

## 2型糖尿病患者心脏自主神经病变影响因素的Meta分析

刘雨桐<sup>1</sup>, 柳洪宙<sup>2</sup>, 张雪莲<sup>3</sup>

(1.首都医科大学第四临床医学院, 北京 100730;

2.解放军总医院第一医学中心, 北京 100853;

3.首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科, 北京 100730)

**摘要:**目的 系统评价2型糖尿病(T2DM)患者心脏自主神经病变(CAN)的影响因素。方法 检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方及维普数据库中有关T2DM患者CAN影响因素的研究,检索时限为建库至2022年2月,对纳入文献进行质量评价。病例组为T2DM合并CAN患者(CAN组),对照组为T2DM未合并CAN患者(非CAN组)。收集患者一般资料、生化资料、并发症资料,利用RevMan5.3进行Meta分析,采用漏斗图分析纳入相关指标的文献是否存在发表偏倚。结果 最终共纳入24篇文献,包括12 244例T2DM患者,CAN组4236例(34.60%),涉及影响因素27个,Meta分析结果显示,两组年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、脉压、腰围、静息心率、使用胰岛素、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、尿酸、空腹血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肾小球滤过率(eGFR)比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );漏斗图分析显示,上述文献发表可能存在偏倚。结论 年龄、糖尿病病程、收缩压、脉压、腰围、静息心率、使用胰岛素、三酰甘油、糖化血红蛋白、尿酸、空腹血糖、HOMA-IR、eGFR可能是T2DM患者CAN的影响因素,高密度脂蛋白胆固醇可能是T2DM患者CAN的保护因素,尚不能确定男性与T2DM患者CAN有关。

**关键词:**糖尿病心脏自主神经病变;2型糖尿病;静息心率;高密度脂蛋白胆固醇

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.11.009

文章编号:1006-1959(2023)11-0050-11

### Meta-analysis of Influencing Factors of Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Yu-tong<sup>1</sup>, LIU Hong-zhou<sup>2</sup>, ZHANG Xue-lian<sup>3</sup>

(1.The Fourth Clinical Medical College of Capital Medical University, Beijing 100730, China;

2.The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

3.Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

**Abstract:** **Objective** To systematically evaluate the influencing factors of cardiac autonomic neuropathy (CAN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** PubMed, EMbase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, CBM, Wanfang and VIP databases were searched for studies on the influencing factors of CAN in T2DM patients. The retrieval time was from the establishment of the database to February 2022, and the quality of the included literature was evaluated. The case group was T2DM patients with CAN (CAN group), and the control group was T2DM patients without CAN (non-CAN group). The general data, biochemical data and complication data of patients were collected and analyzed by RevMan5.3. The funnel plot was used to analyze whether there was publication bias in the literature included in the relevant indicators. **Results** Finally, a total of 24 literatures were included, including 12 244 patients with T2DM, and 4236 patients (34.60%) in the CAN group, involving 27 influencing factors. The results of Meta-analysis showed that there were significant differences in age, gender, duration of diabetes, systolic blood pressure, pulse pressure, waist circumference, resting heart rate, use of insulin, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, glycosylated hemoglobin, uric acid, fasting blood glucose, insulin resistance index (HOMA-IR) and glomerular filtration rate (eGFR) between the two groups ( $P<0.05$ ). Funnel plot analysis showed that there might be bias in the publication of the above literature. **Conclusion** Age, duration of diabetes, systolic blood pressure, pulse pressure, waist circumference, resting heart rate, use of insulin, triglyceride, glycosylated hemoglobin, uric acid, fasting blood glucose, HOMA-IR, eGFR may be the influencing factors of CAN in T2DM patients. High-density lipoprotein cholesterol may be a protective factor for CAN in T2DM patients, but it is not certain that male are associated with CAN in T2DM.

**Key words:** Diabetic cardiac autonomic neuropathy; Type 2 diabetes mellitus; Resting heart rate; High density lipoprotein cholesterol

基金项目:1.首都临床特色应用研究项目(编号:Z151100004015021);2.国家自然科学基金资助项目(编号:81300726)

作者简介:刘雨桐(1999.10-),女,北京人,本科,主要从事心血管病学研究

通讯作者:柳洪宙(1982.4-),男,河北邯郸人,博士,副主任医师,主要从事糖尿病和甲状腺疾病的基础与临床研究;张雪莲(1976.12-),女,北京人,博士,主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事内分泌与代谢病学研究

心脏自主神经病变(cardiovascular autonomic neuropathy, CAN)是一组心血管自主神经控制系统损害的症候群<sup>[1]</sup>,是糖尿病(DM)常见的并发症之一,通常使用几种心血管自主反射测试(CARTs)记录<sup>[2]</sup>。在1型糖尿病患者中其发病率为1%~90%,在2型糖尿病(T2DM)患者中发病率为20%~73%<sup>[3]</sup>。识别糖尿病患者发生CAN的危险因素,对预防和诊断糖尿病患者CAN的发生具有重要意义。但目前T2DM患者合并CAN危险因素研究的结果差异较大,如Huang Y等<sup>[4]</sup>的研究显示糖化血红蛋白可能为CAN的预测指标,而Zoppini G等<sup>[5]</sup>的研究显示糖化血红蛋白不是T2DM患者合并CAN的危险因素。因此,本研究拟通过Meta分析明确T2DM患者合并CAN的影响因素,以期临床早期识别和预防措施的制定提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型为队列研究、横断面研究;②研究对象为T2DM患者;③病例组为T2DM合并CAN患者(CAN组),对照组为T2DM未合并CAN患者(非CAN组);④结局指标为根据Ewing法<sup>[6]</sup>明确诊断为CAN;⑤原始数据包含危险因素,且提供原始数据或优势比(OR)和95%置信区间(CI)。

