·内分泌专栏·

2型糖尿病伴泌汗神经功能紊乱患者胰岛素分泌和血清25(OH)D3、NLR、SUA水平及临床意义分析

席 巍，姚丽君，汪琳姣
（江苏省海安市人民医院内分泌科，江苏 海安 2266000）

[摘要] **目的** 探讨2型糖尿病伴泌汗神经功能紊乱患者胰岛素分泌和血清25羟维生素D3[25 hydroxyvitamin D3，25(OH)D3]、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio，NLR)、血尿酸(serum uric acid，SUA)水平变化及临床意义。**方法** 选取在我院治疗的2型糖尿病伴泌汗神经功能紊乱患者97例作为观察组，以性别配比1∶2选取2型糖尿病不伴泌汗神经功能紊乱患者194例作为对照组，分析比较2组临床资料、胰岛功能及25(OH)D3、NLR和SUA水平差异，通过Logistic回归分析分析2型糖尿病伴泌汗神经功能紊乱的影响因素。**结果** 观察组年龄、糖尿病病程分别为(58.32±9.94)岁和(11.41±2.84)年，明显高于对照组($P<0.05$)；观察组糖负荷30 min净增C肽与葡萄糖比值(ΔC-P30/ΔG30)、净增胰岛素与葡萄糖比值(ΔI30/ΔG30)、胰岛素曲线下面积(I-AUC/G-AUC)和120 min血糖曲线下面积校正后的C肽(C-P-AUC/G-AUC)分别为(0.22±0.13)、(1.55±0.36)、(0.09±0.03)和(2.87±0.90)，明显低于对照组($P<0.05$)。观察组血清25(OH)D3为(22.12±6.01) μg/L，明显低于对照组($P<0.05$)，而NLR和SUA分别为(3.12±0.94)和(365.50±90.48) μmol/L，明显高于对照组($P<0.05$)。Logistic回归分析显示：年龄、糖尿病病程、ΔC-P30/ΔG30、25(OH)D3、NLR和SUA是2型糖尿病伴泌汗神经功能紊乱的影响因素($P<0.05$)。**结论** 2型糖尿病伴泌汗神经功能紊乱患者胰岛素分泌功能受损，血清25(OH)D3降低，而NLR和SUA水平升高；2型糖尿病伴泌汗神经功能紊乱受早期相胰岛分泌功能以及血清25(OH)D3、NLR、SUA水平的影响，值得进一步研究。

[关键词] 糖尿病，2型；胰岛素分泌；泌汗神经功能紊乱 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.015
[中图分类号] 587.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)05-0580-05

Analysis of insulin secretion, serum 25 (OH) D3, NLR, SUA levels and their clinical significance in type 2 diabetes patients with dyshidrotic nerve function

XI Wei, YAO Li-jun, WANG Lin-jiao
(*Department of Endocrinology, Hai'an People's Hospital, Jiangsu Province, Hai'an* 2266000, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the insulin secretion, serum 25 hydroxyvitamin D3 [25 (OH) D3], neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), serum uric acid (SUA) levels and clinical significance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) accompanied by sudomotor dysfunction. **Methods** In total, 97 patients with T2DM and sudomotor dysfunction treated in our hospital were selected as the observation group, and 194 patients with T2DM but without sweating nerve dysfunction were selected as the control group with a gender ratio of 1∶2. The differences in clinical data, islet function, 25 (OH) D3, NLR and SUA levels between the two groups were analyzed and compared. The factors affecting T2DM combined with sudomotor dysfunction were analyzed by Logistic regression analysis. **Results** The age and duration of diabetes in the observation group were (58.32±9.94) years and (11.41±2.84) years respectively,

[收稿日期]2023－03－09
[基金项目] 南通市科技局项目(MSZ2022057)；江苏省卫生健康委科研立项(Z2019033)
[作者简介]席巍(1981－)，男，江苏海安人，江苏省海安市人民医院副主任医师，医学硕士研究生，从事内分泌疾病诊治研究。

which were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The ratio of net increase in C-peptide to glucose (ΔC-P30/ΔG30), the ratio of net increase in insulin to glucose (ΔI30/ΔG30), the area under the curve of insulin (I-AUC/G-AUC) and the AUC of corrected C-peptide under 120 min blood glucose (C-P-AUC/G-AUC) in the observation group were (0.22±0.13), (1.55±0.36), (0.09±0.03) and (2.87±0.90), respectively, which were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The serum 25 (OH) D3 in the observation group was (22.12 ± 6.01) μg/L, which was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), while the NLR and SUA were (3.12±0.94) and (365.50±90.48) μmol/L, respectively, which were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age, course of diabetes, ΔC-P30/ΔG30, 25 (OH) D3, NLR and SUA were the influencing factors for the sudomotor dysfunction ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with T2DM and sudomotor dysfunction have impaired insulin secretion, decreased serum 25 (OH) D3, and increased NLR and SUA levels. T2DM combined with sudomotor dysfunction is affected by early phase pancreatic secretion function and serum 25 (OH) D3, NLR, and SUA levels, which warrants further studies.

