

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.015  
文章编号: 1005-8982(2019)24-0078-04

## 糖化血红蛋白指数与2型糖尿病 周围神经病变的相关性研究\*

盛忠奇, 张真稳

(扬州大学附属苏北人民医院 内分泌科, 江苏 扬州 225001)

**摘要:目的** 探讨2型糖尿病(T2DM)患者糖化血红蛋白指数(HGI)与糖尿病周围神经病变(DPN)发病的关系。**方法** 选取2016年1月—2017年12月在扬州大学临床医学院内分泌科住院的726例T2DM患者的临床资料。根据空腹血糖(FPG)与糖化血红蛋白(HbA1c)建立线性回归方程并计算HGI;根据HGI数值,采用三分位法将患者分为低HGI组、中HGI组及高HGI组,比较3组健康状况差异,并分析HGI与DPN发病的相关性。**结果** 3组患者年龄、体重指数、收缩压、舒张压、平均动脉压、空腹C肽、FPG、HbA1c、总胆固醇及尿酸比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高HGI组患者发生DPN的风险是低HGI组的1.773倍( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析显示,年龄[OR=1.011(95%CI:1.003,1.019)]、糖尿病病程[OR=1.091(95%CI:1.040,1.145)]及HGI[OR=1.259(95%CI:1.006,1.574)]是DPN发生的危险因素。**结论** HGI可作为预测T2DM患者发生DPN风险的指标之一。

**关键词:** 糖尿病, 2型; 糖尿病神经病变; 危险因素; 预测

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Relationship between haemoglobin glycation index and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes\*

Zhong-qi Sheng, Zhen-wen Zhang

(Department of Endocrinology, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between haemoglobin glycation index (HGI) and risk of diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** The clinical characteristics of 726 cases of hospitalized patients with T2DM were collected. A linear regression equation was used to calculate HGI according to the relationship between FPG and HbA1c. According to the HGI value, all the subjects were divided into low HGI group, middle HGI group and high HGI group. The clinical data were compared among the three groups and the correlation between HGI levels and the prevalence of DPN was analyzed. **Results** There were significant differences in age, BMI, SBP, DBP, MBP, Fasting C-peptide, FPG, HbA1c, TC and SUA among the three groups ( $P < 0.05$ ). The prevalence risks of DPN were 1.773 times in high HGI group more than in low HGI group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that age (OR = 1.011, 95% CI: 1.003, 1.019), diabetes duration (OR = 1.091, 95% CI: 1.040, 1.145) and HGI (OR = 1.259, 95% CI: 1.006, 1.574) were risk factors for DPN. **Conclusions** HGI may be used as one of the risk predictor of DPN in patients with T2DM.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 2; diabetic neuropathies; risk factors; forecasting

收稿日期: 2019-06-20

\*基金项目: 国家卫生和计划生育委员会科研基金(No: W201309); 江苏省六大人才高峰课题(No: WSN-113)

[通信作者] 张真稳, E-mail: yzdxzzw@163.com; Tel: 13705270516

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最常见的慢性并发症之一, 早期诊断并干预显得尤为重要。有研究表明, 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 存在个体差异, 这种个体差异可能导致其对 DM 患者的病情评估带来不可避免的误差<sup>[1]</sup>。糖化血红蛋白指数 (glycosylated hemoglobin index, HGI) 可量化不同个体间的 HbA1c 差异。本研究通过对 HGI 与 DPN 发病的相关性进行研究, 旨在为临床预测 DM 并发症提供新的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月在扬州大学临床医学院内分泌科住院的 726 例 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者作为研究对象。所有研究对象符合 1999 年世界卫生组织 DM 诊断标准<sup>[2]</sup>: 有 DM 症状且随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L, 或者空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L 或者 2 h 血糖 (2 hours plasma glucose, 2 hPG)  $\geq 11.1$  mmol/L。纳入标准: ①有明确 DM 病史; ②诊断 DM 时或之后出现神经病变; ③临床症状或体征与 DPN 的表现相符; ④感觉阈值测定及神经传导速度测定共 5 项检查中有  $\geq 2$  项异常; ⑤无其他病变。排除标准: ① 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM); ② 合并 DM 急性并发症; ③ 合并有各类急性或慢性感染; ④ 合并神经系统病变, 如脑梗死、脑出血; ⑤ 其他原因引起的周围神经病变, 如酒精中毒、椎间盘突出等。HGI 计算方法: 随机选取入组中的 285 例患者, 根据其 FPG 与 HbA1c 做回归分析, 回归方程: 预测 HbA1c =  $0.4923 \times \text{FPG} + 4.4263$ , HGI = 实测 HbA1c - 预测 HbA1c。采用三分位法, 将剩余 441 例患者根据 HGI 水平, 以 -0.5812 和 0.8832 作为临界值, 分为低 HGI 组 (L-HGI)、中 HGI 组 (M-HGI) 及高 HGI 组 (H-HGI), 每组 147 例。

