

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003416

2 型糖尿病心脏自主神经病变合并视网膜病变和肾病的
临床研究田丽娜¹, 牛 奔², 朱恩仙¹, 谢亚娟¹

(1. 云南中医药大学第一临床医学院, 昆明 650000; 2. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院内分泌科, 昆明 650032)

【摘要】目的:探讨 2 型糖尿病心脏自主神经病变合并视网膜病变和肾病的患病率及危险因素。**方法:**选取 2022 年 5 月至 2023 年 5 月于云南省第一人民医院内分泌科住院的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 203 例,以心血管反射试验(cardiovascular autonomic reflex tests, CARTs)结合评分判定糖尿病心脏自主神经病变(diabetic cardiac autonomic neuropathy, CAN),按照是否合并糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病肾脏病变(diabetic kidney disease, DKD)分为单纯 CAN 组、CAN 合并 DR 组、CAN 合并 DKD 组及 CAN 合并 DR、DKD 组,收集所有受试者的临床相关资料。采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。**结果:**①203 例 T2DM 患者中, CAN 的患病率为 58.62%, CAN 合并 DR、CAN 合并 DKD 及 CAN 合并 DR、DKD 的患病率分别为 10.08%、7.56%、10.92%。②在 4 组中年龄、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、72 h 动态血糖葡萄糖在目标范围内时间(72 hours dynamic blood glucose within the target range of time, TIR)等因素差异有统计学意义($P<0.05$)。③Logistic 回归分析结果: HbA1c ($OR=2.948$, 95%CI=1.015~8.560, $P=0.047$)、LDH ($OR=1.151$, 95%CI=1.035~1.280, $P=0.010$)为 CAN 合并 DR、DKD 发生发展的促进因素; DBIL ($OR=0.057$, 95%CI=0.005~0.658, $P=0.022$)、eGFR ($OR=0.700$, 95%CI=0.513~0.955, $P=0.025$)、TIR ($OR=0.877$, 95%CI=0.775~0.992, $P=0.037$)、年龄 ($OR=0.550$, 95%CI=0.349~0.868, $P=0.010$)的水平与 CAN 合并 DR、DKD 的发生发展相关。**结论:**较低的 eGFR、TIR、DBIL、年龄与 CAN 合并 DR、DKD 的发生呈负相关, 较高的 HbA1c、LDH 与 CAN 合并 DR、DKD 的发生呈正相关, 故在 eGFR、TIR、DBIL、年龄相对偏低和(或)HbA1c、LDH 相对偏高的糖尿病患者中需更注重 CAN 合并 DR、DKD 的筛查。

【关键词】2 型糖尿病; 心脏自主神经病变; 糖尿病微血管病变; 患病率; 危险因素**【中图分类号】**R587.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-07-19A clinical study of cardiac autonomic neuropathy with retinopathy and
nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitusTian Lina¹, Niu Ben², Zhu Enxian¹, Xie Yajuan¹

(1. The First College of Clinical Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine; 2. Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Yunnan Province/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology)

【Abstract】Objective: To investigate the prevalence of cardiac autonomic neuropathy (CAN) with retinopathy and nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and associated risk factors. **Methods:** A total of 203 patients with T2DM who were hospitalized in the Department of Endocrinology of The First People's Hospital of Yunnan Province from May 2022 to May 2023 were included. CAN was determined based on the scores of cardiovascular autonomic reflex tests. According to the presence or absence of diabetic retinopathy (DR) and diabetic kidney disease (DKD), the patients with CAN were divided into CAN alone group, CAN+DR group, CAN+DKD group, and CAN+DR+DKD group. The clinical data of all subjects were collected for statistical analysis using SPSS 26.0 software. **Results:** Among the 203 patients with T2DM, the prevalence rate of CAN was 58.62%, with the prevalence rate of CAN+DR, CAN+DKD, CAN+DR+DKD being 10.08%, 7.56%, and 10.92%, respectively. There were significant differences between the four groups in age, glycosylated hemoglobin (HbA1c), estimated glomerular filtration rate (eGFR), lactate dehydrogenase (LDH), direct bilirubin (DBIL), and the amount of time for blood glucose levels in the target range over 72 hours (TIR) ($P<0.05$). The logistic regression analysis showed that HbA1c (odds ratio [OR] = 2.948,

