糖尿病患者的血糖波动与早期心功能改变的相关性研究

张 倩 梁晓春 赖晋智 杨 丹 吴群励 孙 青 屈 岭 史晓虎

摘 要 目的 观察血糖波动对糖尿病患者早期心功能的影响。**方法** 用动态血糖监测系统(CGMS)以及经胸壁超声心动图(TTE)分别对糖尿病患者血糖波动和心脏结构功能进行评估,运用 *Spearman* 秩相关比较血糖波动与心功能参数的相关性,非条件 *Logistic* 回归模型筛选影响左心室松弛功能的因素。**结果** 研究纳入 69 例纽约心功能分级(NYHA)1 级的糖尿病患者,以平均血糖波动幅度(MAGE)≥4.5mmol/L 设定为血糖波动较大组,<4.5mmol/L 为血糖波动较小组,血糖波动较大组患者的糖化血红蛋白(HbA1c)(8.89% ±1.52% vs 7.93% ±1.12%, $P=0.029$)、糖化血清白蛋白(GA)(26.49% ±7.09% vs 18.39% ±8.54%, $P=0.001$)显著高于血糖波动较小组,体重指数(BMI)(23.98 ±4.04kg/m^2 vs 27.32 ±4.25kg/m^2, $P=0.012$)显著低于血糖波动较小组。两组间性别构成比、糖尿病分型构成比差异均无统计学意义。*Spearman* 秩相关显示,MAGE 与二尖瓣口舒张早期最大流速(E)与心房收缩期最大流速(A)的比值(E/A)呈显著负相关($r=-0.322$, $P=0.033$),与左心室射血分数(LVEF)无显著相关性;平均血糖(MBG)与超声心动图各项参数无显著相关性。二分类非条件 *Logistic* 回归分析结果提示,对轻度左心室松弛功能下降有统计学意义的影响因素为年龄(OR=1.124, $P=0.026$)、血糖标准差(OR=2.638, $P=0.023$)。**结论** 糖尿病患者的血糖波动与心脏舒张功能下降有关,血糖波动增大可能是早期心脏舒张功能异常的危险因素。

关键词 心力衰竭 糖尿病 糖尿病性心肌病 血糖波动

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.019

An Observational Study on the Correlation between Glycemic Variability and Early Stage Changes of Cardiac Function in Patients with Diabetes.

Zhang Qian, Liang Xiaochun, Lai Jinzhi, et al. Department of Traditional Chinese Medicine, Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract Objective To observe the effect of glycemic fluctuation on early-stage cardiac function in patients with diabetes mellitus(DM). **Methods** Glycemic variability and cardiac structure/functions were evaluated by glucose monitoring system (CGMS) and transthoracic echocardiography (TTE) respectively in patients with DM. The correlationship between cardiac function parameters and glycemic variability is determined by Spearman's rank correlation analysis. The non-conditional logistic regression model was established to screen the significant factors that may affect left ventricular relaxation function. **Results** The current study preformed 69 diabetic patients with New York I stage heart function. All the individuals were divided into two groups: glycemic variability (GV) group with mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) ≥4.5mmol/L, non-GV group with MAGE <4.5mmol/L. Hemoglobin A1c (HbA1c) (8.89% ±1.52% vs 7.93% ±1.12%, $P=0.029$), serum glycated albumin (GA) (26.49% ±7.09% vs 18.39% ±8.54%, $P=0.001$) levels were higher in GV group subjects. Body mass index (BMI) (23.98 ±4.04kg/m^2 vs 27.32 ±4.25kg/m^2, $P=0.012$) level was lower in GV group subjects. The constituent ratio of both sex and type of DM were similar between the two groups. The results of Spearman's rank correlation analysis showed that MAGE was significantly negatively correlated with blood flow velocity of mitral annulus during early diastole(E) and atrial contraction (A) ratio (E/A) ($r=-0.322$, $P=0.033$), but was not correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF). The mean blood glucose (MBG) was not correlated with any TTE parameters. Binary classification unconditional logistic regression analysis results suggested that the significant factors of the left ventricular relaxation function damage includes age(OR=1.24, $P=0.026$), blood glucose standard deviation (SD) (OR=2.638, $P=0.023$). **Conclusion** Glycemic variability of patients with DM is related to the decline of cardiac relaxation function. The increase of glycemic fluctuation may be a risk factor for early-stage cardiac diastolic dysfunction.