1.1.2 排除标准 ①非中、英文文献;②重复发表、数据异常无法提取的研究;③专家评论、个案报告、综述类、会议记录或未公开发表的文献;④研究对象为特殊人群的文献;⑤评分小于6分的文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索Medline、EMbase、The Cochrane Library、PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库、万方、维普数据库,检索从建库至2022年2月的相关文献。采用主题词和自由词相结合的方式,尽量检索各同义词,并追溯纳入文献的参考文献进一步检索。以CNKI为例,中文检索词为:(2型糖尿病 OR II型糖尿病 OR 糖尿病患者)AND(糖尿病心脏自主神经病变 OR 心脏自主神经病变 OR 心脏自主神经 OR 心率变异性)AND("\*因素")。以PubMed为例,英文检索词为:(cardiacs OR heart OR cardiac OR cardiovascular) AND (autonomic nervous system OR autonomic OR autonomic OR autonomically OR autonomic OR autonomic OR autonomic OR autonomic) AND (neuropathies OR neuropathy) AND (diabete OR diabetes mellitus OR diabetes OR dia-

betes insipidus OR insipidus OR diabetic OR diabetics) AND (\* factor OR \*factors)。

1.3 文献筛选、资料提取 将初筛结果导入到软件Note Express,删除重复文献后,2名研究者按照纳入及排除标准独立筛选文献,再提取纳入研究基本信息:作者、年份、研究类型、病例组及对照组例数、相关危险因素及相关观察指标等。

1.4 质量评价 采用美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)推荐的横断面研究的质量评价标准对横断面研究进行质量评价,共包括11个条目:①是否明确了资料的来源(调查、文献回顾)?②是否列出了暴露组和非暴露组(病例和对照)的纳入及排除标准或参考以往的出版物?③是否给出了鉴别患者的时间阶段?④如果不是人群来源的话,研究对象是否连续?⑤评价者的主观因素是否掩盖了研究对象其他方面情况?⑥描述了任何为保证质量而进行的评估(如对主观结局指标的检测/再检测);⑦解释了排除分析任何患者的理由;⑧描述了如何评价和(或)控制混杂因素的措施;⑨如果可能,解释了分析中是如何处理丢失数据的;⑩总结了患者的应答率及数据收集的完整性;⑪如果有随访,查明预期患者不完整数据所占的百分比或随访结果。分别用“是”“否”“不清楚”作答,其中“是”计1分,“否”“不清楚”计0分。总分11分,剔除评分小于6分的文献,进行Meta分析。

1.5 统计学方法 采用RevMan5.3统计学软件进行数据处理。计量资料以均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及95%置信区间(confidence interval, CI)表示;计数资料以比值比(odd ratio, OR)及95%CI表示。纳入研究的异质性分析采用Q检验,同时结合P定量判断异质性的性质大小。采用固定效应模型进行Meta分析,以 $P<0.1$ , $P>50\%$ 表示各文献间有统计学异质性,则进一步采用随机效应模型进行Meta分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。当单个危险因素纳入文献小于3篇时,不再单独进行Meta分析。采用漏斗图分析纳入相关指标的文献是否存发表偏倚。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 根据文献检索策略检索数据库后,共检索出相关文献3566篇,包括中文文献538篇、英文文献3222篇,严格按照文献纳入和排除标准逐

层筛选后,最终纳入 24 篇文献进行 Meta 分析,其中英文文献 17 篇、中文文献 7 篇。文献筛选流程图 1。

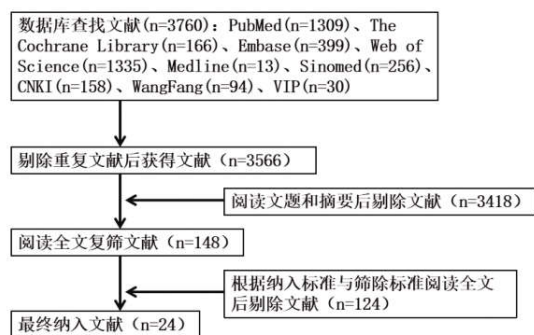


图 1 纳入文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价 最终纳入 24 篇文献,均为横断面研究,包括 12 244 例 T2DM 患者,CAN 组 4236 例,纳入 27 项暴露因素,见表 1。纳入横断面研究的质量评分为 6~9 分,见表 2。

2.3 Meta 分析结果 Meta 分析显示,CAN 组与非 CAN 组在年龄、男性、糖尿病病程、收缩压、脉压、腰围、静息心率、使用胰岛素、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、尿酸、空腹血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肾小球滤过率(eGFR)方面均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 纳入文献基本特征

