

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230919.1630.006\(2023-09-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230919.1630.006(2023-09-20))

2 型糖尿病患者心脏自主神经病变危险因素研究*

苏冠旬¹, 王世东^{1△}, 李佳玥¹, 张 华¹, 徐 皓², 李潇然¹, 魏金艳¹, 薛泰骑³, 战丽彬⁴

(1. 北京中医药大学东直门医院肾病内分泌二科, 北京 100700; 2. 北京中医药大学东直门医院通州院区肾病内分泌三科, 北京 101121; 3. 中国中医科学院望京医院肾病内分泌科, 北京 100102; 4. 辽宁中医药大学, 沈阳 110032)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者并发心脏自主神经病变的危险因素。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2022 年 2 月就诊于北京中医药大学东直门医院内分泌科住院的 148 例 T2DM 患者为研究对象,以心血管自主神经反射试验(CARTs)作为糖尿病心脏自主神经病变(DCAN)的诊断标准,根据是否发生 DCAN 分为 DCAN 组(96 例)和非 DCAN 组(52 例),收集两组一般资料、空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2 hPG)、空腹 C 肽(FCP)、糖化血红蛋白(HbA1c)及心率变异性指标[NN 间期标准差(SDNN)、相邻 NN 间期差的均方根(RMSSD)、心率变异性指数(HRV-index)、高频功率(HF)、低频功率(LF)、极低频功率(VLF)],通过多因素 logistic 回归筛选 T2DM 并发 DCAN 的危险因素。**结果** 与非 DCAN 组比较,DCAN 组年龄更大,病程>15 年、糖尿病周围神经病变患者比例更高,FCP、SDNN、RMSSD、HF、LF、VLF 更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄、糖尿病周围神经病变、FCP、LF 是 DCAN 的独立影响因素($P<0.05$)。其中,年龄每增加 1 岁,T2DM 患者发生 DCAN 的风险增加 4.3%($OR=1.043,95\%CI:1.006\sim 1.080$);合并糖尿病周围神经病变的患者发生 DCAN 的风险是不合并糖尿病周围神经病变患者的 2.577 倍($OR=2.577,95\%CI:1.003\sim 6.622$);FCP 每增加 1 个单位,T2DM 患者发生 DCAN 的风险降低 24.0%($OR=0.760,95\%CI:0.586\sim 0.988$),LF 每增加 1 个单位,T2DM 患者发生 DCAN 的风险降低 0.2%($OR=0.998,95\%CI:0.995\sim <1.000$)。**结论** 应及时筛查和评估 DCAN 以改善 T2DM 患者预后。

[关键词] 2 型糖尿病;糖尿病心脏自主神经病变;危险因素;心率变异性;心血管反射试验

[中图法分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)03-0333-06

Risk factors of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus*

SU Guanxun¹, WANG Shidong^{1△}, LI Jiayue¹, ZHANG Hua¹, XU Hao²,
LI Xiaoran¹, WEI Jinyan¹, XUE Taiqi³, ZHAN Libin⁴

(1. Department of Endocrinology and Nephrology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Department of Endocrinology and Nephrology, Dongzhimen Hospital, Beijing 101121, China; 3. Department of Endocrinology and Nephrology, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 4. Liaoning University Of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 148 T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine from September 2021 to February 2022 were selected as the research objects. Cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs) was used as the diagnostic criteria for diabetic cardiac autonomic neuropathy (DCAN). According to the occurrence of DCAN, they were divided into the DCAN group (96 cases) and the non-DCAN group (52 cases). General data, fasting blood glucose (FPG), 2 hours postprandial blood glucose (2 hPG), fasting C-peptide (FCP), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and heart rate variability [standard deviation of NN intervals (SDNN), root mean square of standard deviation of NN intervals (RMSSD), heart rate variability index (HRV-index), high frequency