Key words Heart failure; Diabetes mellitus; Diabetic cardiomyopathy; Glycemic variability

---

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(3332018037)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科(张倩、梁晓春、杨丹、吴群励、孙青、屈岭、史晓虎),心内科(赖晋智)

通讯作者:梁晓春, 电子信箱: xcliang@vip.sina.com

糖尿病是心力衰竭的独立危险因素。无论是1型还是2型糖尿病患者,其发生心力衰竭的风险均远远高于正常人群,而且血糖控制越差、心力衰竭风险越高[1,2]。高血糖可引起糖尿病性心肌病变(diabetic cardiomyopathy, DCM)。DCM是一种心脏慢性微血管病变,长期高血糖致心肌损害、间质纤维化,从而引起左心室重构,导致左心室舒张功能不全或收缩功能障碍,最终发展为难以控制的心力衰竭。目前,经胸壁超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)是评估心脏结构及功能检查的非侵入性方法中的金标准,可评估心脏的结构,还可反应左心室舒张、收缩等功能。动态血糖监测系统(CGMS)可以获取全天连续的血糖值,是检测短期血糖波动的最有效的工具。有研究发现,对于因急性心力衰竭需要收入心脏重症监护病房的患者而言,血糖波动与远期病死率增加有关[3]。而对于心力衰竭症状不明显的心功能NYHA 1级的糖尿病患者,尚无研究观察血糖波动与TTE反应的心功能参数变化之间的关系。因此,本研究运用TTE和CGMS分别评估心脏结构功能以及血糖波动情况,探讨血糖波动与糖尿病患者早期心功能改变之间的关系。

对象与方法

1. 受试人群:(1)纳入标准:年龄20~80岁,性别不限,自愿参加并配合研究,根据纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为1级,符合世界卫生组织(WHO)1999年糖尿病诊断标准(分型可为1型或2型),近3个月的降糖方案稳定的患者。(2)排除标准:严重糖尿病急性并发症如酮症酸中毒、非酮症性高渗性昏迷、低血糖昏迷、严重感染、创伤、应激、脑血管病急性期、急性冠脉综合征、心力衰竭急性加重期、严重肝功能异常、严重肾功能不全(肾小球滤过率估算值<30ml/min)、特殊状态如妊娠。本研究经北京协和医院伦理学委员会批准,实施期间获得患者知情同意。

2. 研究实施过程:所有患者入组后即进行糖尿病知识宣传教育、医学营养指导,在医院营养中心统一订餐,热量按25kcal/(kg·d),其中淀粉类主食占55%~60%、蛋白质15%~20%,脂肪类食物15%~20%,三餐后步行30~40min。基础治疗稳定1周后,进行72h连续动态血糖检测(动态血糖检测仪,美国,美敦力公司),期间不调整原来的降糖治疗方案。动态血糖监测结束后,由心内科完成超声心动图检查,各参数测量方法依据美国超声协会制定的指南完成[4]。住院期间全面了解患者病史并评估一般情况、体格检查,检测空腹及餐后C肽、HbA1c、GA、超敏C反应蛋白(hsCRP)、血脂、肝肾功能、肌酸激酶-MB型同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTnI)、N末端B型利钠肽原(NTproBNP)、心电图、眼底、动脉B超、肌电图、8h尿微量白蛋白排泄率。

3. 血糖波动参数:(1)平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursion, MAGE):24h CGMS数据有效血糖波动(血糖波动幅度>1个标准差(standard deviation, SD, SD为有效波动),以波动峰值到谷值或谷值的方向计算(取决于开始方向),MAGE为有效波动幅度的算术平均值,3天的MAGE再取平均值得出MAGE,反应日内血糖波动。(2)连续整体净血糖作用(continuous overall net glycemic action 1, CONGA 1)在观察了第1个1h后每一个观测值,计算当前观测和N小时前数值的差异,CONGA 1被定义为其差异的标准差,反应日内血糖变化。(3)24h血糖SD,反应全天平均血糖离散程度,亦反应日内血糖波动。(4)日间血糖平均绝对差(mean of daily differences, MODD):连续2个24h检测期间的血糖数据,取其测定值之间的绝对差,所有的匹配的血糖值的绝对差的平均数为MODD。其他参数包括24h平均血糖(mean blood glucose, MBG)、高血糖比例、低血糖比例、低血糖指数、高血糖指数等。