[**Key words**] diabetes mellitus, type 2; insulin secretion; sudomotor dysfunction

2型糖尿病(type 2 diabetes,T2DM)是临床发病率较高的疾病,糖尿病周围神经病变是T2DM的常见并发症[1]。人体汗腺由C类无髓交感神经所支配,泌汗神经功能紊乱是远端小纤维神经病变早期异常生理改变[2]。皮肤活检被认为是判断泌汗神经功能障碍的金标准,但因其有创且操作复杂,临床应用并不广泛,因此找寻简便、灵敏的方法是临床研究的重点[3]。已有研究称,血糖波动会影响机体泌汗功能,在T2DM患者中,胰岛β细胞分泌功能受损会引发血糖波动,考虑胰岛β细胞分泌功能与泌汗神经功能紊乱之间存在某种联系[4]。维持适当的维生素D水平还有利于改善T2DM患者预后,血清25羟维生素D3[25 hydroxy vitamin D3,25 (OH) D3]水平可反映机体内维生素D的储备状态[5]。如今关于25(OH)D3与T2DM患者伴泌汗神经功能紊乱的临床研究相对较少。中性粒细胞与淋巴细胞比值(the ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR)作为重要炎症预测因子,可参与T2DM及其微血管并发症的评估中发挥作用[6]。T2DM患者体内高水平NLR可预测糖尿病周围神经病变的发生发展。血尿酸(serum uric acid,SUA)每升高88.4 μmol/L,心血管不良事件发生率就提高15%[7-8]。多项研究证实,机体出现高水平尿酸具有促进糖尿病大血管病变或微血管炎症的作用。考虑NLR、SUA也可能与泌汗神经功能紊乱的发生有某种联系[9]。基于上述研究背景,本研究将探讨T2DM伴泌汗神经功能紊乱患者胰岛素分泌和血清25(OH)D3、NLR、SUA的联系,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月—2022年11月在我院治疗的T2DM伴泌汗神经功能紊乱患者97例作为观察组,以性别配比1∶2选取T2DM不伴泌汗神经功能紊乱患者194例作为对照组,纳入标准:①T2DM诊断符合中国2型糖尿病防治指南(2013年版)诊断标准[10],泌汗神经功能紊乱符合以下标准:双手平均电化学传导率和双足平均电化学传导率≤60 ms;②研究前已停用降糖药物超过24 h以上;③患者及家属知情同意。排除标准:①合并有肝肾功能不全、电解质紊乱、恶性肿瘤等其他严重疾病;②近3个月内使用过他汀类、利尿剂、别嘌呤醇等影响SUA水平的药物、以及β受体阻滞剂等影响交感神经的药物;③其他原因所致的周围神经病变。

1.2 检查方法 嘱咐患者在采血前禁食8 h以上,次日采集静脉血3 mL。使用血细胞分析仪检测血常规,计算NLR,NLR=中性粒细胞/淋巴细胞计数×100%。采用全自动糖化血红蛋白(hemoglobin A_1c, HbA_1c)分析仪,借助高效液相层析法检测HbA_1c水平。采用日立7600全自动生化分析仪检测三酰甘油(total triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin,Fins)、SUA水平。采集3 mL静脉血,以2 000 r/min的速度离心10 min

后留取血清待测，采用电化学发光法检测 25(OH)D3 水平，试剂盒购自英国 Simens 公司。

1.3 资料收集 收集患者性别、年龄、糖尿病病程等资料，入院时测量 SBP、DBP、身高、体重，计算 BMI。胰岛 β 细胞功能指数(homa islet beta cell function index，HOMA-β) ＝Fins/(FBG－3.5)×20]；胰岛素抵抗指数(homa insulin resistance，HOMA-IR)＝(Fins×FBG)/22.5。ΔI30/ΔG30＝(糖负荷半小时胰岛素-Fins)/(糖负荷半小时血浆葡萄糖－FBG)；ΔC-P30/ΔG30＝(糖负荷半小时 C 肽－空腹 C 肽)/(糖负荷半小时血浆葡萄糖-FBG)。