power (HF), low frequency power (LF) and very low frequency power (VLF)] of the two groups were collected and screened the risk factors of T2DM with DCAN by multivariate logistic regression. **Results** Compared with the non-DCAN group, the DCAN group was older, the disease course was longer, the proportion of diabetic peripheral neuropathy patients was higher, and the FCP, SDNN, RMSSD, HF, LF and VLF were lower, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age, distal symmetric polyneuropathy, FCP and LF were independent influencing factors of DCAN ($P < 0.05$). The risk of DCAN in T2DM patients increased by 4.3% for each year of age increase ($OR = 1.043, 95\%CI: 1.006 - 1.080$). The risk of DCAN in patients with distal symmetric polyneuropathy was 2.577 times higher than that in patients without distal symmetric polyneuropathy ($OR = 2.577, 95\%CI: 1.003 - 6.622$). For every 1 unit increase in FCP, the risk of DCAN in T2DM patients decreased by 24.0% ($OR = 0.760, 95\%CI: 0.586 - 0.988$), and for every 1 unit increase in LF, the risk of DCAN in T2DM patients decreased by 0.2% ($OR = 0.998, 95\%CI: 0.995 - < 1.000$). **Conclusion** DCAN should be screened and evaluated in time to improve the prognosis of T2DM patients.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; diabetic cardiac autonomic neuropathy; risk factors; heart rate variability; cardiovascular autonomic reflex tests

糖尿病是当今世界上严重威胁人类生命安全的最危险的慢性病之一。糖尿病常可伴发各种类型的神经病变,神经病变可累及到心脏的自主神经系统。根据多伦多糖尿病神经病变共识小组委员会建议,糖尿病心脏自主神经病变(diabetes cardiac autonomic neuropathy, DCAN)定义为在排除其他原因影响的情况后所确定的糖尿病患者心血管自主神经功能的损害^[1]。DCAN 作为糖尿病的慢性并发症之一,相较于其他慢性并发症具有起病隐匿、难以察觉、缓慢发展、缺乏典型表现、无法自行恢复等特点,患者往往会出现无症状性心肌缺血、恶性心律失常、无痛性心肌梗死、卒中等情况,对糖尿病患者的生存率造成了极大的威胁^[2]。本研究旨在对 2 型糖尿病患者一般情况、糖代谢、心率变异性指标进行分析,探讨 DCAN 的相关危险因素,为 DCAN 的防治提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2022 年 2 月北京中医药大学东直门医院内分泌科住院的 148 例 T2DM 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[3]中 2 型糖尿病的诊断;(2)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)妊娠及哺乳期妇女;(2)合并糖尿病急性并发症(酮症酸中毒、高渗状态)患者;(3)患有急性冠状动脉综合征、心律不齐、中重度心力衰竭(NYHA III、IV 级)等严重心血管疾病的患者;(4)患有卒中、帕金森病、多系统萎缩等影响自主神经系统疾病的患者;(5)患有增生性视网膜病变患者;(6)脑梗死、脑出血、感染、手术等所致应激状态;(7)近 2 周服用 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂、糖皮质激素等影响心率变异性的药物;(8)患者躯体残疾或精神疾病,无法配合检查的患者;(9)试验开始前 24 h 内及试验过

程中食用咖啡因、乙醇等含有兴奋性成分食品的患者。根据是否发生 DCAN 分为 DCAN 组(96 例)和非 DCAN 组(52 例)。本研究取得患者或家属签署知情同意,并经过北京中医药大学东直门医院伦理委员会审批(批准文号:2022-DZMEC-PG-38)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

本研究采用多伦多糖尿病神经病变国际共识小组所推荐的标准心血管反射试验(cardiovascular autonomic reflex tests, CARTs)^[1],即将 Ewing 试验作为诊断方法。根据 CARTs 结果参考值标准进行结果判断,Valsalva 动作指数、深呼吸心率差、卧-立位心率变化、卧-立位收缩压差每项试验的结果分为正常、临界和异常,得分分别记为 0、0.5 和 1.0 分,4 项总分 ≥ 2.0 分定义为 DCAN 阳性,反之即为 DCAN 阴性,见表 1。

表 1 CARTs 各项指标参考范围

项目	正常	临界	异常
Valsalva 动作指数	≥ 1.21	$> 1.10 \sim < 1.21$	≤ 1.10
深呼吸心率差	≥ 15 次/min	11~14 次/min	≤ 10 次/min
卧-立位心率变化	≥ 1.04	$> 1.00 \sim < 1.04$	≤ 1.00
卧-立位收缩压差	≤ 10 mmHg	$> 10 \sim < 30$ mmHg	≥ 30 mmHg

