

皮肤自发荧光(SAF)与中国2型糖尿病患者周围神经病变(DPN)的相关性

张琦[▲] 乔小娜[▲] 伊娜 郑杭萍 刘思颖 熊茜 张烁 刘晓霞 李益明 鹿斌[△]

(复旦大学附属华山医院内分泌科-复旦大学内分泌糖尿病研究所 上海 200040)

【摘要】 目的 在中国汉族2型糖尿病患者中探讨皮肤自发荧光(skin autofluorescence, SAF)与糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)之间的关系。**方法** 2015年12月至2016年6月从上海市静安区医联体慢病管理库中纳入资料完整的115名2型糖尿病患者。所有纳入者均进行SAF检查及神经传导功能检查(nerve conduction studies, NCS),并根据NCS的检查结果分为DPN组和非DPN组。**结果** 115名2型糖尿病患者中,DPN组39人,非DPN组76人。DPN组SAF测量值为 (2.67 ± 0.45) AU,显著高于非DPN组的 (2.28 ± 0.41) AU($P < 0.001$)。根据SAF测量值的第25百分位数和第75百分位数将所有纳入者分为低、中、高SAF组,NCS检查参数包括运动神经传导速度、感觉神经传导速度、远端潜伏期和感觉神经动作电位波幅,3组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示,SAF为DPN的独立危险因素($OR = 8.947, 95\% CI: 1.675 \sim 47.793, P = 0.010$)。ROC曲线显示SAF诊断DPN的曲线下面积为0.726 ($95\% CI: 0.630 \sim 0.821, P < 0.001$)。**结论** SAF为DPN的独立危险因素,对中国汉族2型糖尿病患者中DPN患病风险筛查可能存在一定的价值。

【关键词】 糖尿病周围神经病变(DPN); 皮肤自发荧光(SAF); 神经传导功能

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.03.005

The association between skin autofluorescence (SAF) and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Qi[▲], QIAO Xiao-na[▲], YI Na, ZHENG Hang-ping, LIU Si-ying,

XIONG Qian, ZHANG Shuo, LIU Xiao-xia, LI Yi-ming, LU Bin[△]

(Department of Endocrinology and Metabolism, Huashan Hospital-Institute of Endocrinology and Diabetology, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the association between skin autofluorescence (SAF) and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in Chinese Han nationality patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus. **Methods** In this study, 115 patients with type 2 diabetic were enrolled from 5 community health centers in Jing'an District of Shanghai between Dec., 2015 and Jun., 2016. SAF and nerve conduction studies (NCS) were performed in all the patients. All patients were diagnosed with DPN or non-DPN according to the results of NCS. **Results** Among the 115 patients, 39 were DPN and 76 were non-DPN. Compared with non-DPN group, DPN group had higher SAF [(2.67 ± 0.45) AU vs.

国家自然科学基金(81770807);上海市科委科研计划项目(17411961500);中国糖尿病青年科学人才项目;上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12016210);上海临床医师培养资助专项

[▲]ZHANG Qi and QIAO Xiao-na contributed equally to this work

[△]Corresponding author E-mail: doctor_lubin@fudan@126.com

(2.28 ± 0.41) AU] ($P < 0.001$). All the patients were divided into 3 groups according to tertiles of SAF. Some NCS parameters including motor nerve conduction velocity (MNCV), sensory nerve conduction velocity (SNCV), distal latency (DL) and sensory nerve action potential (SNAP), had significant differences among the 3 groups of SAF ($P < 0.05$). In Logistic regression, the presence of DPN was independently associated with SAF (OR = 8.947, 95% CI: 1.675 – 47.793, $P = 0.010$). ROC curves illustrated that the area under ROC curve of SAF was up to 0.726 (95% CI: 0.630 – 0.821, $P < 0.001$) for DPN diagnosis. **Conclusions** The presence of DPN is independently associated with a higher SAF in Han Chinese with type 2 diabetes mellitus, and this non-invasive measurement of SAF may have a value for screening the risks of DPN in Chinese patients with diabetes.

【Key words】 diabetic neuropathies (DPN); skinautofluorescence (SAF); nerve conduction

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81770807), Research Project of Shanghai Science and Technology Committee (17411961500), Diabetes Young Scientific Talent Research Project of China, Clinical Scientific and Technological Innovation Program of Shanghai Shenkang Hospital Developing Center (SHDC12016210) and Shanghai Training Program for Young Special Practitioners.