第一作者	年份	国家	研究类型	样本量		CAN 发生率 (%)	暴露因素
				CAN 组	非 CAN 组		
Dhumad MM <sup>[7]</sup>	2021	伊拉克	横断面研究	75	67	52.82	①②③④⑫⑰
Liu YS <sup>[8]</sup>	2021	中国	横断面研究	37	72	33.94	①②③④⑤⑥⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳
Chung MY <sup>[9]</sup>	2020	韩国	横断面研究	72	215	25.09	①②③④⑤⑥⑪⑬⑮⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓
Migisha R <sup>[10]</sup>	2020	乌干达	横断面研究	156	143	52.17	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑰⑲⑳㉑
Devi RV <sup>[11]</sup>	2020	印度	横断面研究	64	36	64.00	①④
Pan Q <sup>[12]</sup>	2019	韩国	横断面研究	1236	739	62.58	①②③⑳㉑
Bhuyan AK <sup>[13]</sup>	2019	印度	横断面研究	70	39	70.00	①②③⑤⑥⑨⑰⑱⑲㉑
Chung JO <sup>[14]</sup>	2018	韩国	横断面研究	759	2440	23.73	①②③④⑤⑥⑧⑪⑬⑮⑰⑱⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗
Motataianu <sup>[15]</sup>	2018	罗马尼亚	横断面研究	63	98	39.13	①②④⑤⑥⑦⑫⑬⑮⑰⑲㉑㉒㉓㉔
Chung JO <sup>[16]</sup>	2017	韩国	横断面研究	639	1591	28.40	①②③④⑤⑥⑧⑩⑪⑬⑮⑰⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗
Jun JE <sup>[17]</sup>	2017	韩国	横断面研究	53	445	10.64	①②③④⑤⑥⑪⑬⑮⑰⑱⑲㉑㉒㉓
Akbar M <sup>[18]</sup>	2017	印度	横断面研究	62	140	30.69	①②③⑤⑥⑫⑬⑮⑰⑱⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗
Jun JE <sup>[19]</sup>	2015	韩国	横断面研究	47	63	42.73	①②③④⑤⑥⑬⑮⑰⑱⑲㉑㉒㉓㉔
Motataianu A <sup>[20]</sup>	2013	罗马尼亚	横断面研究	58	91	38.93	①②③④⑤⑥⑪⑬⑮⑰⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖
Jung CH <sup>[21]</sup>	2012	韩国	横断面研究	46	96	32.39	①②③④⑤⑥⑩⑫⑬⑮⑰⑱⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗
Voulgari C <sup>[22]</sup>	2011	希腊	横断面研究	177	223	44.25	①②③④⑤⑥⑧⑬⑮⑰⑱⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗
Pappachan JM <sup>[23]</sup>	2008	印度	横断面研究	24	34	41.38	②㉑
徐梦珠 <sup>[24]</sup>	2022	中国	横断面研究	101	53	65.58	②㉑㉒㉓㉔㉕
刘颖珊 <sup>[25]</sup>	2020	中国	横断面研究	52	82	38.81	②③④⑤⑥⑫⑬⑮⑰⑱⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
张桂玲 <sup>[26]</sup>	2016	中国	横断面研究	186	670	21.73	①③④⑬⑮⑰⑲㉑㉒㉓
刘丽娟 <sup>[27]</sup>	2016	中国	横断面研究	37	63	37.00	①③④⑤⑥⑬⑮⑰⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
王吾勇 <sup>[28]</sup>	2014	中国	横断面研究	36	44	45.00	⑬⑮⑰⑲
刘烈 <sup>[29]</sup>	2013	中国	横断面研究	26	21	55.32	③⑤⑥⑦⑧⑨⑬⑮⑰⑲㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟
刘静芹 <sup>[30]</sup>	2008	中国	横断面研究	160	552	22.47	③⑤⑥⑦⑮⑰⑲㉑㉒㉓

注:①年龄;②男性;③糖尿病病程;④体质指数(BMI);⑤收缩压(SBP);⑥舒张压(DBP);⑦脉压;⑧腰围;⑨静息心率;⑩饮酒;⑪现在吸烟;⑫现在或以前吸烟;⑬使用口服降糖药;⑭使用胰岛素;⑮总胆固醇(TC);⑯三酰甘油(TG);⑰低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c);⑱高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c);⑲糖化血红蛋白(HbA1c);⑳尿酸(UA);㉑空腹血糖;㉒空腹 C 肽;㉓胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);㉔肾小球滤过率(eGFR);㉕周围神经病变;㉖视网膜病变;㉗糖尿病肾病

表 2 横断面研究质量评价结果

第一作者	年份	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	总分(分)
Dhumad MM <sup>[7]</sup>	2021	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否	7
Liu YS <sup>[8]</sup>	2021	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	8
Chung MY <sup>[9]</sup>	2020	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否	7
Migisha R <sup>[10]</sup>	2020	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	否	9
Devi RV <sup>[11]</sup>	2020	是	是	是	否	不清楚	是	是	是	否	是	否	7
Pan Q <sup>[12]</sup>	2019	是	是	是	否	不清楚	是	否	是	否	是	否	6
Bhuyan AK <sup>[13]</sup>	2019	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否	7
Chung JO <sup>[14]</sup>	2018	是	是	是	否	不清楚	否	是	是	是	是	否	7
Motataianu A <sup>[15]</sup>	2018	是	是	是	是	不清楚	否	是	是	否	是	否	7
Chung JO <sup>[16]</sup>	2017	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否	7
Jun JE <sup>[17]</sup>	2017	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	8
Akbar M <sup>[18]</sup>	2017	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	8
Jun JE <sup>[19]</sup>	2015	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	8
Motataianu A <sup>[20]</sup>	2013	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	8
Jung CH <sup>[21]</sup>	2012	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	8
Voulgari C <sup>[22]</sup>	2011	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	8
Pappachan JM <sup>[23]</sup>	2008	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否	7
徐梦珠 <sup>[24]</sup>	2022	是	是	是	否	不清楚	是	否	是	否	是	否	6
刘颖珊 <sup>[25]</sup>	2020	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否	7
张桂玲 <sup>[26]</sup>	2016	是	是	是	是	不清楚	否	否	是	否	是	否	6
刘丽娟 <sup>[27]</sup>	2016	是	是	是	是	不清楚	否	否	是	否	是	否	6
王吾勇 <sup>[28]</sup>	2014	是	是	是	是	不清楚	是	否	是	否	是	否	7
刘烈 <sup>[29]</sup>	2013	是	是	是	是	不清楚	否	否	是	否	是	否	6
刘静芹 <sup>[30]</sup>	2008	是	是	是	是	不清楚	否	否	是	否	是	否	6

表 3 2 型糖尿病合并心脏自主神经病变危险因素的 Meta 分析

危险因素	研究数量	异质性检验		样本量(n)		模型选择	效应量	95%CI	P
		I <sup>2</sup> (%)	P	CAN 组	非 CAN 组				
一般资料									
年龄	18	78	<0.05	3837	7022	随机效应模型	2.74 <sup>a</sup>	1.64,3.85	<0.05
男性	18	42	<0.05	3784	6645	固定效应模型	0.9 <sup>c</sup>	0.83,0.98	<0.05
糖尿病病程	19	96	<0.05	4900	6591	随机效应模型	3.84 <sup>a</sup>	2.74,4.94	<0.05
BMI	16	0	>0.05	2532	6376	固定效应模型	0.08 <sup>a</sup>	-0.09,0.25	<0.05
收缩压	16	78	<0.05	2354	5813	随机效应模型	4.01 <sup>a</sup>	1.88,6.14	<0.05
舒张压	15	49	<0.05	2354	5813	固定效应模型	-0.38 <sup>a</sup>	-0.09,0.14	>0.05
脉压	3	49	>0.05	245	262	固定效应模型	9.22 <sup>a</sup>	6.27,12.18	<0.05
腰围	5	44	>0.05	1757	4418	固定效应模型	0.97 <sup>a</sup>	0.26,1.68	<0.05
静息心率	2	35	>0.05	252	194	固定效应模型	6.93 <sup>a</sup>	4.90,8.95	<0.05
饮酒	2	0	>0.05	685	1687	固定效应模型	1.03 <sup>c</sup>	0.83,1.28	>0.05
现在吸烟	5	21	>0.05	1581	4782	固定效应模型	1.11 <sup>c</sup>	0.95,1.29	>0.05
吸烟史	6	56	=0.05	335	555	随机效应模型	1.50 <sup>c</sup>	0.96,2.37	>0.05
使用口服降糖药	6	79	<0.05	924	2196	随机效应模型	1.60 <sup>c</sup>	0.91,2.80	>0.05
使用胰岛素	9	82	<0.05	1773	5153	随机效应模型	2.04 <sup>c</sup>	1.38,3.00	<0.05

