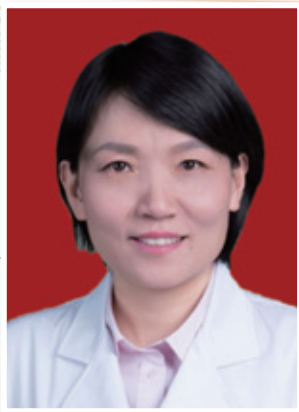


上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**丁晓颖** 博士

主任医师、硕士生导师

ORCID ID: 0000-0001-6290-8485

DING Xiao-ying

Ph.D

Chief Physician, Master's Supervisor

ORCID ID: 0000-0001-6290-8485

丁晓颖 (1973—), 上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科主任医师。2003 年获天津医科大学博士学位。2015—2017 年于美国塔夫茨大学 / 美国农业部人类老年营养研究中心做访问学者。现任中华医学会糖尿病学组成员、上海市医学会糖尿病分会委员。

- 长期从事代谢障碍性疾病与肠道微生态的研究, 综合应用微生物学、生物化学以及代谢组学等多种技术手段, 深入探讨肠道菌群及其代谢物在糖尿病、代谢综合征和多囊卵巢综合征代谢紊乱和生殖功能障碍发生发展中的作用。在 *Science*、*Front Microbiol* 等国际学术期刊上发表论文 10 余篇。主持参与国家自然科学基金和国家科技部重点研发计划多项。作为研究骨干, 获上海医学科技奖二等奖和中华医学科技奖三等奖。

- 该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“一流学科——临床医学—临床研究中心建设”项目。

DING Xiao-ying

born in 1973, chief physician of Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She got her Ph.D from Tianjin Medical University in 2003. As a visiting scholar, she worked in Tufts University / Human Nutrition Research Center on Aging in Boston during 2015–2017. Now, she is the member of Diabetes Branch of Shanghai Medical Association and Chinese Medical Association.

- The goal of Dr. DING's research team is to understand the relationship between metabolic abnormalities and intestinal microecology, and their roles in the development of metabolic disorders and reproductive dysfunction in diabetes, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome using microbiological, biochemical and metabolomic techniques. She has published more than 10 papers in famous journals including *Science* and *Front Microbiol*. She has been supported by National Natural Science Foundation of China and National Key R&D Plan of China. She was awarded the second prize of “Shanghai Medical Science and Technology Progress Award” and the third prize of “National Medical Science and Technology Progress Award”.

- The research relies on the project of Clinical Research Center, Clinical Medicine, First-Class Discipline of “National Double First-Class” and “Shanghai-Top-Level” high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.



论著·临床研究

2 型糖尿病患者心率变异性降低的危险因素分析

高 玮¹, 王雪皎², 甄 琴², 丁晓颖², 徐浣白², 王育璠², 彭永德²

1. 上海交通大学附属第一人民医院医务二处, 上海 200080; 2. 上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科, 上海 200080

[摘要] **目的**·探讨 2 型糖尿病患者心率变异性 (heart rate variability, HRV) 降低的相关危险因素。**方法**·选取上海交通大学附属第一人民医院 2013 年 1 月—2014 年 12 月收治的 210 例 2 型糖尿病患者, 分别依据尿白蛋白肌酐比 (urinary albumin creatinine ratio, UACR)、血清三酰甘油 (triacylglycerol, TAG) 水平和是否合并高血压进行分组。通过比较组间病例临床特征和 HRV 等指标的差异, 探讨 HRV 指标及其影响因素间的相关关系。**结果**·UACR 升高组较 UACR 正常组 24 h 平均心率升高, SDNN [正常窦性心搏 RR 间期 (NN 间期) 标准差] 降低 (均 $P<0.05$); TAG 升高组较 TAG 正常组 24 h 平均心率升高, SDNN 和 pNN50 (相邻 NN 间期差值超过 50 ms 的心搏数占总心搏数的百分比) 降低 (均 $P<0.05$); 合并高血压组较对照组最小频域功率小时降低 ($P<0.05$)。回归分析显示, TAG 和 SDNN 线性相关 ($P<0.05$), 舒张压和 24 h 平均心率、SDNN、频域功率 24 h、最小频域功率小时线性相关 (均 $P<0.05$), 年龄和 24 h 平均心率、SDNN、SDANN (每 5 min NN 间期平均值的标准差)、频域功率 24 h、最小频域功率小时、最大频域功率小时线性相关 (均 $P<0.05$)。**结论**·年龄、血清 TAG 水平和是否合并高血压是 2 型糖尿病患者 HRV 降低的危险因素, 早期对 HRV 的降低进行检测将有助于预防糖尿病心血管事件的发生。