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是最常见的糖尿病慢性并发症之一^[1],影响约50%的糖尿病患者^[2]。DPN也是糖尿病患者发生足部溃疡甚至是下肢末端截肢的重要独立危险因素^[3]。DPN的发病机制错综复杂,涉及慢性高血糖^[4]、蛋白酶C激活^[5]和氧化应激^[6]等。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)的聚集在DPN发病机制研究中越来越受到重视^[7-9]。AGE是糖和蛋白质之间发生非酶反应的终末产物,其在体内的聚集可能与慢性高血糖和氧化应激有关。糖尿病控制和并发症试验(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)在1型糖尿病患者群中通过皮肤活检发现,DPN患者中AGE含量显著高于非DPN患者^[10]。而减少体内AGE聚集可在一定程度上减缓包括DPN在内的糖尿病并发症的发展^[11]。

皮肤自发荧光检测仪(autofluorescence reader, AFR)可无创检测皮肤自发荧光(skin autofluorescence, SAF),并以此反映体内AGE聚集的程度^[12]。研究发现,SAF与DPN显著相关,且SAF在DPN的诊断或预防中起到一定的作用^[13-14]。然而在这些研究中,DPN的诊断方法各有不同且主观性较强,如Meerwaldt等^[9]使用荷兰糖尿病神经病变症状量表(Dutch Diabetic Neuropathy Symptoms Scale)和荷兰糖尿病神经病变检查量表(Dutch Diabetic Neuropathy Examination Scale)诊断DPN,Chabroux等^[15]仅以10 g单纤维

尼龙丝检查和震动觉检查(128 Hz音叉)来诊断DPN。神经传导功能检查(nerve conduction studies, NCS)能够客观、可靠、定量地检测神经功能,是目前公认的DPN诊断的金标准,在临床上被广泛应用于DPN的确诊。鉴于中国黄种人的SAF研究较少,本研究根据NCS的检查结果诊断DPN,在中国汉族2型糖尿病患者中探讨SAF与DPN之间的关系。

资料和方法

研究对象 2015年12月至2016年6月从本课题组管理的上海市静安区医联体(静安寺、石门二路、江宁路、南京西路、曹家渡5家街道社区卫生服务中心)慢病管理库中纳入154名2型糖尿病患者,选择资料完整的115名2型糖尿病患者纳入研究。纳入标准:符合WHO 1999年糖尿病诊断标准^[16]。排除标准:糖尿病急性并发症患者(即糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态和乳酸性酸中毒),肾功能紊乱患者[即肾小球滤过率估计(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$],维生素B12缺乏患者,酗酒患者,躯干或下肢远端非对称性神经病变患者和慢性感染患者。所有纳入者均进行SAF检查及NCS,并根据NCS的检查结果分为DPN组和非DPN组。所有受试者均签署知情同意告知书,本研究通过复旦大学附属华山医院伦理委员会批准。

体格检查 问卷调查以明确纳入者的年龄、性别及糖尿病病程。身高、体重、腰围和臀围由同一护理人员按标准化方法进行测量。 $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$ (kg/m^2)。血压由同一护理人员按照标准化方法使用水银式血压计测量3次并取其平均值。

生化指标检测 抽取纳入者空腹静脉血并进行75 g 葡萄糖负荷试验。餐后2小时血糖(2-hour post-meal blood glucose, 2hPG)和空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)以葡萄糖氧化酶法测定(仪器: Wako pure 2756-01, 日本 Wako Pure Chemical Industries 公司), 糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)以高效液相色谱法测定(仪器: HLC-723G7, 日本 Tosoh Corporation 公司)。血清肌酐(serum creatinine, Scr)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)以酶比色法测定(仪器: Hitachi 7600-120, 美国 Hitachi High-Technologies 公司)。尿微量白蛋白(urinary microalbumin, mAlb)以免疫比浊法测定(仪器: Tina-quant Albumin)。

SAF 检查 SAF 由 AFR(DiagnOptics BV, 美国 Groningen 公司)进行检测。在避光条件下, 使用 AFR 对患者前臂掌侧光滑平整的皮肤区域(约 4 cm^2)照射波长为 $300 \sim 420 \text{ nm}$ (峰值为 370 nm) 的激发光, 使用分光计测量所有从皮肤发射和反射的 $300 \sim 600 \text{ nm}$ 激发光强度。SAF 值为发射光($420 \sim 600 \text{ nm}$)和反射光($300 \sim 420 \text{ nm}$)的平均光照强度比值乘以100, 并表示为任意单位(arbitrary units, AU)^[12]。

神经传导功能检查 NCS 由肌电图室专业医师使用肌电诱发电位仪(Keypoint® 4, 丹麦 Skovlunde 公司)完成。检测期间, 患者放松平卧于安静室内, 皮肤温度维持在 $32 \sim 33^\circ\text{C}$ 。运动神经检查包括: 测量正中神经、尺神经、腓总神经和胫神经的运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)、复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅和远端潜伏期(distal latency, DL); 感觉神经检查包括: 测量正中神经、尺神经、腓浅神经和腓肠神经的感觉神经传导

