

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.17.009

• 临床研究 •

2 型糖尿病患者心率变异性时域及频域参数与颈动脉粥样硬化的相关性分析 *

姚艺璇¹ 杨 燕² 洪秀韬² 柳传威³ 刘卉芳¹ 陈凤玲^{1Δ}

(1 上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌代谢科 上海 201900;

2 复旦大学附属中山医院吴淞医院内分泌科 上海 200940; 3 复旦大学附属闵行医院内分泌科 上海 201199)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病患者心率变异性(HRV)时域及频域参数与颈动脉粥样硬化(CAS)患病风险的相关性。**方法:**根据纳入与排除标准共收集 2019 年 7 月至 2021 年 8 月上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌代谢科住院的 377 例 2 型糖尿病患者的临床资料,并通过 3 分钟的心电图记录 HRV 时域[R-R 间隔的标准差(SDNN)、相邻 R-R 间隔差值的均方根(RMSSD)、相邻 R-R 间隔差值 >50 ms 的数目占所有 R-R 间隔总数百分比(PNN50)]和频域[低频功率(LF)、高频功率(HF)、LF/HF、总功率(TP)]参数。根据颈动脉超声有无斑块形成分为无 CAS 组和有 CAS 组,分析其与 HRV 各参数的关系。**结果:**与无 CAS 组相比,CAS 组年龄、心血管疾病、体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、甘油三酯(TG)水平明显升高,舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)水平降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CAS 组大多数 HRV 参数低于无 CAS 组,包括 SDNN、RMSSD、PNN50、LF、LF/HF、TP,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。SDNN 与年龄、病程、心血管疾病、饮酒呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);RMSSD 与病程、饮酒呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);PNN50 与病程呈负相关($P < 0.05$);LF 与年龄、病程、心血管疾病呈负相关,与 DBP、低密度脂蛋白(LDL)呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);HF 与年龄、病程呈负相关,与 LDL 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);LF/HF 与年龄、心血管疾病、TG 呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);TP 与年龄、病程、心血管疾病呈负相关,与 DBP、LDL 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。使用多因素 logistic 回归对部分可能的混杂因素进行校正后,SDNN、RMSSD、LF、LF/HF、TP 降低仍然与 CAS 发生的风险增加相关(均 $P < 0.05$)。进一步按糖化血红蛋白($\leq 7.0\%$ 、 $> 7.0\%$)分层后分析,糖化血红蛋白 $> 7.0\%$ 组的患者 SDNN、RMSSD、LF、TP 的降低与 CAS 发生的风险增加相关($P < 0.05$),而在糖化血红蛋白 $\leq 7.0\%$ 组,仅 RMSSD、PNN50 有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**2 型糖尿病患者 HRV 参数 SDNN、RMSSD、LF、TP 降低与 CAS 发生的风险增加有关,且糖化血红蛋白 $> 7.0\%$ 的患者有更多的 HRV 参数(SDNN、RMSSD、LF、TP)与 CAS 相关。

关键词:2 型糖尿病;心率变异性;心血管自主神经病变;颈动脉粥样硬化**中图分类号:**R587.2;R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)17-3249-06

Correlation of Time and Frequency Domain Parameters of Heart Rate Variability with Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

YAO Yi-xuan¹, YANG Yan², HONG Xiu-tao², LIU Chuan-wei³, LIU Hui-fang¹, CHEN Feng-ling^{1Δ}

(1 Department of Endocrinology and Metabolism, Ninth People's Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 201900, China; 2 Department of Endocrinology, Wusong Hospital of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200940, China; 3 Department of Endocrinology, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201199, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between time domain and frequency domain parameters of heart rate variability (HRV) and the risk of carotid atherosclerosis (CAS) in type 2 diabetes mellitus. **Methods:** According to inclusion and exclusion criteria, clinical data of 377 patients with type 2 diabetes mellitus who were hospitalized in the Department of Endocrinology and Metabolism, Ninth People's Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University from July 2019 to August 2021 were collected. And HRV time domain parameters [Standard deviation of R-R interval (SDNN), root mean square of the difference of adjacent R-R interval (RMSSD), the percentage of pairs of R-R intervals with >50 ms difference (PNN50)] and frequency domain parameters [low frequency (LF), high frequency (HF), LF/HF, total power (TP)] was recorded by 3-minute electrocardiogram. The