注:a 表示 MD,b 表示 SMD,c 表示 OR

表 3(续)

危险因素	研究数量	异质性检验		样本量( <i>n</i> )		模型选择	效应量	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
		<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	<i>P</i>	CAN 组	非 CAN 组				
生化资料									
总胆固醇	17	81	<0.05	2474	6906	随机效应模型	0.13 <sup>b</sup>	0.00,0.25	0.05
三酰甘油	15	96	<0.05	2398	6548	随机效应模型	0.52 <sup>b</sup>	0.24,0.80	<0.05
LDL-c	14	54	<0.05	2211	5937	随机效应模型	-0.05 <sup>b</sup>	-0.15,0.04	>0.05
HDL-c	13	89	<0.05	2433	6281	随机效应模型	-0.21 <sup>b</sup>	-0.37,-0.04	<0.05
HbA1c	18	91	<0.05	2737	7039	随机效应模型	0.65 <sup>a</sup>	0.29,1.02	<0.05
尿酸	6	24	>0.05	389	961	固定效应模型	61.94 <sup>a</sup>	51.76,72.13	<0.05
空腹血糖	12	85	<0.05	1054	2197	随机效应模型	0.37 <sup>b</sup>	0.16,0.57	<0.05
空腹 C 肽	6	78	<0.05	485	1232	随机效应模型	-0.24 <sup>a</sup>	-0.63,0.14	>0.05
HOMA-IR	3	0	>0.05	109	180	固定效应模型	2.13 <sup>a</sup>	0.99,3.27	<0.05
eGFR	10	94	<0.05	1950	4771	随机效应模型	-13.33 <sup>a</sup>	-19.35,-7.3	<0.05
并发症资料									
周围神经病	9	91	<0.05	654	813	随机效应模型	5.60 <sup>c</sup>	2.33,13.49	<0.05
视网膜病变	11	91	<0.05	3309	5649	随机效应模型	3.67 <sup>c</sup>	2.43,5.54	<0.05
糖尿病肾病	6	10	<0.05	2795	5139	固定效应模型	1.72 <sup>c</sup>	1.52,1.95	<0.05

注:a 表示 MD,b 表示 SMD,c 表示 OR

2.4 敏感性分析 其结果是否可靠通过比较各影响因素采用不同的效应模型合并效应量的数据差异大小进行判断。除男性、舒张压、腰围、吸烟史、胆固醇、空腹 C 肽外其他影响因素的一致性均较好,见表 4。对存在异质性的影响因素进行排除分析,将对合并结果影响较大的文献剔除。分析后提示各影响因素排除前后结果稳定,见表 5。对于男性这一影响因素,未发现造成明显异质性的文章,因此,尚不能确认男性

T2DM 患者合并 CAN 相关,见图 2、图 3。

2.5 发表偏倚分析 对文献数量≥10 篇的影响因素进行发表偏倚检测,对影响因素分别采用 RevMan5.3 软件绘制漏斗图。结果显示各数据点均匀对称分布,且分布较密集,但漏斗图中有部分散点落在置信区间外,可能存在一定发表偏倚。以年龄因素为例,见图 4。

表 4 敏感性分析结果

危险因素	固定效应模型		随机效应模型	
	效应量(95%CI)	P	效应量(95%CI)	P
年龄	2.61(2.17,3.05)	<0.05	2.74(1.64,3.85)	<0.05
男性	0.90(0.83,0.98)	<0.05	0.90(0.78,1.04)	>0.05
糖尿病病程	2.71(2.59,2.84)	<0.05	3.84(2.74,4.94)	<0.05
BMI	0.08(-0.09,0.25)	>0.05	0.08(-0.09,0.25)	>0.05
收缩压	1.58(0.77,2.39)	<0.05	4.01(1.88,6.14)	<0.05
舒张压	-0.38(-0.90,0.14)	>0.05	-0.28(-1.18,0.63)	>0.05
脉压	9.22(6.27,12.18)	<0.05	9.06(4.26,13.87)	<0.05
腰围	0.97(0.26,1.68)	<0.05	1.43(0.19,2.66)	<0.05
静息心率	6.93(4.90,8.95)	<0.05	6.91(4.26,9.57)	<0.05
饮酒	1.03(0.83,1.28)	>0.05	1.03(0.83,1.28)	>0.05
现在吸烟	1.11(0.95,1.29)	>0.05	1.13(0.93,1.38)	>0.05
吸烟史	1.58(1.18,2.11)	<0.05	1.50(0.96,2.37)	>0.05
使用口服降糖药	1.30(0.96,1.33)	>0.05	1.60(0.91,2.80)	>0.05
使用胰岛素	1.32(1.16,1.49)	<0.05	2.04(1.38,3.00)	<0.05
总胆固醇	0.07(0.03,0.12)	<0.05	0.13(0.00,0.25)	=0.05

表 4(续)