速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)和感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)波幅^[17]。

诊断标准 神经传导功能检查各参数的正常值参照汤晓芙所著的《临床肌电图学》^[18]。神经传导功能异常定义为: ≥ 2 个神经(其中至少包括1个下肢神经), 每个神经有 ≥ 1 个检查参数的异常^[19]。DPN 定义为: 诊断为糖尿病且伴有神经传导功能异常。

统计学分析 数据采用 SPSS 22.0 软件分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 组间两两比较采用 Bonferroni 法。非正态分布的计量资料以中位数、第25百分位数和第75百分位数 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料以频数和百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 Logistic 回归分析确定 DPN 的独立影响因素。构建 ROC 曲线, 以曲线下面积(area under the curve, AUC)评估 SAF 对 DPN 的诊断价值。双侧检验以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者的基本临床特征 本次研究共纳入115名2型糖尿病患者, 其中男性54人, 女性61人, 平均年龄(68.75 ± 7.74)岁, 糖尿病病程(11.40 ± 6.93)年, HbA1c $7.79\% \pm 1.64\%$, SAF 值(2.42 ± 0.46)AU。根据 NCS 结果将所有纳入者分为 DPN 组和非 DPN 组: DPN 组39例, 男性23例, 年龄(69.85 ± 8.22)岁, 糖尿病病程(14.38 ± 7.93)年, HbA1c $8.47\% \pm 1.90\%$; 非 DPN 组76例, 男性31例, 年龄(68.25 ± 7.61)岁, 糖尿病病程(9.79 ± 14.38)年, HbA1c $7.42\% \pm 1.39\%$ 。DPN 组的糖尿病病程、身高、2hPG 和 HbA1c 明显高于非 DPN 组($P < 0.05$), 而两组患者年龄、性别、血压、血脂、血肌酐等差异无统计学意义(表1)。

SAF 在 DPN 组和非 DPN 组间的比较 DPN 组的 SAF 测量值为(2.67 ± 0.45)AU, 显著高于非 DPN 组的(2.28 ± 0.41)AU($P < 0.001$, 图1)。

表1 DPN组和非DPN组糖尿病患者的基本临床资料

Tab 1 Characteristics of type 2 diabetes patients with and without DPN

($\bar{x} \pm s$)

Characteristics	Total diabetes (n = 115)	Non-DPN group (n = 76)	DPN group (n = 39)	P
Age (y)	68.75 ± 7.74	68.25 ± 7.61	69.85 ± 8.22	0.302
Sex (male/female)	54/61	31/45	23/16	0.064
Diabetes duration (y)	11.40 ± 6.93	9.79 ± 14.38	14.38 ± 7.93	0.002
SBP (mmHg)	133.21 ± 15.47	132.29 ± 15.69	135.00 ± 14.53	0.387
DBP (mmHg)	79.49 ± 8.17	79.84 ± 7.82	78.42 ± 8.98	0.398
Height (cm)	164.12 ± 8.64	162.55 ± 9.12	166.53 ± 6.25	0.009
Weight (kg)	68.53 ± 10.93	66.77 ± 10.73	71.02 ± 10.46	0.053
BMI (kg/m ²)	25.37 ± 3.10	25.15 ± 3.00	25.63 ± 3.31	0.455
Waistline (cm)	89.85 ± 8.62	89.43 ± 8.78	90.24 ± 7.89	0.659
Hipline (cm)	99.14 ± 7.67	98.95 ± 7.95	98.98 ± 6.94	0.983
FBG (mmol/L)	8.86 ± 3.05	8.47 ± 2.49	9.60 ± 3.85	0.118
2hPG (mmol/L)	16.78 ± 5.39	15.60 ± 4.63	18.61 ± 6.03	0.010
HbA1c (%)	7.79 ± 1.64	7.42 ± 1.39	8.47 ± 1.90	0.004
Total cholesterol (mmol/L)	4.91 ± 1.01	5.05 ± 0.98	4.64 ± 1.04	0.059
HDL-c (mmol/L)	1.24 ± 0.32	1.26 ± 0.30	1.19 ± 0.33	0.320
LDL-c (mmol/L)	2.87 ± 0.85	2.98 ± 0.86	2.64 ± 0.77	0.066
Triglyceride (mmol/L)	1.98 ± 1.80	2.19 ± 2.06	1.60 ± 1.16	0.130
Microalbuminuria	46.20 ± 112.42	46.60 ± 129.09	45.42 ± 73.87	0.962
Scr (mmol/L)	66.13 ± 16.26	65.10 ± 15.93	68.17 ± 17.46	0.402
UA (μmol/L)	324.51 ± 65.49	328.36 ± 61.38	315.97 ± 74.08	0.411
SAF (AU)	2.42 ± 0.46	2.28 ± 0.41	2.67 ± 0.45	<0.001