作者介绍: 田丽娜, Email: 1736567701@qq.com,

研究方向: 内分泌代谢疾病。

通信作者: 牛 奔, Email: 921638630@qq.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81960150); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才基金资助项目(编号: 202105AC160028); 云南省董碧蓉专家工作站资助项目(编号: 202105AF150032); 云南省老年疾病临床医学研究中心资助项目(编号: 202102AA310002); 云南省兴滇英才支持计划“医疗卫生人才专项”资助项目。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240122.0846.004>

(2024-01-23)

95%CI=1.015–8.560, $P=0.047$) and LDH ($OR=1.151$, 95%CI=1.035–1.280, $P=0.010$) were factors promoting the development and progression of CAN with DR and DKD; and DBIL ($OR=0.057$, 95%CI=0.005–0.658, $P=0.022$), eGFR ($OR=0.700$, 95%CI=0.513–0.955, $P=0.025$), TIR ($OR=0.877$, 95%CI=0.775–0.992, $P=0.037$), and age ($OR=0.550$, 95%CI=0.349–0.868, $P=0.010$) were significantly associated with the development and progression of CAN with DR and DKD. **Conclusion:** Lower eGFR, TIR, DBIL, and age are negatively correlated with the occurrence of CAN with DR and DKD, while higher HbA1c and LDH are positively correlated with the occurrence of CAN with DR and DKD. Therefore, more attention should be paid to screening for CAN with DR and DKD in patients with T2DM with low eGFR, TIR, DBIL, age and/or high HbA1c and LDH.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; cardiac autonomic neuropathy; diabetic microangiopathy; prevalence rate; risk factor

糖尿病性心脏自主神经病变(diabetic cardiac autonomic neuropathy, CAN)是糖尿病或糖尿病前期代谢紊乱引起的自主神经功能受损和心血管系统神经系统失衡的结果^[1]。作为糖尿病最严重也最容易被忽视的并发症,在临床上往往引起无症状心肌缺血、心肌功能障碍、主要心血管事件、慢性肾脏疾病、心律失常和猝死等严重事件^[2]。据报道,有高达 31%~73% 的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者会出现 CAN^[1]。此外, CAN 的存在可增加其他糖尿病微血管病变的发生率。然而, CAN 可能在数年内处于亚临床状态,这加剧了其因诊疗不及时而导致死亡率增加的潜在风险。本研究通过对云南省第一人民医院内分泌科 203 例 T2DM 住院患者的临床资料相关分析,旨在探讨 CAN 合并糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病肾脏病变(diabetic kidney disease, DKD)的患病率及危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 5 月 1 日至 2023 年 5 月 31 日于本院内分泌科住院治疗的 T2DM 患者 203 例为研究对象,所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》中 T2DM 的诊断标准。排除标准:①糖尿病急性并发症患者(酮症酸中毒、高渗状态、低血糖昏迷);②研究开始前 24 h 内及研究过程中食用咖啡因、酒精等含有兴奋性成分食品的患者;③研究过程中剧烈运动影响最终结果的患者;④严重感染、重大手术、急性心肌梗死、急性脑梗死等所致应激状态患者;⑤确诊为严重心脏病(陈旧性心肌梗死、心力衰竭、心肌病变、心绞痛、先天性心脏病、缺血性心脏病等)及安装人工心脏起搏装置、人工除颤器等)、严重肝肾功能不全及其他代谢紊乱患者;⑥近 2 周内服用 β 受体阻滞剂、普罗帕酮、洋地黄类强心苷等影响心率检测药物的患者;⑦既往有精神神经疾病史,或近期服用抗抑郁、抗焦虑等治疗精神性疾病药物者,以及患有免疫系统疾病者;⑧既往有甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症患者;⑨患有重度糖尿病视网膜病变、严重肾功能衰竭者及依从性较差,不能配合心血管反射试验的患者;