均采用不规则梯形法计算下列指标：C-PAUC/GAUC：校正后的 120 min C 肽曲线下面积；I-AUC/G-AUC：校正后的 120 min 胰岛素曲线下面积 C-P-AUC、G-AUC。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件处理数据。计量资料采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；多因素分析采用 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和对照组临床一般资料比较 观察组年龄、糖尿病病程明显高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；观察组和对照组性别、收缩压、舒张压、体重指数等一般资料比较差异无统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 观察组和对照组胰岛分泌功能比较 观察组和对照组 FINS、HOMA-IR 和 HOMA-β 比较差异无统计学意义($P>0.05$)；观察组 ΔC-P30/ΔG30、ΔI30/ΔG30、I-AUC/G-AUC 和 C-P-AUC/G-AUC 明显低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 观察组和对照组血清 25(OH)D3、NLR、SUA 比较 观察组血清 25(OH)D3 明显低于对照组，而 NLR 和 SUA 明显高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 观察组和对照组临床一般资料比较

Table 1 Comparison of general clinical information between the observation group and the control group

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

组别	例数	性别(例数，%)		年龄(岁)	糖尿病病程(年)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	体重指数
		男性	女性					
观察组	97	66(68.04)	31(31.96)	58.32±9.94	11.41±2.84	133.36±15.03	80.41±8.89	24.40±2.64
对照组	194	132(68.04)	62(31.96)	52.29±9.15	7.80±2.12	131.19±15.54	81.24±8.95	24.18±2.71
χ^2/t 值		0.000		5.148	12.18	1.135	0.747	0.658
P 值		1.000		<0.001	<0.001	0.257	0.455	0.511

组别	例数	空腹血糖(mmol/L)	HbA_1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
观察组	97	7.87±0.98	8.72±1.14	4.40±1.09	1.60±0.43	3.10±0.85	1.10±0.21
对照组	194	7.85±0.96	8.80±1.23	4.35±1.12	1.63±0.46	3.14±0.81	1.12±0.23
χ^2/t 值		0.166	0.536	0.362	0.536	0.391	0.719
P 值		0.868	0.593	0.717	0.593	0.696	0.472

1 mmHg＝0.133 kPa

表 2 观察组和对照组胰岛分泌功能比较

Table 2 Comparison of pancreatic islet secretion function between the observation group and the control group

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

组别	例数	FINS(μg/L)	HOMA-IR	ΔC-P30/ΔG30	ΔI30/ΔG30	HOMA-β	I-AUC/G-AUC	C-P-AUC/G-AUC
观察组	97	5.46±1.02	1.91±0.41	0.22±0.13	1.55±0.36	45.10±9.97	0.09±0.03	2.87±0.90
对照组	194	5.50±1.04	1.92±0.43	0.35±0.12	2.40±0.33	43.80±9.16	0.14±0.05	3.50±0.88
t 值		0.311	0.190	8.471	20.089	1.108	9.062	5.714
P 值		0.756	0.850	<0.001	<0.001	0.269	<0.001	<0.001

表3　观察组和对照组血清25(OH)D3、NLR、SUA比较

Table 3　Comparison of serum 25（OH）D3，NLR，and SUA between the observation group and the control group

（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	25(OH)D3(μg/L)	NLR	SUA(μmol/L)
观察组	97	22.12±6.01	3.12±0.94	365.50±90.48
对照组	194	28.14±5.56	2.00±0.81	317.84±82.26
t 值		8.473	10.529	4.505
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4　泌汗神经功能紊乱的多因素分析　将年龄、糖尿病病程、ΔC-P30/ΔG30、ΔI30/ΔG30、I-AUC/G-AUC、C-P-AUC/G-AUC、25（OH）D3、NLR 和 SUA 作为自变量(均为连续性变量)，是否伴泌汗神经功能紊乱作为因变量（否＝0，是＝1）进行 Logistic 回归分析，结果显示：年龄、糖尿病病程、ΔC-P30/ΔG30、25(OH)D3、NLR 和 SUA 是伴泌汗神经功能紊乱的影响因素($P<0.05$)。见表4。