1.2.2 试验方法

试验过程中使用标准 12 导联心电图对患者进行测量,但仅描记 II 导联波形。嘱患者在检查前 1 d 及当天均严格避免剧烈活动、吸烟、饮酒、饮茶和咖啡等影响神经系统兴奋性的因素。患者检查前需平卧休息至少 15 min,然后由专职人员用心电图仪进行测试,测试前需告知患者本次试验的流程及规范,以便于更好的配合。各项试验具体操作如下:(1)Valsalva 动作指数。嘱患者深吸气后掩鼻闭口用力做呼气动

作 15 s,然后放松自然呼气 10 s,同时记录心电图,测定在 Valsalva 动作后最长 R-R 间期与 Valsalva 动作后最短 R-R 间期的比值。(2)深呼吸心率差。嘱患者取平卧位,以约 6 次/min 的频率进行深呼吸,即相当于吸气 5 s,呼气 5 s,用 II 导联心电图描记单次尽力深呼吸和深呼吸时最短和最长 R-R 间期的改变,将两者换算为心率计算差值。(3)卧-立位心率变化。嘱患者在 5 s 内由平卧状态迅速起立,同时描记 II 导联心电图上连续的 30 个波形,计算站立后第 30 次心脏搏动的 R-R 间期与第 15 次心脏搏动的 R-R 间期比值。(4)卧-立位收缩压差。先测量患者平卧位时的血压,然后嘱患者迅速从卧位变为站立位,在 3 min 内再次测量血压,计算站立后与卧位血压的收缩压差值。

1.2.3 观察指标

(1)一般资料:包括性别、年龄、糖尿病病程、高血压史、冠心病史、高尿酸血症史、糖尿病肾病史、糖尿病周围神经病变史、糖尿病视网膜病变史。(2)实验室指标:于住院次日清晨空腹抽取静脉血 5 mL 进行检测,血液标本由北京中医药大学东直门医院检验科进行检测,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2 hPG)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, FCP)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。(3)心率变异性:采用 DHD-6000 心率变异性检测仪(北京东华原医疗设备有限公司)进行试验,该仪器符合欧洲心血管学会、北美起搏和电生理学会建立的关于 HRV 理论标准,进行的是 5 min 短时程频域分析,选取 256 个连续的心动周期,记录器的采样频率为 500 Hz,用快速傅立叶转换方法计算各频谱成分,获得心电信号波形记录,收集患者全部窦性心搏 R-R 间期(standard deviation of NN intervals, SDNN)、相邻 R-R 间期差值的均方根(root mean square values of the standard deviation between adjacent normal number of intervals, RMSSD)、心率变异性指数(heart rate variability-index, HRV-index)、高频功率(high frequency, HF)、低频功率(low frequency, LF)、极低频功率(very low frequency, VLF)结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用非参数秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;logistic 回归分析危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

与非 DCAN 组比较,DCAN 组年龄更大,病程 > 15 年及糖尿病周围神经病变患者比例更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组一般资料比较

项目	非 DCAN 组 (n=52)	DCAN 组 (n=96)	t/ χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.19 ± 14.26	61.54 ± 10.12	-2.846	0.006
性别[n(%)]			3.673	0.055
男	34(65.4)	47(49.0)		
女	18(34.6)	49(51.0)		
病程[n(%)]			10.199	0.036
≤1 年	8(15.4)	8(8.3)		
>1~5 年	12(23.1)	13(13.5)		
>5~10 年	14(26.9)	20(20.8)		
>10~15 年	11(21.2)	20(20.8)		
>15 年	7(13.5)	35(36.5)		
高血压[n(%)]	33(63.5)	67(69.8)	0.617	0.432
冠心病[n(%)]	11(21.2)	25(26.0)	0.438	0.508
高尿酸血症[n(%)]	9(17.3)	22(22.9)	0.641	0.423
糖尿病肾病[n(%)]	8(15.4)	25(26.0)	2.211	0.137
DPN[n(%)]	32(61.5)	81(84.4)	9.742	0.002
糖尿病视网膜病变[n(%)]	14(26.9)	40(41.7)	3.164	0.075