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670735)

作者简介:姚艺璇(1996-),女,本科,住院医师,从事糖尿病大血管病变方向的研究,E-mail: yyx199691@163.com

Δ 通讯作者:陈凤玲(1967-),女,博士,主任医师,从事糖尿病大血管病变方向的研究,E-mail: chenfl101@126.com

(收稿日期:2022-02-23 接受日期:2022-03-18)

patients were divided into non CAS group and CAS group according to whether carotid artery ultrasound found plaque formation or not, and analyzed the relationship between CAS and HRV parameters. **Results:** Compared with the non-CAS group, age, cardiovascular disease, body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1C), and triglyceride (TG) levels were higher, while diastolic blood pressure (DBP) and fasting blood glucose (FPG) were lower in the CAS group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Most HRV parameters in the CAS group were lower than those in the non CAS group, including SDNN, RMSSD, PNN50, LF, LF/HF, TP, and the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). SDNN was negatively correlated with age, course of disease, cardiovascular disease, and drinking ($P<0.05$ or $P<0.01$); RMSSD was negatively correlated with course of disease and drinking ($P<0.05$ or $P<0.01$); PNN50 was negatively correlated with course of disease ($P<0.05$); LF was negatively correlated with age, disease course, and cardiovascular disease, and positively correlated with DBP and low-density lipoprotein (LDL) ($P<0.05$ or $P<0.01$); HF was negatively correlated with age, disease course, and positively correlated with LDL ($P<0.05$ or $P<0.01$); LF/HF was negatively correlated with age, cardiovascular disease, and TG ($P<0.05$ or $P<0.01$); TP was negatively correlated with age, disease course, and cardiovascular disease, and positively correlated with DBP and LDL ($P<0.05$ or $P<0.01$). After adjusting for some possible confounding factors using multivariate logistic regression, decreased SDNN, RMSSD, LF, LF/HF, and TP were still associated with an increased risk of CAS (all $P<0.05$). After further stratification by HbA1C ($\leq 7.0\%$, $>7.0\%$), the reduction of SDNN, RMSSD, LF, and TP in the HbA1C $>7.0\%$ group was associated with an increased risk of CAS ($P<0.05$), while in the group with HbA1C $\leq 7.0\%$ group, only RMSSD and PNN50 were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions:** In patients with type 2 diabetes, lower HRV parameters SDNN, RMSSD, LF and TP were associated with a higher risk of CAS, and patients with HbA1C $>7.0\%$ had more HRV parameters (SDNN, RMSSD, LF and TP) associated with CAS.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Heart rate variability; Cardiovascular autonomic neuropathy; Carotid Atherosclerosis

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)17-3249-06

前言

心血管自主神经病变(CAN)是糖尿病的一种常见但诊断不足的慢性并发症,表现为支配心脏和血管的副交感神经抑制和交感神经兴奋,随着糖尿病病程增加,可同时引起副交感和交感神经抑制^[1,2]。最近有研究发现,CAN存在于糖尿病前期,其患病率为0%-56%^[3]。基于心电图(ECG)检查的心率变异性(HRV)常用于CAN的早期诊断^[4,5],目前尚无统一的参考范围。低HRV作为2型糖尿病患者CAN迷走神经抑制的一种表现,与室性心律失常、心脏骤停、炎症、高血压和心肌梗死的风险增加有关^[6]。HRV的记录周期长度包括长期(≥ 24 h)、短期(5 min)、超短期(<5 min),均包括时域和频域参数。颈动脉粥样硬化(CAS)作为糖尿病的一种常见的大血管并发症,不仅可以增加脑血管事件发生的风险,而且也与其它心血管事件如冠心病的发生相关^[7,8]。2016年心血管疾病预防的欧洲指南推荐颈动脉粥样硬化斑块作为一种未来心血管事件的预测指标^[9],因此动脉疾病的早期检测主要集中于颈动脉。既往已有研究表明,糖尿病患者CAN或HRV与基于脉搏波传导速度(PWV)、踝臂血压指数(ABI)等诊断的外周动脉硬化以及冠状动脉粥样硬化之间存在相关性^[10-14],目前关于2型糖尿病CAS与HRV之间相关性的研究多为HRV单个时域或频域参数,且样本量偏小,或未进一步对常见的混杂因素进行校正^[15]。故本研究旨在通过横断面研究,探究2型糖尿病患者CAS与基于3分钟ECG检查的HRV时域和频域各个参数之间的相关性,为2型糖尿病人群早期便捷发现CAS甚至未来心血管事件提供新的思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2019年7月至2021年8月上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌代谢科住院的2型糖尿病患者377例。纳入标准:符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准。排除标准:(1)1型糖尿病或其他特殊类型糖尿病;(2)存在2型糖尿病急性并发症;(3)合并感染、肿瘤、严重肝肾功能不全;(4)在心电图记录中存在超过5%的心脏异位搏动,或存在心律失常无法进行HRV分析。本研究经上海交通大学医学院附属第九人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 颈动脉粥样硬化的诊断 利用彩色多普勒超声仪设备,探头频率为7.0 MHz,由同一名超声科医生进行设备操作以及最终图像和数据的判读,检查受试者双侧颈总动脉至颈总动脉分叉处,若发现有斑块则诊断为颈动脉粥样硬化。

