

天然化合物从细胞周期角度调控 ER $\alpha$  通路,进而调节 cyclin D1 的表达,最终破坏 ER $\alpha$  阳性乳腺癌细胞的周期调控机制提供了一个可能性,但具体机制需要深入研究和探讨。

#### 参考文献

- 1 柏尚柱. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(41): 253-256
- 2 孙晓寅, 庄志刚. 雌激素与乳腺癌关系的研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38(12): 793-796
- 3 谢羽, 侯小龙, 伍春莲. 紫草素诱导细胞凋亡及凋亡信号途径研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(3): 125-129
- 4 Barone I, Brusco L, Fuqua SA. Estrogen receptor mutations and changes in downstream gene expression and signaling[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(10): 2702-2708
- 5 Yamaguchi Y. Microenvironmental regulation of estrogen signals in breast cancer[J]. Breast Cancer, 2007, 14(2): 175-181
- 6 Dubik D, Shiu RP. Mechanism of estrogen activation of c-myc oncogene expression[J]. Oncogene, 1992, 7(8): 1587-1594
- 7 Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, et al. Androgen receptor breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation[J]. Mod Pathol, 2010, 23: 205-212
- 8 杨阳, 陶仕英, 牛建昭, 等. 紫草素对宫颈癌 SiHa 细胞增殖周期的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(1): 6-10
- 9 谢辛慈, 吴佳, 潘芬芬, 等. 雌激素受体与肿瘤发生的研究进展[J]. 药物生物技术, 2015, 22(2): 156-159
- 10 臧金凤, 赵丕文, 赵俊云, 等. 丹参酮 II A 抗宫颈癌鳞癌细胞增殖效应及其雌激素受体亚型介导机制的研究[J]. 中国中医药信息

杂志, 2016, 23(6): 51-55

- 11 陈玉忠, 韩福生, 许磊, 等. 紫草素对乳腺癌 MCF-7 细胞雌激素受体的表达和增殖及凋亡的影响[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(8): 724-728
- 12 Shahsavari Z, Karami - Tehrani F, Salami S. Targeting cell necroptosis and apoptosis induced by shikonin via receptor interacting protein kinases in estrogen receptor positive breast cancer cell line, MCF-7[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18(2): 245-254
- 13 Shi Y, Tao Y, Jiang Y, et al. Nuclear epidermal growth factor receptor interacts with transcriptional intermediary factor 2 to activate cyclin D1 gene expression triggered by the oncoprotein latent membrane protein 1[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(8): 1468-1478
- 14 Quelle DE, Ashmun RA, Shurtleff SA, et al. Overexpression of mouse D-type cyclins accelerates G1 phase in rodent fibroblasts[J]. Genes Dev, 1993, 7(8): 1559-1571
- 15 Yang WW, Xia Y, Hawke D, et al. PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis[J]. Cell, 2012, 150(4): 685-696
- 16 Verlinden L, Verstuyf A, Convents R, et al. Action of 1,25(OH) $_2$ D $_3$  on the cell cycle genes, cyclin D1, p21 and p27 in MCF-7 cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 1998, 142(1-2): 57-65
- 17 丁玉梅, 王新美, 马丽丽, 等. Cyclin D1 在宫颈瘤组织中的表达及临床评价[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(6): 946-948
- 18 周春. cyclinD1 蛋白和 Rb 蛋白表达状况与乳腺癌发生发展的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13): 3649-3650
- 19 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 紫草素对子宫内癌 Ishikawa 细胞雌激素信号通路表达的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1842-1845

(收稿日期: 2019-04-27)

(修回日期: 2019-07-06)