[关键词] 2 型糖尿病; 心率变异性; 尿白蛋白排泄率; 三酰甘油; 高血压

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.06.011 **[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

Analysis of risk factors of decreased heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus

GAO Wei¹, WANG Xue-jiao², ZHEN Qin², DING Xiao-ying², XU Huan-bai², WANG Yu-fan², PENG Yong-de²

1. Medical Affairs Department II, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

[Abstract] **Objective**·To analyze the related risk factors of decreased heart rate variability (HRV) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods**·A total of 210 cases with T2DM in Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from Jan. 2013 to Dec. 2014 were divided into two groups by the levels of urinary albumin creatinine ratio (UACR) and serum triacylglycerol (TAG), and with/without hypertension, respectively. By comparing the differences of clinical characteristics, HRV parameters and other general clinical data between the two groups, the correlations between HRV indexes and their risk factors were explored. **Results**·The average heart rate of the whole day was higher, and SDNN [normal RR intervals of sinus beats (NN intervals) standard deviation] was lower in the high UACR group than those in the normal UACR group (both $P<0.05$). The average heart rate of the whole day was higher, while SDNN and pNN50 (percentage of total heart beats with adjacent NN intervals greater than 50 ms) were lower in the hypertriglyceridemia group than those in the normal TAG group (all $P<0.05$). Minimum frequency domain power hour was lower in the hypertension group than that in the normotension group ($P<0.05$). Regression analysis showed that the linear correlativity between TAG and SDNN was very prominent ($P<0.05$), as well as between the diastolic blood pressure (DBP) and the average heart rate of the whole day, SDNN, frequency domain power 24 hours and minimum frequency domain power hour (all $P<0.05$). Similarly, the age was linearly correlated significantly with the average heart rate of the whole day, SDNN, SDANN (the standard deviation of the mean NN intervals every 5 min), frequency domain power 24 hours, minimum frequency domain power hour and maximum frequency domain power hour (all $P<0.05$). **Conclusion**·Age, TAG level and hypertension are the risk factors of decreased HRV in T2DM patients. Thus, early detection of the decrease of HRV in these patients can prevent the cardiovascular events of T2DM.

[Key words] type 2 diabetes mellitus (T2DM); heart rate variability (HRV); urinary albumin excretion; triacylglycerol (TAG); hypertension

糖尿病心血管自主神经病变 (cardiovascular autonomic diabetic neuropathy, CADN) 是糖尿病容易被忽视的常见慢性并发症之一^[1], 发生率高达 20% ~ 65%。既往研究^[2]认为, CADN 是由调节心率、心肌收缩力及心脏电生理和血管收缩

的自主神经受损引起的。虽然 CADN 可以导致很多心血管事件, 包括心动过速和致死性心律失常等, 严重时甚至危及生命, 但由于其发病隐匿且临床表现多样至今未引起足够重视^[3-4]。

心率变异性 (heart rate variability, HRV) 检测是临

[基金项目] 国家自然科学基金 (81870594); 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC12015304, 16CR4025A); 上海交通大学医学院多中心临床研究项目 (DLY201824) (National Natural Science Foundation of China, 81870594; Clinical Science and Technology Innovation Project of Shanghai Hospital Development Center, SHDC12015304, 16CR4025A; Multi-center Clinical Research Project of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, DLY201824)。

