

· 综述 ·

糖尿病心血管自主神经病变检测的研究进展

宋雯婧 邵加庆

【摘要】 糖尿病自主神经病变是一种常见的糖尿病慢性并发症,其中合并心血管自主神经病变的患者越来越多。它与患者心血管疾病、慢性肾功能衰竭的发病率及死亡率增加密切相关,但目前在临床工作中仍然缺乏统一的诊断方法。近年来,可通过心率变异性、核素扫描、角膜共焦显微镜、泌汗功能等方法来早期检测、评估糖尿病心血管自主神经病变,从而减少患者死亡风险。

【关键词】 糖尿病心血管自主神经病变;心率变异性;标准心血管反射试验

基金项目:国家自然科学基金(81471018);南京军区医药卫生科研基金(15ZD034);江苏省“六大人才高峰”(2014-WSN-053);中国博士后科学基金(2016M593037)

Research progress on the detection of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy Song Wenjing, Shao Jiaqing. Department of Endocrinology, Nanjing School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Shao Jiaqing, Email: shaojiaq@hotmail.com

【Abstract】 Diabetic autonomic neuropathy is a common chronic complication of diabetes, in which patients with cardiovascular autonomic neuropathy are increasing. It is closely associated with increased incidence and mortality of cardiovascular disease, chronic renal failure, but there is still no unified diagnostic methods. In recent years, early detection and evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy can reduce the risk of death by using heart rate variability, radionuclide scanning, corneal confocal, and sweat secretion.

【Key words】 Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy; Heart Rate variability; Cardiac autonomic reflex tests

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81471018); Medical Health Research Foundation of Nanjing Military Region(15ZD034); Jiangsu Provincial Six Talent Peaks(2014-WSN-053); China Postdoctoral Science Foundation(2016M593037)

糖尿病心血管自主神经病变(DCAN)是一种常见的糖尿病自主神经病变,主要临床表现为静息性心动过速、体位性低血压、无痛性心肌梗死、猝死等。目前DCAN的发病机制尚不清楚,大多数研究认为与氧化应激、多元醇途径、代谢紊乱和潜在的自身免疫机制等相关。一项糖尿病控制与并发症试验/糖尿病干预和并发症的流行病学调查研究显示,在随访终点期DCAN组发生心血管事件的风险明显增加^[1]。

一旦发生心血管自主神经病变,往往很难逆转。心血管自主神经病变委员会多伦多共识明确指出,2型糖尿病一经诊断、1型糖尿病病程达5年时必须筛查心脏自主神经病变症状及体征^[2]。2017年

ADA推荐对于出现低血糖时缺乏感知或者有心血管高风险因素及大血管并发症的患者应进行评估,并应进一步检查及排除其他并存的疾病或者药物的影响^[3]。本文对目前常见的DCAN检测方法作一简要综述。

1 心率变异性(HRV)

HRV是指窦性心律在一定时间内周期性改变的现象,包括频域分析及时域分析两大部分,均是反映交感神经及迷走神经之间平衡的一种状态。频域分析的参数包括所有正常RR间期标准差(SDNN)、24h连续5min RR间期均值的标准差(SDANN)、相邻RR间期差值均方根(RMSSD)、相邻正常RR差值>50ms心搏所占百分比(pNN50)等;时域分析包括通过快速傅立叶转换得到极低频(0.003~0.04Hz)、低频(0.04~0.15Hz)、高频(0.15~0.4Hz)、低频/高频。以上结果均需要通过动态心

电图仪器及配合专业软件分析,HRV 可作为评估心脏自主神经变化的一种工具。其诊断标准如下:SDNN < 50 ms, SDANN < 40 ms, RMSSD < 15 ms, pNN50 < 0.75%, 低频 < 300 ms², 高频 < 300 ms², 至少上述两项参数异常即可诊断^[4]。由于该方法成本低、易于检测且有较好的个体再现性,故目前在临床上应用最广,可以较好的评估交感-副交感之间的平衡性。

近年来研究显示,利用心电图对心率进行变异性分析是检测 DCAN 的早期预测指标^[5]。运用该方法检测发现,DCAN 在糖尿病患者中的患病率为 20%^[2],在糖尿病前期达 11%^[6],随着病程的增加其患病率增至 50%^[2]。Takase 等^[7]研究显示,24 h 动态心电图夜间时间段(22:00~5:00)的高频和标准心血管反射试验显著相关,合并 DCAN 的患者其高频水平下降,夜间尤为明显。Kataoka 等^[8]研究发现,对比高水平的 HRV 患者,HRV 水平下降的 2 型糖尿病患者心源性猝死率升高了 2 倍。因此,早期检测 DCAN 对于改善患者的预后至关重要,持续的高血糖毒性导致 HRV 下降,增加了心血管自主神经病变的全因死亡风险,但一项 ACCORD 试验研究了 10 251 例糖尿病患者,随机纳入强化血糖控制组(<6%)和标准化血糖控制组(7.0%~7.9%),发现强化血糖控制组患者 HRV 水平明显下降,随访 3.5 年心血管疾病发生率明显增加^[9]。可见,在糖尿病治疗过程中,并不是血糖控制水平越低心血管自主神经病变的发生率越低。

