

2 型糖尿病及其并发症与自主神经功能的关系探讨

周 侠 安秀敏 潘明麟 游 娜 徐家蓉 缪 珩

摘 要 **目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 及其并发症与自主神经功能的关系。**方法** 随机选取 260 例 T2DM 患者,采用 QHRV1 - 心率变异分析系统进行自主神经功能分析,并对受试者进行周围神经、眼底、尿微量白蛋白的检测。选取同一时期体检的 135 例正常人,进行 QHRV1 系统的检查。**结果** T2DM 患者心率变异性 (HRV) 的指标 SDNN、rMSSD、PNN50、VLF、LF、HF 较正常对照组均明显降低 (P 均 < 0.01); T2DM 合并冠心病 (CAD) 组患者的 SDNN、rMSSD、PNN50、LF、HF 均低于无 CAD 的 T2DM 组,交感 - 副交感神经功能紊乱的百分比高于无 CAD 的 T2DM 组 ($P < 0.05$); T2DM 并发症较多的观察组 SDNN、rMSSD、PNN50、VLF、LF、HF 均低于无并发症或并发症较少的观察组,交感 - 副交感神经紊乱的百分比高于无并发症或并发症较少的观察组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); T2DM 并发症的数量与 BMI、T2DM 病程、自主神经功能紊乱、甘油三酯、SBP 呈正相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 校正性别、年龄、HbA1c、FBG、肝肾功能后,进行多元线性回归分析显示,BMI、T2DM 病程、自主神经功能紊乱仍与 T2DM 并发症的数量密切相关 ($R^2 = 0.272$, P 均 < 0.01)。**结论** T2DM 患者的心率变异性较正常人降低,自主神经功能的紊乱与冠心病、T2DM 微血管以及周围神经病变等并发症的增加有关。

关键词 自主神经 心率变异性 2 型糖尿病 冠心病 并发症

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.026

Correlation of Autonomic Nervous Function with Type 2 Diabetes and Its Complications. Zhou Xia, An Xiumin, Pan Minglin, et al. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation of autonomic nervous function with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications. **Methods** We randomly collected 260 cases of patients with T2DM, who underwent the QHRV1 - heart rate variation analysis system for autonomic nervous function analysis, as well as the examinations of peripheral nerve, ocular fundus and urine trace albumin. Meanwhile, 103 normal subjects for physical examination were selected and performed QHRV1 - system analysis. **Results** Indexes of heart rate variability (HRV) included SDNN, rMSSD, PNN50, VLF, LF and HF in T2DM patients were significantly lower than control group (both $P < 0.01$). SDNN, rMSSD, PNN50, LF and HF in T2DM patients with coronary artery disease (CAD) were lower than patients without CAD, and the percentage of sympathetic - parasympathetic disorder was higher than patients without CAD ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). SDNN, rMSSD, PNN50, VLF, LF and HF in T2DM patients with more complications were lower than those with no complication or fewer complications, while the percentage of sympathetic - parasympathetic nerves disorder was higher ($P < 0.05$). The number of T2DM complications were positively related to BMI, T2DM duration, autonomic nerve dysfunction, triglycerides and SBP ($P < 0.05$). After adjustment for gender, age, HbA1c, FBG, liver and kidney function, a multiple linear regression analysis showed that BMI, T2DM duration and autonomic nerves dysfunction were still closely related to the number of T2DM complications ($R^2 = 0.272$, both $P < 0.01$). **Conclusion** Heart rate variability in T2DM patients was lower than normal subjects. Autonomic nervous dysfunction is closely related to coronary artery disease, microangiopathy and peripheral neuropathy in T2DM patients.

