

网络出版时间: 2020-6-29 11:27 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200629.1110.024.html>

利用泌汗功能筛查 2 型糖尿病患者肾脏病变

周善磊, 章诗琪, 邓大同

摘要 目的 通过分析 Sudoscan 仪测定的皮肤电导率与尿白蛋白肌酐比值(UACR)的相关性,探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者泌汗功能与糖尿病肾脏病变(DKD)的关系。方法 选取 300 例 T2DM 患者,所有 T2DM 患者均完善 UACR 检测,并使用 Sudoscan 仪检测双手及双脚的电化学皮肤电导率(ESC)作为评估泌汗功能的指标。根据双手电导率(HESC)及双脚电导率(FESC)结果,将 300 例 T2DM 患者分为 2 组: HESC > 60 μs 且 FESC > 70 μs 为泌汗功能正常组(NSF 组, $n = 125$); HESC ≤ 60 μs 或 FESC ≤ 70 μs 为泌汗功能异常组(ASF 组, $n = 175$),分析两组 UACR 与泌汗功能的相关性。结果 与 NSF 组相比,ASF 组年龄、糖尿病病程、UACR 均升高,而 HESC、FESC 降低,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); Spearman 相关分析显示, HESC 及 FESC 均与 UACR 呈负相关($r_s = -0.16$ 、 -0.17 , $P < 0.01$); 与糖尿病病程呈负相关($r_s = -0.18$ 、 -0.15 , $P < 0.01$); 与血肌酐(SCr)呈负相关($r_s = -0.11$ 、 -0.16 , $P < 0.05$)。多元逐步线性回归分析显示: 糖尿病病程、UACR 是 HESC 的影响因素,糖尿病病程、UACR、SCr 是 FESC 的影响因素。以 UACR 作为诊断 DKD 的标准,以 HESC 和 FESC 绘制 ROC 曲线,曲线下面积(AUC)分别为 58.7% 和 59.8%,特异度分别为 64.3% 和 70.5%,敏感度分别为 57.2% 和 65.6%。结论 泌汗功能检测有助于筛查 T2DM 患者的肾脏病变。

关键词 2 型糖尿病; 尿白蛋白肌酐比值; 泌汗功能

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)07-1107-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.07.024

近年来,2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的发病率在全球范围内逐年升高,如何在早期有效发现进而及早治疗其慢性并发症已成为当今国内外学者密切关注的课题。糖尿病肾脏病变(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病主要慢性并发症之一,

当前临床上常以尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)作为临床 DKD 的早期诊断指标^[1]。Sudoscan 仪作为一种新型的电导分析仪,不仅可以通过导电性来评估糖尿病周围神经病变^[2],还可以评价糖尿病肾脏病变的发生风险^[3]。目前国内外研究主要倾向于应用 Sudoscan 仪来评估糖尿病周围神经病变、糖尿病心血管自主神经病变及代谢综合征等的发病风险。该研究主要探讨 Sudoscan 仪检测的泌汗功能与 T2DM 患者 UACR 之间的相关性,旨在为筛查 T2DM 人群中 DKD 的发病情况提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2019 年 5~9 月在本院内内分泌科住院的 300 例 T2DM 患者。根据患者是否伴有泌汗功能异常(采用 Sudoscan 仪检测)进行分组,双手电导率(hand electrochemical skin conductance, HESC) > 60 μs 且双脚电导率(foot electrochemical skin conductance, FESC) > 70 μs 为泌汗功能正常组(NSF 组, $n = 125$); HESC ≤ 60 μs 或 FESC ≤ 70 μs 为泌汗功能异常组(ASF 组, $n = 175$)。纳入标准: ① 符合 WHO 1999 年糖尿病诊断标准。② 年龄在 18 岁以上。排除标准: ① 糖尿病急性并发症患者; ② 心脏起搏器、支架植入患者; ③ 合并脊柱外伤及脊柱骨病,曾做过截肢手术的患者; ④ 合并痛风、严重心脏、肝脏、肾脏、恶性肿瘤及精神疾病的患者。⑤ 1 型糖尿病、尿路感染、月经期及妊娠期女性患者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 尿白蛋白/肌酐比值(UACR)及生化指标检测