2 标准心血管反射试验(CARTs)

早在 1985 年 Ewing 等^[10]提出了 CARTs 可以早期评估 DCAN,包括 Valsalva 心率变化、深呼吸心率变化、立卧位心率变化(或 30/15 比值)、立卧位血压变化、紧握试验。随后, Körei 等^[11]认为紧握试验应从 CARTs 中略去,该试验纳入了 353 例糖尿病患者,根据 Ewing 诊断心血管自主神经病变的标准,有 36.8% 的患者合并 DCAN,其中,紧握试验检测 DCAN 的敏感性为 24.6%,特异性为 33.1%,与 Valsalva 心率变化、深呼吸心率变化、立卧位心率变化(或 30/15 比值)、立卧位血压变化均无明显相关性,上述结论在其他文献中也有相关报道。目前临床上运用最普遍的 DCAN 诊断标准如下:Valsalva R-R 比值 ≥ 1.21 为正常,1.11~1.20 为临界值, ≤ 1.1 为异常;深呼吸心率差值 ≥ 15 为正常,11~14 为临界值, ≤ 10 为异常;立卧位心率(次/min) ≥ 15 为正常;11~14 为临界值; ≤ 10 为异常(30/15 比值 ≥ 1.04 为正常,

1.01~1.03,为临界值 ≤ 1.00 为异常);立卧位血压变化,收缩压差值 ≥ 20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 为异常,舒张压差值 ≥ 10 mmHg 为异常;紧握试验舒张压差值 ≥ 16 mmHg 为正常,11~15 mmHg 为临界值, ≤ 10 mmHg 异常。 ≥ 2 项异常心率即可明确诊断,出现体位性低血压并伴有 ≥ 1 项心率异常即为严重 DCAN^[12]。其中,深呼吸心率变化准确性最高^[13]。该试验在临床上已得到广泛的认可,经 CARTs 检测 DCAN 的发病率为 20%~65%^[2,13]。但由于检查繁琐,耗时长,需要患者的高度配合,有学者认为 Valsalva 动作不能应用于糖尿病视网膜增殖期患者,故目前该试验在临床上很难大面积开展。

3 核素显像技术

3.1 ¹²³I-间碘苄胍成像(MIBG) ¹²³I-MIBG 是通过注射 150 mbq ¹²³I-MIBG 后进行早期(15 min)和晚期(4 h)显像,并对心脏-纵隔比值进行分析,如比值 < 1.8 被定义为交感神经失神经支配。Scholte 等^[14]对 ¹²³I-MIBG 与 HRV 筛查 DCAN 进行了比较,研究纳入 88 例 2 型糖尿病患者,均通过上述两种方法筛查 DCAN 的发病率,发现 HRV 筛查阳性率为 27%,而 ¹²³I-MIBG 筛查率高达 58%,其中超过一半人数 HRV 异常。可见,目前心血管自主神经病变患病率很高;相比 HRV, ¹²³I-MIBG 筛查 DCAN 患病率敏感性更高。

3.2 正电子发射型断层成像(PET) PET 主要是评估左心室交感神经支配情况,通过静脉注射 74 MBq ¹³N-氨水后简单观察心脏 PET 扫描图像,30 min 后注射 740 MBq ¹¹C-HED,40 min 后开始采集动态心脏 PET 扫描,经图像调整及软件分析,测量每个左心室区域滞留的 ¹¹C-HED 放射性浓度,用“保留指数”表示(RI,单位:ml·min),采用标准化 Z 评分分析,当 RI ≥ 2.5 标准差,低于健康对照平均值,即认为异常区域^[15]。目前由于该方法检测价格昂贵,所以在临床上的使用非常受限,通常被用做实验研究。

4 角膜共焦显微镜

角膜共焦显微镜是一种新型的检查角膜神经的光学显微镜,采用自动调焦技术对角膜各层面进行快速扫描,在移动焦点时不会使分辨率下降,成像清晰度远高于普通光学显微镜,层面精确到 1 μ m,可清晰显示角膜各层的细胞形态和神经纤维丛分布。其主要通过角膜神经纤维密度(CNFD,每平方毫米内角膜神经主支数)、神经分支密度(CNBD,每平方毫米内主干角膜神经发出分支神经的数目)、神经