Key words Autonomic nervous; Heart rate variability; Type 2 diabetes mellitus; Coronary heart disease; Complications

糖尿病自主神经病变 (diabetic autonomic neuropathy, DAN) 是糖尿病最常见的慢性并发症之一,可以累及心血管、消化、泌尿生殖等多个系统,严重影响糖尿病患者的生存及生活质量,目前关于心血管自主神经病变 (cardiovascular autonomic neuropathy, CAN) 的

研究日趋增多。

迷走神经是行程最长的自主神经,它提供大约全身 75% 的副交感神经,因此它通常是最早受累,且作用影响广泛。迷走神经功能障碍的早期表现是休息时心动过速,随着疾病的进展,交感神经功能也受到影响^[1]。自主神经功能紊乱包括副交感神经功能的降低或交感神经功能的增加均可导致致命性的心律失常的发生^[2]。心率变异性 (heart rate variability,

作者单位:210000 南京医科大学第二附属医院内分泌科

通讯作者:缪珩,电子信箱:miaoheng@medmail.com.cn

HRV)是衡量心脏自主神经功能的重要指标,HRV 的降低是糖尿病患者 CAN 的早期发现^[2,3]。研究显示,低 HRV 是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者心源性猝死的危险因素^[4]。

然而目前临床研究中 HRV 检测方法主要为 24h 动态心电图,耗时较长,并不适用于 T2DM 患者自主神经功能的筛查评估。本研究通过一个新型的检测设备 QHRV1-心率变异分析系统对 T2DM 患者进行自主神经功能量化分析,来探讨 T2DM 并发症与自主神经功能的关系。

对象与方法

1. 研究对象:糖尿病患者:选取 2015 年 9 月~2016 年 12 月于南京医科大学第二附属医院内分泌科住院的 T2DM 患者 260 例,其中,男性 113 例,女性 87 例,患者年龄 33~75 岁,平均年龄 56.94 ± 11.78 岁,病程 ≥ 1 年,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。正常对照者:选取同期笔者医院体检正常者 135 例(男性 84 例,女性 51 例),年龄 29~72 (54.69 ± 12.57) 岁,空腹血糖 $< 6.1 \text{ mmol/L}$,OGTT(82.5 g 一水葡萄糖)后 2h 血浆血糖 $< 7.8 \text{ mmol/L}$ 。所有被检者近 3 个月来均无发生应激及各系统感染史,无肝脏疾病(肝炎、肝硬化)、血液系统疾病、甲状腺疾病以及恶性肿瘤病史,无认知功能障碍及精神疾病。两组间年龄、性别差异无统计学意义。研究获得南京医科大学第二附属医院伦理委员会批准,所有被检对象签署知情同意书。

2. 糖尿病合并症及慢性并发症诊断标准:冠心病(CAD):冠状动脉造影显示至少 1 条冠状动脉 $> 50\%$ 的冠状动脉狭窄^[5];糖尿病周围神经病变、视网膜病变和糖尿病足病:根据我国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)进行诊断^[6]。糖尿病肾脏病变(diabetic kidney disease, DKD):排除其他原因引起,2 次以上的尿微量白蛋白排泄率 $\geq 30 \text{ mg/24h}$ 或者 $20 \mu\text{g/min}$,或尿白蛋白/肌酐比值(ACR) $> 30 \text{ mg/g}$ ^[7]。高血压定义为服用降压药物或两次测量收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 。

3. 方法:收集所有个体的病史资料,包括性别、年龄、T2DM 病程、既往史、饮酒吸烟史。计算患者体重指数 [$\text{BMI} = \text{体重}/\text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$],测量患者血压。记录常规 12 导联心电图。空腹 12h 后次日清晨无应激状态下抽取肘部静脉血,采用全自动生化分析仪测量血清空腹血糖、肝肾功能及血脂等生化指标。糖化血红蛋白(HbA1c)检测采用高效液相色谱法(仪器

型号 D-10, BIO-RAD 公司);连续 2 次检测 24h 尿白蛋白排泄率(免疫透射比浊法),取其平均值,排除尿路感染、经期,留尿期间避免剧烈运动。由眼科医师进行裂隙灯检查、散瞳后眼底照相和(或)眼底荧光造影检查。肌电图诱发电位仪(型号:KEY-POINT4, Medtronic 公司)检测周围神经传导速度,由肌电图室专业人员进行检测,有 2 项或 2 项以上神经传导速度低于健康人群为异常。采用 QHRV1-心率变异分析系统(型号:QHRV Pro + HW6,加拿大 Medeia 公司)对患者进行自主神经测试(采用 Ewing 心血管自主神经反射的金标准:静息、深呼吸、Valsalva 动作、站立等四大测试)。HRV 的时域参数主要有:SDNN(ms):所有窦性 NN 间期的标准差(QHRV 系统定义的正常值下限为 40ms);rMSSD(ms):相邻 NN 间期差值的均方根;pNN50(%):相邻 NN 间期差值 $> 50 \text{ ms}$ 的个数占总窦性心搏个数的百分比。频域参数包括:HF($0.15 \sim 0.40 \text{ Hz}$):高频功率(ms^2);LF($0.04 \sim 0.15 \text{ Hz}$):低频功率(ms^2);VLF($0.0033 \sim 0.0400 \text{ Hz}$):极低频功率(ms)。