⑩妊娠妇女及哺乳期妇女。

1.2 研究方法

以心血管反射试验(cardiovascular autonomic reflex tests, CARTs)结合评分作为 CAN 的诊断标准^[3],受试者在试验前 24 h 禁烟、酒、咖啡,试验前 1 h 禁食,在安静房间中平卧休息 20 min,待心率、呼吸平稳后,行 CARTs 并记录,每完成 1 个项目,嘱患者静卧休息 10~15 min,之后再开始下一项目。对入选对象的心血管反射试验检查及所用台式血压计和听诊器均由一人一器完成。具体操作如下,①静息时心率:静息时心率>90 次/分为异常;②握拳试验:持续用力握拳 3 min 后立即监测血压,收缩压升高 ≥ 16 mmHg 为正常,收缩压升高 ≤ 10 mmHg 为异常;③卧立位血压差:先测量安静时卧位血压,后嘱患者立即站立,于 1 min 内快速测量立位血压,收缩压下降 >20 mmHg 或舒张压下降 >10 mmHg 为异常;④卧立位每分钟心率差: >10 次/分为正常, ≤ 10 次/分为异常。

对每项检查逐一评分,①、②、④每项异常记为 1 分,③项异常记为 2 分,其中总分 ≤ 1 分者判定为无心脏自主神经病变,总分=2 分判定为早期心脏自主神经病变,2 项以上异常且总分 ≥ 3 分者判定为确诊心脏自主神经病变,早期自主神经病变与确诊心脏自主神经病变合为 CAN。根据《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》,DKD 被定义为尿微量白蛋白/尿肌酐比值(urinary microalbuminuria creatinine ratio, UACR) ≥ 3 mg/mmol 和(或)估算的肾小球滤过率(epidermal growth factor receptor, eGFR) <60 mL \cdot min $^{-1}\cdot(1.73$ m $^2)^{-1}$,持续 3 个月以上,排除其他原因引起的肾脏病变;DR 依据免散瞳眼底照相诊断,并参照《糖尿病视网膜病变国际临床分级标准(2019 年)》进行分期。进一步根据有无合并 DR、DKD,将其分为单纯 CAN 组(A 组)、CAN 合并 DR 组(B 组)、CAN 合并 DKD 组(C 组)、CAN 合并 DR、DKD 组(D 组)。

1.3 患病情况

203 例 T2DM 患者中, CAN 的总患病率为 58.62% (119/203), 其中单纯 CAN 的患病率为 41.18% (49/119); CAN 合并 DR、CAN 合并 DKD 及 CAN 同时合并 DR、DKD 的患病率分别为 10.08% (12/119)、7.56% (9/119)、10.92% (13/119)。

1.4 观察指标

详细记录患者的一般资料包括性别、年龄、糖尿病家族史、高血压病史、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、身高、体质量、腰围、臀围、体质指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)等。理化指标:空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、

餐后 2 h 血糖(blood glucose 2 hours after a meal, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, CPE0)、餐后 2 h C 肽(C-peptide 2 h after the meal, CPE2)、空腹胰岛素(fasting insulin, INS0)、餐后 2 h 胰岛素(2-hour insulin, INS2)、25 羟维生素 D、肝功能、肾功能、血常规、血脂、甲功等相关指标,并计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)(HOMA-IR, 计算公式:空腹胰岛素×空腹血糖/22.5)。其他指标:持续葡萄糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)中空腹和餐后血糖平均值(mean glucose, MG)、葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR)、葡萄糖高于目标范围内时间(time above range, TAR)、葡萄糖低于目标范围内时间(time below range, TBR)及内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[$M_d(P_{25}, P_{75})$]表示。4 组数据符合正态分布和方差齐性检验时采用方差分析;不符合正态分布的数据采用非参数秩和 K-W 检验,两两比较采用 Bonferroni 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间差异性比较采用 R×C 列联表资料的卡方检验进行统计分析,R×C 列联表两两比较采用 Bonferroni 检验。将单因素分析 $P < 0.05$ 的变量作为自变量,纳入无序多元 Logistic 回归分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料与生化指标的比较