危险因素	固定效应模型		随机效应模型	
	效应量(95%CI)	P	效应量(95%CI)	P
三酰甘油	0.25(0.20,0.29)	<0.05	0.52(0.24,0.80)	<0.05
LDL-c	-0.03(-0.08,0.02)	>0.05	-0.05(-0.15,0.04)	>0.05
HDL-c	-0.19(-0.15,-0.05)	<0.05	-0.21(-0.37,-0.04)	<0.05
HbA1c	0.61(0.52,0.71)	<0.05	0.65(0.29,1.02)	<0.05
尿酸	61.94(51.76,72.13)	<0.05	64.04(47.45,80.62)	<0.05
空腹血糖	0.45(0.38,0.53)	<0.05	0.37(0.16,0.57)	<0.05
空腹 C 肽	-0.33(-0.50,-0.16)	<0.05	-0.24(-0.63,0.14)	>0.05
HOMA-IR	2.13(0.99,3.27)	<0.05	2.13(0.99,3.27)	<0.05
eGFR	-9.92(-11.15,-8.68)	<0.05	-13.33(-19.35,-7.32)	<0.05
周围神经病变	3.17(2.95,4.65)	<0.05	5.60(2.33,13.94)	<0.05
视网膜病变	2.09(1.89,2.31)	<0.05	3.67(2.43,5.54)	<0.05
糖尿病肾病	1.72(1.52,1.95)	<0.05	1.73(1.50,1.99)	<0.05

表 5 2 型糖尿病患者合并心脏自主神经病变影响因素的排除分析

影响因素	排除文献	排除前		排除后	
		模型	效应量(95%CI)	模型	效应量(95%CI)
舒张压	Migisha R 等 <sup>[10]</sup>	固定效应模型	-0.28 <sup>a</sup> (-1.18,0.63)	固定效应模型	-0.59 <sup>a</sup> (-1.36,0.18)
腰围	Voulgari C 等 <sup>[22]</sup>	固定效应模型	0.97 <sup>a</sup> (0.26,1.68)	固定效应模型	0.79 <sup>a</sup> (0.05,1.52)
吸烟史	Akbar M 等 <sup>[18]</sup>	随机效应模型	1.58 <sup>c</sup> (1.18,2.11)	固定效应模型	1.33 <sup>c</sup> (0.96,1.86)
总胆固醇	张桂玲等 <sup>[15,26,30]</sup>	随机效应模型	0.07 <sup>b</sup> (0.03,0.12)	随机效应模型	-0.01 <sup>b</sup> (-0.06,0.04)
空腹 C 肽	Liu YS 等 <sup>[8,25,30]</sup>	随机效应模型	-0.24 <sup>a</sup> (-0.63,0.14)	固定效应模型	-0.36 <sup>a</sup> (-0.55,-0.16)

注:a 表示 MD,b 表示 SMD,c 表示 OR

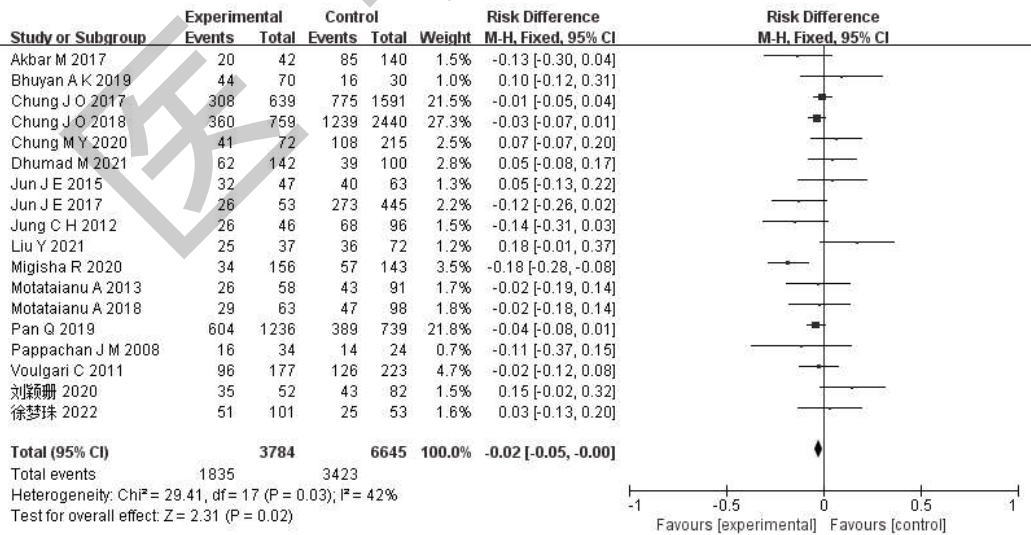


图 2 男性 T2DM 患者合并 CAN 的森林图



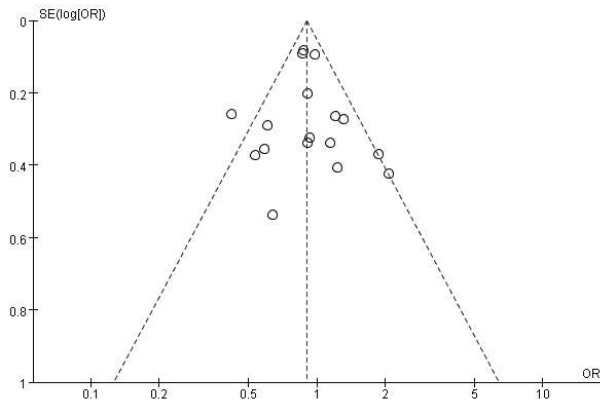


图 3 男性 T2DM 患者合并 CAN 的漏斗图

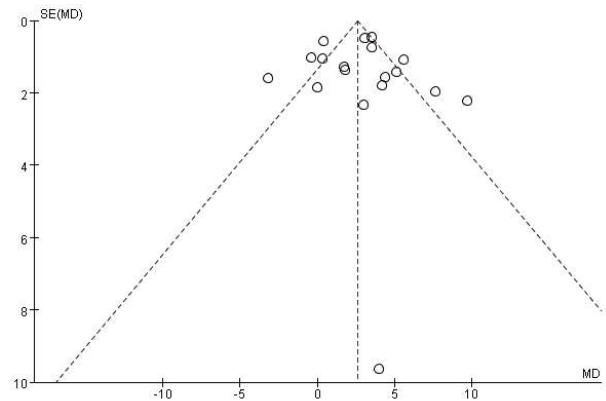


图 4 年龄与 T2DM 患者合并 CAN 的漏斗图

### 3 讨论

CAN 是 T2DM 常见的并发症之一,且一项前瞻性研究表明 CAN 进展与该研究队列中心血管系统疾病风险增加相关,CAN 进展迅速的患者患心血管疾病的风险最大<sup>[31]</sup>,因此明确 T2DM 患者合并 CAN 的影响因素,并早期识别高危人群进行干预具有重要意义。