1.2.2 HRV测量 患者于平卧位静息状态下进行3分钟ECG检查,通过分析软件记录HRV时域和频域参数。时域参数反映了心率在3 min记录过程中的变异性,包括:R-R间隔的标准差(SDNN,ms),相邻R-R间隔差值的平方和再取均值的平方根(RMSSD,ms),相邻R-R间隔差值 >50 ms的R-R间隔数目占所有R-R间隔总数目的百分比(PNN50,%)。频域参数反映了不同频率下的心率波动幅度,包括:总功率(TP,ms²)(≤ 0.4 Hz),低频功率(LF,ms²)($0.04\sim 0.15$ Hz),高频功率(HF,ms²)($0.15\sim 0.4$ Hz);低频/高频比值(LF/HF)。SDNN是总体HRV参数的衡量;RMSSD、PNN50和HF代表HRV的副交感神经成分,因此RMSSD、PNN50和HF的降低提示副交感神经的抑制;LF主要受交感神经调控,其降低则提示交感神经活动的减弱;LF/HF反应机体交感迷走神经的平衡。

1.2.3 临床资料收集 收集受试者的一般临床资料,包括年

龄、性别、糖尿病病程、心血管疾病、吸烟、饮酒等,其中心血管疾病主要包括冠心病、心力衰竭及心律失常。受试者用统一测量工具测定身高、体重及收缩压(SBP)、舒张压(DBP),并计算体质指数(BMI)=体重/身高(kg/m²)。所有受检者至少空腹8小时后,于第二天清晨抽取静脉血,检测糖化血红蛋白A1c(HbA1C)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,Excel 及 Adobe Illustrator 软件进行绘图。正态分布的计量资料用 Mean ±SD 表示,组间比较采用 T 检验。非正态分布的计量资料以 M(IQR)的形式表示,并采用秩和检验进行分析。计数资料以 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。HRV 各个参数与临床资料的关系采用 Spearman 相关性分析。采用多因素 Logistic 回归校正潜在混杂因素,包括年龄、性别、收缩压、糖尿病病程、心血管病史、TG、HbA1c 和 FPG 后,分析 HRV 各个参数(自变量)与 CAS(因变量)是否存在相关性,并进一步按照 HbA1C(≤7.0%, >7.0%)

分层后分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 型糖尿病是否合并 CAS 的临床特征及 HRV 各个参数比较

共纳入 377 例 2 型糖尿病患者,其中男性 212 例,女性 165 例,2 型糖尿病合并 CAS 242 例,归为 CAS 组,其余 135 例归为无 CAS 组。与无 CAS 组相比,CAS 组年龄、心血管疾病、BMI、HbA1C、TG 水平明显升高,DBP、FPG 水平降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组之间性别、病程、吸烟、饮酒、SBP、TC、HDL、LDL 差异均无统计学意义($P>0.05$)。CAS 组大多数 HRV 参数低于无 CAS 组,包括 SDNN、RMSSD、PNN50、LF、LF/HF、TP,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。而 HRV 的 HF 参数两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2 型糖尿病患者 HRV 各个参数与临床资料的相关性