将 A、B、C、D 组数据进行单因素分析:结果显示年龄、HbA1c、eGFR、血肌酐(serum creatinine, Cr)、INS2、中性淋巴细胞比值(neutral lymphocyte ratio, NLR)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、TIR、UACR、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、微量白蛋白(microalbuminuria, MA)、尿肌酐(urinary creatinine, uCREA)、24 h 尿蛋白定量(the urinary protein quantity in 24 hours, UAER)等因素差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 4 组中,对差异有统计学意义的指标分别进行两两比较,发现 LYM、NLR 在 A 组与 B 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$);MA、UACR、eGFR、Cr 在 A 组与 C 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$);HbA1c、INS2、DBIL、MA、uCREA、UACR、UAER、NLR、TIR 在 A 组与 D 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$);年龄、MA、eGFR、Cr 在 B 组与 C 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$);年龄、DBIL、INS2 在 C 组与 D 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$);INS2、MA、UACR、TT3、TIR 在 B 组与 D 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),而 LDH、BUN、FT3 在进行组间比较时,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两两比较时差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 CAN 与 DR、DKD 患者一般资料及生化指标比较($\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$)

指标	A 组(n=49)	B 组(n=12)	C 组(n=9)	D 组(n=13)	F/H/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.06 ± 11.60	54.17 ± 9.38 ^b	66.67 ± 9.10 ^a	52.92 ± 6.26	3.814	0.013
病程(年)	9.00(4.00, 13.50)	3.00(1.00, 11.50)	10.00(2.00, 16.50)	12.00(10.00, 13.50)	5.348	0.148
LDH(U/L)	152.00(137.75, 164.25)	156.50(144.00, 173.25)	165.50(148.50, 230.50)	173.00(154.00, 221.00)	7.888	0.048
FPG(mmol/L)	7.10(6.05, 10.15)	8.20(4.40, 12.60)	5.60(4.95, 9.20)	10.50(7.30, 13.35)	6.599	0.086
HbA1c(%)	8.89(7.21, 9.62) ^a	8.69(7.36, 10.22)	7.91(6.39, 12.05)	10.71(9.04, 11.36)	8.196	0.042
DBIL(umol/L)	3.80(2.80, 5.40) ^a	4.00(3.40, 4.38)	4.1(3.40, 6.70) ^a	2.70(2.45, 3.35)	11.713	0.008
INS0(μU/mL)	4.73(2.35, 8.86)	5.96(2.58, 9.27)	7.80(1.92, 18.91)	2.12(1.05, 3.94)	7.759	0.051
INS2(μU/mL)	27.02(14.94, 42.14) ^a	27.76(16.70, 53.19) ^a	29.62(18.45, 71.89) ^a	10.55(4.86, 17.56)	14.375	0.002
MA(mg/L)	11.00(11.00, 12.30) ^{ab}	11.00(11.00, 11.00) ^{ab}	53.20(11.00, 323.00)	324.00(56.75, 1 760.00)	43.756	<0.001
uCREA	9 110.00	7 280.00	8 918.00	5 413.50	7.959	0.047
(μmol/24 h)	(5 729.00, 10 287.00) ^a	(6 136.00, 9 761.00)	(4 974.50, 10 104.50)	(3 646.50, 7 631.75)		
UACR	1.29(1.10, 1.97) ^{ab}	1.51(1.20, 1.65) ^a	22.16(7.10, 94.01)	54.79(16.35, 269.97)	33.577	<0.001
eGFR	101.25 ± 16.22 ^b	105.23 ± 18.52 ^b	66.40 ± 23.60	78.40 ± 33.18	16.544	0.001
UAER	126.00(102.50, 180.25) ^a	160.23(68.00, 181.80)	471.08(251.95, 1 38.82)	2 27.50(252.50, 5 27.28)	16.461	0.001
Cr(μmol/L)	66.00(50.50, 74.50) ^b	57.00(52.50, 74.75) ^b	99.00(74.50, 123.50)	86.00(57.50, 140.50)	13.498	0.004
BUN(mmol/L)	5.70(4.90, 6.45)	5.30(4.15, 6.68)	7.70(5.45, 9.60)	6.30(5.25, 9.55)	8.247	0.041
LYM($10^9/L$)	2.30(1.90, 2.78) ^c	1.67(1.42, 1.91)	2.24(1.51, 2.44)	1.84(1.42, 2.26)	14.063	0.003
NLR	1.51(1.18, 1.82) ^{ac}	2.36(1.91, 3.02)	1.52(1.20, 3.24)	2.10(1.73, 2.82)	19.307	<0.001
FT3(pmol/L)	4.17 ± 0.55	4.32 ± 0.82	4.31 ± 0.73	3.65 ± 0.65	3.176	0.029
TT3(pmol/L)	1.40(1.31, 1.53)	1.48(1.32, 1.79) ^a	1.44(1.33, 1.65)	1.31(1.16, 1.37)	9.405	0.024
TIR(mmol/L)	71.77 ± 18.19 ^a	72.50 ± 19.11 ^a	67.46 ± 18.25	44.28 ± 30.50	6.075	0.001
VFA(cm ²)	63.50(46.25, 89.75)	62.00(45.00, 112.00)	90.00(63.00, 142.00)	54.00(38.00, 60.00)	6.442	0.092