本研究显示,可能增加 T2DM 患者合并 CAN 的一般因素有年龄、糖尿病病程、收缩压、脉压、腰围、静息心率、使用胰岛素;生化因素有三酰甘油、糖化血红蛋白、尿酸、空腹血糖、胰岛素抵抗指数、肾小球滤过率;并发症相关因素有外周神经病变、视网膜病变、糖尿病肾病。可能降低 T2DM 患者合并 CAN 的生化因素有高密度脂蛋白胆固醇。尚不可确定男性占比是否为降低 T2DM 患者合并 CAN 的疾病相关一般因素。

本研究中 T2DM 患者发生 CAN 的风险与年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、胰岛素抵抗指数、尿酸水平等因素相关,提示 T2DM 患者疾病程度越重、病程越长,其发生 CAN 的风险越高。CAN 是由于支配心脏和血管的自主神经纤维的病变,造成心血管自主控制的异常。多因素影响此病变的病理生理机制,其主要机制是高血糖。高血糖直接有利于活性氧(ROS)和晚期糖基化终末产物(AGEs)的生成增加<sup>[32]</sup>,后者可通过 AGE/RAGE 信号通路激活核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)扩大氧化应激的影响<sup>[33,34]</sup>。慢性氧化应激过程易使自主神经纤维和  $\beta$ -胰腺细胞受损<sup>[35]</sup>,触发胰岛素抵抗过程和 T2DM 的发展。控制高血糖对 CAN 患者有益<sup>[36]</sup>,而本研究中考考虑使用胰岛素情况与糖尿病严

重程度相关,与 T2DM 合并 CAN 的风险并无直接关系。尿酸(UA)是嘌呤核苷酸代谢分解的产物,是氧化应激<sup>[37]</sup>的标志。一些研究结果显示高尿酸和高血压共存可能协同导致 CAN 的进展<sup>[38,39]</sup>,具体机制还需更多研究证实。

本研究中 T2DM 患者发生 CAN 的风险与静息心率、高收缩压、脉压相关,提示此类因素可能反映糖尿病性自主神经功能障碍。静息心率还可以反映在心脏疾病、健康不良、肥胖或贫血中出现的迷走神经障碍<sup>[40]</sup>和/或交感神经过度活动<sup>[41]</sup>,但有研究表明静息心率并不是 CAN 的一个特定标志<sup>[42]</sup>。在一项前瞻性研究中,平均随访 9 年后发现高血压与心率变异性(HRV)下降相关,且基线 HRV 低的患者发生高血压的风险增加,这表明 HRV 降低往往先于发生高血压<sup>[43]</sup>。另有横断面研究表明<sup>[44]</sup>,CAN 与高血压之间,以及 CAN 或高血压与糖尿病微血管、大血管病变并发症之间存在显著相关性;但此研究未发现舒张压与 T2DM 合并 CAN 的明显关联。

本研究中腰围、三酰甘油可能为 T2DM 患者发生 CAN 的危险因素,而高密度脂蛋白胆固醇可能为保护因素,提示体重管理与血脂控制可能对改善 CAN 有重要作用。超重可诱发自主神经功能障碍,可能与血流动力学和代谢改变有关。此外,肥胖患者交感神经活动增加,尤其是在肌肉血管系统和肾脏,可能导致心血管风险增加<sup>[45]</sup>。一项 6 年和 13 年的随访研究中,CAN 与较高的体重、腰围、BMI 和甘油三酯相关<sup>[46]</sup>,而在本研究未发现 BMI 与 T2DM 患者合并 CAN 之间存在显著关联,这与部分以往研究有所不同。

高血糖直接影响内皮功能和动脉粥样硬化的诱导和进展<sup>[47]</sup>,高胰岛素血症可激活多种炎症信号通

路,促进动脉粥样硬化的发生和发展,血脂异常可导致线粒体功能障碍并导致细胞死亡,这些机制造成心脏和血管损伤,并形成宏观和微血管并发症发展的共同途径<sup>[47,48]</sup>。本研究认为与糖尿病血管病变相关的并发症,如糖尿病肾病、视网膜病变、外周神经病变均与 T2DM 合并 CAN 相关。多项研究表明 CAN 可独立预测糖尿病肾病的进展。有纵向研究表明心血管自主神经功能障碍与 T2DM 患者肾脏疾病的快速进展有关<sup>[49]</sup>。近期一项队列研究表明 Valsalva 试验的心率反应下降与 eGFR 下降相关<sup>[50]</sup>。这可能是由 CAN 引起的肾小球血流动力学、血压和蛋白尿昼夜节律的改变所介导的<sup>[42]</sup>。此外,Huang CC 等<sup>[51]</sup>的研究结论与本文一致,认为糖尿病视网膜病变是预测 T2DM 患者 CAN 存在的最重要的危险因素。Chen HT 等<sup>[52]</sup>认为合并有多种症状和/(或)并发症的患者发生 CAN 的风险增加,这可能为临床医生识别 T2DM 发生 CAN 的风险提供新的方向。

一项以人群为基础的研究发现自主神经损伤的患病率在 T2DM 患者中为 73%,但利用基于实验室的复合自主神经严重程度评分(CASS)得到自主神经损害的严重程度总体上较轻的结论,因此提示在本研究中可能存在因未进行 CAN 分级讨论,而存在一定程度的偏倚<sup>[53]</sup>。