## 2 型糖尿病周围神经病变与肾小球滤过率的关系

沈娟 严士敏 赵秀丽 龚慧 徐旭凌 刘珉 郁红 陈凤玲

**摘要** **目的** 比较 2 型糖尿病合并或不合并周围神经病变患者的肾小球滤过率(GFR), 分析 2 型糖尿病患者周围神经病变(DPN)与 GFR 的关系。**方法** 收集 2 型糖尿病患者 1131 例, 测定 1131 例 2 型糖尿病患者的神经传导速度, 将其分为无神经病变组( $n=734$ ), 合并周围神经病变组( $n=397$ )。比较两组之间的基本情况和 GFR。并将所有患者按尿白蛋白/肌酐比值(UACR)分为正常蛋白尿组 901 例, 微量蛋白尿组 183 例, 大量蛋白尿组 47 例进行亚组分析, 分别按有无周围神经病变进行 GFR 3 组间比较。**结果** 两组间年龄、糖尿病病程、尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化白蛋白(GA)、24h 尿尿酸、24h 尿蛋白、GFR、UACR、尿转铁蛋白、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿 IgG 比较差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。不同 UACR 亚组间 GFR 之间比较差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。Spearman 相关分析表明, GFR 与年龄、糖尿病病程、高血压病程、收缩压(SBP)、腰围、臀围、HbA1c、BUN、Cr、血尿酸(SUA)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、24h 尿蛋白、24h 尿尿酸、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPPG)、尿转铁蛋白、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿 IgG 呈正相关。Logistic 回归分析显示, 糖尿病病程(回归系数 =

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81600625); 上海申康中心临床科技创新基金资助项目(SHDC12015319)

作者单位: 201900 上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科

通讯作者: 沈娟, 电子信箱: shenczk@163.com

0.049,  $P=0.010$ )、GFR(回归系数 =  $-0.020$ ,  $P=0.000$ )、UACR(回归系数 =  $0.001$ ,  $P=0.015$ )是糖尿病周围神经病变的独立危险因素。结论 2型糖尿病合并周围神经病变的患者 GFR 降低。

关键词 糖尿病周围神经病变 尿白蛋白肌酐比 肾小球滤过率

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.009

**Relationship between Diabetic Peripheral Neuropathy and Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes.** Shen Juan, Yan Shimin, Zhao Xiuli, et al. Department of Endocrinology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 201900, China

**Abstract Objective** To comprehend relationship between diabetic peripheral neuropathy (DPN) and glomerular filtration rate (GFR) in patients got with type 2 diabetes, we performed the comparison of the GFR in type 2 diabetics with or without DPN. **Methods** One thousand and thirty one patients suffering from type 2 diabetes were screened and their nerve conduction velocity (NCV) were determined. The patients screened were subsequently divided into non-peripheral neuropathy group ( $n=734$ ) and peripheral neuropathy group ( $n=397$ ), and the basic condition and GFR were also compared. All patients were diagnosed via urinary albumin creatinine ratio (UACR), and the results displayed that 901 patients have got with normal urinary albumin, 183 patients got with microalbuminuria and 47 patients got with macroalbuminuria. Whether the peripheral neuropathy (PN) exists in patients or not was detected by comparing the three groups respectively. **Results** The statistical analysis suggests that there were significant differences among age, courses, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), glycosylated hemoglobin (HbA1c), glycosylated albumin (GA), uric acid of 24 hours, urine protein of 24 hours, GFR, UACR, urinary transferrin, uric  $\alpha_1$  microglobulin and uric IgG ( $P<0.05$ ). GFR of different UACR subgroups has been found to be statistical differences ( $P<0.05$ ). According to Spearman analysis, GFR was positively related to age, course of diabetes, course of hypertension, systolic blood pressure (SBP), waist circumference, hip circumference, BUN, Cr, blood serum uric acid (SUA), triglyceride (TG), HDL-C, uric acid of 24 hours, urine protein of 24 hours, fasting plasma glucose (FPG), postprandial 2 hours blood glucose (2hPPG), urinary transferrin, uric  $\alpha_1$  microglobulin and uric IgG. According to Logistic regression analysis, diabetes course (regression coefficient =  $0.049$ ,  $P=0.010$ ), GFR (regression coefficient =  $-0.020$ ,  $P=0.000$ ) and UACR (regression coefficient =  $0.001$ ,  $P=0.015$ ) were found to play the role of independent risk factors for the diabetic peripheral neuropathy. **Conclusion** GFR of type 2 diabetics coupled with peripheral neuropathy is present to be downtrend.