注:a,与 D 组比较, $P < 0.05$;b,与 C 组比较, $P < 0.05$;c,与 B 组比较, $P < 0.05$

2.2 多因素分析

以单因素分析具有统计学意义($P<0.05$)的变量(年龄、HbA1c、DBIL、LDH、eGFR、Cr、BUN、LYM、NLR、TIR)为自变量。以A组、B组、C组、D组为因变量,采用无序多元Logistic回归分析。结果发现,A组与D组相比,LDH($OR=1.151$, $95\%CI=1.035\sim1.280$, $P=0.010$)、HbA1c($OR=2.948$, $95\%CI=1.015\sim8.560$, $P=0.047$)与其发生发展呈正相关;较低的年龄($OR=0.550$, $95\%CI=0.349\sim0.868$, $P=0.010$)、DBIL($OR=0.057$, $95\%CI=0.005\sim0.658$, $P=0.022$)、eGFR($OR=0.700$, $95\%CI=0.513\sim0.955$, $P=0.025$)、TIR($OR=0.877$, $95\%CI=0.775\sim0.992$, $P=0.037$)与其发生发展呈负相关;A组与C组相比,LDH($OR=1.135$, $95\%CI=1.011\sim1.274$, $P=0.031$)与其呈正相关;较低的DBIL($OR=0.172$, $95\%CI=0.033\sim0.902$, $P=0.037$)、eGFR($OR=0.712$, $95\%CI=0.516\sim0.984$, $P=0.039$)与其呈负相关。见表2、表3。其中还发现B组患者与C组患者相比,eGFR($OR=0.692$, $95\%CI=0.492\sim0.973$, $P=0.034$)的水平越低,其发生风险越高。

表2 CAN与CAN合并DKD患者Logistic回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	OR的95%CI
eGFR	-0.339	0.165	4.240	0.039	0.712	0.516~0.984
LDH	0.127	0.059	4.635	0.031	1.135	1.011~1.274
DBIL	-1.763	0.846	4.336	0.037	0.172	0.033~0.902

表3 CAN与CAN合并DR、DKD患者Logistic回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	OR的95%CI
年龄	-0.597	0.233	6.585	0.010	0.550	0.349~0.868
eGFR	-0.357	0.159	5.054	0.025	0.700	0.513~0.955
LDH	0.141	0.054	6.674	0.010	1.151	1.035~1.280
DBIL	-2.873	1.253	5.261	0.022	0.057	0.005~0.658
HbA1c	1.081	0.544	3.950	0.047	2.948	1.015~8.560
TIR	-0.131	0.063	4.345	0.037	0.877	0.775~0.992

3 讨论

CAN和DR、DKD作为糖尿病最常见的慢性并发症,往往是导致糖尿病患者严重心血管事件、成人失明、肾功能衰竭的主要原因。研究发现,当合并2种或3种微血管病变时,糖尿病患者的死亡率风险将分别增加203%、692%^[4]。目前国内对CAN合并其他微血管病变(包括DR、DKD)的相关报道较少。为了解我国CAN合并DR、DKD的患病情况,凌丹芸等^[5]运用心血管反射试验(立卧位30/15比值、深呼吸心率差、Valsalva动作反应指数、立卧位收缩压差结合评分2分及以上)诊断CAN,发现325例T2DM患者中CAN患病率为64.0%,早期CAN合并DR、DKD的发生率分别为35.4%、5.0%,确诊CAN合并DR、DKD的发生率分别为56.7%、13.6%。