纤维长度(CNFL,每平方毫米内所有角膜神经纤维长度之和)、神经纤维迂曲度(CNFT,主要角膜神经纤维的曲折程度)来量化神经纤维的损伤程度^[16]。

Maddaloni 等^[17]对角膜共焦显微镜筛查 DCAN 进行了研究,该试验纳入了 37 例 1 型糖尿病患者,其中 11 例诊断为 DCAN,与非 DCAN 患者相比,其 CNFD、CNFL 明显减少($P=0.008$, $P=0.005$),调整了病程、胰岛素及神经功能障碍评分后仍有密切相关性。王宏利等^[18]选取了 50 名糖耐量异常及新诊断 2 型糖尿病患者进行角膜共焦显微镜和自主神经功能检测,其中 20 例为心血管自主神经病变,30 例为非自主神经病变,结果发现心血管自主神经病变组与非心血管自主神经病变组相比,CNBD 及 CNFD 明显减少,CNFT 明显增加,进一步运用 Pearson 相关分析,发现自主神经病变的严重程度与角膜神经损伤程度显著相关,其中 CNFT 与自主神经病变严重程度最为密切。同样,也有学者进行了一些对比研究,结果发现,与对照组相比,合并自主神经病变的患者角膜神经出现退化,CNFD、CNBD、CNFL 均有一定的降低^[19]。

5 泌汗功能

5.1 Sudoscan 技术 Sudoscan 技术是一种早期、简单、可定量评价末梢小神经纤维功能的最新方法。其原理是利用离子电渗法及计时电流法测量四肢汗腺释放氯离子的能力,结合患者年龄、性别及糖化血红蛋白进而评估人体末梢周围神经及自主交感神经功能。具体操作方法如下:患者将手掌和足底放置不锈钢电极 2 min 以上,仪器维持低直流电压(<4 V),通过连接计算机进行数据分析。目前在我国临床上已逐渐开始普及,其诊断标准如下:电化学皮肤传导率(ESC) >60 uS 为正常; $40\sim60$ uS 为中度损害; <40 uS 为重度损害,此外如双侧 ESC 值相差比例 $\geq 20\%$,则为双侧不对称性自主神经损伤。同时,研究显示,根据手足 ESC 值等可评估心脏自主神经病变风险, $>50\%$ 为有风险, $25\%\sim50\%$ 为中间状态, $<25\%$ 为无风险^[20]。理论上来说,周围神经病变及心血管自主神经病变的发生及发展是相平行的,双手、双足电化学皮肤传导率越低,其心血管自主神经病变的风险就越高。多项研究显示,Sudoscan 技术可检测并评估心血管自主神经病变的发生风险率(PCN),其敏感性为 $60\%\sim80\%$ ^[21-22]。

Yajnik 等^[21]比较了 Sudoscan 与 HRV 及 Ewing 实验参数诊断 DCAN 的敏感性 & 特异性,试验纳入 232

例糖尿病患者,结果表明:(1)以 Ewing 检测作为参考,行受试者工作特征曲线分析 Sudoscan 检测 PCN 敏感性为 92% ,特异性为 49% 。(2)以低频检测为参考值时,对比 Ewing 参数,Sudoscan 所评估的心血管自主神经病变的敏感性更高。Jin 等^[23]对 180 例 2 型糖尿病患者进行神经病变评估,发现合并有心血管自主神经病变(CARTs 诊断标准)患者双手、足 ESC 均显著降低,PCN 升高,应用双足 ESC 诊断心血管自主神经病变的敏感性 & 特异性分别为 85.6% 、 76.1% 。上述学者均支持 Sudoscan 在诊断 DCAN 方面有较高的临床价值。而 Ang 等^[15]研究发现,在 1 型糖尿病患者首次评估 Sudoscan 检测的双手、双足 ESC 与 Valsalva、深呼吸心率变化显著相关,但与正常组相比无明显差异,在随访 12 个月后二者之间仍无明显相关性,认为四肢 ESC 并不是早期检测 DCAN 的良好替代指标。Sudoscan 检测技术在诊断糖尿病周围自主神经病变的地位毋庸置疑,但是在评估 DCAN 时仍存在争议。

5.2 欧米诺(Neuropad)检测法 Neuropad 检测法是一种早期、简易的评估 DCAN 的筛查方法,主要是评估交感胆碱能神经所支配的足部汗腺化学反应情况。该检测方法是对双侧足部使用钴盐浸渍贴剂后,观察贴剂颜色有无改变。可分为以下 3 种情况:(1)正常:由蓝色变为粉色。(2)交界:蓝色和粉色片状改变。(3)异常:仍为蓝色。