**Key words** Diabetic peripheral neuropathy; Urinary albumin-to-creatinine ratio; Glomerular filtration rate

糖尿病是一种常见的慢性疾病,被世界卫生组织认为是沉默的流行病<sup>[1]</sup>。截止 2015 年全球 20~79 岁成人约 4.15 亿人患有糖尿病,大约 3/4 的糖尿病患者生活在中等收入和低收入国家中。如果趋势继续,那么到 2040 年,将会有 6.42 亿的 20~79 岁人群<sup>[2]</sup>。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是 2 型糖尿病和 1 型糖尿病最常见的进展迅速并发症<sup>[3]</sup>。糖尿病周围神经病变也是最难理解的糖尿病微血管并发症<sup>[4]</sup>。DPN 患者多慢性潜在起病,临床症状出现时多已出现节段性脱髓鞘等病理改变,它是不可逆的,最常见的形式是慢性轴索长度依赖性感觉运动多神经病,神经病的症状可分为感觉症状和运动症状<sup>[5,6]</sup>。英国糖尿病前瞻性研究显示,超过 11% 的糖尿病患者在确诊时即有 DPN。多项神经传导速度研究证实,55 岁以上人群中多神经病的发生率约为 5%<sup>[7]</sup>。糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)也是糖尿病最常见的慢性并发症,约占糖尿病患者的 40%,是全球慢性肾病的主要病因。糖尿病引起的肾病是造成全球疾病负担的一个主要

因素,但尚未得到充分认识。1990~2012 年间,DKD 导致的死亡人数上升了 94%<sup>[8]</sup>。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病诊疗指南建议,1 型糖尿病患者病程 5 年及 2 型糖尿病患者在诊断时,即开始每年评估尿白蛋白排泄率<sup>[9]</sup>。本研究分析了两者的关系,以期早期发现糖尿病患者的慢性并发症。

## 资料与方法

1. 研究对象:以 2010 年 1 月~2015 年 7 月笔者医院内分泌科住院的糖尿病患者为研究对象进行回顾性研究。糖尿病诊断参考 1999 年世界卫生组织(WHO)标准。诊断 DPN 的“金标准”是神经传导速度检查(nerve conduction velocity, NCV),故患者 DPN 诊断标准以 NCV 为诊断标准,并排除其他骨科和神经科疾病等其他原因所致的周围神经病变<sup>[10]</sup>。采用 2017 年 ADA 糖尿病诊疗指南的标准诊断蛋白尿:①正常为 UACR  $<30\mu\text{g}/\text{mg}$ ;②微量白蛋白尿为 UACR 在  $30\sim299\mu\text{g}/\text{mg}$ ;③大量白蛋白尿为 UACR  $\geq 300\mu\text{g}/\text{mg}$ <sup>[11]</sup>。任何可能影响尿微量蛋白的因素,比如剧烈

运动、感染、发热、心力衰竭、明显高血糖、尿路结石以及血尿等排除。共筛选 2 型糖尿病患者 1131 例,平均年龄  $60.25 \pm 11.95$  岁(15 ~ 88 岁),糖尿病病程  $8.24 \pm 6.88$  年(0.5 ~ 40.0 年),2 型糖尿病微血管并发症发生率,其中糖尿病神经病变 397 例(35.10%),糖尿病视网膜病变 309 例(27.35%),糖尿病肾病 257 例(22.70%)。按是否存在 DPN 将分为合并神经病变组和无神经病变组。

2. 指标检测:所有研究对象记录性别、年龄、糖尿病病程、身高、体重、体重指数、腰围、臀围、收缩压、舒张压,检测生化指标糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、糖化血清蛋白(glycated albumin, GA)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2h 血糖(postprandial 2 hours blood glucose, 2hPPG)、胰岛素、C 肽、胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(creatinine, Cr)、血尿酸(serum uric acid, SUA)等指标。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法, HbA1c 采用高压液相法(Variant II 糖化血红蛋白分析仪,美国 Bio-Rad 公司), GA 测定采用液态酶法(Glamour2000 全自动生化分析仪,美国 MD 仪器公司)。血脂、BUN、Cr、SUA 测定采用酶法(日立 7600 全自动生化仪)。