SBP;Systolic blood pressure;DBP;Diastolic blood pressure;BMI;Body mass index;FBG;Fasting blood glucose;2hPG;2-hour post-meal blood glucose;HbA1c;Glycated hemoglobin;HDL-c: High density lipoprotein cholesterol;LDL-c: Low density lipoprotein cholesterol;Scr: Serum creatinine;UA;Uric acid;SAF;Skin autofluorescence. 1 mmHg = 0.133 kPa.

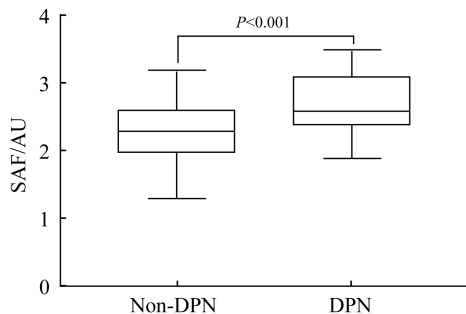


图1 DPN组和非DPN组2型糖尿病患者SAF测量值比较

Fig 1 SAF values of type 2 diabetes patients with and without DPN

不同SAF水平间NCS的比较 本研究根据SAF测量值的第25百分位数和第75百分位数将所有纳入者分为低SAF组(SAF≤2.2 AU,n=41)、中SAF组(2.2 AU<SAF≤2.7 AU,n=53)和高SAF组(SAF>2.7 AU,n=24)。NCS各参数与不同AF测量水平间的关系如表2所示,其中正

中神经、腓总神经和胫神经的MNCV,腓肠神经和腓浅神经的SNCV,正中神经、腓肠神经和腓浅神经的SNAP波幅在3组间差异有统计学意义(P<0.05),且随着SAF水平的升高,上述各参数呈下降趋势,而胫神经的DL在高SAF组中要明显高于低SAF组的水平(P=0.031)。

DPN的Logistic回归分析 本研究以糖尿病病程、年龄、2hPG、HbA1c、LDL-c、TC和SAF为自变量(各自变量在DPN组和非DPN组的差异有统计学意义或为DPN常见的相关因素)构建DPN的Logistic回归分析模型(表3)。Logistic回归分析显示,SAF是DPN的独立危险因素(OR=8.947,95%CI:1.675~47.793,P=0.010)。

SAF检测对2型糖尿病患者DPN的诊断价值 ROC分析结果显示,AUC为0.726(95%CI:0.630~0.821,P<0.001)。当临界阈值为2.35时,约登指数最高,此时灵敏度为76.9%,特异度为57.9%(图2)。

表2 在低、中、高 SAF 组 2 型糖尿病患者间各 NCS 参数的比较
 Tab 2 Comparison of CNS parameters according to SAF in type 2 diabetes patients ($\bar{x} \pm s$)

Variable	Low SAF group (SAF \leq 2.2AU, $n=41$)	Middle SAF group (2.2AU<SAF \leq 2.7AU, $n=53$)	High SAF group (SAF>2.7AU, $n=24$)	P
DPN (n)	7	18	14	0.002
Median nerve				
MNCV (m/s)	55.85 \pm 4.58	54.51 \pm 4.99	49.88 \pm 5.61	<0.001
DL (ms)	3.77 \pm 0.71	3.79 \pm 0.67	3.75 \pm 0.57	0.973
CMAP (mV)	10.47 \pm 2.83	11.12 \pm 2.78	9.60 \pm 3.14	0.113
Ulnar nerve				
MNCV (m/s)	58.13 \pm 8.35	57.00 \pm 5.74	55.31 \pm 6.41	0.472
DL (ms)	2.57 \pm 0.86	2.57 \pm 0.38	2.82 \pm 0.45	0.476
CMAP (mV)	11.21 \pm 3.03	11.78 \pm 2.63	12.30 \pm 2.93	0.460
Peroneal nerve				
MNCV (m/s)	46.99 \pm 5.11	45.63 \pm 5.03	41.58 \pm 3.62	<0.001
DL (ms)	3.68 \pm 0.74	3.67 \pm 0.72	4.01 \pm 1.22	0.260
CMAP (mV)	6.07 \pm 3.20	6.63 \pm 3.38	5.90 \pm 2.26	0.583
Tibial nerve				
MNCV (m/s)	44.34 \pm 5.39	43.51 \pm 5.20	39.44 \pm 5.58	0.012
DL (ms)	4.20 \pm 0.90	4.67 \pm 1.07	4.98 \pm 0.91	0.031
CMAP (mV)	13.57 \pm 5.12	13.29 \pm 5.94	9.67 \pm 6.67	0.073
Median nerve				
SNCV (m/s)	51.50 \pm 9.23	52.94 \pm 7.98	48.73 \pm 8.79	0.172
SNAP (mV)	25.45 \pm 12.48	22.66 \pm 8.87	17.35 \pm 12.55	0.025
Ulnar nerve				
SNCV (m/s)	57.61 \pm 6.04	56.02 \pm 6.41	55.08 \pm 5.17	0.351
SNAP (mV)	16.35 \pm 7.38	15.52 \pm 7.73	12.84 \pm 5.44	0.359
Sural nerve				
SNCV (m/s)	50.87 \pm 5.59	49.12 \pm 7.28	42.90 \pm 4.64	0.005
SNAP (mV)	12.70 \pm 6.75	9.83 \pm 5.33	7.41 \pm 4.08	0.031
Superficial peroneal nerve				
SNCV (m/s)	49.64 \pm 10.54	47.72 \pm 6.07	41.84 \pm 6.55	0.021
SNAP (mV)	11.45 \pm 6.34	9.82 \pm 5.18	6.81 \pm 4.17	0.046