受限于纳入研究文献的局限性,仅对所纳入文献的部分影响因素进行合并,可能存在遗漏某些危险因素的可能,且未进行亚组分析。其他针对 CAN 的临床相关因素和预测因素进行的研究仍有很多,有研究显示,QT 间期延长(>441 ms)是 CAN 的高特异性(86%)指标<sup>[54]</sup>,对于识别 CAN 有重要意义。有研究表明<sup>[55]</sup>,维生素 B<sub>12</sub> 和维生素 25(OH)D 可能与 T2DM 患者 CAN 呈负相关<sup>[56-58]</sup>,这可能与与副交感神经功能下降相关,维生素与 CAN 的确切关联以及预防价值还需要更多研究来确。近些年,氧化应激与炎症相关的生物标志物作为 CAN 的新型预测因子出现<sup>[59-61]</sup>,一项横断面研究显示在短时间的 T2DM 患者中,较高水平的血清白细胞介素(IL)-18、可溶性细胞间粘附分子-1 和可溶性 E-选择素与心血管反应实验受损或较低的心率变异指数独立相关<sup>[60]</sup>。C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)家族是新近发现的脂肪因子家族,CTRP9 具有强大的血管舒张作用、抗炎作用和抑制血管平滑肌细胞增殖作用,为 T2DM 和冠心病患者潜在的生物学标志物和药理靶

点<sup>[62]</sup>,且有研究表明血清 CTRP9 水平与确诊 CAN 独立相关<sup>[63]</sup>,是探索 T2DM 患者合并 CAN 的可靠生物标志物。此外,MIR146a、MIR27a 和 MIR499 等 miRNA 的基因多态性与 CAN 的发生可能相关,提示遗传易感性也可为 T2DM 患者合并 CAN 发生的相关影响因素<sup>[64,65]</sup>。

纳入的文献均为公开发表的研究,且部分文献均为质量较低的横断面研究,不排除潜在发表偏倚的可能;纳入的部分数据以中位数及四分位数间距表示,根据 Luo DH 等<sup>[66]</sup>和 Wan X 等<sup>[67]</sup>的统计学方法转换为均值加减标准差,而由于部分文献存在明显非正态分布数据而无法合并效应量,或部分研究明显存在异质性,可能存在偏倚;本研究的研究方法为单因素分析,合并的效应量为各研究中未经处理的原始数据,仅能提示组间均值或率的分布差异有无统计学显著性,只能探讨相关性,或探索因果关联的可能性,无法分析得到确切的影响因素。因此,本研究结果需要更多高质量、大样本、多中心研究加以论证。

综上所述,年龄、男性、糖尿病病程、收缩压、脉压、腰围、静息心率、使用胰岛素、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、尿酸、空腹血糖、胰岛素抵抗指数、肾小球滤过率可能是 T2DM 患者合并 CAN 的影响因素,对后续相关研究临床指标的选择有一定的指导价值。

#### 参考文献:

- [1]Tefaye 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.
- [2]Assessment:Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J].Neurology,1996,46(3):873-880.
- [3]Dimitropoulos G,Tahrani AA,Stevens MJ.Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus [J].World J Diabetes,2014,5(1):17-39.
- [4]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 (Lausanne),2022,13:921287.
- [5]Zoppini G,Cacciatori V,Raimondo D,et al.Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Verona newly diagnosed



- type 2 diabetes study (VNDS) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (8): 1487–1493.
- [6] Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1986, 15(4): 855–888.
- [7] Dhumad MM, Hamdan FB, Khudhair MS, et al. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 3576.
- [8] Liu YS, Peng Y, Jin J, et al. Insulin resistance is independently associated with cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(9): 1651–1662.
- [9] Chung MY, Park SY, Chung JO, et al. Plasma sphingosine 1-phosphate concentrations and cardiovascular autonomic neuropathy in individuals with type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 12768.
- [10] Migisha R, Agaba DC, Katamba G, et al. Prevalence and correlates of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes in Uganda: a hospital-based cross-sectional study [J]. *Glob Heart*, 2020, 15(1): 21.
- [11] Devi RV, Subramaniam V, Adole PS, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with serum omentin and leptin [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(6): 2926–2930.
- [12] Pan Q, Guo LX, Wang XX, et al. 2245-PUB: the epidemiology and diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: a multicenter clinical study [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (Supplement\_1): 2245-PUB.
- [13] Bhuyan AK, Baro A, Sarma D, et al. A study of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: an northeast India experience [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2019, 23(2): 246–250.
- [14] Chung JO, Park SY, Han JH, et al. Serum apolipoprotein A-1 concentrations and the prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in individuals with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(4): 357–361.
- [15] Motăţăianu A, Maier S, Bajko Z, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 1–9.
- [16] Chung JO, Park SY, Cho DH, et al. Anemia, bilirubin, and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(15): e6586.
- [17] Jun JE, Lee SE, Lee YB, et al. Glycated albumin and its variability as an indicator of cardiovascular autonomic neuropathy development in type 2 diabetic patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 127.
- [18] Akbar M, Bhandari U, Habib A, et al. Potential association of triglyceride glucose index with cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(7): 1131–1138.
- [19] Jun JE, Jin SM, Baek J, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 70.
- [20] Motăţăianu A, Bălăsa R, Voidăzan S, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in context of other complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 507216.
- [21] Jung CH, Kim BY, Kim CH, et al. Association of serum adipocytokine levels with cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 24.
- [22] Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, et al. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25(3): 159–167.
- [23] Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(990): 205–210.
- [24] 徐梦珠, 吴坚, 郝娟, 等. 2型糖尿病患者心脏自主神经病变相关危险因素 [J]. *医学综述*, 2022, 28(2): 372–379.
- [25] 刘颖珊. 2型糖尿病心血管自主神经病变相关危险因素分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [26] 张桂玲, 刘莉, 刘静芹, 等. 2型糖尿病患者血尿酸与心脏自主神经病变相关性的研究 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2016, 11(6): 643–644.
- [27] 刘丽娟, 杜煜, 黄伟, 等. 2型糖尿病患者血尿酸、胰岛素抵抗与心脏自主神经病变的相关性研究 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18 (9): 1403–1405.
- [28] 王吾勇. 2型糖尿病患者血清 FFA 与 DCAN 相关性研究 [J]. *中国热带医学*, 2014, 14(9): 1090–1092.
- [29] 刘烈, 张晓宇, 朱少辉, 等. 2型糖尿病心脏自主神经病变临床特征和危险因素分析 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2013, 19(4): 463–468.
- [30] 刘静芹, 尹贺欣, 刘凯, 等. 糖尿病患者心脏自主神经病变相关因素研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2008, 16 (4): 371–372, 381.
- [31] Yun JS, Park YM, Cha SA, et al. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 109.
- [32] Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic

neuropathy in patients with diabetes mellitus [J].World J Diabetes,2014,5(1):17–39.