表4　泌汗神经功能紊乱的多因素分析结果

Table 4　Multivariate analysis results of dysfunction of sudomot of dysfuntion

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.665	0.192	11.996	<0.001	1.944	1.335～2.833
糖尿病病程	1.022	0.287	12.681	<0.001	2.779	1.583～4.877
ΔC-P30/ΔG30	−0.768	0.201	14.599	<0.001	0.464	0.313～0.688
ΔI30/ΔG30	−0.121	0.414	0.085	0.869	0.886	0.394～1.995
I-AUC/G-AUC	−0.094	0.398	0.056	0.912	0.910	0.417～1.986
C-P-AUC/G-AUC	−0.165	0.441	0.140	0.808	0.848	0.357～2.012
25(OH)D3	−0.725	0.244	8.829	<0.001	0.484	0.300～0.781
NLR	0.814	0.201	16.400	<0.001	2.257	1.522～3.347
SUA	0.779	0.224	12.094	<0.001	2.179	1.405～3.381

3　讨　论

研究显示[11]，细长交感神经C纤维充当调控四肢末端汗腺汗液分泌的作用，当T2DM患者并发神经病变时，四肢末端汗腺分泌 Cl^- 浓度降低，机体泌汗神经功能受到影响。另有研究证实[12]，胰岛β细胞功能受损与机体自主神经的异常有关，本研究根据是否并发泌汗功能障碍将T2DM患者分成2组，探讨泌汗神经功能紊乱的影响因素。

本研究结果显示：观察组年龄、糖尿病病程明显高于对照组。观察组糖 ΔC-P30/ΔG30、ΔI30/ΔG30、I-AUC/G-AUC 和 120 min C-P-AUC/G-AUC 明显低于对照组。且年龄、糖尿病病程、ΔC-P30/ΔG30 是伴泌汗神经功能紊乱的影响因素。胰岛β细胞功能维持正常是血糖稳态的基础。研究发现[13]，机体血糖调控不当认为与胰岛β细胞功能受损有关，而前者也是后者异常程度加重的推动因素。结合本研究结果，T2DM患者 ΔC-P30/ΔG30 越低则泌汗功能越差，分析如下：胰岛β细胞功能受损会激活机体氧化应激反应，加速血管内皮受损，加重机体炎症反应程度，促进泌汗功能障碍的发生。本研究得出 ΔI30/ΔG30 不是T2DM患者出现泌汗功能障碍的危险因素，分析是胰岛素较C肽的半衰期短，在肝脏被代谢的较快，该指标反映胰岛β细胞分泌功能的准确性不够好。

有研究称，胰岛β细胞功能越差，神经病变的发病率越高[14]。另一项研究在校正了外界因素后，发现胰岛β细胞功能受损会促进糖尿病自主神经病变的发生[15]。本研究得出：病程、年龄是泌汗功能障碍的独立危险因素。病程越长，胰岛β细胞分泌功能减弱越严重，泌汗神经功能紊乱的发生风险越大。年龄作为泌汗神经功能紊乱发生的内在影响因素已被临床证实。

本研究结果显示：观察组血清25(OH)D3水平较对照组显著降低，而NLR和SUA则高于后者。Logistic回归分析显示：上述三项指标均是伴泌汗神经功能紊乱的影响因素。NLR为常用炎症指标，在T2DM及其并发症的发生中发挥着重要作用[16]。T2DM患者NLR水平增加会影响神经元细胞的营养供应，导致其变性或坏死，易引发泌汗神经功能紊乱。高SUA水平被认为是肥胖、脑卒中、高血压病、心肌梗死等发生的危险因素[17]。也有研究称[18]，SUA升高会促进糖尿病周围神经病变的发生，但是其在泌汗神经功能紊乱中的具体机制没有明确结论。本研究纳入的T2DM患者伴泌汗神经功能紊乱病例常表现为神经内膜微循环障碍，组织缺氧、神经屏障功能受损等。SUA能够对血管产生破坏作用，并能对血管平滑肌细胞造成刺激进而导致内皮功能障碍。结合本研究结果进行讨论，SUA有可能是通过激活RAS系统发挥促进血管收缩作用，导致泌汗功能异常。且还与SUA增加机体氧化应激反应水平有关。

25(OH)D3缺乏会影响机体神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子的合成过程，造成神经

细胞生长受阻，进而影响神经纤维的修复和再生。此外，25(OH)D3缺乏还会加重机体氧化应激反应程度，进而造成神经血管炎症性损伤，上述过程会间接影响机体泌汗神经功能。以往研究证实[19-20]，该因子水平升高会明显降低神经传导速度受损率。