MNCV; Motor nerve conduction velocity; DL; Distal latency; CMAP; Compound muscle action potential; SNCV; Sensory nerve conduction velocity; SNAP; Sensory nerve action potential; NCS; Nerve conduction studies.

表3 DPN 的 Logistic 多因素回归分析

Tab 3 Variables associated with DPN in multivariable logistic regression

Independent variable	P	Exp (B)	95%CI
Diabetes duration	0.211	1.059	0.968 - 1.158
Age	0.398	1.032	0.960 - 1.109
2hPG	0.169	1.111	0.956 - 1.291
HbA1c	0.107	1.496	0.916 - 2.443
LDL-c	0.871	1.130	0.259 - 4.925
TC	0.266	0.490	0.140 - 1.720
SAF	0.010	8.947	1.675 - 47.793

Independent variables; Diabetes duration, age, 2hPG, HbA1c, LDL-c, TC and SAF.

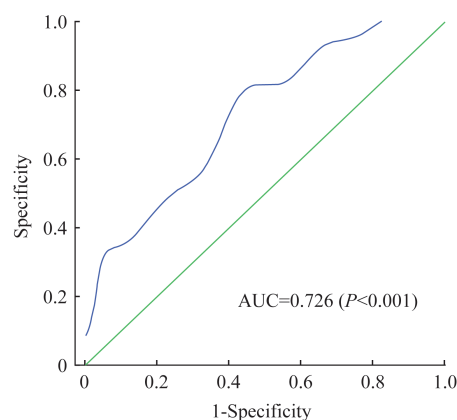


图2 SAF 诊断 2 型糖尿病患者 DPN 的 ROC 曲线
 Fig 2 ROC curve of SAF for DPN diagnosis in patients with type 2 diabetes mellitus

讨 论

AGE 聚集是 DPN 的重要发病机制之一^[20],而 AFR 作为可快速、简便和无创检测 SAF 的仪器,能够反映体内 AGE 聚集^[12]。已有研究报道,SAF 在 DPN 的诊断和预测中起到重要作用,但仅有少量研究在汉族人群中进行^[21-22],因而 SAF 对 DPN 临床诊断和筛查的价值仍需要进一步的检验。本研究以 NCS 的检查结果诊断 DPN,在中国汉族 2 型糖尿病患者中研究发现,伴有 DPN 的糖尿病患者中 SAF 显著高于非 DPN 患者,SAF 是 DPN 的独立危险因素且对 DPN 具有一定的诊断价值。NCS 的检查参数(如 MNCV、SNCV 和 SNAP 波幅等)在不同 SAF 水平组有明显的差异。