Spearman 相关性分析显示,在所有纳入的 2 型糖尿病人群中,SDNN 与年龄、病程、心血管疾病、饮酒呈负相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$);RMSSD 与病程、饮酒呈负相关 ($P<0.05$ 或

表 1 无 CAS 组和 CAS 组的临床特点和 HRV 各个参数比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics and HRV parameters between non CAS group and CAS group

Variables	Non-CAS group(n=135)	CAS group(n=242)	t/U/ χ^2	P
Age (years)	62 (54-68)	64 (57-70)	2.110	0.035
Male/Female	79/56	133/109	0.446	0.504
Duration (years)	7 (4-12)	10 (3-15)	1.407	0.159
Cardiovascular disease	11 (8.1)	72 (29.8)	23.558	0.000
Smoking	34 (25.2)	64 (26.4)	0.072	0.789
Drinking	16 (11.9)	45 (18.6)	2.905	0.088
BMI (kg/m ²)	25.0 (23.1-26.7)	25.6 (23.3-27.7)	2.017	0.044
SBP (mmHg)	132 (124-143)	133 (122-144)	0.124	0.901
DBP (mmHg)	79.7±9.8	76.3±10.6	3.009	0.003
HbA1C (%)	8.0 (7.1-9.8)	8.4 (7.2-10.4)	2.069	0.038
FPG (mmol/L)	8.5 (6.5-10.7)	7.6 (5.8-9.8)	2.704	0.007
TC (mmol/L)	5.1 (4.3-5.6)	4.9 (4.0-5.7)	0.783	0.433
TG (mmol/L)	1.7 (1.2-2.4)	1.8 (1.2-3.5)	2.079	0.037
HDL (mmol/L)	1.1 (1.0-1.3)	1.2 (1.0-1.3)	1.803	0.071
LDL (mmol/L)	3.3±0.8	3.2±1.0	0.997	0.589
HRV parameters				
Time domain				
SDNN (ms)	19.4 (15.4-27.5)	17.3 (11.6-22.5)	3.634	0.000
RMSSD (ms)	13.3 (8.5-20.2)	11.1 (7.4-15.7)	2.926	0.003
PNN50 (%)	0.4 (0-1.1)	0.2 (0-0.4)	2.264	0.024
Frequency domain				
LF (ms ²)	1.8 (0.7-4.2)	1.0 (0.4-2.0)	3.607	0.000
HF (ms ²)	0.9 (0.4-1.9)	0.8 (0.3-1.6)	1.650	0.099
LF/HF	1.9 (0.8-3.9)	1.3 (0.5-3.4)	3.181	0.014
TP (ms ²)	11.3 (6.1-18.8)	6.9 (3.8-12.5)	3.845	0.000

$P<0.01$);PNN50 与病程呈负相关($P<0.05$);LF 与年龄、病程、心血管疾病呈负相关,与 DBP、LDL 呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$);HF 与年龄、病程呈负相关,与 LDL 呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$);LF/HF 与年龄、心血管疾病、TG 呈负相关 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);TP 与年龄、病程、心血管疾病呈负相关,与 DBP、LDL 呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

表 2 2 型糖尿病患者 HRV 各个参数与临床资料的相关性分析(r 值)

Table 2 Correlation between HRV parameters and clinical data in patients with type 2 diabetes mellitus(r value)