4. 统计学方法:运用SPSS 23.0统计学软件进行统计分析,定量指标的描述采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$),分类指标的描述采用频数及构成比。构成比和率的比较用χ^2检验,组间均数比较采用单因素方差分析(*One-Way ANOVA*),方差分析前对数据进行方差齐性检验,如果数据方差不齐,先进行对数变换使数据符合方差齐性后再分析。运用非参数检验*Spearman*秩相关分析血糖波动参数与TTE心功能参数之间的相关性,运用*Logistic*回归模型筛选对心脏舒张功能(以E/A比值为因变量)有影响的因素,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

1. 一般资料:研究纳入2015年1月~2018年6月在北京协和医院中医科住院患者共74例,其中5例因监测期间探头频繁报警,获取数据不连续故剔除实验,报警原因分析可能与探头批次质量差异、指尖血糖数值不匹配有关。72h动态血糖监测数据完整的69例纳入最后统计分析,其中男性36例,女性33例,患者年龄29~80岁,平均年龄58.34±13.08岁,

平均 DM 病程 13.34 ± 8.89 年,2 型糖尿病 49 例、1 型糖尿病 20 例。平均体重指数(BMI)25.28 ± 4.43kg/m^2。HbA1c 8.51% ± 1.45%。合并高血压 37 例(37/69,53.62%)、高脂血症 37 例(37/69,53.62%),动脉粥样硬化症 51 例(51/69,73.91%),并发糖尿病周围神经病变 33 例(33/69,47.83%),糖尿病视网膜病变 30 例(30/69,43.48%),糖尿病肾病 21 例(21/69,30.43%)。纳入患者心肌酶谱、NT-proBNP 均在正常范围,心电图未见心律失常、ST 段抬高,其中 19 例Ⅰ、Ⅱ、V_4 ~ V_6 导联 T 波低平或双向,其余无明显异常。

2. 不同血糖波动患者组间资料比较:对于糖尿病患者而言,目前尚无公认统一的根据 CGMS 监测数据计算出的血糖波动参数的参考范围,本研究参考既往文献报道并结合研究中数据资料分布情况,以反应日内血糖波动金标准 MAGE≥4.5mmol/L 设定为血糖波动较大组,<4.5mmol/L 设为血糖波动较小组,将不同血糖波动患者分成两组进行组间资料比较如表 1,其中 BMI、HbA1c、GA 的组间均数差异有统计学意义(P 值分别为 0.012、0.029、0.001)。两组间性别构成比比较,差异无统计学意义(χ^2 = 0.132, P = 0.767),两组间糖尿病分型构成比较,差异无统计学意义(χ^2 = 1.910, P = 0.208)。

表 1 不同血糖波动组间资料比较

项目	血糖波动较小组	血糖波动较大组	F	P
年龄(岁)	56.22 ± 12.75	59.80 ± 13.34	0.80	0.378
病程(年)	14.83 ± 10.18	12.19 ± 8.01	0.93	0.341
BMI(kg/m^2)	27.32 ± 4.25	23.98 ± 4.04	6.87	0.012
HbA1c(%)	7.93 ± 1.12	8.89 ± 1.52	5.09	0.029
GA(%)	18.39 ± 8.54	26.49 ± 7.09	11.73	0.001
SBP(mmHg)	134.00 ± 14.23	136.50 ± 20.22	0.20	0.654
DBP(mmHg)	74.61 ± 8.61	77.30 ± 13.22	0.58	0.452
TC(mmol/L)	4.34 ± 1.14	4.60 ± 1.31	0.46	0.503
TG(mmol/L)	1.75 ± 1.21	1.78 ± 1.40	0.00	0.945
LDL - C(mmol/L)	2.40 ± 0.99	2.46 ± 0.90	0.03	0.857
HDL - C(mmol/L)	1.12 ± 0.395	1.22 ± 0.422	0.61	0.438
游离脂肪酸(mg/dl)	524.76 ± 282.87	712.91 ± 337.38	3.42	0.072
超敏 C 反应蛋白(mg/dl)	1.53 ± 3.13	1.69 ± 1.65	0.05	0.821
平均颈动脉内中膜厚度(mm)	0.08 ± 0.04	0.09 ± 0.02	0.89	0.352
胰岛素日剂量(U)	26.00 ± 20.91	30.11 ± 17.18	0.51	0.479
空腹 C 肽(ng/dl)	1.25 ± 1.06	0.78 ± 0.64	3.30	0.076
餐后 2h C 肽(ng/dl)	2.93 ± 2.45	2.21 ± 3.15	0.65	0.425