一些研究(包括横断面研究和队列研究)报道,SAF 与包括 DPN 在内的糖尿病微血管病变密切相关,并可以作为 DPN 的一个重要诊断指标甚至是预测指标^[9,14]。然而,这些研究中 DPN 的诊断标准不统一且多数主观性较强,如 10 g 单纤维尼龙丝检查^[23-24]、震动感觉阈值检查^[25]、甚至仅以典型的神经病变症状^[14]来判定有无 DPN。本研究以 NCS 的检查结果诊断 DPN,诊断结果更为客观、可靠,同样发现 SAF 与 DPN 密切相关,并进一步研究了 NCS 各检查参数与 SAF 间的关系。研究结果显示,高 SAF 组神经传导速度和神经传导波幅明显低于低 SAF 组,表明随着 SAF 的升高,外周神经的髓鞘和轴索功能更易受累,可能与 AGE 在外周神经的沉积有关^[26-27]。Meerwaldt 等^[9]研究发现,SAF 与神经传导速度和神经传导波幅呈负相关,而这种关系在无 DPN 的糖尿病患者和健康人群中也同样成立,提示 SAF 的改变可能早于临床症状的出现,或许可以用于无症状 DPN 患者的筛查。在本研究中,运动神经传导功能和感觉神经传导功能在高 SAF 组中均有所下降,表明 SAF 与运动神经和感觉神经损伤均相关,并可以在一定程度上反映两者的功能。Rajablin 等^[14]在随访时间为 4 年的队列研究中,以震动感觉阈值检查评估外周神经敏感度,以 DN4 评分评估神经病理性疼痛,以 SUDOSCAN 评估自主神经功能,以测力计评估肌肉力量,并发现这些神经相关检查在高 SAF 组(SAF>2.4AU)和低 SAF 组(SAF≤1.75 AU)间有明显差异。Araszkiewicz 等^[28]通过皮肤活检检测表皮神经纤维

密度以评估小纤维神经病变,研究发现 SAF 与表皮神经纤维密度呈负相关并独立于其他因素($\beta = -0.14, P = 0.04$)。上述研究表明,SAF 可反映糖尿病患者的 DPN 病变情况,在形态上包括大纤维神经和小纤维神经,在功能上包括运动神经、感觉神经和自主神经。

AGE 聚集在 DPN 发病机制中起到重要作用,被 AGE 修饰的外周神经髓鞘更容易被巨噬细胞吞噬并进一步发展为阶段性脱髓鞘,AGE 修饰如微管蛋白、神经微丝蛋白和肌动蛋白等轴突骨架蛋白会导致轴突萎缩和轴突转运受损^[7,29]。此外,AGE 通过与 AGE 受体(AGER)相互作用上调 NF- κ B 并进一步激活由 NF- κ B 介导的促炎基因,加重神经功能紊乱^[30]。本研究通过构建 DPN 的 Logistic 回归模型发现,SAF 是 DPN 的重要危险因素(OR = 8.947, 95%CI:1.675~47.793, $P = 0.010$),并独立于其他一些传统的 DPN 相关因素,如糖尿病病程和高血糖水平(2hPG、HbA1c)。进一步说明 AGE 可能在 DPN 的发病机制中起到一定作用。此外,有研究发现在 STZ 诱导的 1 型糖尿病大鼠模型中应用氨基胍(AGE 形成抑制剂和醛糖还原酶抑制剂)可明显改善糖尿病大鼠的神经功能紊乱状况^[11,31]。与本研究结果相似,Conway 等^[32]在 1 型糖尿病患者中研究发现皮肤固有免疫荧光(skin intrinsic fluorescence, SIF)与 DPN 明显相关,并且其与 DPN 的相关性要明显强于平均 HbA1c(反映体内血糖累积暴露情况)。SAF 可反映体内 AGE 的聚集,AGE 可能是慢性高血糖和氧化应激长期作用的结果^[33],而 HbA1c 则反映体内 3 个月的平均血糖水平。根据上述结果可以推测,相较于 HbA1c,SAF 能够更好的体现体内慢性高血糖的持续情况,与 DPN 的相关性更强。

有文献报道 SAF 的检测可能会受到肤色的影响,有关 SAF 与糖尿病并发症的研究多在白种人群中进行。Ahdi 等^[34]在不同肤色的 2 型糖尿病患者中(包括荷兰、土耳其、摩洛哥、印度和非洲)研究 SAF 与糖尿病并发症的关系,发现随着肤色加深 SAF 逐渐降低(3.06 AU vs. 2.69 AU),且 SAF 在肤色较浅的人群中可有效评估糖尿病并发症的患病风险,但随着肤色加深,SAF 与包括 DPN 在内的糖尿病并发症的关系也随之减弱。本研究在中国汉族人群中研究 SAF 与 DPN 的关系,糖尿病患者中 SAF 平均为(2.42±0.46)AU,非 DPN 组中 SAF

平均为 (2.28 ± 0.41) AU,而 DPN 组中 SAF 平均为 (2.67 ± 0.45) AU,明显高于前两者($P < 0.01$)。Hu 等^[21]研究发现糖尿病不伴足部溃疡的患者中 SAF 为 (2.29 ± 0.47) AU,而糖尿病伴足部溃疡患者中 SAF 为 (2.80 ± 0.69) AU,明显高于前者($P < 0.01$)。Liu 等^[22]在 118 例糖尿病伴足部溃疡患者中发现 SAF 为 (2.8 ± 0.2) AU,且与糖尿病血管并发症独立相关。包括本研究在内的 3 项在黄种人群中进行的研究显示糖尿病患者的 SAF 值基本相近,且均与糖尿病血管并发症相关,初步提示 SAF 用于黄种人群筛查的可行性。