Variables	SDNN	RMSSD	PNN50	LF	HF	LF/HF	TP
Age (years)	-0.204 ^b	-0.074	-0.062	-0.224 ^b	-0.108 ^a	-0.122 ^a	-0.258 ^b
Male/Female	-0.029	0.004	-0.097	-0.091	0.025	-0.093	-0.072
Duration (years)	-0.213 ^b	-0.134 ^b	-0.114 ^a	-0.216 ^b	-0.119 ^a	-0.086	-0.225 ^b
Cardiovascular disease	-0.171 ^b	-0.052	-0.044	-0.176 ^b	-0.024	-0.149 ^b	-0.195 ^a
Smoking	-0.093	-0.071	0.036	-0.008	0.005	-0.025	0.037
Drinking	-0.124 ^a	-0.106 ^a	-0.015	-0.059	-0.074	0.007	-0.096
BMI (kg/m ²)	-0.088	-0.055	-0.067	-0.038	0.024	-0.072	-0.041
SBP (mmHg)	-0.067	-0.028	0.018	-0.003	-0.003	0.004	-0.001
DBP (mmHg)	0.049	-0.032	0.009	0.140 ^b	0.075	0.067	0.212 ^b
HbA1C (%)	-0.093	-0.058	-0.023	-0.011	0.032	-0.017	-0.039
FPG (mmol/L)	-0.049	-0.012	-0.015	0.053	0.097	-0.040	0.060
TC (mmol/L)	-0.017	-0.006	-0.081	0.095	0.063	0.035	0.084
TG (mmol/L)	-0.066	-0.023	0.012	-0.052	0.100	-0.105 ^a	-0.001
HDL (mmol/L)	0.005	0.045	-0.008	0.021	0.024	-0.010	0.002
LDL (mmol/L)	0.092	0.080	0.010	0.170 ^b	0.134 ^b	0.055	0.181 ^a

Note: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

2.3 2 型糖尿病患者 HRV 各个参数与 CAS 发生的 Logistic 回归分析

在 2 型糖尿病患者中,以是否合并 CAS 为应变量,在校正年龄、性别、SBP、病程、心血管疾病、TG、HbA1c 和 FPG 后,使用多因素 Logistic 回归分析发现,SDNN、RMSSD、LF、LF/HF、TP 降低仍然与 CAS 风险的增加相关 [OR (95% CI) 分别为 0.952 (0.927, 0.977)、0.965 (0.941, 0.990)、0.834 (0.758, 0.917)、0.921 (0.854, 0.993)、0.951 (0.926, 0.976)],均 $P<0.05$ 。见图 1。

2.4 2 型糖尿病患者不同亚组间 HRV 各个参数与 CAS 发生的 Logistic 回归分析

将所有纳入病例按 HbA1C($\leq 7.0\%$, $>7.0\%$)分层后,在校正年龄、性别、SBP、病程、心血管疾病、TG 和 FPG 后,进行多因素 Logistic 回归分析显示, HbA1C $>7.0\%$ 组的患者较 HbA1C $\leq 7.0\%$ 组有更多的 HRV 参数与 CAS 发生的风险相关,包括 SDNN、RMSSD、LF、TP [OR (95% CI) 分别为 0.952 (0.926, 0.979)、0.967 (0.942, 0.994)、0.842 (0.763, 0.929)、0.952 (0.927, 0.979)],均 $P<0.05$ 。而在 HbA1C $\leq 7.0\%$ 组的患者中,仅 RMSSD、PNN50 与 CAS 发生的风险相关[OR(95% CI)分别为 0.915 (0.844, 0.992)、0.366 (0.176, 0.761)],均 $P<0.05$],其中, RMSSD 降低在 HbA1C $>7.0\%$ 的 2 型糖尿病患者中与更高的 CAS 风险相关。见图 2 和图 3。

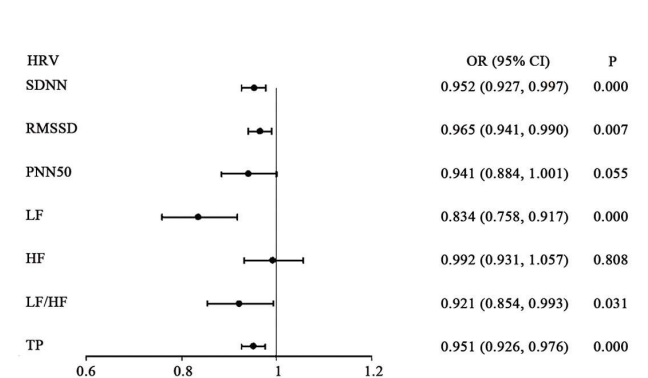


图 1 2 型糖尿病患者 HRV 各个参数与 CAS 发生的 Logistic 回归分析
Fig.1 Logistic regression analysis of HRV parameters and CAS in type 2 diabetic mellitus