3. 尿标本的收集及检测:收集患者住院期间不同日期 3 次空腹晨尿,对尿白蛋白及尿肌酐浓度的测定分别用速率散射比浊法(德灵公司试剂盒)及酶法(日立 7600 全自动生化仪),用尿白蛋白(mg/L)除以尿肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )所得数值,即为 UACR。

4. 肾小球滤过率公式计算:  $\text{GFR} = 175 \times \text{Scr} - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times 1.212(\text{黑色人种}) \times 0.742(\text{女性})$ , GFR 表示为  $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的身体表面面积, Scr 以毫克/分升( $\text{mg}/\text{dl}$ )表示<sup>[12]</sup>。

5. 神经电生理测定:采用日本光电 Neuropack Four Mini 型诱发电位/肌电图仪,结果判断参照笔者医院肌电图室相应的正常值对照表。所有患者均由眼科医生检查进行眼底摄片,分为正常眼底和糖尿病视网膜病变眼底。

6. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 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( $\bar{x} \pm s$ )表示。检验数据正态分布情况,偏态分布资料经对数转换后再行分析。Spearman 相关分析 GFR 与各参数之间的关系。多因素分析采用 Logistic 回归分析法,

以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 基本情况:按神经电生理测定结果分为不合并周围神经病变组( $n = 734$ ),合并周围神经病变组( $n = 397$ )。两组间年龄、糖尿病病程、BUN、Cr、HbA1c、GA、24h 尿尿酸、24h 尿蛋白、GFR、UACR、尿转铁蛋白、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿 IgG 比较差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ , 表 1)。

表 1 2 型糖尿病患者两组基本资料比较

项目	无周围神经病	周围神经病	P
	变组	变组	
n	734	397	
年龄(岁)	$59.21 \pm 11.95$	$63.15 \pm 11.34$	0.000
糖尿病病程(年)	$7.68 \pm 6.55$	$9.49 \pm 7.28$	0.000
高血压病程(年)	$3.87 \pm 7.98$	$4.55 \pm 9.30$	0.304
体重指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.94 \pm 3.89$	$24.79 \pm 4.15$	0.538
收缩压(mmHg)	$130.83 \pm 16.98$	$132.32 \pm 17.95$	0.167
舒张压(mmHg)	$79.72 \pm 9.49$	$79.07 \pm 9.49$	0.272
腰围(cm)	$88.00 \pm 10.49$	$89.14 \pm 11.38$	0.100
臀围(cm)	$96.80 \pm 7.87$	$97.52 \pm 7.89$	0.168
尿素氮( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$5.59 \pm 2.64$	$6.03 \pm 2.70$	0.010
血肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$68.77 \pm 20.06$	$72.85 \pm 34.66$	0.031
血尿酸( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$314.54 \pm 90.87$	$320.05 \pm 99.40$	0.355
HbA1c(%)	$8.99 \pm 2.36$	$9.40 \pm 2.56$	0.010
GA(%)	$25.50 \pm 8.40$	$27.60 \pm 10.04$	0.000
FPG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$8.15 \pm 2.68$	$8.35 \pm 3.27$	0.269
PPG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$13.79 \pm 4.87$	$13.84 \pm 4.84$	0.883
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$4.76 \pm 1.11$	$4.78 \pm 1.13$	0.757
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$1.85 \pm 1.58$	$1.81 \pm 1.41$	0.656
HDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$1.11 \pm 0.31$	$1.14 \pm 0.36$	0.092
LDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$3.12 \pm 0.98$	$3.10 \pm 0.96$	0.814
尿尿酸( $\mu\text{mol}/24\text{h}$ )	$3120.65 \pm 1230.49$	$2838.67 \pm 1230.49$	0.003
尿蛋白( $\text{g}/24\text{h}$ )	$0.12 \pm 0.33$	$0.65 \pm 3.79$	0.001
UACR( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	$52.94 \pm 213.09$	$202.62 \pm 738.82$	0.000
GFR [ $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]	$93.58 \pm 24.91$	$86.61 \pm 26.91$	0.000
尿转铁蛋白( $\text{mg}/\text{L}$ )	$4.24 \pm 12.22$	$11.32 \pm 45.44$	0.010
尿 $\alpha_1$ 微球蛋白( $\text{mg}/\text{L}$ )	$9.03 \pm 8.63$	$13.65 \pm 25.72$	0.004
尿 IgG( $\text{mg}/\text{L}$ )	$7.52 \pm 18.17$	$32.63 \pm 174.89$	0.010