4. 统计学方法:通过 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的数据以自然对数转换正态化后再进行统计分析,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。转换后仍不呈正态分布的采用中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验进行显著性检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。变量之间的相关性采用 Spearman 相关分析、Pearson 相关分析及多元线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有无统计学意义。

结 果

T2DM 患者 SDNN、rMSSD、PNN50、VLF、LF、HF 和 HDL-C 均明显低于正常对照组(P 均 < 0.01),BMI、T2DM 家族史、高血压发生率、SBP、FBG、HbA1c、BUN、TG、和 ALT 均明显高于对照组($P < 0.05$,表 1)。

根据有无 CAD 将 T2DM 患者分为 A(T2DM 合并 CAD)、B(T2DM 未合并 CAD)两组,A 组患者的 SDNN、rMSSD、PNN50、LF 和 HF 均低于 B 组,T2DM 病程、BMI 和自主神经功能紊乱的百分比均高于 B 组($P < 0.05$,表 2)。

表 1 正常对照组与 T2DM 组的一般资料与心率变异性的检测参数

检测项目	对照组	T2DM 组
例数(男性/女性)	135(84/51)	260(162/98)
年龄(岁)	54.53±12.59	56.86±11.54
BMI(kg/m ²)	23.06±2.87	25.22±3.23**
T2DM 家族史(%)	12.4	38.2**
高血压(%)	19.3	58.4**
SBP(mmHg ^Δ)	126.47±15.92	133.64±17.58*
DBP(mmHg)	77.65±11.59	81.22±9.31
FBG(mmol/L)	5.31±0.43	9.21±3.04**
HbA1c(%)	5.31±0.42	9.08±2.14**
BUN(mmol/L)	5.29±1.34	6.09±1.56**
SCR(μmol/L)	76.25±13.78	74.45±17.34
TC(mmol/L)	5.22±0.87	5.25±1.05
TG[mmol/L,中位数(四分位数间距)]	1.23(0.74)	1.68(1.25)**
LDL-C(mmol/L)	2.92±0.62	2.94±0.71
HDL-C[mmol/L,中位数(四分位数间距)]	1.46(0.41)	1.12(0.38)**
ALT[IU/L,中位数(四分位数间距)]	17(12.5)	24(19.5)**
AST[IU/L,中位数(四分位数间距)]	16(7.5)	17.5(10.5)
SDNN(ms)	46.09±13.95	27.86±13.04**
rMSSD(ms)	45.12±14.06	17.60±12.84**
pNN50[% ,中位数(四分位数间距)]	39(61.50)	1(4.75)**
VLF(ms ²)	123.43±41.67	87.58±64.24**
LF(ms ²)	147.49±54.26	85.39±64.30**
HF(ms ²)	170.32±70.83	99.79±77.36**

^Δ1mmHg=0.133kPa;BMI.体重指数;T2DM.2型糖尿病;SBP.收缩压;DBP.舒张压;FBG.空腹血糖;HbA1c.糖化血红蛋白;BUN.尿素氮;SCR.肌酐;TC.总胆固醇;TG.甘油三酯;LDL-C.低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C.高密度脂蛋白胆固醇;ALT.谷丙转氨酶;AST.谷酰转氨酶;SDNN.所有窦性 NN 间期的标准差;rMSSD.相邻 NN 间期差值的均方根;pNN50.相邻 NN 间期差值>50ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比;VLF.极低频;LF.低频;HF.高频。与 B 组比较,**P*<0.05,***P*<0.01

