

## · 综述 ·

## 糖尿病心血管自主神经病变诊断技术进展

苏彩霞 张帆

**【摘要】** 心血管自主神经病变是糖尿病常见且严重的并发症,也是引起糖尿病患者死亡率增加的重要因素。目前糖尿病心血管自主神经病变的诊断技术众多,尚缺乏统一的诊断标准。常用的诊断方法有心率变异性、心血管反射试验、压力反射敏感性、QT 间期、放射性核素检查等。各诊断技术各有利弊,临床价值各不相同,因此在应用时应根据具体条件尽可能选择适当的诊断技术。

**【关键词】** 糖尿病;自主神经病变;心血管自主神经;诊断技术

**Progress of diagnostic technology of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy** Su Caixia, Zhang Fan. Department of Endocrinology, Shenzhen Hospital of Peking University, Shenzhen 518036, China  
Corresponding author: Zhang Fan, Email: szneifenmi@sina.com

**【Abstract】** Cardiovascular autonomic neuropathy is a common and serious complication of diabetes. It is also an important factor causing the increase of mortality in patients with diabetes. There are many diagnostic techniques for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. The diagnostic techniques commonly used are heart rate variability, cardiovascular reflex tests, baroreflex sensitivity, QT interval, radionuclide examination, etc, but still lack of uniform diagnostic criteria. Each diagnostic technology has its own pros and cons, and has different clinical value. Applying the technologies should be based on the certain circumstances as much as possible.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Autonomic neuropathy; Cardiovascular autonomic nerve; Diagnostic technologies

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:49-52)

糖尿病心血管自主神经病变(DCAN)是最易被忽视的糖尿病并发症之一,发病率高达 90%,但早期症状隐匿并缺乏特异性,导致诊断困难;一旦出现临床症状,预后则较差,特别是无痛性心肌梗死、心源性猝死等严重事件<sup>[1]</sup>。DCAN 患者死亡率较无 DCAN 患者高 1.55~2.40 倍<sup>[2]</sup>。因此早诊早治,有助于缓解病情,改善预后。现有的 DCAN 的诊断方法众多,现就其诊断技术综述如下。

## 1 自主神经症状评分

最早用于评价自主神经系统功能的调查问卷是 1999 年 Suarez 等提出的自主神经症状量表,该问卷包含 167 个问题,虽然全面、系统,但因其临床工作量大,限制了其推广。目前常用的有自主神经症状调查及综合自主症状量表 31,后者是在自主神经症状量表基础上简化、整合,建立的相对简单且具有统计学意义的评价自主神经症状的方法,适于

临床研究及实践<sup>[3-4]</sup>。

采用问卷调查形式,有助于进行大规模的初步筛查。但由于早期自主神经症状隐匿或缺乏,主观性较强,结果的真实性及可靠性有待探讨;且对于轻度自主神经病变患者,评分与病变之间相关性弱,总体敏感性低。总体上问卷调查在临床应用较少。

## 2 心血管系统的自主神经评价

### 2.1 心率变异性

2.1.1 时域分析 常用指标:(1)标准差:评价自主神经受损程度。(2)均值标准差:反映交感神经张力指标。(3)相邻 R-R 间期差值的均方根(RMSSD)。(4)相邻 R-R 间期差值超过 50 ms 的心搏数占 R-R 间期总心搏数的百分比(pNN50)。RMSSD、pNN50 是反映副交感神经张力的敏感指标。

2.1.2 频域分析 常用指标:(1)极低频率:频段 $\leq 0.04$  Hz,反映外周血管舒缩及肾素-血管紧张素系统的活动。(2)低频率:频段 0.04~0.15 Hz,反映迷走神经和交感神经的复合调节功能,某些情况下可反映交感神经系统张力。(3)高频率:频段 0.15~0.40 Hz,与迷

走神经的传出活动有关,主要受呼吸活动影响。(4)低频率/高频率:反映交感与迷走神经支配的均衡性。

时域和频域指标各有优缺点,单独应用时影响因素较多,联合时可提高精确性。Jaiswal 等<sup>[5]</sup>对 354 例青少年 1 型糖尿病患者进行心率变异性检测,发现均值标准差及 RMSSD、高频率降低,而低频率增加。目前认为相比心血管自主神经反射试验(Ewing 试验),心率变异性可更早诊断心脏自主神经病变,是公认的判断 DCAN 最准确、最敏感的指标,推荐临床常规应用<sup>[6,7]</sup>。

**2.2 QT 间期** QT 间期常用指标有校正 QT 间期(QTc)及 QT 离散度(QTd)。QTc 排除了心率的影响,能准确反映 QT 间期长度。QTc 延长提示整个心室复极的延迟,是心交感和副交感神经共同作用的结果。QTd 反映心室肌复极的不均匀性,可预测室性心律失常的发生。

