)	0.414
Scr (umol/L)	66.30(56.50-79.23)	70.15(58.30-80.83)	64.45(52.50-72.65)	0.338
TC (mmol/L)	4.32±0.97	4.33±1.17	4.15±0.81	0.585
TG (mmol/L)	1.65(1.17-2.45)	1.50(1.00-2.14)	1.57(0.86-2.10)	0.452
HDL-C (mmol/L)	1.10±0.26	1.10±0.29	1.15±0.29	0.641
LDL-C (mmol/L)	2.29±0.93	2.80±1.02	2.64±0.75	0.579
Ca (mmol/L)	2.27±0.14	2.28±0.11	2.27±0.11	0.900
P (mmol/L)	1.10±0.22	1.06±0.19	1.12±0.23	0.361
PTH (pg/mL)	43.36(26.15-54.70)	44.38(30.05-61.35)	51.36(35.04-58.38)	0.447

注: ** $P \leq 0.01$; 缩写: DPN, 糖尿病周围神经病变; NDPN, 无糖尿病周围神经病变; NC, 正常对照; BMI, 体重指数; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; HbA1c, 糖化血红蛋白; FBG, 空腹血糖; 2h-PBG, 餐后2 h血糖; 25(OH)D, 25羟基维生素D; Hcy, 血清同型半胱氨酸; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天门冬氨酸氨基转移酶; BUN, 血尿素氮; Scr, 血清肌酐; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; Ca, 血钙; P, 血磷; PTH, 甲状旁腺激素。

表2 DPN组与NDPN组病程及神经电生理检查指标比较

	DPN(n=48)	NDPN(n=72)	P值
DM病程(年)	8(6-9)	4(3-6)	0.000**
左正中神经MCV(m/s)	48.70(47.30-50.50)	52.90(52.60-55.50)	0.000**
右正中神经MCV(m/s)	48.70(47.60-52.90)	55.50(54.50-56.70)	0.000**
左腓总神经MCV(m/s)	41.60(40.5-47.80)	50.1(49.03-52.30)	0.000**
右腓总神经MCV(m/s)	41.60(40.50-45.70)	47.85(47.23-50.60)	0.000**
左正中神经SCV(m/s)	45.10(42.90-46.60)	48.80(46.50-52.15)	0.000**
右正中神经SCV(m/s)	44.20(43.10-46.80)	49.40(46.83-52.25)	0.000**
左尺神经SCV(m/s)	38.55(36.30-39.48)	40.80(40.20-42.50)	0.000**
右尺神经SCV(m/s)	38.40(37.15-39.45)	40.80(40.10-42.30)	0.000**
左腓肠神经SCV(m/s)	37.30(35.03-40.88)	49.25(47.68-50.28)	0.000**
右腓肠神经SCV(m/s)	41.60(40.00-42.80)	47.85(45.90-48.53)	0.000**

注: ** $P \leq 0.01$; 缩写: DM, 糖尿病; MCV, 运动神经传导速度; SCV, 感觉神经传导速度。

表3 各指标间的相关性分析结果

相关指标	25(OH)D		Hcy	
DM病程	$r = -0.33$	$P = 0.000^{**}$	$r = 0.54$	$P = 0.000^{**}$
HbA1C	$r = -0.40$	$P = 0.000^{**}$	$r = 0.36$	$P = 0.000^{**}$
FBG	$r = -0.36$	$P = 0.000^{**}$	$r = 0.33$	$P = 0.000^{**}$
2h-PBG	$r = -0.49$	$P = 0.000^{**}$	$r = 0.45$	$P = 0.000^{**}$
左正中神经MCV	$r = 0.21$	$P = 0.020^{*}$	$r = -0.65$	$P = 0.000^{**}$
右正中神经MCV	$r = 0.30$	$P = 0.001^{**}$	$r = -0.66$	$P = 0.000^{**}$
左腓总神经MCV	$r = 0.38$	$P = 0.000^{**}$	$r = -0.57$	$P = 0.000^{**}$
右腓总神经MCV	$r = 0.31$	$P = 0.001^{**}$	$r = -0.65$	$P = 0.000^{**}$
左正中神经SCV	$r = 0.18$	$P = 0.049^{*}$	$r = -0.45$	$P = 0.000^{**}$
右正中神经SCV	$r = 0.05$	$P = 0.562$	$r = -0.55$	$P = 0.000^{**}$
左尺神经SCV	$r = 0.32$	$P = 0.000^{**}$	$r = -0.61$	$P = 0.000^{**}$
右尺神经SCV	$r = 0.27$	$P = 0.003^{**}$	$r = -0.68$	$P = 0.000^{**}$
左腓肠神经SCV	$r = 0.33$	$P = 0.000^{**}$	$r = -0.66$	$P = 0.000^{**}$
右腓肠神经SCV	$r = 0.22$	$P = 0.015^{*}$	$r = -0.56$	$P = 0.000^{**}$
25(OH)D	/	/	$r = -0.31$	$P = 0.001^{**}$
Hcy	$r = -0.31$	$P = 0.001^{**}$	/	/

注: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ 。

表4 DPN发生危险因素分析

变量	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
DM病程	1.37	0.58	5.60	0.018*	3.95	1.27-12.32
2h-PBG	0.51	0.27	3.63	0.057	1.66	0.99-2.80
25(OH)D	-0.29	0.14	4.48	0.034*	0.75	0.58-0.98
Hcy	1.78	0.62	8.20	0.004**	5.91	1.75-19.91

注: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$; SE, 标准误; OR, 比值比; 95%CI, 95%可信区间。