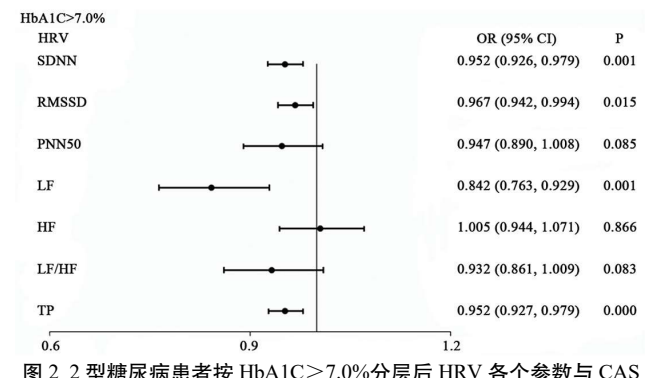


图 2 2 型糖尿病患者按 HbA1C $>7.0\%$ 分层后 HRV 各个参数与 CAS 发生的 Logistic 回归分析
Fig.2 Logistic regression analysis of HRV parameters and CAS in patients with type 2 diabetes mellitus after stratification by HbA1C $>7.0\%$

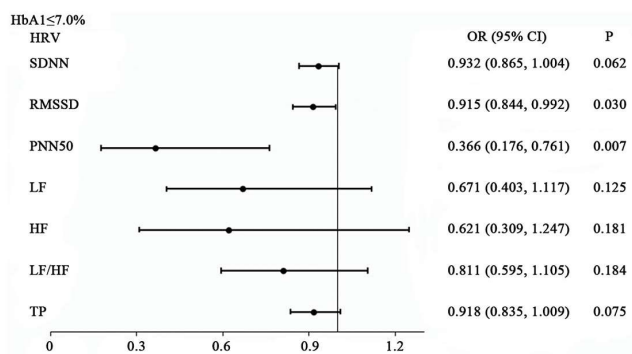


图3 2型糖尿病患者按HbA1C≤7.0%分层后HRV各个参数与CAS发生的Logistic回归分析

Fig.3 Logistic regression analysis of HRV parameters and CAS in patients with type 2 diabetes mellitus after stratification by HbA1C ≤ 7.0%

3 讨论

CAS 由于其斑块形成的易感部位 - 颈动脉球部存在外周压力和化学感受器, 是自主神经调节功能的主要决定因素, 所以颈动脉粥样硬化与其他外周动脉粥样硬化相比, 可能与 HRV 之间存在较为复杂的联系; 事实上, 已有研究表明 CAS 与 HRV 降低有关^[16-18], 但在 2 型糖尿病患者中的相关研究较为缺乏。此外, 近期研究表明 HRV 降低在糖尿病前期即存在^[3,19], 故本研究旨在分析 HRV 参数与 CAS 之间的相关性, 发现在 2 型糖尿病患者中, 相比于无 CAS 组, CAS 组 SDNN、RMSSD、PNN50、LF、LF/HF、TP 水平明显降低, 即使在校正一些混杂因素后之后, SDNN、RMSSD、LF、LF/HF、TP 仍与 CAS 独立相关, 此外, HbA1C>7.0%的患者有更多的 HRV 参数与 CAS 发生的风险相关, 这些发现可能为 2 型糖尿病患者慢性并发症的综合管理提供依据。

CAS 与 CAN 都作为糖尿病的慢性并发症, 其危险因素相似, 包括年龄、肥胖、收缩压、血脂以及血糖、糖尿病持续时间等^[2,20], 本研究也发现合并 CAS 的患者年龄、合并心血管疾病、BMI、HbA1C、TG 水平明显升高, FPG 水平降低可能与降糖药物的使用有关。而低 HRV 作为早期诊断 CAN 的方法, 本研究亦发现部分 HRV 参数分别与年龄、糖尿病病程、心血管疾病、饮酒、TG 呈负相关, 与 LDL 呈正相关。