Giunti 等<sup>[8]</sup>对 1 357 例非选择 2 型糖尿病患者进行 QTc 和 QTd 检测,随访 15 年后 862 例患者死亡,其中 QTd 延长者心血管疾病死亡风险明显增加,提示自主神经失衡增加糖尿病患者死亡风险,且 QTd 比 QTc 敏感性更高。虽然目前对 QT 间期电生理基础及临床应用仍存在争议,但由于其无创,简便易行,对于预测糖尿病猝死危险仍有重要的参考价值。

**2.3 肌肉交感神经活性(MSNA)** 在糖尿病多发性神经病变患者中,MSNA 频率比非糖尿病者明显减少,可能与交感神经纤维减少有关<sup>[9]</sup>。近年提出单 MSNA 是定量分析交感神经的最好方法<sup>[10]</sup>。

交感神经冲动形成与脉压、运动、胰岛素水平等多因素有关,且单 MSNA 技术要求高,无法用于个体间的比较或同一个体在不同场合下的比较,不推荐作为 DCAN 的常规检查<sup>[10]</sup>。但由于 MSNA 是目前唯一可直接和持续监测交感神经活性的诊断技术,可作为一种必需的研究技术<sup>[9]</sup>。

**2.4 压力反射敏感性** 压力反射敏感性是定量分析心脏自主神经功能平衡状况的指标之一,常用的试验如下。

**2.4.1 下蹲站立试验** 1956 年 Sharpey-Schafer 首先发现健康人下蹲后引起动脉收缩压上升,随后出现心率下降。SqTv 为下蹲前 R-R 间期均值与下蹲后最长 R-R 间期比值,SqTv 升高,提示迷走神经病变;SqTs 为下蹲前 R-R 间期与站立后最短 R-R 间期比值,SqTs 降低,提示交感神经受损<sup>[11]</sup>。在早期检

测心脏自主神经病变方面,下蹲站立试验比深呼吸心率差更有意义<sup>[11]</sup>。

**2.4.2 血管活性药物试验** Okada 等<sup>[12]</sup>对 210 例无器质性心脏病 2 型糖尿病患者进行血管活性药物试验并随访 3~10 年,发现压力反射敏感性降低是心血管事件的独立危险因素。目前认为该试验是检测压力反射敏感性的标准,但由于其是一种有创操作,多数患者不愿接受,目前多用于研究。

**2.4.3 直立倾斜试验(HUTT)** HUTT 是被动改变体位,使头高脚低成 70°倾斜并保持 10~45 min,再现晕厥发作过程的一种检查方法。阳性反应患者出现短暂晕厥或接近晕厥,心率减慢,或伴血压下降。如出现阳性反应则终止试验并回到平卧位。对 356 例自主神经功能失调的儿童进行 HUTT,其中 252 例出现阳性反应,敏感性达 71%。但该方法慎用于体位性低血压患者。

**2.4.4 冷加压试验** 受试者卧位平静状态下监测基础血压,平稳后将左手五指分开,浸入 4℃冷水中持续 1 min,深度达腕部以上,试验第 30 s、1 min、2 min 及 5 min 分别测量右侧桡动脉血压。异常反应者血压升高幅度显著下降或无反应。HUTT 及冷加压试验主要反映外周血管交感神经功能,而糖尿病早期主要影响迷走神经,到后期才影响交感神经,因此早期诊断敏感性可能不高<sup>[6]</sup>。

压力反射敏感性对心肌梗死后心律失常及心源性猝死有一定的预测价值,较心率变异性具有更高的特异性及敏感性,是诊断亚临床 DCAN 的一个金标准<sup>[13]</sup>。但由于其安全性问题,对基础血压较高(>160/100 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、器质性心脏病、年龄较大或耐受能力较差者不宜进行,因此临床慎用。

**2.5 放射性核素检查** 目前有多种标记体内交感神经分布的显像剂,I-间碘苄胍(MIBG)和 <sup>11</sup>C-羟基麻黄素(<sup>11</sup>C-HED)显像剂最常用。而心脏副交感神经示踪剂的研究使描述心脏整体自主神经并确定损伤部位成为可能<sup>[14]</sup>。该技术提供了心脏交感神经受损的直接证据,在诊断交感神经结构和功能受损情况方面比间接检测具有更高的敏感性,可早期发现亚临床病变,同时也是预测全因死亡率的独立指标<sup>[14]</sup>。DCAN 进展期,左心尖部 <sup>11</sup>C-HED 保留减少,与心脏近端情况相反,提示心室从近端向远端失交感神经支配逐渐明显,即越远端受损越严重,故糖尿病患者