2. 亚组分析:将所有患者按 UACR 分为正常蛋白尿组 901 例:正常为  $\text{UACR} < 30 \mu\text{g}/\text{mg}$ ;微量蛋白尿组 183 例:微量蛋白尿为  $\text{UACR}$  在  $30 \sim 299 \mu\text{g}/\text{mg}$ ;大量蛋白尿组 47 例:大量蛋白尿为  $\text{UACR} \geq 300 \mu\text{g}/\text{mg}$ 。分别按有无神经病变进行 GFR 3 组间比较,有糖尿病周围神经病变组分别亚组分析,正常蛋白尿组、微量蛋白尿组与大量蛋白尿组 GFR 比较差异均有统计学意义(图 1)。

3. GFR 与所有参数的相关性分析:GFR 与所有参数的 Spearman 相关分析结果表明,GFR 与年龄、糖

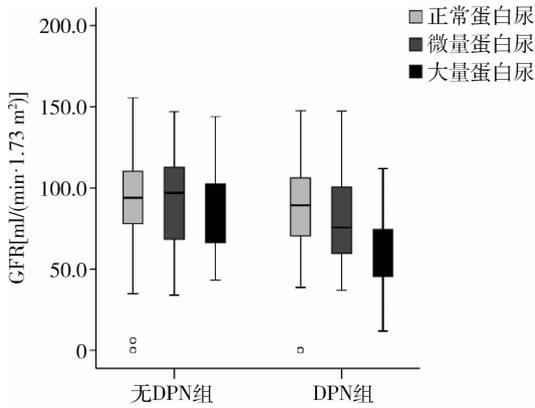


图1 正常蛋白尿组、微量蛋白尿组与大量蛋白尿组 GFR 水平比较

DPN 组中,正常蛋白尿与大量蛋白尿比较,  $P < 0.05$ ;  
微量蛋白尿与大量蛋白尿比较,  $P < 0.05$

尿病病程、高血压病程、收缩压、腰围、臀围、HbA1c、BUN、Cr、SUA、TG、HDL - C、24h 尿蛋白、24h 尿尿酸、FPG、2hPPG、尿转铁蛋白、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿 IgG 呈正相关(表 2)。

4. 危险因素:以是否存在合并糖尿病周围神经病变为因变量,将两组间比较差异有统计学意义的年龄、糖尿病病程、BUN、HbA1c、GA、24h 尿尿酸、24h 尿蛋白、GFR、UACR、尿转铁蛋白、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿 IgG 等因素纳入 Logistic 回归分析,结果表明糖尿病病程

表 2 GFR 与所有参数的相关性分析

项目	r	P
年龄(岁)	-0.548	0.000
糖尿病病程(年)	-0.219	0.000
高血压病程(年)	-0.097	0.008
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	0.005	0.846
收缩压(mmHg)	-0.194	0.000
舒张压(mmHg)	0.105	0.105
腰围(cm)	-0.088	0.002
臀围(cm)	-0.061	0.032
尿素氮(mmol/L)	-0.333	0.000
肌酐( $\mu$ mol/L)	-0.469	0.000
尿酸( $\mu$ mol/L)	-0.173	0.000
HbA1c(%)	0.107	0.000
GA(%)	0.057	0.050
TC(mmol/L)	0.005	0.863
TG(mmol/L)	0.086	0.002
HDL - C(mmol/L)	-0.059	0.038
LDL - C(mmol/L)	0.042	0.139
尿尿酸( $\mu$ mol/24h)	-0.075	0.021
尿蛋白(g/24h)	0.277	0.000
UACR( $\mu$ g/mg)	-0.110	0.001
尿转铁蛋白(mg/L)	-0.097	0.023
尿 $\alpha_1$ 微球蛋白(mg/L)	-0.237	0.000
尿 IgG(mg/L)	-0.145	0.001