[作者简介] 高 玮 (1973—), 女, 副主任医师, 博士; 电子信箱: gaowei1108@hotmail.com。

[通信作者] 丁晓颖, 电子信箱: xiaoyingding@126.com。

床上判断 CADN 的最可靠的无创性心电检测方法之一^[5]。HRV 反映心脏自主神经系统功能,并能相对定量评估心脏交感与副交感神经的张力及其平衡,可以协助判断心血管疾病的病情及预后,被视为预测心源性猝死和心律失常事件的一个有价值的指标,值得临床重视。心率的变化取决于交感神经和副交感神经之间的平衡,HRV 分析作为评估交感和迷走神经对心血管影响的无创性技术,其时域、频域指标可以反映交感和副交感神经的张力及其平衡关系。HRV 评价是通过分析逐次 NN 间期的微小差异,分析不同时间或状态下心动周期的变化情况,在窦房结水平反映自主神经对心动的调节。既往研究^[6]结果提示 HRV 降低可作为 2 型糖尿病患者心律失常发生的重要预测因子,但目前糖尿病临床诊治中对其关注不够。本研究以住院 2 型糖尿病患者为研究对象,探讨其 HRV 降低的相关危险因素,以期实现对糖尿病患者 CADN 的早期诊治。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取上海交通大学附属第一人民医院 2013 年 1 月—2014 年 12 月收治的 210 例 2 型糖尿病患者为研究对象,其中男性 135 例,女性 75 例,年龄 27~85 岁,平均年龄 (55.18 ± 12.47) 岁,糖尿病病程 2 周~35 年,平均糖尿病病程 (6.88 ± 6.30) 年。2 型糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 诊断标准,排除 1 型糖尿病;排除病窦综合征、心房颤动、预激综合征、高度房室传导阻滞等心律失常,排除严重电解质紊乱、甲状腺功能亢进等影响自主神经功能的疾病,排除心肌梗死、心脏瓣膜病、心肌病、风湿性心脏病、肺源性心脏病及各种原因引起的严重肝肾功能不全等。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 2 型糖尿病患者入院后,收集人口学基本特征(年龄、性别)、既往史[是否患高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)等],测量身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),并计算体质量指数(body mass index, BMI)等。

1.2.2 实验室检查 留取空腹静脉血,应用全自动生化分析仪(美国贝克曼 AU5800 生化分析仪)测定空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、三酰甘油(triacylglycerol, TAG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-Ch)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-Ch)。

留取晨尿行尿微量白蛋白、尿肌酐检测,计算尿白蛋白肌酐比(urinary albumin creatinine ratio, UACR)。

1.2.3 24 h 动态心电图检查和 HRV 分析 使用三通道 24 h 心电监测仪(美国 BMS 公司)记录 24 h 动态心电图,获得其时域和频域各指标,专人进行 HRV 分析和判读。时域指标:24 h 平均心率;24 h 正常窦性心搏 RR 间期(简称 NN 间期)的标准差[standard deviation of all normal RR intervals (NN intervals), SDNN],反映交感和副交感神经总的张力;24 h 中每 5 min 正常 RR 间期均值的标准差(standard deviation of the average normal RR intervals for 5-minute segments, SDANN);24 h 中每 5 min 正常 RR 间期标准差的平均值(mean of the standard deviation of all normal RR intervals for 5-minute segments, SDNN index);24 h 中相邻正常 RR 间期差值的均方根(root mean square successive difference, rMSSD);24 小时中相邻正常 RR 间期相差超过 50 ms 的心搏数占总窦性心搏数的百分比(percent of differences between adjacent normal RR intervals >50 ms, pNN50),反映心动周期的逐搏变异,受副交感神经张力调控。时域分析主要反映整体自主神经功能变化的情况,因而推荐长时程 24 h 分析。频域指标:频域功率 24 h,最小频域功率小时,最大频域功率小时,由交感神经和副交感神经双重介导,与心脏自主神经功能障碍和失衡相关。由于有许多因素影响,长时程(24 h)的频域分析结果只能反映总体综合情况,而 5 min 短程分析不仅可以分析总的 HRV 大小,还可以分别分析交感神经及迷走神经各自的活动,因而推荐使用 5 min 短程分析方法。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析处理。所有变量均进行正态分布和方差齐性检验,定量资料若为偏态分布以 $M(Q_1, Q_2)$ 表示,并将变量转换成近似正态分布或采用非参数检验分析病例的临床资料和 HRV 等指标的组间差异。分别依据 UACR 值、血清 TAG 水平和是否合并高血压进行分组,在亚组分析比较中采用协方差分析校正混杂因素的影响,探讨 HRV 指标在不同影响因素组间的差异,并进一步采用多元线性回归分析 HRV 各参数与其影响因素的关系。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 UACR 水平糖尿病患者的 HRV 参数比较