Pan Q等^[6]对北京市2 048例T2DM患者采用两项Ewing试验结果异常为诊断标准,结果发现CAN发生率为62.6%,CAN合并DR、DKD的患病率分别为22.2%、8.66%。当前,尚缺乏CAN同时合并多种微血管并发症患病率的相关研究。本研究发现,单纯CAN的发生率为58.62%,CAN合并DR、CAN合并DKD的发生率分别为10.08%、7.56%,CAN同时合并DR、DKD的发生率为10.92%。该研究结果与凌丹芸等^[5]、Pan Q等^[6]的研究结果有所出入,这可能与地区、人群及诊断方法差异有关。

已有研究显示,CAN与DR、DKD显著相关,三者多呈平行发展,DR、DKD可作为CAN的预测因子,而CAN也是DKD、DR发生的独立预测危险因素,且与病变严重程度及CAN发病时间密切相关^[7]。研究还发现CAN与DR、DKD三者具有相似的危险因素,如发病年龄及年龄的增长、糖尿病持续时间、HbA1c、血压、血脂、BMI、腰围、尿酸等均与之相关,且长期血糖控制不佳、年龄增长和高血压为独立预测因素^[8]。本研究发现,年龄作为影响糖尿病微血管病变的一个不可控因素,C组患者的年龄较非CAN及任意不合并微血管病变的患者更大,这与目前多数研究结果一致^[9-10],但当CAN同时合并DR、DKD时,年龄为DR、DKD的负预测因子,在多变量分析中,年龄与D组的相关系数为负,表明年龄越小的CAN患者越容易合并DR、DKD,该结果考虑与CAN的发病时间有关,越来越多的糖尿病患者初诊或未确诊前即出现CAN,甚至青年T2DM患者更容易发生CAN^[11],这样的结果也可能与糖尿病对CAN的影响在年轻患者中比在老年患者中更为突出有关,糖尿病确诊时年龄每增长1岁,微血管疾病的风险降低5%^[12]。此外,本研究并未发现血压、血脂、尿酸等因素与三者之间的关系,考虑其原因可能与患者既往用药史相关。

辛宁^[13]研究表明合并不同慢性并发症(包括DR、DKD及神经病变)T2DM患者的血清2 h胰岛素水平间存在明显差异,本研究结果与之相符。Li YL等^[14]研究发现T2DM患者的甲状腺激素水平明显低于非糖尿病患者,且低FT3水平为DKD的独立危险因素。Hu YH等^[15]亦发现血清FT3水平与甲状腺功能正常的T2DM患者的微血管病变(包括DKD和DR)呈负相关。在探讨甲状腺功能正常的T2DM患者并发症之间的关系过程中,本研究发现FT3、TT3与D组的发生发展之间具有一定相关性,但多因素分析中并未发现彼此的独立相关性。越来越多的

证据表明,T2DM可能是由细胞因子介导的炎症反应性疾病,炎症在该疾病发生发展过程中具有重要作用,而某些血液学指标与糖尿病及其并发症有一定的相关性。研究发现NLR水平与DKD的患病率呈正相关^[16],且当其升高至一定水平后,还会增加CAN、DR的患病风险^[17-18]。本研究结果提示,NLR与CAN、DR、DKD的发生发展具有一定的相关性,与上述研究结果一致。

本研究多元Logistic回归分析发现,HbA1c与A组、D组的发生均相关,HbA1c每增加1个单位,发生D组病变的风险较减少1个单位增加将近3倍。既往研究已经证实血糖控制状况、HbA1c与糖尿病神经病变、DR及DKD密切相关,血糖状态失控的患者,往往更容易发生糖尿病自主神经功能紊乱、微血管病变及大血管病变^[19-20],此次结果与之是一致的。众所周知,合理的血糖管理可以减少和延缓糖尿病并发症的发生,将血糖控制在健康范围内,并在疾病早期限制血糖波动,可以有效降低T2DM相关微血管病变的风险。而HbA1c可以准确反映过去2~3个月的平均血糖水平,长期以来一直被用作长期血糖控制的重要依据和预测糖尿病长期并发症的金指标。