(回归系数 = 0.049,  $P = 0.010$ )、GFR (回归系数 = -0.020,  $P = 0.000$ )、UACR (回归系数 = 0.001,  $P = 0.015$ )是糖尿病周围神经病变的独立危险因素(表 3)。

表 3 糖尿病神经病变危险因素的回归分析

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95% CI)
糖尿病病程	0.055	0.022	6.047	0.014	1.057(1.011 ~ 1.104)
GFR	-0.023	0.007	11.446	0.001	0.977(0.964 ~ 0.990)
UAER	0.001	0.000	5.876	0.015	1.001(1.000 ~ 1.001)
常数	0.741	0.748	0.983	0.322	2.099

### 讨 论

葡萄糖代谢紊乱可引起许多慢性并发症,各种大血管和微血管并发症。微血管并发症包括视网膜病变、糖尿病肾病和周围神经病变,在一系列慢性微血管并发症中,DPN 最为常见<sup>[13]</sup>。DKD 和 DPN 同时发生的原因主要在于二者具有相同的发病机制,高血糖诱导血管损伤并导致糖尿病各种并发症的关键是线粒体电子传递链中过氧化物产生过量<sup>[14,15]</sup>。蛋白激酶 C 活动参与肾脏损伤和其他糖尿病微血管并发症<sup>[16]</sup>。在糖尿病心血管风险制 (ACCORD) 试验中,糖化血红蛋白 (HbA1c) < 6.0% 为靶点的强化血糖控制导致视网膜病变进展的减少 23%,同时蛋白尿和周围神经病变也延缓发生。此研究也阐明了糖尿病

各种慢性并发症存在共同的发病机制。

糖尿病患者长期微血管并发症的风险很高。2 型糖尿病患者微血管疾病发生率约为 30% ~ 45%。本研究发现 2 型糖尿病微血管并发症发生率,其中糖尿病神经病变 35.10%,糖尿病视网膜病变 27.35%,糖尿病肾病 257 例,占 22.70%,与文献报道基本一致。而且发现 DPN 患者的 UACR、尿转铁蛋白、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿 IgG 明显高于无神经病变的患者,GFR 则低于无神经病变的患者。说明糖尿病周围神经病变患者同时伴有肾损伤,导致 GFR 的下降。按 UACR 分组分析提示了糖尿病周围神经病变的患者大量蛋白尿组的 GFR 比正常蛋白尿组、微量蛋白尿组都明显下降。

DKD 发生率逐年增高,临床工作中对有蛋白尿患者应及早进行神经传导速度、震动阈等周围神经病变检查,以及早发现及诊断 DPN。有研究发现蛋白尿与 GFR 降低在 1 型糖尿病患者之间存在显著相关性,但 2 型 DM 患者不存在。但笔者的研究发现 2 型糖尿病患者蛋白尿与 GFR 也存在相关性,大量蛋白尿患者 GFR 更低,可能与 2 型糖尿病患者 GFR 降低的病理生理学更复杂有关。Anila 等<sup>[17]</sup> 研究也发现,从糖尿病患者微量蛋白尿进展为大量蛋白尿,糖尿病周围对称性多发性神经病患者的比例逐渐增加(67% ~ 85%,  $P = 0.000$ ),进行的横断面调查发现 DKD 患者合并 DPN 的是 63.7%。事实上,大多数患者 CKD II ~ V 阶段(74% ~ 100%)有周围对称性多发性神经病。Alwakeel 等<sup>[18]</sup> 研究发现糖尿病患者仅有肾脏并发症的为 40.6%。Zhang 等<sup>[19]</sup> 研究分析正常或轻度异常的 UACR 和 GFR 已经被发现是 DPN 的预测因素,但较低的 GFR 和较高的 UACR 可能与 DPN 的风险相关。

笔者研究的 GFR 相关分析结果表明,GFR 与尿蛋白、尿转铁蛋白呈正相关。同时回归分析,结果表明 GFR、UACR 是糖尿病周围神经病变的独立危险因素。因此在筛查 DPN 时,同时需要进行 GFR、UACR 等检查,早期发现其他糖尿病微血管并发症,以早期诊治。