既往已有研究发现糖尿病患者 HRV 与 CAS 之间存在相关性, Gottsater 等研究发现在 2 型糖尿病患者中, HRV 频域参数 LF 与 CAS 的严重程度和进展相关^[21]。国内一项纳入 69 例 2 型糖尿病患者的研究同样发现 CAS 与 HRV 时域参数呈负相关^[22]。本研究同时分析了未校正与校正可能的混杂因素后各时域和频域 HRV 参数与 CAS 的相关性, 发现二者存在相关性, 推测这种差异可能与以下因素有关: 患者的选择和样本量不同; HRV 的记录周期也可能产生影响, 上述研究采用的 24h 长期 HRV 参数可用的稳定性数据较少, 而本研究使用了超短期 HRV 记录(3 min); 有研究表明, 估算短期 HRV(5 min)所需的最小周期: pNN50、RMSSD、SDNN 为 60 s, LF 为 90 s, HF、LF/HF 为 180s^[23]。

HRV 降低作为 2 型糖尿病患者 CAN 的一种检测手段, 其与 CAS 之间存在相关性的机制尚未完全明确, 可能与以下原因

相关: 首先, CAS 与 CAN 二者可能由于高血糖、高血压、脂代谢紊乱等共同途径而并行发展, 例如, 已经证实高血糖会促进晚期糖基化终末产物的积累, 可同时导致 CAS 和自主神经纤维缺血性萎缩^[24]。然而, 在本研究中, 对一些可能的共同危险因素进行校正后发现二者仍然存在相关性。其次, CAN 表现为迷走神经抑制, 可通过降低迷走神经介导的抗炎作用来增强全身炎症反应, 从而诱发 CAS, 这一途径主要是通过胆碱能抗炎通路实现的, 位于脾脏巨噬细胞和免疫细胞上 $\alpha 7$ - 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)的胆碱能激活可抑制促炎细胞因子的产生^[25,26]。此外, CAN 可能通过调节大血管的张力而损害动脉壁的弹性^[27], 也可通过升高血压及加快心率促进血管损伤和动脉粥样硬化^[28,29]。另一方面, CAS 也可进一步使 HRV 降低, 位于颈动脉体的颈动脉球包含外周压力和化学感受器, 可通过外周动脉血压波动及氧分压变化调节脑干传出的迷走神经活动, 而 CAS 可降低动脉壁的扩张和颈动脉压力感受器的拉伸敏感性。另外, 颈动脉体的血供直接来自颈动脉窦, CAS 会引起颈动脉体缺血, 以上原因都可使颈动脉压力和化学感受器受损, 反射功能减弱, 进而减少迷走神经传出, 表现为 HRV 降低^[30]。

此外, 本研究还发现, 在 HbA1C≤7.0%与 HbA1C>7.0 的患者中, 与 CAS 发生风险相关的 HRV 参数不同, 在前者中仅包括 RMSSD、PNN50, 而后者中包括 SDNN、RMSSD、LF、TP, 其中, RMSSD 降低在 HbA1C>7.0%的 2 型糖尿病患者中与更高的 CAS 风险相关。

基于以上的研究, 有理由认为 HRV 与 CAS 之间存在相关性。当然, 本研究也存在一定的局限性。首先, 由于本研究为横断面研究, 不能推断出二者之间的因果关系, 因此还需要进行大规模的前瞻性临床试验来探索 HRV 与 CAS 之间潜在的关系。其次, 由于本研究单中心和小样本的特点, 结论尚不能外推至其它种族人群。

总之, 本研究发现, 在 2 型糖尿病患者中, CAS 组 HRV 水平明显低于非 CAS 组, 二者之间的这种相关性独立于其他心血管危险因素, 且这一关联在血糖控制不佳的患者中更明显。由于 HRV 的降低存在于糖尿病前期, 或可成为评估和预测 2 型糖尿病患者 CAS 发生风险的早期指标之一; 然而, 还需要通过更大规模的前瞻性临床试验进行评估。

参考文献(References)

- [1] 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
- [2] 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
- [3] Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review [J]. Diabetologia, 2021, 64(2): 288-303
- [4] Pop-Busui R, Backlund JC, Bebu I, et al. Utility of using electrocardiogram measures of heart rate variability as a measure of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients[J]. Journal of diabetes investigation, 2022, 13(1): 125-133