UACR ≥ 30 mg/g 为 UACR 升高组, UACR < 30 mg/g 为 UACR 正常组。UACR 升高组 $[87.60 (41.50, 257.75) \text{ mg/g}]$ 与正常组 $[8.90 (5.00, 13.28) \text{ mg/g}]$ 比较,行协方差分析

校正组间存在的混杂因素, 组间 24 h 平均心率、SDNN 指标差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$), UACR 升高组 24 h 平均心率较快, SDNN 较低 (表 1), 提示 UACR 升高组糖尿病患者 HRV 降低。

表 1 UACR 升高组和 UACR 正常组患者的临床特征和 HRV 指标比较
Tab 1 Comparison of clinical and HRV indexes between the two groups

指标	UACR 升高组	UACR 正常组	P 值
例数 /n	52	158	—
性别 (男 / 女) /n	29/23	106/52	0.141
年龄 / 岁	54.63 ± 13.81	55.36 ± 12.04	0.717
HbA1c/%	9.12 ± 1.98	9.05 ± 2.41	0.848
24 h 平均心率 / (次 / min)	76.50 (68.00, 84.75)	73.00 (68.00, 79.00)	0.024
SDNN/ms	101.50 (73.50, 116.75)	106.00 (87.75, 131.25)	0.020
SDANN/ms	83.00 (68.00, 107.00)	96.00 (78.00, 121.00)	0.301
SDNN index/ms	39.00 (30.00, 50.75)	43.00 (35.00, 51.00)	0.128
rMSSD/ms	21.00 (16.00, 28.50)	21.00 (16.00, 29.00)	0.424
pNN50/%	3.00 (0, 6.75)	3.00 (0, 8.00)	0.858
频域功率 24 h/ms ²	1 479.45 (800.85, 2 399.63)	1 789.00 (1 187.75, 2 525.10)	0.075
最小频域功率小时 /ms ²	569.40 (203.78, 882.75)	646.20 (443.20, 1 033.20)	0.457
最大频域功率小时 /ms ²	3 376.70 (1 781.33, 4 859.18)	3 642.60 (2 416.65, 5 381.70)	0.250

2.2 不同 TAG 水平糖尿病患者的 HRV 参数比较

TAG ≥1.7 mmol/L 为 TAG 升高组, TAG<1.7 mmol/L 为 TAG 正常组。TAG 升高组 [2.48 (2.01, 3.56) mmol/L] 与 TAG 正常组 [1.13 (0.89, 1.38) mmol/L] 比较, 行协方差分析校正组间存在差异的混杂因素, 组间 24 h 平均心率、SDNN、pNN50 等指标差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$), TAG 升高组 24 h 平均心率较快, SDNN、pNN50 均较低 (表 2), 提示 TAG 升高组糖尿病患者 HRV 降低。

表 2 TAG 升高组和 TAG 正常组患者的临床特征和 HRV 指标比较
Tab 2 Comparison of clinical and HRV indexes between the two groups

指标	TAG 升高组	TAG 正常组	P 值
例数 /n	99	111	—
性别 (男 / 女) /n	57/42	78/33	0.056
年龄 / 岁	51.32 ± 12.44	58.62 ± 11.50	0.000
HbA1c/%	8.88 ± 2.14	9.23 ± 2.44	0.277
24 h 平均心率 / (次 / min)	76.00 (68.00, 83.00)	72.00 (68.00, 79.00)	0.002
SDNN/ms	100.00 (82.00, 120.00)	108.00 (89.00, 132.00)	0.023
SDANN/ms	87.00 (69.50, 111.00)	97.00 (79.50, 123.00)	0.177
SDNN index/ms	40.00 (34.00, 51.00)	43.00 (34.00, 51.00)	0.658
rMSSD/ms	21.00 (16.00, 27.00)	22.00 (17.00, 31.00)	0.099
pNN50/%	2.00 (0, 5.00)	3.00 (1.00, 10.00)	0.006
频域功率 24 h/ms ²	1 499.40 (1 106.10, 2 442.50)	1 868.00 (1 187.43, 2 595.20)	0.097
最小频域功率小时 /ms ²	646.20 (310.90, 1 050.80)	642.65 (418.18, 1 001.60)	0.685
最大频域功率小时 /ms ²	3 360.40 (2 348.30, 4 893.60)	3 884.50 (2 238.03, 5 558.85)	0.831