DPN:糖尿病周围神经病变。

2.2 两组实验室指标、心率变异性指标比较

与非 DCAN 组比较,DCAN 组 FCP、SDNN、RMSSD、HF、LF、VLF 更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组实验室指标、心率变异性指标比较[M(Q₁, Q₃)]

项目	非 DCAN 组(n=52)	DCAN 组(n=96)	Z	P
FPG(mmol/L)	7.90(6.75, 11.40)	8.20(6.53, 10.38)	-0.231	0.817
2 hPG(mmol/L)	10.40(8.30, 12.70)	11.70(8.53, 14.20)	-0.199	0.843
FCP(μg/L)	2.46(1.73, 3.45)	1.73(1.10, 2.64)	-3.531	<0.001
HbA1c(%)	8.70(7.76, 10.70)	8.52(7.24, 9.77)	-0.857	0.391
SDNN(ms)	28.00(21.00, 37.50)	24.00(17.00, 36.75)	-2.480	0.013
RMSSD(ms)	21.00(14.00, 32.50)	15.50(11.00, 24.00)	-2.613	0.009
HRV-Index	7.00(5.50, 9.00)	6.00(5.00, 8.00)	-1.845	0.065

续表 3 两组实验室指标、心率变异性指标比较[M(Q₁, Q₃)]

项目	非 DCAN 组(n=52)	DCAN 组(n=96)	Z	P
HF(ms ²)	164.00(37.00,310.00)	66.50(33.50,153.25)	-3.665	<0.001
LF(ms ²)	114.00(78.50,249.50)	67.50(24.50,170.00)	-3.726	<0.001
VLF(ms ²)	387.00(210.50,719.00)	234.00(87.25,406.75)	-3.812	<0.001

2.3 多因素 logistic 回归分析

对年龄、糖尿病病程、糖尿病周围神经病变、FCP、SDNN、RMSSD、HF、LF、VLF 进行共线性分析,各协变量容差>0.1 且方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)<10,不存在明显的多重共线性,见表 4。

将年龄、糖尿病病程(≤1 年=1, >1~5 年=2, >5~10 年=3, >10~15 年=4, >15 年=5)、糖尿病周围神经病变(无=0, 有=1)、FCP、SDNN、RMSSD、HF、LF、VLF 作为自变量,将是否确诊 DCAN 作为因变量(无=0, 有=1),进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,年龄、糖尿病周围神经病变、FCP、LF 是 DCAN 的独立影响因素(P<0.05)。其中,年龄每增加 1 岁, T2DM 患者发生 DCAN 的风险增加 4.3%;合并糖尿病周围神经病变的患者发生 DCAN 的风险是不合并糖尿病周围神经病变患者的 2.577 倍;FCP 每增加 1 个单位, T2DM 患者发生 DCAN 的

风险降低 24.0%;LF 每增加 1 个单位, T2DM 患者发生 DCAN 的风险降低 0.2%,见表 5。

表 4 共线性分析

项目	β	t	显著性	共线性统计	
				容差	VIF
常量		0.507	0.613		
年龄	0.171	1.881	0.063	0.810	1.234
糖尿病病程	0.129	1.412	0.161	0.793	1.260
糖尿病周围神经病变	0.131	1.496	0.137	0.864	1.157
FCP	-0.183	-2.169	0.032	0.938	1.067
SDNN	0.168	1.108	0.270	0.291	3.441
RMSSD	-0.052	-0.333	0.740	0.276	3.627
HF	-0.012	-0.074	0.941	0.241	4.144
LF	-0.247	-1.294	0.198	0.184	5.441
VLF	0.015	0.137	0.891	0.536	1.865

表 5 临床资料与 DCAN 的 logistic 回归分析

项目	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
常量	-1.922	1.283	2.243	0.134	0.146		
年龄	0.042	0.018	5.272	0.022	1.043	1.006	1.080
糖尿病周围神经病变	0.947	0.481	3.867	0.049	2.577	1.003	6.622
FCP	-0.274	0.133	4.215	0.040	0.760	0.586	0.988
SDNN	0.020	0.017	1.392	0.238	1.020	0.987	1.053
LF	-0.002	0.001	4.453	0.035	0.998	0.995	<1.000