BMI. 体重指数;HbA1c. 糖化血红蛋白;GA. 糖化白蛋白,SBP. 收缩压;DBP. 舒张压;TC. 血清总胆固醇;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

3. 血糖波动参数与 TTE 心功能参数相关性:反应日内血糖波动参数 MAGE 与 TTE 心脏结构及功能参数的双变量 *Spearman* 秩相关结果如表 2,反应日间血糖波动参数 MODD 与 TTE 心功能参数的双变量 *Spearman* 秩相关结果如表 3,反应平均血糖控制参数 MBG 与心功能参数的双变量 *Spearman* 秩相关结果如表 4。其中差异有统计学意义的是,MAGE 与 E/A 呈显著负相关(相关系数 r = -0.322, P = 0.033),MAGE 与左心室舒张末期内径呈显著负相关(r = -0.404, P = 0.007)。MODD 与左心室舒张末期内径呈显著负相关(r = -0.361, P = 0.016)。MBG 与 TTE 各项参数无显著相关性。其他血糖波动参数与 TTE 参数无显著相关,结果未报告。

表 2 MAGE 与 TTE 部分参数 *Spearman* 秩相关结果

TTE 参数	r	P
E/A	-0.322	0.033
LVEF	0.149	0.334
左心室舒张末期内径	-0.404	0.007
左心房前后径	-0.181	0.239
右心室前后径	-0.024	0.876

表 3 MODD 与 TTE 部分参数 *Spearman* 秩相关结果

TTE 参数	r	P
E/A	-0.187	0.224
LVEF	0.190	0.217
左心室舒张末期内径	-0.361	0.016
左心房前后径	-0.064	0.678
右心室前后径	-0.125	0.387

表 4　MBG 与 TTE 心脏结构及功能部分主要参数 *Spearman* 秩相关结果

TTE 参数	*r*	*P*
E/A	-0.153	0.322
LVEF	0.234	0.217
左心室舒张末期内径	-0.124	0.421
左心房前后径	0.135	0.382
右心室前后径	-0.034	0.894

4. 条件 *Logistic* 回归分析筛选影响心脏舒张功能的危险因素：以是否具有左心室松弛功能下降（E/A 正常或减低）为二分类反应变量，对自变量行非条件 *Logistic* 回归分析。纳入初筛的自变量包括性别、年龄、糖尿病分型、糖尿病病程、肌电图、糖尿病眼底病变（DR）分期、蛋白尿分级、BMI、高血压分级、TC、TG、HDL-C、LDL-C、血清游离脂肪酸（FFA）、NT-proBNP、hsCRP、空腹 C 肽、餐后 2h C 肽、HbA1c、GA、MAGE、MODD、SD、CONGA1、MBG、高血糖比例、低血糖比例、胰岛素日剂量；其中数值变量年龄、病程、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FFA、hsCPR、空腹 C 肽、餐后 2h C 肽、HbA1c、GA、MAGE、MODD、SD、CONGA、MBG、高血糖比例、低血糖比例、胰岛素日剂量，其余为二分类或多分类有序变量。首先，运用单因素分析筛选出在对左心室松弛功能下降具有统计学意义的因素（初筛 *P* 值设定为≤0.1）为年龄、BMI、MAGE、SD、高血糖比例、GA、TC、空腹 C 肽、FFA、hsCRP。另外，考虑到 HbA1c 的临床意义较大，虽单因素分析时 *P* = 0.188，仍将其纳入回归模型。将上述 11 项因素作为混杂因素，纳入 *Logistic* 回归中进行分析。