[33]Luevano–Contreras C,Chapman–Novakofski K.Dietary advanced glycation end products and aging[J].Nutrients,2010,2(12):1247–1265.

[34]Santos Breder IS,Sposito AC.Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients [J].Rev Assoc Med Bras, 2019,65(1):56–60.

[35]Ziegler D,Buchholz S,Sohr C,et al.Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients[J].Acta Diabetol,2015,52(1): 65–72.

[36]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.

[37]Baldasseroni S,Urso R,Maggioni AP,et al.Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index: data from the IN–CHF Registry[J].Nutr Metab Cardiovasc Dis,2012,22(5):442–448.

[38]Erden M,Kocaman SA,Poyraz F,et al.Incremental effects of serum uric acid levels, autonomic dysfunction, and low–grade inflammation on nocturnal blood pressure in untreated hypertensive patients and normotensive individuals [J].Turk Kardiyol Dern Ars,2011,39(7):531–539.

[39]Liao XP,Zhu HW,Zeng F,et al.The association and interaction analysis of hypertension and uric acid on cardiovascular autonomic neuropathy[J].J Endocrinol Invest,2015,38(10):1075–1082.

[40]Watkins PJ.Cardiac denervation in diabetic neuropathy [J].Ann Intern Med,1980,92(2\_Part\_2):304.

[41]Vinik AI,Ziegler D.Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy[J].Circulation,2007,115(3):387–397.

[42]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.

[43]Schroeder EB,Liao DP,Chambless LE,et al.Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J].Hypertension,2003,42(6): 1106–1111.

[44]Ayad F,Belhadj M,Pariés J,et al.Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications[J].Diabet Med,2010,27(7):804–811.

[45]Guarino D,Nannipieri M,Iervasi G,et al.The role of the au-

tonomic nervous system in the pathophysiology of obesity [J].Front Physiol,2017,8:665.

[46]Andersen ST,Witte DR,Fleischer J,et al.Risk factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: addition–Denmark [J].Diabetes Care, 2018,41(12):2586–2594.

[47]Wang CCL,Hess CN,Hiatt WR,et al.Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations[J].Circulation,2016,133(24):2459–2502.

[48]Paulus WJ,Dal Canto E.Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J].JACC Heart Fail,2018,6(1):1–7.

[49]Tahrani AA,Dubb K,Raymond NT,et al.Cardiac autonomic neuropathy predicts renal function decline in patients with type 2 diabetes: a cohort study[J].Diabetologia,2014,57(6):1249–1256.

[50]Laursen JC,Rasmussen IKB,Zobel EH,et al.The association between cardiovascular autonomic function and changes in kidney and myocardial function in type 2 diabetes and healthy controls[J].Front Endocrinol (Lausanne) ,2021,12:780679.

[51]Huang CC,Lee JJ,Lin TK,et al.Diabetic retinopathy is strongly predictive of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes[J].J Diabetes Res,2016,2016:6090749.

[52]Chen HT,Lin HD,Won JG,et al.Cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic symptoms and diabetic complications in 674 type 2 diabetes[J].Diabetes Res Clin Pract,2008,82(2):282–290.

[53]Low PA,Benrud–Larson LM,Sletten DM,et al.Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population–based study[J].Diabetes Care,2004,27(12):2942–2947.

[54]Whitsel EA,Boyko EJ,Siscovick DS.Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes:a meta–analysis[J].Diabetes Care,2000,23(2):241–247.

[55]Hansen CS,Jensen JS,Ridderstråle M,et al.Vitamin B<sub>12</sub> deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes[J].J Diabetes Complications,2017,31 (1):202–208.

[56]Jung CH,Jung SH,Kim KJ,et al.The relationship between vitamin D status and cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J].Diab Vasc Dis Res,2015,12(5): 342–351.

[57]Maser RE,Lenhard MJ,Pohlig RT.Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes[J].EndocrPract,2015,21(2):174–181.

(上接第59页)

- [58] Lopresti AL. Association between Micronutrients and Heart Rate Variability: A Review of Human Studies [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(3): 559–575.
- [59] Neves JA, De Matos MR, Ramalho T, et al. Increased leukotriene B4 plasma concentration in type 2 diabetes individuals with cardiovascular autonomic neuropathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12(1): 99.
- [60] Herder C, Schamarek I, Nowotny B, et al. Inflammatory markers are associated with cardiac autonomic dysfunction in recent-onset type 2 diabetes [J]. *Heart*, 2017, 103(1): 63–70.
- [61] Bhati P, Alam R, Moiz JA, et al. Subclinical inflammation and endothelial dysfunction are linked to cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2019, 18(2): 419–428.
- [62] Moradi N, Fadaei R, Emamgholipour S, et al. Association of circulating CTRP9 with soluble adhesion molecules and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0192159.
- [63] Yang JP, Zhao DN, Chen Y, et al. Association of serum CTRP9 levels with cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(8): 1442–1451.
- [64] Ciccacci C, Latini A, Greco C, et al. Association between a MIR499A polymorphism and diabetic neuropathy in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(1): 11–17.
- [65] Ciccacci C, Morganti R, Di Fusco D, et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(4): 663–671.
- [66] Luo DH, Wan X, Liu JM, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, Median, mid-range, and/or mid-quartile range [J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, 27(6): 1785–1805.
- [67] Wan X, Wang WQ, Liu JM, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, Median, range and/or interquartile range [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 135.

收稿日期: 2022-08-23; 修回日期: 2022-09-01

编辑/成森