3 讨论

DCAN 的患病率在不同的研究中并不一致,但其中相当多的 DCAN 患者就诊时便已发展为临床表现复杂、难以治疗的 DCAN 晚期。目前研究证实,在积极控制 2 型糖尿病患者的血糖、血脂、血压等心血管疾病风险因素的基础上进行 DCAN 早筛查、早诊断、早治疗,是延缓 DCAN 的进展的重要方式^[4]。

研究发现,年龄和糖尿病病程是公认的影响 DCAN 的两个不可控制的危险因素^[5]。随着年龄增长,糖尿病病程增加,患者长期处于高血糖代谢环境,进一步激活各种通路致使心脏自主神经损害逐渐进展,表现为神经元活性、细胞膜通透性、细胞内皮功能及线粒体发生改变^[6-7]。同时,诸多横断面研究发现,

糖尿病多种慢性并发症,如糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜膜病变、糖尿病足等之间存在着相关性^[8-11]。也有研究同样认为,因神经损伤具有相近的病理过程,糖尿病周围神经病变患者常同时存在着自主神经病变^[12],这与本研究的结果一致。本研究多因素 logistic 回归结果显示,年龄、糖尿病周围神经病变是影响 DCAN 的独立影响因素,提示对于年龄较大、伴有糖尿病周围神经病变的糖尿病患者,应高度重视患者的心血管情况,全面、细致的进行 DCAN 筛查,及时制订合理的治疗方案。

研究发现,高血糖可通过多种途径介导 DCAN 的发生^[13-14]。早在糖尿病前期即可存在自主神经和感觉神经异常^[15-17],有研究发现 2 型糖尿病患者血糖水

平与心脏自主神经病变呈中度正相关^[18-19],且大型临床研究表明强化血糖管理对 DCAN 的防治具有积极意义^[20]。本研究发现,非 DCAN 组与 DCAN 组 FCP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 FCP 降低是 DCAN 发生的独立危险因素,提示对于 FCP 降低的患者,应及时开展糖尿病并发症的筛查和预防。与既往研究^[21]不同的是,本研究未发现血糖与 DCAN 的发生存在相关性,这可能是由于本研究仅关注了患者某一特定时间血糖的情况,而未能综合体现出患者长久以来的血糖控制情况。因此,要求患者自觉监测血糖并记录或对血糖进行动态监测分析,有利于更好、深入地了解血糖和 DCAN 的关系。

目前认为 HRV 对于判断糖尿病患者是否伴有神经系统损害有着较高的价值^[22-23]。有研究表明,糖尿病最容易损害心脏自主神经而出现 DCAN,其次是周围神经病变和肾脏病变,结合 HRV 异常在糖尿病人群中出现的节点来看,HRV 或许能够作为预测糖尿病多种慢性并发症的潜在因子^[24]。在心率变异性的时域指标中,SDNN 是心脏迷走神经和交感神经综合张力大小的反映,能够整体评价心脏自主神经系统的病变程度;RMSSD 主要显示 HRV 的快速变化,可以敏感地反映迷走神经的活性^[25]。频域指标中,HF 主要由迷走神经控制;LF 可能与交感神经及迷走神经平衡有关;VLF 作用仍不确定,考虑与血管舒缩性张力相关,这些由交感神经调控^[25]。本研究发现,DCAN 组 SDNN、RMSSD、HF、LF、VLF 较非 DCAN 组更低,且 LF 是 DCAN 发生的独立影响因素,说明 DCAN 阶段可出现 HRV 的下降,交感神经与迷走神经兴奋性降低,对于 HRV 下降特别是 LF 异常的 2 型糖尿病患者更应进行心血管护理,减少心血管事件的发生。

综上所述,高龄、糖尿病周围神经病变、FCP 降低、LF 降低是 DCAN 的独立危险因素,但本研究纳入的样本量较少,且研究对象均为住院患者,较门诊患者病情更为复杂,在各项理化指标也存在一定差别,因此会限制本研究结论在不同研究群体之间的外推,后续应进一步开展包含门诊患者和住院患者的大队列研究进行综合、全面的分析。