最终的 *Logistic* 回归模型结果及部分参数估计见表 5，对左心室松弛功能下降有统计学意义的影响因素为年龄、SD。结果显示，年龄每增加 1 岁，患者左心室松弛功能下降的风险为 1.124 倍；SD 每增加 1 个单位，引起左心室松弛功能下降风险增加 2.638 倍。另外，表中 MAGE 虽然纳入最后回归模型中，在去除了混杂因素影响后其 *P* = 0.076，但 *P* 值接近 0.05，OR > 1（OR = 1.295），可能有增加左心室松弛功能下降风险的趋势。空腹 C 肽 OR < 1（OR = 0.471），差异无统计学意义。其余纳入的因素对左心室松弛功能下降的影响差异均无统计学意义。

表 5　左心室松弛功能下降影响因素的二分类 *Logistic* 回归结果及参数估计

项目	*P*	β	Wald	OR	95% CI
MAGE（mmol/L）	0.076	0.259	3.144	1.295	0.973～1.724
SD（mmol/L）	0.023	0.970	5.144	2.638	1.141～6.100
年龄（岁）	0.026	0.117	4.972	1.124	1.014～1.253
空腹 C 肽（ng/dl）	0.075	-0.753	3.176	0.471	0.206～1.078

讨　论

2015 年一项纳入了 33404 例的 1 型糖尿病患者的队列研究结果显示，平均血糖控制良好（HbA1c≤6.9%）的患者心力衰竭风险仍明显升高（HR = 2.16）[5]。在平均血糖之外，还有其他参与影响糖尿病患者心功能的因素。近年来血糖波动受到广泛关注，血糖波动可引起比持续性高糖更严重的慢性并发症[6]，也可对心肌细胞产生氧化应激损伤，使得凋亡增加、心肌纤维化加剧[7]。有研究观察到 2 型糖尿病合并心功能不全患者的血糖波动参数较单纯 2 型糖尿病患者显著升高，糖尿病心肌病患者的 MAGE 亦较单纯糖尿病患者升高[8]。本研究结果亦显示，血糖波动与左心室舒张功能下降密切相关。

动态血糖监测系统数据计算出的 MAGE 去除了连续血糖变化本身一些小的细微波动，计算主要波动，是公认的反应血糖波动的金标准。MAGE 与反应心脏舒张功能障碍的 E/A 比值呈显著负相关，即血糖波动越大的糖尿病患者 E/A 越低，提示对于糖尿病患者而言，左心室松弛功能下降与血糖波动大有关。通过进一步的 *Logistic* 回归分析，在考虑了其他可能影响左心功能的混杂因素后，反应日内血糖波动的参数血糖标准差（SD）亦是心脏舒张功能下降的危险因素。虽然心脏舒张功能的评估不能仅依据 E/A 来判断，比如进一步舒张功能障碍，可能出现 E/A 的假性正常化、甚至限制性心肌病变可以表现为 E/A 增加，但本研究入组的患者心力衰竭症状不明显，而且无限制性心肌病变，对左心室舒张功能轻度下降的患者而言，E/A 仍然是一项敏感的指标，具有较大临床意义。本研究结果未发现平均血糖，包括反映近 3 个月平均血糖水平的 HbA1c、短期平均血糖如 72h 动态血糖监测的 MBG 与心脏早期舒张功能改变的相关性，亦并未发现血糖波动与左心室收缩功能参数的明显相关性。

根据文献报道，糖尿病患者的血糖波动参数与血、尿液中的氧化应激标志物呈线性相关，血糖波动越大、氧化应激越重[9]，而心功能受损与心肌氧化应激损伤有关，因此血糖波动可能通过加剧心肌细胞的氧化应激损伤加速心力衰竭进展。有研究亦发现糖尿病大鼠血糖波动可以通过增加心脏活性氧簇（reactive oxygen species，ROS）加速心脏纤维化形成[10]。