所有患者均由同一操作者按标准流程测量身高、体质量、血压。体质指数(body mass index, BMI) = 体质量(kg)/身高(m^2)。留取随机尿,充分混匀后离心,取上清液,免疫比浊法测定尿白蛋白浓度, Benedict-Behre 法测定尿肌酐浓度,计算二者比值得到 UACR; 隔日再按照上述方法重新留取一次尿标本,取两份尿标本 UACR 的平均值。留取患者空腹静脉血,以葡萄糖氧化酶法检测患者空腹血糖(fasting blood glucose, FBG); 以高效液相色谱法检测患

2020-04-11 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81900746); 安徽医科大学第一附属医院青年科学基金(编号 2017kj16)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院内分泌科, 合肥 230022

作者简介: 周善磊, 女, 医师;

邓大同, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: dengdatong69@163.com

者糖基化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c); 应用酶比色法测定患者血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr) 及尿酸 (uric acid, UA) 水平。

1.3 Sudoscan 检测 Sudoscan 检测仪 (Impeto Medical, 法国) 检测双手及双脚的电化学皮肤电导率作为评估泌汗功能的指标。具体方法: 嘱患者脱鞋袜后双脚站立于足电极板, 双手 (注意勿涂抹护手霜, 除去戒指等饰品) 压在手电极板上, 操作者输入患者一般基本信息后, 点击 SCAN 键开始扫描, 嘱患者在测试过程中不要移动双手及双脚, 3 min 后出结果、打印报告。所有患者在 Sudoscan 检测过程中均无不适症状。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示, 计数资料组间比较用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析法分析 UACR 与泌汗功能的相关性。采用多因素线性回归模型分析与泌汗功能相关的独立因素。评价筛查方法的敏感度及特异度采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及生化指标比较 两组性别、BMI、收缩压、舒张压、HbA1c、FBG 及 C 肽相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 NSF 组相比, ASF 组年龄、糖尿病病程、UACR、Scr 升高, 而 HESC、FESC 降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 泌汗功能与其他相关指标的 Spearman 分析 分别以 HESC、FESC 为因变量, 以糖尿病病程、UACR、Scr、FBG、HbA1c 及 C 肽等为自变量, 行 Spearman 相关分析, 结果显示: HESC、FESC 均与糖尿病病程、UACR、Scr 呈负相关 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素线性回归模型分析与泌汗功能相关的独立因素 分别以 HESC、FESC 为因变量, 以年龄、糖尿病病程、UACR、Scr、收缩压、舒张压、FBG、HbA1c 及 C 肽等为自变量, 行多因素线性回归模型分析, 结果显示: 糖尿病病程、UACR 是 HESC 的影响因素, 糖尿病病程、UACR、Scr 是 FESC 的影响因素, 见表 3。

表 1 两组一般资料及生化指标 [$\bar{x} \pm s, M(Q_L, Q_U)$]