较易出现左心功能障碍<sup>[13]</sup>。Scholte 等<sup>[15]</sup>对 88 例无冠心病症状的 2 型糖尿病患者分别进行 <sup>123</sup>I-MIBG 和心率变异性检查,放射性核素敏感性更高,DCAN 检出率分别为 58% 和 27%。不足之处在于该技术为有创操作,受冠状动脉血流影响较大,如存在冠状动脉狭窄,则很难区分去神经支配和显影剂弥散不充分的结果。且尚缺乏标准化的诊断方法和规范化的诊断指标,可重复性差,费用昂贵,目前仅用于研究和临床试验。

**2.6 Ewing 试验** Ewing 试验中一项异常,提示可能存在 DCAN 或 DCAN 早期;至少两项异常则诊断 DCAN;如伴随体位性低血压,提示 DCAN 病变严重或处于进展期,预后较差<sup>[11]</sup>。Ewing 试验敏感性高、特异性强,安全无创,容易操作、可重复,目前是心血管自主神经功能检测的临床金标准,被广泛应用。但其需患者积极配合,为手工操作并受主观因素影响,可能导致结果欠真实。

**2.7 动态血压监测** 正常人和原发性高血压患者 24 h 血压呈两峰一谷、昼高夜低的长柄勺型曲线。DCAN 患者夜间交感神经张力增加并占优势,夜间血压无明显下降,勺型变小、消失甚至呈反勺型。勺型减少或反勺型是糖尿病心血管事件的独立预测指标<sup>[16]</sup>。Poantă 等<sup>[17]</sup>研究 52 例血压正常的 2 型糖尿病患者,发现 50% 以上心率变异性明显下降且昼夜血压节律改变。动态血压监测诊断 DCAN 的特异性为 95%,敏感性为 26%。对病史 5 年以上的糖尿病患者监测血压变化模式,有助于早期发现 DCAN。

**2.8 窦性心率震荡(HRT)** 唐文军<sup>[18]</sup>将 76 例中青年初发 2 型糖尿病患者与有室性早搏的健康人对照,发现糖尿病患者 HRT 现象明显减弱,异常率明显升高。研究提出 HRT 特异性更强,准确性更高,更适合 DCAN 的早期诊断,可用于自主神经功能受损的诊断及心肌梗死后患者猝死风险评估。不足之处在于对无室性早搏或偶发室性早搏、房颤、房扑患者无法进行评价,基础心率、年龄、心功能分级及药物等也可影响监测结果,其他如心脏病、原发性高血压、慢性阻塞性肺疾病可引起 HRT 减弱,对于糖尿病合并以上疾病患者,不能很好区分自主神经病变的病因。

**2.9 血浆儿茶酚胺测定** 正常人站立后血浆去甲肾上腺素浓度较卧位增加一倍。伴有交感神经节后受损的患者,卧位去甲肾上腺素水平低于正常;而节

前交感神经受损时,卧位去甲肾上腺素水平正常,立位后却无递增表现<sup>[19]</sup>。排除应激、低血容量等影响因素,测定血去甲肾上腺素可协助诊断 DCAN。但儿茶酚胺属内分泌激素,检测时间过早或过晚均可影响结果的准确性。尽管检测儿茶酚胺对 DCAN 的诊断和分级作用不显著,但联合其他诊断指标可评价整体交感神经功能活性状态。

### 3 DCAN 的其他诊断方法

众多研究表明泌汗功能障碍在糖尿病前期和糖尿病时均已存在,因而美国糖尿病协会在 2010 年建议泌汗功能检测用于评价早期糖尿病神经病变。Yajnik 等<sup>[20]</sup>研究发现,泌汗功能检测用于筛查早期 DCAN 的敏感性高达 92%。

**3.1 皮肤交感神经反应(SSR)** SSR 是人体在接受刺激后交感神经系统激动所记录到的表皮电压变化,记录汗腺分泌活动。其可早期发现交感神经节后小纤维损害情况,敏感性优于感觉神经及运动神经传导速度。自主神经损害程度具有长度依赖性,故下肢远端的 SSR 检测能早期发现交感神经损害。近年研究认为,SSR 降低可作为 DCAN 早期亚临床病变的诊断指标。对 40 例 2 型糖尿病患者进行检查发现,SSR 的潜伏期延长,且异常与病程相关<sup>[21]</sup>。SSR 具有无创、操作简单、敏感性高的特点,临床应用前景广阔。