表 2 两组心率变异性参数水平的比较

观察项目	A 组	B 组
例数(男性/女性)	75(46/29)	185(116/69)
年龄(岁)	59.73±9.53	55.79±11.59
BMI(kg/m ²)	26.49±3.62*	24.90±3.22
T2DM 病程[年,中位数(四分位数间距)]	8(13)*	5(9)
SBP(mmHg)	131.19±16.35	134.31±18.14
DBP(mmHg)	78.90±8.26	82.68±9.57
HbA1c(%)	8.98±1.92	9.12±2.19
SDNN(ms)	22.91±9.63**	29.85±13.23
rMSSD(ms)	14.28±6.86*	19.01±12.02
pNN50[% ,中位数(四分位数间距)]	1(2)**	2(6)
VLF(ms ²)	68.74±33.85	91.08±56.54
LF(ms ²)	60.76±48.88*	90.69±75.41
HF(ms ²)	76.91±62.65*	107.33±93.97
自主神经功能紊乱的百分比(%)	54.45**	28.35

A 组. T2DM 合并 CAD;B 组. T2DM 未合并 CAD;与 B 组比较,**P*<0.05,***P*<0.01

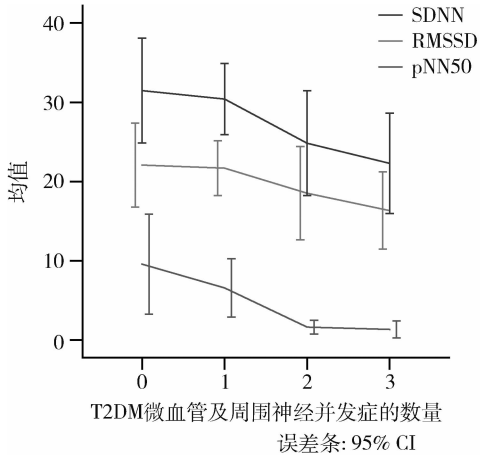
排除 75 例合并 CHD 的 T2DM 患者,将剩余的 185 例患者分为 A(无并发症)、B(微血管并发症)、C(单纯的周围神经病变)、D(周围神经病变合并微血管并发症)4 组,经方差分析、*K-W* 检验及 χ^2 检验显示:从 A 组到 B 和(或)C 组,再到 D 组,患者的心率变异性的各个指标包括 SDNN、rMSSD、PNN50、VLF、LF 和 HF 均逐渐降低,T2DM 病程、HbA1c 及交感-副交感神经紊乱的百分比均逐渐升高(*P*<0.05,表 3)。

表 3 4 组患者心率变异性参数水平的比较

观察项目	A 组	B 组	C 组	D 组
例数(男性/女性)	45(27/18)	43(28/15)	45(28/17)	52(33/19)
年龄(岁)	55.36±11.56	56.19±10.26	55.82±11.76	56.74±11.00
BMI(kg/m ²)	23.87±3.42	25.22±2.31	24.64±2.77	26.04±2.69
T2DM 病程(年)	5.25±5.80 ^{bd}	8.73±7.14 ^a	6.05±6.01 ^d	10.96±7.59 ^{ac}
SBP(mmHg)	130.36±13.56 ^b	137.00±18.97 ^a	132.64±14.45	134.17±15.51
DBP(mmHg)	83.09±6.37	81.00±9.46	83.91±8.12	82.71±13.02
HbA1c(%)	8.61±1.94 ^{bd}	9.28±2.01 ^{ac}	8.51±2.05 ^{bd}	10.21±2.56 ^{ac}
SDNN(ms)	34.75±15.31 ^{bcd}	29.69±16.94 ^{ad}	28.33±11.46 ^{ad}	23.04±11.62 ^{abc}
rMSSD(ms)	23.23±13.35 ^{bcd}	19.48±14.11 ^{ad}	19.06±10.27 ^{ad}	15.27±10.89 ^{abc}
pNN50[% ,中位数(四分位数间距)]	5.5(17.5) ^{bcd}	2(9.5) ^{ad}	2(4.75) ^a	2(3) ^{ab}
VLF(ms ²)	111.91±80.79 ^{cd}	97.88±81.32 ^d	84.39±40.54 ^a	69.33±35.81 ^{ab}
LF(ms ²)	130.54±102.40 ^{cd}	102.54±90.40 ^d	78.54±56.13 ^a	65.44±41.62 ^{ab}
HF(ms ²)	151.85±115.95 ^{bcd}	110.10±97.88 ^{ad}	97.37±56.76 ^a	73.80±43.41 ^{ab}
自主神经功能紊乱的百分比(%)	20 ^{cd}	28 ^d	32 ^a	47 ^{ab}