### 1.2 方法

收集 441 例住院 T2DM 患者性别、年龄、身高、体重、体重指数 (body mass index, BMI)、DM 病程、DM 治疗方案、烟酒史、收缩压 (SBP) 及舒张压 (DBP) 结果。所有患者空腹 8 ~ 10 h 抽取清晨静脉血, 采用 AU2700 型自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司) 测定血浆 FPG、白细胞计数 (white blood cell count,

WBC)、红细胞压积 (Hematocrit, HCT)、血红蛋白 (Haemoglobin, HGB)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及血尿酸 (serum uric acid, SUA)。采用糖化血红蛋白仪 (美国 Bia-rad 公司) 测定 HbA1c, 留取晨尿测定尿微量白蛋白 (urine microalbumin, UMA)。所有患者采用 CXP Cytometer (日本光电工业株式会社) 完善神经传导速度测定。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示, 比较用单因素方差分析或秩和检验 (*H* 检验); 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FPG 与 HbA1c 的相关性分析

对入组 726 例患者做 FPG 与 HbA1c 的线性分析, 结果显示 FPG 与 HbA1c 呈正相关 (*r* = 0.641, *P* = 0.000)。随机选取 285 例患者, 建立回归方程: 预测 HbA1c =  $0.4923 \times \text{FPG} + 4.4263$ , *R*<sup>2</sup> = 0.5348。见图 1。

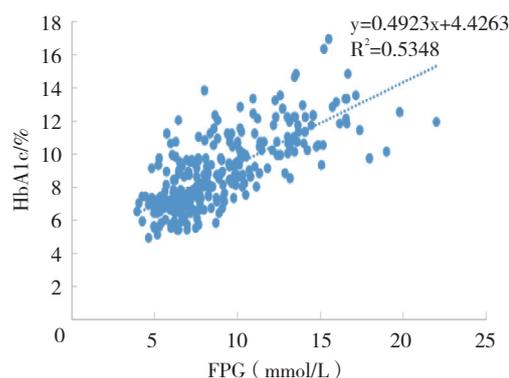


图 1 FPG 与 HbA1c 的线性回归方程

### 2.2 3 组患者一般资料及生物化学指标比较

3 组患者性别、病程、2 hPG、TG、LDL-C、HDL-C、WBC、HCT、HGB、Scr、BUN、UMA 及肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)

比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而年龄、BMI、SBP、DBP、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、FPG、HbA1c、空腹 C 肽、TC 及 SUA 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。L-HGI、M-HGI 及 H-HGI 组 T2DM 患者 DPN 患病率分别为 73.5%、79.6% 及 85.0%。3 组患者 DPN 患病率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。高 HGI 组 T2DM 患者发生

DPN 的风险是低 HGI 组的 1.773 倍 [ $\hat{OR}=1.773$  (95% CI% : 1.108, 2.836)]。见表 1。

### 2.3 DPN 与相关因素的 Logistic 回归分析

采用 Logistic 回归分析评估年龄、DM 病程、HGI 对 T2DM 患者 DPN 发病风险的影响, 该模型能够正确分类 79.4% 研究对象。年龄、糖尿病病程及 HGI 是 DPN 发生的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 3 组患者一般资料及生物化学指标比较 (n=147)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
L-HGI 组	99/48	55 ± 11	9.4 ± 6.4	25.2 ± 3.5	132.0 ± 11.5	78.6 ± 9.2	96.4 ± 8.4	9.53 ± 3.40
M-HGI 组	102/45	56 ± 10	9.2 ± 5.6	24.8 ± 3.2	128.2 ± 12.3	78.2 ± 7.7	94.9 ± 7.7	9.78 ± 3.26
H-HGI 组	90/57	59 ± 13	10.1 ± 7.2	24.2 ± 3.4	129.1 ± 13.2	76.3 ± 7.7	93.9 ± 8.6	10.89 ± 3.35
$\chi^2/F$ 值	1.180	4.429	0.820	3.868	3.543	3.271	3.329	6.914
P 值	0.308	0.012	0.441	0.022	0.030	0.039	0.037	0.001