**3.2 皮肤活检** 皮肤活检表明,糖尿病前期或早期糖尿病神经病变患者主要表现为小纤维异常,而神经传导速度正常,提示自主神经损害出现早、症状隐匿;且病变具有长度依赖性,越远端神经纤维密度越低。Donadio 等<sup>[22]</sup>对 28 例自主神经病变患者的大、小腿行皮肤活检,与 32 名健康对照者及 25 例有躯体神经病变患者相比,自主神经病变组的自主神经明显减少,分布密度异常,且小腿发生率(96%)高于大腿(79%),而传统检查的发现率为 48%~82%。

目前认为皮肤活检是诊断外周小神经纤维病变的“金标准”,并可区分躯体神经纤维和自主神经纤维。但由于是创伤性检查,患者难以接受而限制了其临床应用。

**3.3 欧米诺软膏(Neuropad)** Neuropad 用于诊断 DCAN 时,敏感性为 59.1%~89.0%,阴性预测值为 64.7%~91.0%,但特异性仅为 27%~78%,阳性预测值为 24.0%~48.6%<sup>[23]</sup>。该技术可客观、简易、可靠、快速的诊断糖尿病足部自主神经病变,可应用于临床



及患者自我检测,应用前景广阔。

在 DCAN 众多诊断技术中,心率变异性、压力反射敏感性、MSNA、血浆儿茶酚胺、心脏放射性核素检查是较敏感和特异的指标,但目前众多研究仍以 Ewing 试验为 DCAN 的临床诊断及参考标准<sup>[9]</sup>。推荐 1 型糖尿病患者在确诊 5 年内、2 型糖尿病患者在确诊 1 年内行 DCAN 检测,特别是合并心血管危险因素或高危因素患者,如长期血糖控制不佳、周围神经病变、大血管或微血管并发症等<sup>[16]</sup>。由于众多因素可干扰自主神经活性,排除其他疾病影响自主神经以外,检查前需安静休息 30 min 左右,3~4 h 前禁饮咖啡和吸烟,8 h 内禁酒精,停药交感神经药物 24~48 h,抗胆碱能药物 48 h 以上等<sup>[1]</sup>。总体上,目前可用的诊断方法或耗时、繁琐、操作困难,或敏感性低、特异性差,尚缺乏统一的 DCAN 诊断标准。如何提高诊断的准确性、敏感性和优化诊断方法,还需进一步的研究和探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] Kamenov ZA, Traykov LD. Diabetic autonomic neuropathy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 771: 176-193.
- [2] Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1578-1584.
- [3] Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms[J]. *Neurology*, 2011, 76(12): 1099-1105.
- [4] Sletten DM, Suarez GA, Low PA, et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score[J]. *Mayo Clinic Proc*, 2012, 87(12): 1196-1201.
- [5] Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study[J]. *Diabetes care*, 2013, 36(1): 157-162.
- [6] Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 434-441.
- [7] Fakhrzadeh H, Yamini-Sharif A, Sharifi F, et al. Cardiac autonomic neuropathy measured by heart rate variability and markers of subclinical atherosclerosis in early type 2 diabetes[J]. *ISRN Endocrinol*, 2012, 2012: 168264.
- [8] Giunti S, Gruden G, Fornengo P, et al. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: the population-based Casale Monferrato Study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 581-583.
- [9] Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al. Investigation methods for cardiac autonomic function in human research studies[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, [Epub ahead of print].
- [10] Murai H, Takamura M, Kaneko S. Advantage of recording single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 109.
- [11] Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Squatting, a posture test for studying cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37(6): 489-496.
- [12] Okada N, Takahashi N, Yufu K, et al. Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease[J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1379-1383.
- [13] Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(7): 405-416.
- [14] Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of <sup>123</sup>I-MIBG imaging[J]. *Semin Nucl Med*, 2011, 41(5): 374-387.
- [15] Scholte AJ, Schuijf JD, Delgado V, et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes and no symptoms of coronary artery disease: comparison of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(9): 1698-1705.
- [16] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [17] Poantă L, Cerghizan A, Pop D. Blood pressure pattern and heart rate variability in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Rom J Intern Med*, 2010, 48(4): 321-327.
- [18] 唐文军, 中青年 2 型糖尿病患者窦性心率震荡的分析[J]. *临床心电学杂志*, 2012, 21(2): 106-108.
- [19] Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications[J]. *J Clin Neurol*, 2013, 9(1): 1-8.
- [20] Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function[J]. *Diabetes Metab*, 2012, 39(2): 126-131.
- [21] 陈东丽, 陈旭东. 交感皮肤反应在糖尿病神经病变早期诊断中的作用[J]. *医学信息: 中旬刊*, 2010, 5(9): 2407-2408.
- [22] Donadio V, Incensi A, Giannoccaro MP, et al. Peripheral autonomic neuropathy: diagnostic contribution of skin biopsy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(11): 1000-1008.
- [23] Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(5): 525-534.

(收稿日期: 2013-06-15)