随着CGMS的广泛应用,TIR逐渐成为血糖管理中的新研究热点。有研究发现TIR与CAN、DR、DKD等糖尿病并发症具有很强的相关性,TIR增加10%与蛋白尿的减少、DR的严重程度、CAN的患病率呈负相关,可作为短期血糖控制指标和长期糖尿病并发症风险的预测指标^[21-22]。本研究结果与之也是一致的,血糖在TIR范围内停留时间越长,D组病变发生发展的风险越低。

已有研究证明了CAN与T2DM患者的DKD、白蛋白尿、UACR和eGFR独立相关,且eGFR下降、蛋白尿的增加可以作为CAN、CAN合并DKD的独立预测因子^[23]。研究还表明,eGFR降低不仅是肾功能损害的预测因素,也是CAN、DR、DKD及其他糖尿病相关并发症的预测因素,这可能与糖尿病微血管病变的发病机制有关^[24-25]。本研究结果提示,eGFR水平越低,对D组的发生发展影响越大,这与既往研究结果也是一致的。

研究还证实LDH可以作为血糖检测的标志物,LDH水平升高可引起血糖变异性^[26],波动高血糖导致氧化和抗氧化系统动态失衡,促进炎症因子释放,最终导致微血管和终末器官的损伤^[27-28]。本研究发现,A组与D组患者相比,LDH为其独立危险因

素,每增加1个单位,发生D组的风险较减少1个单位增加1.35倍,LDH水平异常升高的CAN患者,往往更容易发生DR、DKD。

还有研究提示在生理水平范围内较高的胆红素水平可能为DR、DKD、CAN的潜在保护因素^[29-31]。本研究结果亦表明,A组与D组患者相比,并发DR、DKD患者的DBIL水平明显降低,伴随着DBIL水平的升高,D组的发生风险下降,DBIL可能为CAN合并其他微血管病变的保护因素。结合当前研究,轻度升高胆红素水平可能会使胆红素水平偏低的CAN合并微血管病变患者获益。

综上所述,HbA1c、LDH、DBIL、eGFR、TIR、年龄与CAN合并DR、DKD的发生具有相关性。因此,在eGFR、TIR、DBIL、年龄相对偏低和(或)HbA1c、LDH相对偏高的糖尿病人群中需更注重CAN合并DR、DKD的筛查;控制血糖水平、加强对相关因素的干预,或可有效延缓CAN合并DR、DKD的发生发展。

参 考 文 献

- [1] Williams S, Raheim SA, Khan MI, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. Clin Ther, 2022, 44(10): 1394-1416.
- [2] Duque A, Mediano MFF, de Lorenzo A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications[J]. World J Diabetes, 2021, 12(6): 855-867.
- [3] 牛 奔, 苏 恒, 李 超, 等. 2型糖尿病外周感觉神经病变和心自主神经病变关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 139-141.
- [4] Niu B, Su H, Li C, et al. Relationship between peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes[J]. Chin J Diabetes, 2013, 21(2): 139-141.
- [5] Sacchetta L, Chiriaco M, Nesti L, et al. Synergistic effect of chronic kidney disease, neuropathy, and retinopathy on all-cause mortality in type 1 and type 2 diabetes: a 21-year longitudinal study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 233.
- [6] 凌丹芸, 汤正义, 张 炜, 等. 导致2型糖尿病心血管自主神经病变的主要危险因素及其对病情评估的价值[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(10): 815-819.
- [7] Ling DY, Tang ZY, Zhang W, et al. Risk factors for cardiovascular autonomic neuropathy and their prognostic implications in type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Intern Med, 2006, 45(10): 815-819.
- [8] Pan Q, Li QM, Deng W, et al. Prevalence and diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in Beijing, China: a retrospective multicenter clinical study[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1144.
- [9] Didangelos T, Veves A. Treatment of diabetic cardiovascular autonomic, peripheral and painful neuropathy. focus on the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy with ACE inhibitors[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(2): 158-171.