#### 参考文献

- 1 Tao Z, Shi A, Zhao J. Cell biochem biophys[J]. Epidemiol Perspect Diabetes, 2015,73(1):181-185
- 2 Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017,128:40-50
- 3 Avetisov SE, Chernenkova NA, Surnina ZV. Clinical features and diagnosis of diabetic polyneuropathy[J]. Vestn Oftalmol, 2017,133(5):98-102
- 4 Ferik S1, Güven H2, Ates MP, et al. Diabetic polyneuropathy, deep white matter lesions, and carotid atherosclerosis: is there any association? [J]. Neurol Sci, 2018,39(1):103-110
- 5 Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013,6:79-92

- 6 Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review[J]. J Neurol, 2016,263(10):1903-1910
- 7 Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, et al. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population[J]. Neurology, 2016,87(18):1892-1898
- 8 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR, et al. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017,12(12):2032-2045
- 9 Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, et al. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 american diabetes association standards of medical care in diabetes[J]. Ann Intern Med, 2016,164(8):542-552
- 10 Hirayasu K, Sasaki H, Kishimoto S, et al. Difference in normal limit values of nerve conduction parameters between Westerners and Japanese people might need to be considered when diagnosing diabetic polyneuropathy using a point-of-care sural nerve conduction device (NC-stat®/DPNCheck™)[J]. J Diabetes Investig, 2018,9(5):1173-1181
- 11 Marathe PH, Gao HX, Close KL. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2017[J]. J Diabetes, 2017,9(4):320-324
- 12 Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health[J]. Am J Kidney Dis, 2014,63(5):820-834
- 13 Fei Mao, Xiaoming Zhu, Siying Liu, et al. Age as an independent risk factor for diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Aging Dis, 2019, 10(3): 592-600
- 14 Kumar Sharma. Mitochondrial hormesis and diabetic complications [J]. Diabetes, 2015,64(3): 663-672
- 15 Jay C Jha, Claudine Banal, Bryna SM, et al. ChowDiabetes and kidney disease: role of oxidative stress [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(12): 657-684
- 16 Katherine RT, Janet BM, Edward JB, et al. Effect of ruboxistaurin on albuminuria and estimated GFR in people with diabetic peripheral neuropathy: results from a randomized trials[J]. Am J Kidney Dis, 2015,65(4):634-636
- 17 Anila Chandy, Basant Pawar, Mary John, et al. Association between diabetic nephropathy and other diabetic microvascular and macrovascular complications [J]. Saudi J Kidney Dis Transplant, 2008,19(6):924-928
- 18 Alwakeel JS, Al-Suwaid A, Isnani AC, et al. Concomitant macro and microvascular complications in diabetic nephropathy[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2009,20(3):402-409
- 19 Zhang Y, Jiang Y, Shen X, et al. Can both normal and mildly abnormal albuminuria and glomerular filtration rate be a danger signal for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus? [J]. Neurol Sci, 2017,38(8):1381-1390

(收稿日期:2019-07-03)

(修回日期:2019-07-09)

(接第 76 页)

- 11 Kimura H, Kwong YL. EBV viral loads in diagnosis, monitoring, and response assessment[J]. Front Oncol, 2019,9:62
- 12 Kuzma N, Kersten HB, Thompson ED. Evidence-based medicine in the clinical learning environment of pediatric hospital medicine[J]. Pediatr Clin North Am, 2019,66(4):713-724
- 13 Torgutalp M, Efe C, Babaoglu H, et al. Relationship between serum adenosine deaminase levels and liver histology in autoimmune hepatitis [J]. World J Gastroenterol, 2017,23(21):3876-3882
- 14 Wass M, Bauer M, Pfannes R, et al. Chronic active epstein-barr virus infection of T-cell type, systemic form in an African migrant;

case report and review of the literature on diagnostics standards and therapeutic options[J]. BMC Cancer, 2018,18(1):941

- 15 Moreno E, Canet J, Gracia E, et al. Molecular evidence of adenosine deaminase linking adenosine A2A receptor and CD26 proteins[J]. Front Pharmacol, 2018,9:106
- 16 Han X-c, Ye Q, Zhang W-y, et al. Cytokine profiles as novel diagnostic markers of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. J Crit Care, 2017,39:72-77

(收稿日期:2019-06-24)

(修回日期:2019-07-12)