2.3 以是否合并高血压分组后 2 组糖尿病患者 HRV 参数的比较

SBP ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或 DBP ≥ 90 mmHg 或有高血压病史为高血压组, 其余为对照组。糖尿病合并高血压组 [SBP 为 140.00 (130.00, 150.00) mmHg, DBP 为 82.50 (80.00, 90.00) mmHg] 与对照组 [SBP 为 120.00 (110.00, 125.25) mmHg, DBP 为 78.00 (70.00, 80.00) mmHg] 比较, 行协方差分析校正组间存在差异的混杂因素, 组间最小频域功率小时等指标差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 合并高血压组最小频域功率小时较低 (表 3), 提示糖尿病合并高血压组患者 HRV 降低。

表 3 糖尿病合并高血压组和对照组患者的临床特征和 HRV 指标比较
Tab 3 Comparison of clinical and HRV indexes between the two groups

指标	合并高血压组	对照组	P 值
例数 /n	132	78	—
性别 (男 / 女)/n	77/55	59/19	0.008
年龄 / 岁	58.02 ± 12.00	50.37 ± 11.82	0.000
BMI/(kg/m ²)	25.27 ± 3.44	25.05 ± 3.20	0.648
HbA1c/%	8.98 ± 2.14	9.23 ± 2.59	0.465
TC/(mmol/L)	4.46 (3.59, 5.24)	4.59 (3.94, 5.28)	0.352
TAG/(mmol/L)	1.67 (1.11, 2.46)	1.63 (1.03, 2.43)	0.871
UACR/(mg/g)	13.85 (7.13, 40.10)	9.00 (5.70, 16.16)	0.085
24 h 平均心率/(次/min)	73.00 (68.00, 79.00)	74.00 (69.75, 82.00)	0.170
SDNN/ms	103.00 (86.00, 121.75)	106.50 (84.00, 133.25)	0.216
SDANN/ms	92.00 (75.00, 112.00)	96.00 (77.00, 123.00)	0.137
SDNN index/ms	40.00 (34.00, 50.00)	44.00 (34.00, 52.00)	0.381
rMSSD/ms	21.00 (16.00, 29.75)	22.00 (17.00, 28.00)	0.187
pNN50/%	2.50 (0, 8.00)	3.00 (0.75, 7.25)	0.309
频域功率 24 h/ms ²	1 587.30 (1 106.10, 2 233.90)	2 011.30 (1 189.13, 2 750.28)	0.405
最小频域功率小时 /ms ²	613.20 (398.10, 890.90)	769.35 (321.68, 1 145.55)	0.046
最大频域功率小时 /ms ²	3 372.40 (2 192.70, 4 893.60)	4 050.55 (2 710.48, 5 541.88)	0.082

2.4 HRV 指标相关危险因素的多元线性回归分析

以年龄、病程、SBP、DBP、BMI、UACR、TAG、TC 为自变量, 分别以 24 h 平均心率、SDNN、SDANN、SDNN index、频域功率 24 h、最小频域功率小时、最大频域功率小时为因变量, 进行逐步多元线性回归分析。上述 HRV 指标主要与年龄、DBP、TAG 等呈线性相关 (表 4)。

表 4 HRV 指标相关危险因素回归分析
Tab 4 Linear regression analysis of risk factors of HRV indexes

HRV 指标	危险因素	β 值	P 值
24 h 平均心率	年龄	-0.153	0.015
	DBP	0.183	0.025
SDNN	年龄	-0.739	0.000
	DBP	-0.884	0.000
	TAG	-2.811	0.004
SDANN	年龄	-2.476	0.005
频域功率 24 h	年龄	-33.668	0.002
	DBP	-32.481	0.018
最小频域功率小时	年龄	-19.203	0.000
	DBP	-9.907	0.030
最大频域功率小时	年龄	-100.811	0.003