3 讨论

DPN是T2DM患者最常见的并发症, 严重者出现足部溃疡、继发感染等, 甚至会使患者发生截肢, 使其生活水平降低。因此早期诊断、了解疾病致病因子, 对延缓疾病进展有重要意义。

Hcy是蛋氨酸代谢产物, 其作用是为了维持体内含硫氨基酸的平衡性。但其水平升高, 具有反应性血管损伤作用^[6]。本组研究, DPN组、NDPN组患者血清Hcy、高于正常对照组, 且DPN组高于NDPN组($P < 0.05$), 经相关性分析发现, 血清Hcy与DPN

发生风险及神经SCV、MCV分别呈正相关、负相关($P < 0.05$)。说明血清Hcy可作为评价DPN的重要指标。汤孝优等^[7]研究指出, 老年DPN患者血清Hcy水平明显升高, 且是致DPN形成的危险因素。分析原因可能是高Hcy水平会直接损伤神经靶细胞; 或大量Hcy堆积, 明显增加体内氧自由基及过氧化氢含量, 在氧化应激作用下损伤血管内皮细胞同时Hcy通过抑制一氧化氮(NO)生成量, 减少NO合成, 而NO水平降低会损伤血管平滑肌收缩与舒张功能, 减少内皮血流循环, 从而造成肢体神经纤维缺血或损伤; 另外Hcy水平升高时, 会造成患者凝血机制障碍, 纤溶系统异常, 促进肢体血栓形成或血管硬化, 以此导致神经营养障碍及肢体神经组织受损, 造成DPN形成^[8]。

维生素D属于类固醇激素, 具有调节骨代谢、炎症反应等作用, 并在心血管疾病、代谢性疾病等疾病的发生、进展过程中占据着重要作用。通常人体在食物获得维生素D后, 经肠道吸收并在肝经过酶的羟化作用下转为活性形式, 并生成25(OH)D。25(OH)D血浆半衰期长且稳定, 可准确反映患者血清维生素D水平^[9]。本组研究, DPN组、NDPN组25(OH)D水平低于对照组, 且DPN组低于NDPN组($P < 0.05$)。采用Pearson相关性分析, 血清25(OH)D与DPN发生风险及神经SCV、MCV分别呈正相关、负相关($P < 0.05$)。其结果与其他学者研究相一致, 汤步阳等^[10]研究发现DPN患者血清25(OH)D3水平明显降低, 而维持25(OH)D3水平可延缓疾病进展。杨晓瑞等^[11]研究指出维持较高的25(OH)D水平, 可相应预防T2DM患者出现DPN, 但T2DM患者出现25(OH)D下降问题。因此通过检测25(OH)D水平, 可在一定程度上评估DPN发生风险。原因在于维生素D具有调节机体糖代谢的作用, 可增加外周胰岛素对葡萄糖敏感反应, 待体内新的胰岛素合成后, 在维生素D作用下, 使其转为原向胰岛素; 同时可以有效阻断肾素基因的转录过程, 减少血管紧张素原基因表达, 起到改善机体微血管病变的作用; 同时维生素D可抑制炎症因子的表达及内源性免疫反应, 起到抗炎、减轻神经毒性程度的作用; 另外维生素D可促使体内的神经营养因子、生长因子的释放、合成及增殖, 修复受损神经细胞的作用^[12]。因此当25(OH)D水平降低, 破坏体内正常糖代谢过程, 诱发体内炎症反应, 无法及时修复受损的神经细胞, 以此导致DPN不断进展。

综上所述, T2DM患者因血清25(OH)D缺乏、Hcy水平升高而致DPN发生, 且其表达水平与DPN发生风险密切相关, 临床上可适当维持25(OH)D水平, 降低Hcy表达, 可在一定程度上预防DPN发生及延缓病变发展, 值得临床进一步论证。

参考文献

- [1] 金洁雯, 李延兵. 论糖尿病周围神经病变的诊治要点[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(14): 1715-1719.
- [2] 蔡文婷. 血清hs-CRP、Hcy、Cys-C水平与2型糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(7): 924-927.
- [3] 邓珊珊, 龙入虹, 周海洋, 等. 25-(OH)D3与糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 1946-1950.
- [4] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病周围神经病变诊治结合诊疗指南[J]. 中国杂志, 2021, 62(18): 1648-1656.
- [5] 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.
- [6] 刘甜甜, 鲁智敏, 曹迪. 同型半胱氨酸、胱抑素C与糖尿病周围神经病变发病的相关性分析[J]. 中国血液流变学杂志, 2021, 31(3): 340-344.
- [7] 汤孝优, 伍绍伟, 廖勇, 等. 老年2型糖尿病周围神经病变患者25羟维生素D3、同型半胱氨酸和C反应蛋白水平变化及危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2602-2604.
- [8] 罗一青, 李娜, 陶启芳, 等. 老年2型糖尿病伴周围神经病变患者IL-1 β 、Hcy、Cys-C、HbA1c水平研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1425-1428.
- [9] 文海清, 郭娟, 雷晓珍, 等. 青年2型糖尿病患者血清25-羟维生素D3水平与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 广西医学, 2019, 41(21): 2701-2704.
- [10] 汤步阳, 黄莹芝, 胡恒贵, 等. CP、Hcy及25(OH)D3在糖尿病周围神经病变中的变化及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5): 816-819.
- [11] 杨晓瑞, 向茜, 邱娅, 等. 血清25羟维生素D与2型糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(7): 88-93.
- [12] 唐枫燕, 钟绍, 赵波, 等. 维生素D与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5): 355-357.

(收稿日期: 2022-12-25)

(校对编辑: 姚丽娜)