目前已有一些研究观察到了慢性血糖波动增加了糖尿病患者的慢性微血管并发症风险,而糖尿病性心肌病变亦属于慢性心脏微血管病变,因此血糖波动可能会促进心肌微血管氧化应激、加速 DCM 的病情进展。目前研究对 DCM 的认识较少,认为其病理机制主要与线粒体功能异常、氧化应激等有关,其过程较为复杂,包括一些代谢途径如脂毒性、胰岛素和葡萄糖通路异常导致心肌细胞凋亡增加、纤维化等。血糖波动在其中所起到的作用值得进一步研究关注。在一项纳入了 247 例的观察急性心力衰竭和血糖波动关系的回顾性研究中,发现急性心力衰竭患者的血糖波动参数(包括血糖标准差和每小时血糖绝对变化幅度)与预后密切有关,经 *Logistic* 回归分析提示血糖波动是长期病死率增加的独立预测因子,而平均血糖与生存和预后无显著关系[3]。从临床角度而言,尽管影响心力衰竭及预后的因素不是单一的,但血糖波动所导致的心肌损伤不容忽视。血糖精细化管理、减少血糖波动的治疗措施可能对于延缓心力衰竭、改善预后可能具有重要的临床意义。

不同血糖波动患者组间对比发现,血糖波动较大的患者 HbA1c、GA 高于血糖波动较小的患者,提示临床上平均血糖控制差的患者,同样存在血糖波动大的问题。这部分患者对于糖尿病知识了解不足,对病情的控制、血糖的管理缺乏重视,往往饮食不规律、较随意,不能坚持进行有效的自我血糖管理,长期平均血糖控制较差、血糖波动也较大。因此,糖尿病血糖管理中应重视培训患者自我管理意识,医护人员加强宣传教育,提高患者依从性、主动性,积极参与管理血糖,有利于血糖控制。另外,研究还发现血糖波动较大的患者 BMI 较低,提示体形偏瘦的患者血糖波动较大。对于该类患者,在降糖治疗的过程中需要更加严密监测血糖,注意避免血糖波动过大。

本研究结果提示,对于无明显心力衰竭症状的糖尿病患者,部分已存在了左心室轻度舒张功能下降,血糖波动与左心室松弛有关,血糖波动增大可能是早期心脏舒张功能异常的危险因素。因此,在糖尿病患者中应重视对心功能情况以及危险因素等评估,尤其注意控制血糖波动。对于早期心力衰竭症状不明显的患者而言,早期评估、干预,可能对于逆转或减缓心功能恶化具有重要临床意义。本研究尚存在以下局限性,即观察性研究不能推论因果关系,受动态血糖监测成本限制,入组病例数有限,存在一定选择性偏倚。今后进一步的研究可以扩大样本量,针对心功能的评估可应用更全面的检查手段,包括磁共振、核素心肌显像等。另外,可以增加研究观察对象的范围,包括不同心功能分级情况的亚组分析;血糖波动方面,可长期观察并监测慢性血糖波动情况。全面和更深入了解血糖波动与心功能不全的不同时期和分级之间的关系。

参考文献

1 Mizamtsidi M, Paschou SA, Grapsa J, *et al*. Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes[J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46: 947 - 953

2 Lind M, Bounias I, Olsson M, *et al*. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20 985 patients with type 1 diabetes: an observational study[J]. Lancet, 2011, 378: 140 - 146

3 Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, *et al*. Prognostic impact of early glucose variability in acute heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2014, 177: 693 - 695

4 Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, *et al*. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report[J]. J Am Soc Echocardiogr,2002, 15(3): 275 - 290

5 Rosengren A, Vestberg D, Svensson AM, *et al*. Long - term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes:a prospective case - control study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(11): 876 - 885

6 张倩, 梁晓春. 血糖波动对糖尿病慢性并发症影响的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(36): 2873 - 2875

7 Ying C, Liu T, Ling H, *et al*. Glucose variability aggravates cardiac fibrosis by altering AKT signalling path[J]. Diabetes Vas Dis Res, 2017, 14(4): 327 - 335

8 杨玉芝, 许丽娟, 冯琨, 等. 糖尿病心肌病患者血糖波动与结缔组织生长因子的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(5): 389 - 392

9 Monnier L, Mas E, Ginet C, *et al*. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. JAMA, 2006, 295(14): 1681 - 1687

10 Saito S, Teshima Y, Fukui A, *et al*. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats[J]. Cardiovas Res, 2014,104: 5 - 14

(收稿日期:2018 - 11 - 05)
(修回日期:2018 - 11 - 10)