临床尚没有研究探讨T2DM伴泌汗神经功能紊乱受早期相胰岛分泌功能、以及血清25(OH)D3、NLR、SUA水平的影响，本研究通过回顾性分析取得了一定的研究结果。但是，本研究存在一定的局限性，未能将个人营养水平因素及维生素D摄入量等纳入影响因素中进行讨论，还需要开展进一步的前瞻性研究充实实验结果。

综上所述，T2DM伴泌汗神经功能紊乱受早期相胰岛分泌功能、以及血清25(OH)D3、NLR、SUA水平的影响，值得进一步研究。

[参考文献]

[1] Mussa B, Srivastava A, Al-Habshi A, et al. Inflammatory biomarkers levels in T2DM emirati patients with diabetic neuropathy[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14(8): 3389-3397.

[2] Seino Y, Kaku K, Kadowaki T, et al. A randomized, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on ipragliflozin[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(6): 1342-1350.

[3] Bonhof GJ, Strom A, Strassburger K, et al. Progression and regression of small and large nerve fiber pathology and dysfunction in recent-onset type 1 and type 2 diabetes: a 5-year prospective study[J]. EASD, 2021, 64(1): 32-33.

[4] Chris M, Stephanie T, Michele C, et al. New Horizons-cognitive dysfunction associated with type 2 Diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(4): 929-942.

[5] Xiu S, Sun L, Mu Z, et al. Low prealbumin levels are associated with sarcopenia in older men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. Nutrition, 2021, 91(92): e111415.

[6] Guo X, Cui C, Song J, et al. Mof acetyltransferase inhibition ameliorates glucose intolerance and islet dysfunction of type 2 diabetes via targeting pancreatic α-cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 537(8): e111425.

[7] 何莲莲，应瑞雪，艾李雅，等.2型糖尿病患者外周血白细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值与泌汗功能相关性研究[J].标记免疫分析与临床，2021，28(11)：1865-1869.

[8] 许邵莹.2型糖尿病患者血清尿酸水平与泌汗功能的相关性研究[D].南京：东南大学，2021.

[9] 许邵莹，刘春燕，曹白露，等.2型糖尿病患者血尿酸水平与泌汗功能的相关性研究[J].中国糖尿病杂志，2020，28(8)：599-604.

[10] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国糖尿病杂志，2014，22(8)：2-42.

[11] 秦洁行，宋峥宏，杨晓岚，等.2型糖尿病亚临床性周围神经病变的危险因素分析[J].临床神经病学杂志，2021，34(5)：326-330.

[12] 焦建虎，刘新琼，侯瑜，等.2型糖尿病患者继发泌汗功能障碍影响因素及其与早期相胰岛分泌功能相关性分析[J].陕西医学杂志，2021，50(3)：330-333.

[13] 周善磊，章诗琪，邓大同.利用泌汗功能筛查2型糖尿病患者肾脏病变[J].安徽医科大学学报，2020，55(7)：1107-1110.

[14] 秦洁行，宋峥宏，杨晓岚，等.2型糖尿病亚临床性周围神经病变的危险因素分析[J].临床神经病学杂志，2021，34(5)：326-330.

[15] Zhuo Y, Ling L, Sun Z, et al. Vitamin D and iodine status was associated with the risk and complication of type 2 diabetes mellitus in China[J]. Open Life Sci, 2021, 16(1): 150-159.

[16] 冯静，滕振杰，费雯婕，等.2型糖尿病患者中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、单核细胞与淋巴细胞比值、C反应蛋白与泌汗功能的相关性研究[J].中国糖尿病杂志，2022，30(8)：588-592.

[17] Zhao W. Medium- and long-term effects of dapagliflozin on serum uric acid level in patients with type 2 diabetes: a real-world study[J]. J Pers Med, 2022, 13(1): 21-23.

[18] 李茂月.血清尿酸水平对老年2型糖尿病患者的影响[J].山东医药，2022，62(31)：72-74.

[19] 陈婷，许邵莹，曹白露，等.2型糖尿病患者血清25羟维生素D3水平与泌汗功能的相关性研究[J].中国糖尿病杂志，2021，29(4)：252-256.

[20] 陈婷.2型糖尿病患者血清25羟维生素D3水平与汗腺泌汗功能的相关性[D].南京：南京医科大学，2021.

(本文编辑：刘斯静)