- [5] Phurpa M, Ferdousi S. Short-term Heart Rate Variability: A Technique to Detect Subclinical Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Mymensingh Med J, 2021, 30(2): 447-452
- [6] Berntson GG, Norman GJ, Hawkey LC, et al. Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity [J]. Psychophysiology, 2008, 45(4): 643-652
- [7] Duprez DA, Jacobs DR, Jr. Andrews LIB, et al. Inter-arm systolic blood pressure difference: non-persistence and association with incident cardiovascular disease in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Journal of human hypertension, 2022. doi: 10.1038/s41371-022-00669-x. Epub ahead of print.
- [8] 范纯艺,孙小婷,钱春花,等.社区 2 型糖尿病患者胱抑素 C 水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(2): 243-247
- [9] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(29): 2315-2381
- [10] Cardoso CR, Moraes RA, Leite NC, et al. Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(1): 110-117
- [11] Khalaf K, Jelinek HF, Robinson C, et al. Complex nonlinear autonomic nervous system modulation link cardiac autonomic neuropathy and peripheral vascular disease[J]. Front Physiol, 2015, 6: 101
- [12] Nattero-Chavez L, Redondo Lopez S, Alonso Diaz S, et al. Association of Cardiovascular Autonomic Dysfunction With Peripheral Arterial Stiffness in Patients With Type 1 Diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2675-2684
- [13] Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, et al. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Dysfunction: Prevalence, Risk Factors, and Relationship to Arterial Stiffness in the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study [J]. Diabetes Care, 2019, 42(11): 2143-2150
- [14] Germano-Soares AH, Cucato GG, Leicht AS, et al. Cardiac Autonomic Modulation Is Associated with Arterial Stiffness in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease [J]. Annals of vascular surgery, 2019, 61: 72-77
- [15] Kadoya M, Koyama H, Kurajoh M, et al. Sleep, cardiac autonomic function, and carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risks: HSCAA study[J]. Atherosclerosis, 2015, 238(2): 409-414
- [16] Hoshi RA, Santos IS, Dantas EM, et al. Relationship between heart rate variability and carotid intima-media thickness in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health - ELSA-Brasil [J]. Clinical physiology and functional imaging, 2020, 40(2): 122-130
- [17] Kaiser Y, Dzobo KE, Ravesloot MJL, et al. Reduced baroreflex sensitivity and increased splenic activity in patients with severe obstructive sleep apnea[J]. Atherosclerosis, 2022, 344: 7-12
- [18] Hadad R, Larsen BS, Weber P, et al. Night-time heart rate variability identifies high-risk people among people with uncomplicated type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2021, 38(7): e14559
- [19] Coopmans C, Zhou TL, Henry RMA, et al. Both Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Lower Heart Rate Variability: The Maastricht Study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(5): 1126-1133
- [20] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Eur Heart J, 2018, 39(9): 763-816
- [21] Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, et al. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes[J]. Clin Auton Res, 2006, 16(3): 228-234
- [22] 于小翠. 2 型糖尿病患者心率变异性与颈动脉粥样硬化关系的探讨[D]. 山东: 山东中医药大学, 2011
- [23] Shaffer F, Meehan ZM, Zerr CL. A Critical Review of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Norms Research [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 594880
- [24] Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes [J]. J Hypertens, 2003, 21(1): 3-12
- [25] Tang H, Li J, Zhou Q, et al. Vagus nerve stimulation alleviated cerebral ischemia and reperfusion injury in rats by inhibiting pyroptosis via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor [J]. Cell death discovery, 2022, 8(1): 54
- [26] Papaioannou V, Pneumatikos I, Maglaveras N. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations [J]. Front Physiol, 2013, 4: 174
- [27] Evrard S, Delanaye P, Kamel S, et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438: 401-414
- [28] Yang IH, Hwang HJ, Jeon HK, et al. Slow Heart Rate Recovery Is Associated with Increased Exercise-induced Arterial Stiffness in Normotensive Patients without Overt Atherosclerosis [J]. Journal of cardiovascular imaging, 2019, 27(3): 214-223
- [29] Shah AS, El Ghormli L, Gidding SS, et al. Longitudinal changes in vascular stiffness and heart rate variability among young adults with youth-onset type 2 diabetes: results from the follow-up observational treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) study[J]. Acta diabetologica, 2022, 59(2): 197-205
- [30] Rupprecht S, Finn S, Hoyer D, et al. Association Between Systemic Inflammation, Carotid Arteriosclerosis, and Autonomic Dysfunction [J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(1): 50-59