A 组. 无并发症;B 组. 微血管并发症;C 组. 周围神经病变;D 组. 周围神经病变合并微血管并发症;^{a b c d}分别表示与 A、B、C、D 组比较,**P*<0.05

排除 CAD 的患者,通过图 1 可以看出,随着周围神经以及微血管等并发症的增多,T2DM 患者 HRV



的时域指标 SDNN、rMSSD、pNN50 逐渐降低,频域指标 HF、LF、VLF 也逐渐降低(图 1)。

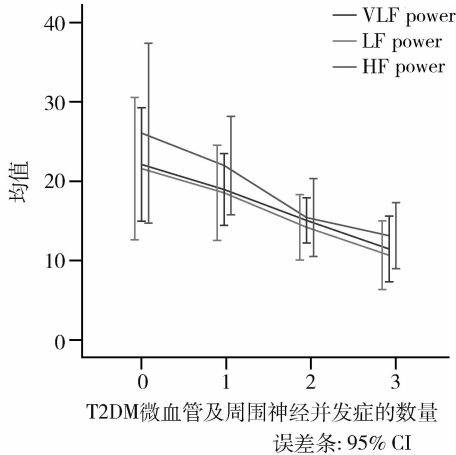


图 1 随着 T2DM 并发症的增多 HRV 时域指数和频域指数的变化(排除 CAD 患者)

以 T2DM 并发症的数量为因变量,对各个变量进行 Spearman 秩相关分析,T2DM 并发症的数量与 BMI、T2DM 病程、自主神经功能紊乱、甘油三酯、SBP 呈正相关($P < 0.05$)。进一步以 BMI、T2DM 病程、自主神经功能紊乱、甘油三酯和 SBP 作为自变量,排除

年龄、性别、HbA1c、FBG、肝功能和肾功能的影响,进行多元线性回归分析,结果显示,BMI、T2DM 病程、自主神经功能紊乱与 T2DM 并发症的数量仍密切相关($R^2 = 0.272, P$ 均 < 0.01 ,表 4)。

表 4 以 T2DM 并发症数量为因变量的相关分析以及多元线性回归分析

项目	相关性分析		多元线性回归分析				
	<i>R</i>	<i>P</i>	偏回归系数 (标准误)	标准偏回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>R</i> ² (调整 <i>R</i> ²)
BMI(kg/m ²)	0.269	0.006	0.107(0.032)	0.307	3.381	0.001	0.272(0.243)
病程(年)	0.319	0.001	0.042(0.014)	0.270	3.112	0.002	
自主神经紊乱(有/无)	0.288	0.003	0.566(0.198)	0.250	2.857	0.003	
甘油三酯(mmol/L)	0.201	0.037					
SBP(mmHg)	0.166	0.047					

R. 相关系数;*R*². 判定系数;BMI. 体重指数

讨 论

自主神经系统是身体主要的自我平衡调节系统,糖尿病的早期阶段即可发生自主神经病变,最早主要表现为迷走神经功能障碍。CAN 是 T2DM 患者较为普遍并且最严重的并发症之一,Meta 分析显示,CAN 可增加糖尿病患者的死亡风险^[8]。Lacigova 等^[9]研究发现,相较于无 CAN 的 T1DM 患者,伴 CAN 的 T1DM 患者的病死率高出 5 倍,严重影响了糖尿病患者的预后。然而其检测的复杂性是导致不能及时治疗的主要原因。因此,新型简便的检测方法需要应用到临床中,近期,Mendivil 等^[11]用 Neuropad®通过催汗功能,来评估糖尿病的自主神经病变。本研究采用的

QHRV1 - 心率变异分析系统是一种新型的能够方便快捷量化自主神经功能的仪器。

HRV 指连续正常心搏间期变化的变异性,HRV 的降低反映迷走神经活性降低或交感神经活性增高,是心律失常和猝死的重要危险因素^[2,4,10]。研究发现,T2DM 病程的早期阶段就表现出心脏自主神经功能的损害,随着病程的进展,自主神经功能障碍进行性加重^[11]。本研究同样得出 T2DM 患者较正常人表现出更低的 HRV(P 均 < 0.01),因此可以在 T2DM 早期阶段对患者进行自主神经功能的筛查,积极预防或减缓自主神经病变的发生和进展。