- [8] Asghar S, Asghar S, Shahid S, et al. Metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients: prevalence, risk factors, and associated microvascular complications[J]. *Cureus*, 2023, 15(5):e39076.
- [9] Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus[J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2018, 14(4):251–256.
- [10] Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet[J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(1):3–30.
- [11] Varley BJ, Gow ML, Cho YH, et al. Higher frequency of cardiovascular autonomic neuropathy in youth with type 2 compared to type 1 diabetes: role of cardiometabolic risk factors[J]. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23(7):1073–1079.
- [12] Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(2):275–287.
- [13] 辛宁. 合并不同慢性并发症的 2 型糖尿病患者血清胰岛素、糖化血红蛋白水平及其临床意义[J]. *临床研究*, 2020, 28(4):100–101.
- Xin N. Serum insulin and glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with different chronic complications and their clinical significance[J]. *Clin Res*, 2020, 28(4):100–101.
- [14] Li YL, Yi M, Deng XY, et al. Evaluation of the thyroid characteristics and correlated factors in hospitalized patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:873–884.
- [15] Hu YH, Hu ZB, Tang WN, et al. Association of thyroid hormone levels with microvascular complications in euthyroid type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:2467–2477.
- [16] Wan H, Wang YY, Fang SJ, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic complications in adults with diabetes: a cross-sectional study[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:6219545.
- [17] He XJ, Qi SS, Zhang X, et al. The relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic retinopathy in adults from the United States: results from the National Health and nutrition examination survey[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22(1):346.
- [18] Allwright M, Karrasch JF, O'Brien JA, et al. Machine learning analysis of the UK Biobank reveals prognostic and diagnostic immune biomarkers for polyneuropathy and neuropathic pain in diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 201:110725.
- [19] Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the diabetes & aging study)[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3):416–426.
- [20] Meher M, Panda JK. Impact of glycemic control over cardiac autonomic neuropathy[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2):1339–1344.
- [21] Raj R, Mishra R, Jha N, et al. Time in range, as measured by continuous glucose monitor, as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes: a systematic review[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2022, 10(1):e002573.
- [22] Sheng X, Xiong GH, Yu PF, et al. The correlation between time in range and diabetic microvascular complications utilizing information management platform[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020:8879085.
- [23] Lai YC, Li HY, Jiang YD, et al. Decreased glomerular filtration rate and increased albuminuria for identification of cardiovascular autonomic neuropathy in subjects with and without diabetes[J]. *Auton Neurosci*, 2021, 230:102757.
- [24] Jun JE, Choi MS, Kim JH. Cardiovascular autonomic neuropathy and incident diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 184:109181.
- [25] Babaliche P, Nadpara RA, Maldar A. Association between estimated glomerular filtration rate and microvascular complications in type II diabetes mellitus patients: a 1-year cross-sectional study[J]. *J Natl Med Assoc*, 2019, 111(1):83–87.
- [26] Hsieh YS, Yeh MC, Lin YY, et al. Is the level of serum lactate dehydrogenase a potential biomarker for glucose monitoring with type 2 diabetes mellitus?[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1099805.
- [27] Zhu Y, Li XY, Wang J, et al. Bradykinin alleviates DR retinal endothelial injury by regulating HMGB-1/NF- κ B pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13):5535–5541.
- [28] Rashid MM, Rahman MA, Islam MS, et al. Natural compounds of *Lasia spinosa* (L) stem potentiate antidiabetic actions by regulating diabetes and diabetes-related biochemical and cellular indexes[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(12):1466.
- [29] Wan H, Zhu H, Wang YY, et al. Associations between different bilirubin subtypes and diabetic microvascular complications in middle-aged and elderly individuals[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11:2042018820937897.
- [30] 罗瑾, 黄文勇, 黎宇婷, 等. 威胁视力的 2 型糖尿病视网膜病变风险预测模型的建立与验证[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2023, 44(6):999–1007.
- Luo J, Huang WY, Li YT, et al. Development and validation of a predictive risk model for vision-threatening diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2023, 44(6):999–1007.
- [31] 郭青玉, 宋雯婧, 许邵莹, 等. 2 型糖尿病患者血清胆红素与心血管自主神经病变的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(40):3132–3138.
- Guo QY, Song WJ, Xu SY, et al. Correlation between serum bilirubin and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(40):3132–3138.

(责任编辑:曾玲)