本研究的不足之处在于:(1)横断面调查研究论证因果关系的能力较弱。(2)经过 NCS 检查仅发现 39 名 DPN 患者,难以进行亚组分析,以研究 SAF 与 DPN 病变程度的关系。(3) NCS 虽然是 DPN 诊断的较为客观、可靠的检查手段,但其缺乏对小纤维神经病变的评估能力。

综上所述,SAF 检查是一种可简便、快捷、无创检测体内 AGE 聚集状况的有效手段,与多种糖尿病慢性并发症密切相关。本研究以 NCS 检查结果诊断 DPN,并在中国汉族 2 型糖尿病患者中发现 SAF 与 DPN 显著相关,是 DPN 的独立危险因素之一,为推广 SAF 在中国糖尿病患者群中用于筛查 DPN 的患病风险提供一定的临床证据。后续仍需多中心前瞻性研究以评估 SAF 在 DPN 预测、诊断、监测和治疗中的作用。

参 考 文 献

- [1] POP-BUSUI R, BOULTON AJ, FELDMAN EL, *et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136 - 154.
- [2] POP-BUSUI R, LU J, BROOKS MM, *et al.* Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 3208 - 3215.
- [3] BOULTON AJ, VILEIKYTE L, RAGNARSON-TENNVALL G, *et al.* The global burden of diabetic foot disease[J]. *Lancet*, 2005, 366(9498): 1719 - 1724.
- [4] CALLAGHAN BC, CHENG HT, STABLES CL, *et al.* Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 521 - 534.
- [5] MENNE J, SHUSHAKOVA N, BARTELS J, *et al.* Dual inhibition of classical protein kinase C- α and protein kinase C- β isoforms protects against experimental murine diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1167 - 1174.
- [6] NAZIROGLU M, DIKICI DM, DURSUN S. Role of oxidative stress and Ca²⁺(+) signaling on molecular pathways of neuropathic pain in diabetes: focus on TRP channels[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(10): 2065 - 2075.
- [7] TOTH C, RONG LL, YANG C, *et al.* Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy[J]. *Diabetes*, 2008, 57(4): 1002 - 1017.
- [8] PARK SY, KIM YA, HONG YH, *et al.* Up-regulation of the receptor for advanced glycation end products in the skin biopsy specimens of patients with severe diabetic neuropathy[J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(4): 334 - 341.
- [9] MEERWALDT R, LINKS TP, GRAAFF R, *et al.* Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(8): 1637 - 1644.
- [10] MONNIER VM, BAUTISTA O, KENNY D, *et al.* Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial [J]. *Diabetes*, 1999, 48(4): 870 - 880.
- [11] CAMERON NE, COTTER MA, DINES K, *et al.* Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Diabetologia*, 1992, 35(10): 946 - 950.
- [12] MEERWALDT R, GRAAFF R, OOMEN P, *et al.* Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(7): 1324 - 1330.
- [13] GERRITS EG, LUTGERS HL, KLEEFSTRA N, *et al.* Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(3): 517 - 521.
- [14] RAJAABELINA K, FARGES B, NOV S, *et al.* Skin autofluorescence and peripheral neuropathy four years later in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(2). doi:10.1002/dmrr.2832.
- [15] CHABROUX S, CANOUI-POITRINE F, REFFET S, *et al.* Advanced glycation end products assessed by skin autofluorescence in type 1 diabetics are associated with nephropathy, but not retinopathy [J]. *Diabetes Metab*, 2010, 36(2): 152 - 157.
- [16] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation[C]. Geneva: WHO, 1999.
- [17] QIAO X, ZHENG H, ZHANG S, *et al.* C-peptide is independent associated with diabetic peripheral neuropathy: a community-based study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 12.
- [18] 汤晓英. 临床肌电图学[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995: 134.
- [19] DYCK PJ, CARTER RE, LITCHY WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy

- [J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44(3): 340-345.
- [20] VINCENT AM, CALLAGHAN BC, SMITH AL, *et al.* Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(10): 573-583.
- [21] HU H, HAN CM, HU XL, *et al.* Elevated skin autofluorescence is strongly associated with foot ulcers in patients with diabetes; a cross-sectional, observational study of Chinese subjects[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2012, 13(5): 372-377.
- [22] LIU C, XU L, GAO H, *et al.* The association between skin autofluorescence and vascular complications in Chinese patients with diabetic foot ulcer: an observational study done in Shanghai[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14(1): 28-36.
- [23] LUTGERS HL, GRAAFF R, LINKS TP, *et al.* Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2654-2659.
- [24] NOORDZIJ MJ, MULDER DJ, OOMEN PH, *et al.* Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(12): 1556-1561.
- [25] TANAKA K, TANI Y, ASAI J, *et al.* Skin autofluorescence is associated with severity of vascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(4): 492-500.
- [26] SUGIMOTO K, YASUJIMA M, YAGIHASHI S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(10): 953-961.
- [27] THORNALLEY PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2002, 50: 37-57.
- [28] ARASZKIEWICZ A, GANDECKA A, NOWICKI M, *et al.* Association between small fiber neuropathy and higher skin accumulation of advanced glycation end products in patients with type 1 diabetes [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(11): 847-853.
- [29] SINGH VP, BALI A, SINGH N, *et al.* Advanced glycation end products and diabetic complications [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(1): 1-14.
- [30] JURANEK JK, GEDDIS MS, SONG F, *et al.* RAGE deficiency improves postinjury sciatic nerve regeneration in type 1 diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2013, 62(3): 931-943.
- [31] CHEN AS, TAGUCHI T, SUGIURA M, *et al.* Pyridoxal-aminoguanidine adduct is more effective than aminoguanidine in preventing neuropathy and cataract in diabetic rats [J]. *Horm Metab Res*, 2004, 36(3): 183-187.
- [32] CONWAY BN, ARODA VR, MAYNARD JD, *et al.* Skin intrinsic fluorescence correlates with autonomic and distal symmetrical polyneuropathy in individuals with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 1000-1005.
- [33] MULDER DJ, WATER TV, LUTGERS HL, *et al.* Skin autofluorescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: an overview of current clinical studies, evidence, and limitations [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2006, 8(5): 523-535.
- [34] AHDI M, GERDES VE, GRAAFF R, *et al.* Skin autofluorescence and complications of diabetes: does ethnic background or skin color matter? [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(2): 88-95.

(收稿日期: 2018-03-08; 编辑: 段佳)

(上接第 308 页)

- [9] JONES AC, ANTILLON KS, JENKINS SM, *et al.* Prostate field cancerization: deregulated expression of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1) and platelet derived growth factor A (PDGF-A) in tumor adjacent tissue [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119314.
- [10] FAROOQI AA, SIDDIK ZH. Platelet-derived growth factor (PDGF) signalling in cancer: rapidly emerging signalling landscape [J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(5): 257-265.
- [11] MAS VR, MALUF DG, ARCHER KJ, *et al.* Angiogenesis soluble factors as hepatocellular carcinoma noninvasive markers for monitoring hepatitis C virus cirrhotic patients awaiting liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2007, 84(10): 1262-1271.
- [12] WEI TAO, ZHANG LI-NA, LV YI, *et al.* Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha promotes tumor progression and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(21): 10307-10317.
- [13] 李雁, 汤钊猷, 叶胜龙, 等. 不同转移潜能人肝癌单克隆细胞株的分离和建立 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7(11): 681-685.
- [14] LI Y, TANG Y, YE L, *et al.* Establishment of a hepatocellular carcinoma cell line with unique metastatic characteristics through *in vivo* selection and screening for metastasis-related genes through cDNA microarray [J]. *J Cancer Res Clin*, 2003, 129(1): 43-51.
- [15] 董荣春, 周荣华, 吕发度, 等. SMMC-7721 人体肝癌细胞株的建立及其生物学特性的初步观察 [J]. *第二军医大学学报*, 1980, 1(1): 5-9.
- [16] 农宜熙, 黄俊玲, 黄赞松, 等. 人肝癌细胞株的特性及其实验应用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(2): 159-165.
- [17] BARROW AD, EDELING MA, TRIFONOV V, *et al.* Natural Killer Cells Control Tumor Growth by Sensing a Growth Factor [J]. *Cell*, 2017, 172(3): 534-548.
- [18] CHEN CF, FENG X, LIAO HY, *et al.* Regulation of T cell proliferation by JMJD6 and PDGF-BB during chronic hepatitis B infection [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6359.
- [19] YING HZ, CHEN Q, ZHANG WY, *et al.* PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 7879-7889.
- [20] MALIZIA G, BRUNT EM, PETERS MG, *et al.* Growth factor and procollagen type I gene expression in human liver disease [J]. *Gastroenterology*, 1995, 108(1): 145-156.
- [21] PINZANI M, MILANI S, HERBST H, *et al.* Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in normal human liver and during active hepatic fibrogenesis [J]. *Am J Pathol*, 1996, 148(3): 785-800.

(收稿日期: 2018-08-14; 编辑: 王蔚)