笔者发现,T2DM 伴 CAD 的患者 HRV 的时域指

标 SDNN、RMSSD、PNN50 和频域指标 HL、LF 均明显低于无 CAD 的患者,自主神经功能紊乱的百分比均高于无 CAD 的患者。这与 Yildiz 等^[10]的研究结果相似,相对于健康对照组,SDNN、HF、LF、VLF 在冠状动脉扩张和 CAD 的患者中都更低,CAD 患者的 RMSSD 低于健康对照组。说明 HRV 的降低与 CAD 有明显的相关性,伴随 CAD 的 T2DM 患者自主神经功能紊乱更为严重。

排除合并 CHD、心律失常以及服用影响心律的药物的 T2DM 患者后,通过分析得出,同时伴随周围神经病变和微血管并发症的 T2DM 患者 HRV 低于仅有微血管并发症或周围神经病变的患者,无并发症的 T2DM 患者表现出最高的 HRV。不仅证明了自主神经功能的失调与 T2DM 微血管并发症相关,还说明与周围神经并发症的发生、发展有明显的关系。同样,笔者在线图中可以看出,随着 T2DM 患者微血管以及周围神经并发症的增多,HRV 的时域指数和频域指数都逐渐降低。因此,不管从并发症的分类还是数量上来说,HRV 的降低都与 T2DM 的并发症显著相关。Claudia 等^[12]的临床研究显示,与正常 HRV 的 T2DM 患者相比,HRV 降低的患者 T2DM 病程更长,微血管并发症更多,心率、糖化血红蛋白、蛋白尿、左心室质量指数都更高。Yun 等^[13]对 1117 例无慢性肾脏疾病(CKD)的 T2DM 患者进行了平均 9.6 年的随访发现,与未发展为 CKD 的患者相比,更多 CKD 的患者在基线水平伴有 CAN,CKD 的发展与 CAN 的存在显著相关。这两项研究都说明低 HRV 与 T2DM 患者的微血管并发症有一定的相关性。

多元线性回归分析显示,排除年龄、性别、HbA1c 及肝肾功能等因素的影响后,交感-迷走神经紊乱、BMI 以及 T2DM 的病程与 T2DM 并发症的数量增加相关,说明自主神经功能紊乱是 T2DM 并发症的危险因素。

本研究发现,合并 CAD 的观察组 BMI 的值明显高于对照组,并发症较多的观察组 BMI 的值也稍高于对照组,而 HRV 均低于对照组,说明 BMI 与 CAD 以及 T2DM 患者的微血管及周围神经系统等并发症也有明显的相关性,从侧面反映了 HRV 与肥胖可能有一定的相关性。肥胖是 T2DM、心血管疾病的重要危险因素,HRV 的降低与超重有关,尤其是中央型肥胖^[14, 15]。Windham 等^[16]的研究显示,中央型肥胖与交感和副交感神经的紊乱有明显的相关性。脂肪细胞产生的脂肪细胞因子如瘦素可以刺激交感神经活

性增加,进而导致自主神经功能的紊乱^[17]。因此,笔者考虑,肥胖可能通过改变 T2DM 患者的 HRV,促进自主神经功能紊乱的发生和发展。然而,HRV 降低是否能通过影响脂肪代谢来促进 T2DM 患者大血管及微血管并发症的发生尚待进一步的研究。

此外,Kamakura 等^[18]的研究显示,高 HbA1c 水平与低血容量诱导的自主反应功能的降低有关。HRV 降低与高龄、高 HbA1c、高蛋白尿、冠脉钙化的基线体积以及增加的纤维蛋白原有关^[19]。然而,本研究并未得出 HRV 指标与 HbA1c 及 FBG 的相关性,考虑原因可能是 T2DM 患者普遍服用降糖药,HbA1c 已控制在较好的范围内。

综上所述,T2DM 患者的心率变异性较正常人降低,自主神经功能的紊乱与 CAD、T2DM 微血管以及周围神经病变等并发症的增加有关。临床上可以通过心率变异分析系统对 T2DM 患者进行早期的自主神经功能检测,从而对自主神经病变进行早期的发现和治疗。