Mendivil 等^[24]评估了 Neuropad 检测法对筛查 DCAN 的敏感性 & 特异性,实验纳入了 154 例 2 型糖尿病患者,其中 Neuropad 检测法异常占 67% ,根据 Ewing 试验检测心血管自主神经病变患病率为 68% ,根据相关分析提示,Neuropad 检测法与 Valsalva、深呼吸心率变化呈正相关,Neuropad 检测心血管自主神经病变的敏感性为 70.1% ,特异性为 37% 。Quattrini 等^[25]也发现,Neuropad 检测与 HRV 的改变、体位性低血压密切相关。Spallone 等^[26]将 Neuropad 检测时间切割点划为 15 min 时发现,该检测法和标准心血管反射实验各项参数均有显著关系,该检测法为异常时,HRV 下降,立卧位血压压差增加,其敏感性为 82% ,特异性为 52.5% 。上述均已证明 Neuropad 检测法对于筛查 DCAN 有较好的价值。

综上所述,本文总结了 DCAN 的多种筛查方法以及在临床上的实用价值,但上述检查方法各有利弊,目前无统一的诊断标准,对于明确诊断还需在未来进一步长期研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (1): 94-100. DOI: 10. 2337/dc16-1397.
- [2] 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. DOI: 10. 1002/dmrr. 1239.
- [3] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (1): 136-154. DOI: 10. 2337/dc16-2042.
- [4] Lin K, Wei L, Huang Z, et al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (45): e8296. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000008296.
- [5] Brock C, Jessen N, Brock B, et al. Cardiac vagal tone, a non-invasive measure of parasympathetic tone, is a clinically relevant tool in type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2017, 34 (10): 1428-1434. DOI: 10. 1111/dme. 13421.
- [6] Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (5): 1118-1128. DOI: 10. 1007/s00125-015-3534-7.
- [7] Takase B, Kitamura H, Noritake M, et al. Assessment of diabetic autonomic neuropathy using twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability: a comparison with the findings of the Ewing battery [J]. *Jpn Heart J*, 2002, 43 (2): 127-135.
- [8] 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. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2003. 10. 009.
- [9] 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. DOI: 10. 2337/dc10-0125.
- [10] Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1985, 8 (5): 491-498.
- [11] Körei AE, Kempler M, Istene I, et al. Why not to use the hand-grip test in the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15 (1): 66-73. DOI: 10. 2174/1570161114666160822154351.
- [12] Stranieri A, Abawajy J, Kelarev A, et al. An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy [J]. *Artif Intell Med*, 2013, 58 (3): 185-193. DOI: 10. 1016/j. artmed. 2013. 04. 007.
- [13] 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. DOI: 10. 2337/dc10-1303.
- [14] Scholte AJ, Schuijf JD, Delgado V, et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes and no symptoms of coronary artery disease: comparison of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37 (9): 1698-1705. DOI: 10. 1007/s00259-010-1442-0.
- [15] Ang L, Jaiswal M, Callaghan B, et al. Sudomotor dysfunction as a measure of small fiber neuropathy in type 1 diabetes [J]. *Auton Neurosci*, 2017, 205: 87-92. DOI: 10. 1016/j. autneu. 2017. 03. 001.
- [16] Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: a new technique for early detection of diabetic neuropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13 (4): 488-499. DOI: 10. 1007/s11892-013-0390-z.
- [17] Maddaloni E, Sabatino F, Del Toro R, et al. *In vivo* corneal confocal microscopy as a novel non-invasive tool to investigate cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2015, 32 (2): 262-266. DOI: 10. 1111/dme. 12583.
- [18] 王宏利, 樊东升, 王薇, 等. 角膜共焦显微镜对于糖尿病自主神经病变的早期诊断价值 [J]. *中华医学杂志*, 2015 (35): 2851-2856. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2015. 35. 009.
- [19] Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52 (3): 363-370. DOI: 10. 1002/mus. 24553.
- [20] Yang Z, Xu B, Lu J, et al. Autonomic test by EZSCAN in the screening for prediabetes and diabetes [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e56480. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0056480.
- [21] 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*, 2013, 39 (2): 126-131. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2012. 09. 004.
- [22] Selvarajah D, Cash T, Davies J, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0138224. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0138224.
- [23] Jin J, Wang W, Gu T, et al. The application of SUDOSCAN for screening diabetic peripheral neuropathy in Chinese population screening DPN by SUDOSCAN [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017. DOI: 10. 1055/s-0043-116673.
- [24] 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, 30 (1): 93-98. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2015. 10. 004.
- [25] Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, et al. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy [J]. *Diabetologia*, 2008, 51 (6): 1046-1050. DOI: 10. 1007/s00125-008-0987-y.
- [26] Spallone V, Morganti R, Siampli M, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy [J]. *Diabet Med*, 2009, 26 (7): 686-692. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2009. 02760. x.

(收稿日期: 2017-12-28)