组别	2 hPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$ )	空腹 C 肽/(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	WBC( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	HCT/(%, $\bar{x} \pm s$ )
L-HGI 组	13.77 ± 4.60	8.1 ± 1.8	1.90 ± 0.93	2.96 ± 4.16	4.85 ± 1.65	2.54 ± 0.80	1.08 ± 0.35	6.02 ± 1.62	41.7 ± 4.6
M-HGI 组	13.82 ± 4.04	9.3 ± 1.7	1.80 ± 0.97	2.16 ± 1.56	4.56 ± 1.11	2.57 ± 0.80	1.04 ± 0.30	6.04 ± 1.52	41.6 ± 4.0
H-HGI 组	14.80 ± 4.06	11.3 ± 1.6	1.46 ± 0.99	1.90 ± 1.88	4.55 ± 1.17	2.63 ± 0.89	1.12 ± 0.40	6.22 ± 1.78	40.8 ± 4.0
F 值	2.762	131.378	8.466	2.405	5.827	0.444	1.916	0.679	1.913
P 值	0.064	0.000	0.000	0.091	0.003	0.642	0.148	0.508	0.149

组别	HGB/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	SUA/( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	Scr/( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	eGFR[ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> ), M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	BUN/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	UMA[(mg/L), M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	DPN 患病率/ 例 (%)
L-HGI 组	140.2 ± 17.4	315.7 ± 85.4	79.0 ± 32.3	92.51 (75.33, 118.76)	6.13 ± 5.37	12.80 (10.40, 21.60)	108 (73.5)
M-HGI 组	140.0 ± 14.7	300.9 ± 87.6	75.1 ± 18.9	90.52 (78.93, 111.25)	6.09 ± 4.85	15.30 (10.40, 25.50)	117 (79.6)
H-HGI 组	137.6 ± 14.8	289.9 ± 92.8	75.9 ± 23.8	86.07 (68.49, 104.45)	5.92 ± 2.19	14.10 (10.30, 31.70)	125 (85.0)
F/H/ $\chi^2$ 值	1.248	3.151	0.951	1.590	0.093	0.120	3.025
P 值	0.278	0.044	0.387	0.205	0.911	0.887	0.0495

表 2 DPN 影响因素的 Logistic 回归分析参数

因素	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	95% CI		$\hat{OR}$	P 值
				下限	上限		
年龄	0.011	0.004	7.173	1.003	1.019	1.011	0.007
病程	0.087	0.024	12.756	1.040	1.145	1.091	0.000
HGI	0.230	0.114	4.057	1.006	1.574	1.259	0.044

### 3 讨论

血糖控制与 DM 慢性并发症的关系密切相关。研究显示, FPG、HbA1c 可作为预测 DM 慢性并发症的指标, DPN 是 DM 最常见的慢性并发症之一, 随着病程的延长, 其患病率  $\geq 50\%$ <sup>[3]</sup>。DPN 治疗手段主要包

括严格控制高血糖、保持血糖稳定及疼痛管理, 晚期治疗总体疗效不佳。因而早期诊断及干预显得尤为重要<sup>[4]</sup>。HbA1c 是 DPN 的独立危险因素, 但 HbA1c 的应用也有其局限性。HbA1c 是人体血液中 HGB 残基与葡萄糖经过不可逆非酶促反应结合而成, 临床一些

影响人体 HGB 疾病状态, 如失血、血红蛋白病、尿毒症及血色病等都可导致 HbA1c 在 DM 病情评估中的应用受限; 此外, 部分患者在排除上述疾病后, 仍可表现出实际测得的 HbA1c 与其预测的水平不一致的现象, 进一步研究显示, 这种差异在 DM 患者与非 DM 个体中都有存在, 且与 FPG 水平无关。年龄增长<sup>[5]</sup>及妊娠因素<sup>[6]</sup>参与 HbA1c 生理性的变异。除此以外, 地区及种族因素也是导致 HbA1c 发生个体差异的原因。LEONG 等<sup>[1]</sup>提出基因遗传与种族差异导致的 HbA1c 比率和红细胞寿命差异, 可能参与这一现象的形成。个体间差异导致 HbA1c 对 DM 慢性并发症预测的准确性。早在 2002 年, HEMPE<sup>[7]</sup>与其团队首次提出 HGI 的概念用以量化评估不同个体的 HbA1c 差异。他们对 128 例 T1DM 患者的平均血糖与 HbA1c 相关性研究中, 发现 29% 患者其 HbA1c 与预测 HbA1c 水平比较有差异。对控制 DM 心血管行动研究中的 10 251 例 DM 患者的数据进行 HGI 低中高分组并做统计分析<sup>[2]</sup>, 结果可见强化治疗 (HbA1c<6%) 只在低、中 HGI 组患者中得到获益, 强化治疗给高 HGI 组带来更高的全因死亡率。