3 讨论

CADN 作为 2 型糖尿病的一种严重且隐匿的常见并发症^[7], 与心血管死亡风险以及多种心血管事件发生相关, 但 CADN 的危害性和早期诊治尚未得到充分重视^[8-9]。HRV 是早期判断糖尿病患者是否伴有自主神经系统损害的最准确、最灵敏的指标之一, 简便可行。HRV 分析是测定一段时间内心率在平均值上下波动的程度和连续长时间测定 RR 间期的变异程度, 是反映交感-副交感神经张力及其平衡的重要指标, 也就是反映自主神经系统的活性及平衡协调状态。副交感神经受损或交感神经兴奋性增加时, HRV 降低, 反之则升高。2 型糖尿病患者 HRV 减低, 提示心脏自主神经及平衡协调功能受损。

心脏传导系统要保持正常的电稳定性, 其前提是交感神经和副交感神经与内环境之间保持良好的平衡; 一旦平衡遭到破坏, 则会出现心律失常, 甚至会导致猝死的发生。HRV 降低对心血管事件危险及预后具有重要预测价值。心脏窦房结受自主神经系统的支配。HRV 降低可能通过迷走神经活性降低, 抑制恶性心律失常的心脏保护效应减弱, 以及交感神经活性亢进通过神经体液调节 (如儿茶酚胺释放增多、心室肌电稳定性差等) 共同导致心肌复极不均匀, 产生折返激动而致恶性心律失常、心源性猝死等。迷走及

交感神经严重损伤亦可表现为神经脱鞘、轴突变性,导致无痛性心肌梗死、心律失常等严重心血管事件。

本研究分析了2型糖尿病患者UACR、TAG、血压水平与HRV降低的相关性,多元线性回归分析显示年龄、TAG、DBP与SDNN、最小频域功率小时、最大频域功率小时呈线性负相关,提示UACR、TAG、血压水平与糖尿病心脏自主神经病变的发生发展有密切关系,但UACR与SDNN等指标未显示出线性回归关系,这可能与本研究病例数较少、混杂因素较多有关。既往研究^[10]发现,HRV与年龄有较大的关系,随着年龄的增加迷走神经的调节功能降低,HRV会降低;这就提示要着重加强老年或高龄2型糖尿病患者的HRV评估和积极干预,以降低老年糖尿病患者心脑血管事件的发生和猝死风险。国外学者研究^[11]发现,TAG、血压等是HRV降低的影响因素。Callaghan等^[12]也发现,TAG、LDL-Ch与糖尿病患者心脏自主神经病变相关。本研究显示UACR、TAG升高,患者24 h平均心率增高,提示两者可能与糖尿病患者静息性心动过速有关。

糖尿病微血管病变常累及肾脏和心脏等重要器官。微量白蛋白尿检测是判断肾脏早期损害的灵敏指标,亦是预测糖尿病心血管发病率和死亡率增高的一个独立危险因素,而糖尿病患者微血管损伤是CADN和肾脏病变的共同发生因素。UACR的升高可能与交感、副交感神经受损有关,交感神经受损导致肾脏微血管病变,副交感神经受损导致交感、副交感神经节律异常,引起血压的升高,影响肾脏血流动力学,加重肾脏损害的发生^[13]。但关于UACR和HRV相关关系的报道并不多^[14-15]。本研究对UACR、HRV各指标的相关性进行探索,结果提示糖尿病患者随病情进展,到微量蛋白尿期自主神经病变更加严重,UACR升高组平均心率较快,SDNN较低,提示UACR增加与自主神经病变进展一致,交感和副交感神经总的张力减低。微量白蛋白尿作为心血管独立危险因素,不仅代表肾小球微血管内皮功能受损,也是反映全身血管内皮细胞功能障碍的重要标志。HRV异常在肾病的发生发展中可能起到重要作用,HRV降低与糖尿病肾病密切相关,特别是交感神经功能受损可能与糖尿病早期肾损害有关^[16]。通过对糖尿病合并尿蛋白排泄率增高患者进行HRV分析,可以早期发现和预防自主神经病变,减轻全身大血管、微血管病变,减少糖尿病患者总死亡率和心血管病死亡率。