参考文献

- 1 Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, *et al.* Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 3(1): 93-98
- 2 Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5896-5903
- 3 Wagner J, Keuky L, Lampert R, *et al.* Socioeconomic status, waist-to-hip ratio, and short-term heart rate variability in cambodians with type 2 diabetes [J]. *Int J Behav Med*, 2015, 22(6): 786-791
- 4 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
- 5 Scanlon PD, Audet A, Carabello B, *et al.* ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collabora [J]. *Circulation*, 1999, 99(17): 2345-2357
- 6 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 30(8): 26-89
- 7 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792-801
- 8 Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, *et al.* The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1895-1901

(下转第 120 页)

展[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(2):391-393

- 8 Lilly LS, Dzau VJ, Williams GH, *et al.* Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohumoral activation and responses to orthostasis. [J]. J Clinical Endocrinol Metabolism, 1984, 59(5): 924-930
- 9 Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, *et al.* The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat[J]. J Clin Invest, 1973, 52(12):3212-3219
- 10 Uretsky BF, Verbalis JG, Generalovich T, *et al.* Plasma vasopressin response to osmotic and hemodynamic stimuli in heart failure [J]. Ame J Physiol, 1985, 248(3Pt 2):H396-402
- 11 Loup F, Tribollet E, Dubois - Dauphin M, *et al.* Localization of high - affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study [J]. Brain Res, 1991, 555(2): 220
- 12 Xu DL, Martin PY, Ohara M, *et al.* Upregulation of aquaporin - 2 water channel expression in chronic heart failure rat[J]. J Clin Invest, 1997, 99(7):1500
- 13 Nakamura Y, Haneda T, Osaki J, *et al.* Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V_{1A} receptor [J]. Eur J Pharmacol, 2000, 391(1-2):39-48
- 14 Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function [J]. Drugs, 1990, 4(1):10

- 15 Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, *et al.* Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial[J]. J Am College Cardio, 2008, 51(13):1268-1274
- 16 Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure[J]. J Am College Cardio, 2009, 53(7):589-596
- 17 Cowie MR, Komajda M, Murray - Thomas T, *et al.* Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). [J]. Eur Heart J, 2006, 27(10):1216-1222
- 18 Damman K, van Deursen VM, Navis G, *et al.* Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease[J]. J Am College Cardio, 2009, 53(7):582-588
- 19 Aronson D, Abassi Z, Allon E, *et al.* Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(6):637-643
- 20 Damman K, Navis G, Smilde TD, *et al.* Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction[J]. Eur J Heart Failure, 2007, 9(9):872-878

(收稿日期:2016-08-25)

(修回日期:2017-06-20)

(上接第 110 页)

- 9 Lacigova S, Brozova J, Cechurova D, *et al.* The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients; 10-year follow-up[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160(1): 111-117
- 10 Yıldız BS, Özkan E, Esin F, *et al.* Evaluation of heart rate variability in patients with coronary artery ectasia and coronary artery disease [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2016, 44(4): 306-314
- 11 Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, *et al.* Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability[J]. Diabetes Care, 2005, 28(3): 668-674
- 12 Claudia RC, Raphael AM, Leite NC, *et al.* Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes - Diabetes Research and Clinical Practice[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(1): 110-117
- 13 Yun JS, Ahn YB, Song KH, *et al.* The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: A ten-year follow-up study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 108(1): 31-37
- 14 Koenig J, Jarczok MN, Warth M, *et al.* Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability - a replication using short term measurements[J]. J Nutr

Health Aging, 2014, 18(3): 300-302

- 15 Yi SH, Lee K, Shin DG, *et al.* Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(1): 55-61
- 16 Windham BG, Fumagalli S, Ble A, *et al.* The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity[J]. J Obes, 2012, 2012:149516
- 17 Penn DM, Jordan LC, Kelso EW, *et al.* Effects of central or peripheral leptin administration on norepinephrine turnover in defined fat depots[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291(6): R1613-R1621
- 18 Kamakura M, Maruyama R. Elevated HbA1c levels are associated with the blunted autonomic response assessed by Heart rate variability during blood volume reduction[J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 240(2):91-100
- 19 Rodrigues TC, Ehrlich J, Hunter CM, *et al.* Reduced heart rate variability predicts progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes and controls without diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2010, 12(12):963-969

(收稿日期:2017-02-27)

(修回日期:2017-03-21)