本研究发现, 低 HGI 组患者相较其他两组患者表现出低龄化、胰岛功能相对更好的趋势。一项针对 T1DM 及 T2DM 患者 DPN 危险因素的研究中显示, 年龄、病程均与 DPN 的发生风险相关<sup>[8]</sup>, 这提示老年、长病程 DM 患者, 其 DPN 的发生风险增加; 而这类患者往往合并有下肢动脉粥样硬化等疾病, 其 DM 足、截肢的风险又增加, 这值得笔者在临床工作中对其多加关注。van STEEN 等<sup>[9]</sup>的研究发现, HGI 每增加一个标准量, 微血管并发症的风险将增加 14%。而本次研究中显示, HGI 与 DPN 的风险呈正相关, HGI 每增加一个标准量, DPN 的发病风险增加 25.9%。DPN 的发现机制目前尚未完全阐明, 其是由多种因素共同作用的结果。晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 沉积于神经组织, 破坏神经结构、影响神经细胞正常功能促进了 DPN 的发生、发展<sup>[10]</sup>。PARK 等<sup>[11]</sup>在 DPN 患者的皮肤活检中发现 AGEs 及其受体的异常增多。FELIPE 等<sup>[12]</sup>研究发现, 通过皮肤内荧光 (skin intrinsic fluorescence, SIF) 标记可反映组织内 AGEs 的浓度水平, 而 SIF 浓度的升高与高 HGI 有关。这提示高 HGI 水平的患者, 组织内 AGEs 浓度可能高于其他人群, 这可能是高 HGI 组 DPN 患病率升高的原因之一。

综上所述, 因为 HbA1c 的个体差异, 其对 DM 并

发症的预测作用存在一定的偏差。而本研究支持 HGI 可作为 T2DM 患者预测 DPN 发病风险的较好指标, 与 HbA1c 能相互补充。本研究也存在一定局限性, 例如无法确定 HGI 在预测 DPN 发病风险增加中的切点值以及同一个体在 HGI 水平发生改变后对 DPN 的影响。下一步将对患者进行随访研究, 进一步明确 HGI 对 DM 并发症的预测作用。

#### 参 考 文 献:

- [1] LEONG A, WHEELER E. Genetics of HbA1c: a case study in clinical translation[J]. *Current Opinion in Genetics Development*, 2018, 50(6): 79-85.
- [2] HEMPE J M, LIU S, MYERS L, et al. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD Trial[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 1067-1074.
- [3] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [4] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-154.
- [5] 符春苗, 胡耀华, 吴翔, 等. 不同年龄层次糖尿病患者糖化血红蛋白诊断标准研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(8): 59-62.
- [6] 龚倩, 金红梅, 王金金, 等. 低色素性贫血对正常妊娠期妇女糖化血红蛋白的影响 [J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(2): 136-140.
- [7] HEMPE J M, GOMEZ R, MCR J R, et al. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control[J]. *J Diabetes Complications*, 2002, 16(5): 313-320.
- [8] JAISWAL M, DIVERS J, DABELEA D, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(9): 170-179.
- [9] van STEEN S C, WOODWARD M, CHALMERS J, et al. Haemoglobin glycation index and risk for diabetes-related complications in the action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicon modified release controlled evaluation (ADVANCE) trial[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 780-789.
- [10] GREIFENHAGEN U, FROLOV A, BLÜHER M, et al. Site-specific analysis of advanced glycation end products in plasma proteins of type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(20): 5557-5566.
- [11] PARK S Y, KIM Y A, HONG Y H, et al. Up-regulation of the receptor for advanced glycation end products in the skin biopsy specimens of patients with severe diabetic neuropathy[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2014, 10(4): 334-341.
- [12] FELIPE D L, HEMPE J M, LIU S, et al. Skin intrinsic fluorescence is associated with hemoglobin a (1c) and hemoglobin glycation index but not mean blood glucose in children with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1056-1056.

(唐勇 编辑)