项目	NSF 组 ($n=125$)	ASF 组 ($n=175$)	t/Z 值	P 值
性别(n) (男/女)	62/63	94/81	1.574	0.451
年龄(岁)	54.07 $\pm$ 10.45	68.29 $\pm$ 11.02	0.783	0.032
BMI(kg/m^2)	25.17 $\pm$ 7.47	25.78 $\pm$ 8.23	3.502	0.071
糖尿病病程(月)	61(27, 128)	129(31, 170)	2.576	0.029
收缩压(kPa)	17.95 $\pm$ 3.56	18.31 $\pm$ 4.35	3.513	0.375
舒张压(kPa)	10.94 $\pm$ 2.98	11.61 $\pm$ 3.17	1.347	0.363
HbA1c(%)	9.56 $\pm$ 2.41	9.69 $\pm$ 2.25	0.353	0.721
FBG(mmol/L)	7.36 $\pm$ 1.23	7.55 $\pm$ 1.41	0.614	0.521
C 肽(ng/ml)	1.26 $\pm$ 0.91	1.38 $\pm$ 0.83	0.524	0.593
UACR(mg/g)	11(7, 48)	53(25, 118)	2.732	0.000
Scr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	50.26 $\pm$ 11.47	71.17 $\pm$ 23.04	-2.981	0.036
HESC(μs)	71.56 $\pm$ 9.89	46.56 $\pm$ 10.41	0.832	0.004
FESC(μs)	79.74 $\pm$ 8.41	41.63 $\pm$ 11.49	0.787	0.006

表 2 泌汗功能与相关指标的 Spearman 相关分析(r_s)

参数	糖尿病病程	UACR	Scr	FBG	HbA1c	C 肽
HESC						
r_s	-0.18	-0.16	-0.11	0.02	-0.01	0.05
P 值	<0.001	<0.001	0.016	0.546	0.634	0.741
FESC						
r_s	-0.15	-0.17	-0.16	0.03	0.02	0.06
P 值	<0.001	<0.001	0.024	0.674	0.563	0.659

2.4 HESC 和 FESC 对 DKD 的筛查价值 本研究以 UACR 作为诊断 DKD 的标准, 以 HESC 和 FESC 绘制 ROC 曲线, 见图 1, 其曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 58.7% 和 59.8%, 特异度分别为 64.3% 和 70.5%, 敏感度分别为 57.2% 和 65.6%, 见表 4。

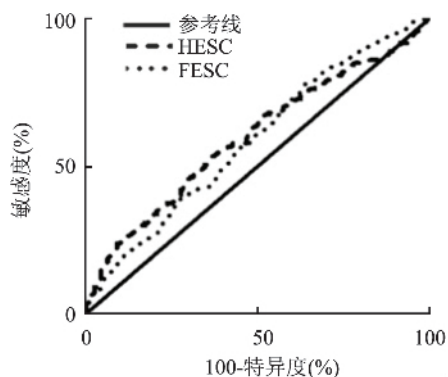


图 1 HESC 和 FESC 筛查 DKD 的 ROC 曲线

3 讨论

研究^[4]表明 DM 是慢性肾脏疾病和终末期肾病的常见原因。DKD 诊断标准主要包括 UACR 和 eGFR 水平^[5]。随机尿 UACR 大于 30 mg/g 即可认为合并肾脏损伤, 而 UACR 处于 30 ~ 300 mg/g 提示为

表3 以 HESC 和 FESC 为因变量的多元逐步线性回归分析

变量	β	SE	β'	t 值	P 值	95% CI
HESC						
常数	65.375	5.946		12.300	<0.001	49.218 ~ 76.482
糖尿病病程	-0.042	0.018	-0.163	-2.142	0.005	-0.052 ~ -0.015
UACR	-0.036	0.027	-0.154	-2.549	0.007	-0.053 ~ -0.019
FESC						
常数	69.437	5.876		13.100	<0.001	51.183 ~ 74.921
糖尿病病程	-0.039	0.015	-0.171	-2.156	0.006	-0.049 ~ -0.013
UACR	-0.031	0.025	-0.149	-2.409	0.008	-0.061 ~ -0.021
Scr	-0.027	0.016	-0.194	-2.451	0.022	-0.142 ~ -0.015

表4 HESC 和 FESC 对 DKD 的筛查价值

指标	阳性界 (uSi)	AUC (%)	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
HESC	71.75	58.2	50.2 ~ 71.8	57.6	57.6	57.6
FESC	64.25	57.9	48.7 ~ 69.3	35.2	71.9	61.3