脂代谢紊乱可导致糖尿病患者血管内皮功能障碍、管腔狭窄、血液黏滞度增高、血流速度缓慢、微循环瘀滞,造成神经细胞缺血或缺氧,损害心脏自主神经,HRV降低,心律失常包括恶性心律失常等发生率随之增加^[17]。糖

尿病患者血脂异常与心血管事件的发生关系密切^[18],高血压、高血脂所引起的压力感受器血管内膜或中层厚度增加、血管舒缩反应性下降和心脏收缩性损害,导致了心脏自主神经病变。为排除混杂因素的影响,本研究行协方差分析校正组间存在的混杂情况后,TAG升高组反映迷走神经受损的pNN50不同程度降低,提示糖尿病患者合并TAG升高组早期自主神经损害以迷走神经功能受损为主。既往研究^[19]提示体脂含量和胆固醇与HRV呈负相关,但在本研究中未发现胆固醇与HRV降低有显著相关性,可能与脂代谢紊乱严重程度等有关,需进一步扩大样本量进行多中心研究探讨。TAG增高是心血管疾病残留风险的重要组成部分,通过直接或间接激活一系列致炎基因和炎症细胞因子,介导内皮受损和氧化应激反应,促进动脉粥样硬化病变的发生和进展。因此,关注糖尿病患者TAG及脂代谢紊乱的管理,可能延缓糖尿病患者肾病的进展,减少尿蛋白排泄率,改善HRV的降低,提高其临床获益。

糖尿病和高血压经常同时发生,这2种情况都会导致心脏自主神经功能受损。在血压较高的环境下,HRV降低可能与儿茶酚胺释放增多、心肌细胞膜离子通道的异常改变、损伤压力感受器等有关。Eguchi等^[20]和Bassi等^[21]研究发现,血压对2型糖尿病患者心血管事件和肾脏的影响较HbA1c显著。国外研究^[22]发现,高血压和糖尿病的共存具有协同效应,可导致2型糖尿病患者运动后自主神经恢复进一步恶化。窦性心律不齐的幅度与压力反射敏感性相关,而压力反射敏感性在高血压合并糖尿病患者中会降低。本研究中,与对照组相比,糖尿病合并高血压患者HRV降低,其中最小频域功率小时显著下降。最小频域功率小时在卧位时由迷走神经调节,而在立位时由迷走和交感神经共同调节,继而提示糖尿病合并高血压患者迷走神经张力和交感神经活力存在失衡。糖尿病与高血压的并存,这一不良“死亡二重奏”使患者心血管病、卒中的发生和进展风险明显增加,提高了糖尿病患者的病死率。因此,在临床工作中管理糖尿病合并高血压的患者,不仅要使患者的血压得到良好的控制,还应采用最佳的治疗手段使这些高危患者的HRV恢复到正常的水平,以降低猝死的风险。有研究^[23]报道,小剂量 β -受体阻滞剂可以使迷走神经张力得到恢复,但目前大多数降压药物对HRV的影响还没有确切的定性结论,有待进一步深入开展临床研究。

糖尿病HRV降低是多种因素相互作用的结果,本研究提示高三酰甘油血症、高血压及较大年龄均与HRV指标密切相关。心脏自主神经病变出现后,合并交感神经失衡和长QT间期,心律失常、无痛性心肌梗死、猝死或其

他的心血管事件的危险性增高。伴心脏自主神经病变的糖尿病患者生存率明显降低, 即使无冠心病患者的猝死率也较高。血压异常、高 TAG 和高尿白蛋白排泄率亦是 2 型糖尿病患者心血管风险的独立预测因子^[24]。提示在临床工作中, 糖尿病合并血压异常、高三酰甘油血症和高尿白蛋白排泄率者应进行 24 h 动态心电图检测, 并需根据 HRV 指标进一步评估心血管风险。本研究为住院 2 型糖尿病患者的回顾性病例对照研究, 尽管发现 TAG 水平、高血压和尿白蛋白排泄率与糖尿病患者 HRV 下降相关, 仍然很难推断出这些危险因素与 HRV 降低的因果关系。同时,