参考文献

- [1] SPALLONE V, ZIEGLER D, FREEMAN R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7): 639-653.
- [2] VINIK A I, CASELLINI C, PARSON H K, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 591.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482-548.
- [4] TESFAYE S, BOULTON A J, DYCK P J, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [5] 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.
- [6] PATHAK R, SACHAN N, CHANDRA P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113025.
- [7] BAKKAR N Z, DWAIB H S, FARES S, et al. Cardiac autonomic neuropathy: a progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9005.
- [8] WADHERA S, RASTOGI A, DUTTA P, et al. Age and disease duration independent cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetic foot complications: case-control study[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2022, 26(4): 362-371.
- [9] YEN C Y, CHEN C S, LIAO K M, et al. Cardiac autonomic neuropathy predicts diabetic retinopathy progression in Asian population with type 2 diabetes mellitus[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(8): 2491-2499.
- [10] BASRA R, PAPANAS N, FARROW F, et al. Diabetic foot ulcers and cardiac autonomic neuropathy[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(2): 323-330.
- [11] SACCHETTA L, CHIRIACÒ 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.
- [12] 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.
- [13] SUDO S Z, MONTAGNOLI T L, ROCHA B S, et al. Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: impact on heart function and prognosis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12):3258.
- [14] FILIPOVIC N, MARINOVIC GUIC M, KOŠTA V, et al. Cardiac innervations in diabetes mellitus-anatomical evidence of neuropathy [J]. *Anat Rec*, 2022, 306(9):2345-2365.
- [15] 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.
- [16] GATEVA A, KAMENOV Z. Cardiac autonomic neuropathy in patients with newly diagnosed carbohydrate disturbances [J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(5):308-315.
- [17] AM V D, SIDDIQUI M S, KHANDELWAL E. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 70(4):11-12.
- [18] KAZE A D, YUYUN M F, ERQOU S, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of incident heart failure among adults with type 2 diabetes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(4):634-641.
- [19] HUANG Y, CHEN H, HU D, et al. Blood hemoglobin A1c might predict adverse differences in heart rate variability in a diabetic population: evidence from the midlife in the United States (MIDUS) study[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:921287.
- [20] TANG Y, SHAH H, BUENO J C R, et al. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1):164-173.
- [21] WILLIAMS S, RAHEIM S A, KHAN M I, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(10):1394-1416.
- [22] BENICHOu T, PEREIRA B, MERMILLOD M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195166.
- [23] ROBLES-CABRERA A, TORRES-ARELLANO J M, FOSSION R, et al. Dependence of heart rate variability indices on the mean heart rate in women with well-controlled type 2 diabetes [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19):4386.
- [24] 张宁倩. 2 型糖尿病患者心率变异性与周围神经病变的相关性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [25] DUQUE A, MEDIANO M F F, DE LORENZO A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: pathophysiology, clinical assessment and implications[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(6):855-867.

(收稿日期:2023-04-02 修回日期:2023-11-02)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 332 页)

- [20] ALBADRANI G M, BINMOWYNA M N, BINJUMAH M N, et al. Quercetin prevents myocardial infarction adverse remodeling in rats by attenuating TGF-beta1/Smad3 signaling; different mechanisms of action[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(5):2772-2782.
- [21] 王兴红, 郑亚萍, 李海霞. 槲皮素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(4):266-270.
- [22] LIU Y, SONG Y, LI S, et al. Cardioprotective effect of quercetin against ischemia/reperfusion injury is mediated through no system and mitochondrial K-ATP channels[J]. *Cell J*, 2021, 23(2):184-190.
- [23] 刘振华, 张艳红, 董杰, 等. 槲皮素通过上调 SIRT1 降低心肌缺血/再灌注微血管通透性 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(4):644-651.
- [24] 何亚磊, 蔡叶锐, 魏引, 等. 基于 NF- κ B 通路研究槲皮素对心肌缺血再灌注损伤大鼠的影响[J]. *中医学报*, 2021, 36(7):1491-1496.
- [25] LIU H, GUO X, CHU Y, et al. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats[J]. *Gene*, 2014, 545(1):149-155.
- [26] 陈凯, 董静, 赵学飞. 槲皮素通过上调沉默信息调控因子 1 减轻心肌梗死后心室重构[J]. *国际心血管病杂志*, 2022, 49(3):157-163.

(收稿日期:2023-05-08 修回日期:2023-10-26)

(编辑:张芃捷)