微量白蛋白期,是 DKD 的早期标志^[1]。T2DM 患者发病时可能已经存在微量白蛋白尿,因此 T2DM 患者应当在诊断初期就需要进行 DKD 的筛查。但临床上 DKD 患者在病程早期基本无临床症状,并且其 UACR 检测结果往往为阴性,另外 UACR 易受到包括尿路感染、血压、运动等诸多因素的干扰,因此 UACR 在诊断 DKD 方面可能存在一定的局限性,亟需一种快速、无创、客观、可靠的筛查方法来早期识别 DKD。

Sudoscans 仪是一种便捷无创的设备,其工作原理为:通过对手足的皮肤施加逐渐递增的直流低电压(<4 V),电流穿过不锈钢传感器,吸引来自手掌和足底汗腺中的氯离子,从而形成氯离子电流;低电压下,皮肤的角质层是绝缘的电容器,因此只有汗腺管有氯离子转运,这确保了检测到的只是汗腺功能;逐渐增加电压,获得相应增加的电流,将检测到的电流与电压差绘制曲线,斜率为电化学皮肤电导率(electrochemical skin conductance, ESC);斜率越大提示神经功能越好。Sudoscans 仪器操作方便,受试者只需将手足分别放置至相应电极板上,操作者仅需输入患者的基本信息,其正常参考范围没有年龄、性别及种族差异^[2],且重复性好^[3]。有多项研究^[4-6]证实,Sudoscans 仪在检测糖尿病周围神经病变方面的敏感性和特异性均较高;另有研究^[7]证实,Sudoscans 检测小神经病变诊断性能与皮肤活检相当。基于糖尿病周围神经病变与 DKD 均为常见的 DM 相关微血管并发症,黄雪等^[10]研究发现 Sudoscans 仪可辅助用于 T2DM 患者 DKD 的早期风险筛查。

早有研究^[11-12]证实,随着糖尿病病程的延长,血管内皮细胞的损伤越来越严重,引起糖尿病周围神经病变的风险也随之显著增加。DKD 的发病机制包括氧化应激、炎症反应、肾脏血流动力学变化等^[13],DKD 与糖尿病周围神经病变均属于糖尿病微血管并发症,两者在发病机制及发生发展上均具有一致性,因此,泌汗功能障碍的患者更容易合并肾脏病变。研究^[3]证实,与不合并 DKD 的 T2DM 患者相比,DKD 患者的 HESC 和 FESC 均减低,HESC、FESC 与 eGFR 降低明显相关。本研究结果显示糖尿病病程、UACR、Scr 均是泌汗功能的影响因素,与上述研究结果一致。

多项研究^[10,14]均可证实 Sudoscans 仪评估 T2DM 患者 DKD 的有效性。Ozaki et al^[14]研究发现在中国人群中可应用 Sudoscans 仪检测 DKD,其敏感性 94%,特异性 78%。黄雪等^[10]研究证实 Sudoscans 检测指标与肾功能损伤显著相关,以 HESC 筛查 DKD,其特异度及敏感度均为 57.6%;以 FESC 筛查 DKD,其特异度为 71.9%,敏感度为 35.2%。而本研究分别以 HESC 和 FESC 筛查 DKD,其特异度分别为 64.3% 和 70.5%,敏感度分别为 57.2% 和 65.6%。推测研究结果的差异可能与病例数、课题设计、入排标准等因素相关。

综上所述,在 T2DM 患者中,UACR 与泌汗功能呈负相关,提示 Sudoscans 检测的泌汗功能对于筛查 T2DM 人群 DKD 的患病个体具有一定的价值。但本研究存在以下不足之处:首先本研究为横断面研究;其次本研究为单中心研究。下一步可能需要开展多中心的前瞻性研究来进一步评估 UACR 与泌汗功能的相关性。

参考文献

- 董国玉,朱大龙. 糖尿病肾脏病变国内外临床指南和专家共识解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3): 211-6.
- Smith A G, Lessard M, Reyna S, et al. The diagnostic utility of

- Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2014,28(4):511–6.
- [5] Luk A O, Fu W C, Li X, et al. The clinical utility of SUDOSCAN in chronic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Plos One*, 2015,10(8):e134981.
- [6] Tuttle K R, Bakris G L, Bilous R W, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014,64(4):510–33.
- [7] Andrassy K M. Comments on KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013,84(3):622–3.
- [8] Vinik A I, Smith A G, Singleton J R, et al. Normative values for electrochemical skin conductances and impact of ethnicity on quantitative assessment of sudomotor function [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2016,18(6):391–8.
- [9] Bordier L, Dolz M, Monteiro L, et al. Accuracy of a rapid and non-invasive method for the assessment of small fiber neuropathy based on measurement of electrochemical skin conductances [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016,7:18.
- [10] Casellini C M, Parson H K, Richardson M S, et al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013,15(11):948–53.
- [11] Selvarajah D, Cash T, Davies J, et al. SUDOSCAN: A simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy [J]. *Plos One*, 2015,10(10):e138224.
- [12] 黄雪, 赵德明, 史琳涛, 等. SUDOSCAN 仪筛查 2 型糖尿病患者肾脏病变应用研究 [J]. *河北医科大学学报*, 2016,37(5):510–5.
- [13] Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015 [J]. *Rev Diabet Stud*, 2014,12(1–2):48–62.
- [14] Nisar M U, Asad A, Waqas A, et al. Association of diabetic neuropathy with duration of type 2 diabetes and glycemic control [J]. *Cureus*, 2015, 7(8):e302.
- [15] Lin Y C, Chang Y H, Yang S Y, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018,117(8):662–75.
- [16] Ozaki R, Cheung K K T, Wu E, et al. A new tool to detect kidney disease in Chinese type 2 diabetes patients: comparison of EZSCAN with standard screening methods [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011,13(9):937–43.

The screening for kidney diseases within type 2 diabetic patients by making use of sudomotor function testing

Zhou Shanlei, Zhang Shiqi, Deng Datong

(Dept of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the correlation between diabetic kidney disease and sweat function by measuring urine albumin to creatinine ratio (UACR) and the skin electrical conductivity (ESC). **Methods** A total of 300 type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients were enrolled in this study. UACR and Sudoscan were done for each patient. The conductivity analyzer Sudoscan was used to measure the skin electrical conductivity (ESC) of hands and feet. All patients were divided into two groups according to the hands ESC (HESC) and feet ESC (FESC), i. e. patients with normal sweat function (HESC > 60 μ s and FESC > 70 μ s, NSF group, $n = 125$) and patients with abnormal sweat function (HESC $\leq$ 60 μ s or FESC $\leq$ 70 μ s, ASF group, $n = 175$). The relevance of UACR to sweat function was later analyzed. **Results** Age, the duration of diabetes and UACR were significantly higher in the ASF group compared with the NSF group, while HESC and FESC were significantly lower ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that both HESC and FESC negatively correlated with UACR ($r_s = -0.16$, -0.17 , $P < 0.01$), the duration of diabetes ($r_s = -0.18$, -0.15 , $P < 0.01$) and Scr ($r_s = -0.11$, -0.16 , $P < 0.05$). Multivariate stepwise linear regression analysis showed that the duration of diabetes and UACR were independent risk factors for HESC. The duration of diabetes, UACR and Scr were independent risk factors for FESC. When UACR was used as the criterion for diagnosing diabetic kidney disease, the area under curve (AUC) of HESC and FESC was 58.7% and 59.8% respectively, the specificity was 64.3% and 70.5% respectively, the sensitivity was 57.2% and 65.6% respectively. **Conclusion** Sweat function test is a potential predictor for kidney disease in patients with T2DM.

Key words type 2 diabetes mellitus; UACR; sweat function