本研究纳入病例数较少, 尤其女性患者病例数少。这些局限性尚需在今后开展多中心、大样本的队列研究中加以改善。

综上所述, 本研究提示合并高血压、高三酰甘油血症和高尿白蛋白排泄率的老年 2 型糖尿病患者 HRV 降低显著, 在临床工作中需要对这部分糖尿病患者行 HRV 这一简便、实用指标的常规监测, 尽早识别、评估和积极干预 HRV 的降低, 这将有助于早期评估和诊治心血管自主神经病变, 对延缓和改善糖尿病患者心血管并发症的发生、进展和预后可提供一定的临床参考。

参 考 文 献

- [1] Verma S, Alam R, Ahmad I, et al. Effect of glycemic control and disease duration on cardiac autonomic function and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17(2): 149-158.
- [2] Simova I, Christov I, Bortolan G. A review on electrocardiographic changes in diabetic patients[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2015, 11(2): 102-106.
- [3] Kataoka M, Ito C, Sasaki H, et al. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 64(1): 51-58.
- [4] Chen C, Wang W, Zhou W, et al. Nocturnal ventricular arrhythmias are associated with the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2019. DOI: 10.1111/1753-0407.12908.
- [5] 刘宇, 侯旭宏, 贾伟平. 心电图在糖尿病合并心脏自主神经病变应用中的研究进展[J]. *中华糖尿病*, 2013, 5(3): 186-188.
- [6] Agarwal G, Singh SK. Arrhythmias in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(5): 715-718.
- [7] Lozano T, Ena J. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. *Rev Clin Esp*, 2017, 217(1): 46-54.
- [8] Soares-Miranda L, Sandercock G, Vale S, et al. Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(4): 363-369.
- [9] Canani LH, Copstein E, Pecis M, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral artery disease[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 54.
- [10] Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1578-1584.
- [11] Kimura T, Matsumoto T, Akiyoshi M, et al. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2006, 97(5): 542-547.
- [12] Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 521-534.
- [13] Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications: the French multicenter study[J]. *Metabolism*, 2003, 52(7): 815-820.
- [14] Faulkner MS, Quinn L, Fritschi C. Microalbuminuria and heart rate variability in adolescents with diabetes[J]. *J Pediatr Health Care*, 2010, 24(1): 34-41.
- [15] Chou YH, Huang WL, Chang CH, et al. Heart rate variability as a predictor of rapid renal function deterioration in chronic kidney disease patients[J]. *Nephrology*, 2018. DOI: 10.1111/nep.13514.
- [16] Salman IM, Ameer OZ, Sattar MA, et al. Characterization of renal hemodynamic and structural alterations in rat models of renal impairment: role of renal sympathoexcitation[J]. *J Nephrol*, 2011, 24(1): 68-77.
- [17] Song L, Zhou L, Tang Z. An association analysis of lipid profile and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in a Chinese sample[J]. *Lipids Health Dis*, 2016. DOI: 10.1186/s12944-016-0287-3.
- [18] Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, et al. Risk factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: ADDITION-Denmark[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2586-2594.
- [19] Kumar MS, Singh A, Jaryal AK, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Hepatol*, 2016. DOI: 10.1155/2016/5160754.
- [20] Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, et al. Impact of blood pressure vs glycemic factors on target organ damage in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Hypertens*, 2006, 8(6): 404-410.
- [21] Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, et al. Effects of coexistence hypertension and type II diabetes on heart rate variability and cardiorespiratory fitness[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(1): 64-72.
- [22] Verma S, Bhati P, Ahmad I, et al. Co-existence of hypertension worsens post-exercise cardiac autonomic recovery in type 2 diabetes[J]. *Indian Heart J*, 2018. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.06.007.
- [23] Vesalainen RK, Kantola IM, Airaksinen KE, et al. Vagal cardiac activity in essential hypertension: the effects of metoprolol and ramipril[J]. *Am J Hypertens*, 1998, 11(6 Pt 1): 649-658.
- [24] Hazari MA, Khan RT, Reddy BR, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus and essential hypertension in a South Indian population[J]. *Neurosciences*, 2012, 17(2): 173-175.

[收稿日期] 2019-02-01

[本文编辑] 邵碧云

