

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.021

糖尿病心血管自主神经病变机制及心血管结局*

曾圣强 综述,肖春庆,朱 敏,吴延庆[△]审校
(南昌大学第二附属医院心血管内科 330006)

[摘要] 心血管自主神经系统包括交感神经及副交感神经。糖尿病神经病变(DN)可累及心血管自主神经系统并引起心血管自主神经病变(CAN)的发生,从而导致交感及副交感神经之间的平衡被打破。CAN 是糖尿病的长期慢性并发症,与临床糖尿病患者多种心血管结局的发生密切相关,是导致糖尿病患者死亡率增加的主要因素之一,严重影响糖尿病患者的生活质量及生命健康。目前糖尿病的血管并发症受到临床的普遍重视,但其 CAN 仍被忽略,本文主要综述 CAN 的发病机制及其心血管结局,以便提高临床对 CAN 的重视。

[关键词] 糖尿病;糖尿病神经病变;机制;心血管结局

[中图法分类号] R541.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)17-2333-04

随着人们饮食结构、生活方式的改变及城镇化趋势日益明显,到 2030 年全球成人糖尿病人群将占世界人口的 7.7%,约 4.39 亿成人罹患糖尿病。2010~2030 年间,发展中国家成人糖尿病患者将增长 69%,而发达国家预计将增长 20%^[1]。毋庸置疑,糖尿病并发症的发生率将明显增加。糖尿病作为心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的危险因素,与冠状动脉性心脏病的发生发展密切相关,其血管病变受到临床医师的普遍重视;而其对心血管自主神经系统的损害却普遍被忽略。糖尿病神经病变(diabetic neuropathies,DN)是 1 型及 2 型糖尿病患者的常见慢性并发症。心血管自主神经病变(cardiovascular autonomic neuropathy,CAN)是一种广泛对称的多神经病变,属于 DN 之一,有重要临床意义。自主神经系统包括交感神经系统和副交感神经系统,两者间的作用既相互独立,又相互协调,可协同控制心率、心输出量、心血管的收缩舒张及电生理活动。支配心脏及血管的自主神经纤维损伤可引起 CAN 并导致血流动力学紊乱,而在 CAN 的早期,甚至是亚临床阶段,主要表现为心率变异性(heart rate variability,HRV)下降^[2]。

1 发病机制

糖尿病 CAN 的发病机制十分复杂,具体机制尚不清楚。其中涉及血糖控制情况、糖尿病病程影响、年龄相关的神经元退变,以及其他因素如血压、血脂水平、体质量等多种因素的相互作用^[3],而高血糖是 CAN 病理过程的始动因素^[4]。研究表明高糖毒性及受损的胰岛素信号与其他危险因素的相互作用,可通过激活细胞多种信号途径而影响细胞代谢活动。此种病理变化可导致神经纤维的节段性脱髓鞘改变、沃勒变性、微血管病变等结构性病变,同时也可引起背根神经节神经元凋亡,最终出现有髓鞘及无髓鞘的神经纤维的缺失而发生 CAN^[5]。

高糖毒性主要表现为高血糖诱导的氧化应激引

起线粒体合成过多自由基,而抗氧化系统作用不足则可引起各种损伤信号途径的激活。其中机制包括晚期糖基化终产物(advanced glycation end products,AGE)的形成增多,可溶性 AGE 受体下调,以及多元醇醛糖还原酶信号、环氧合酶 2(COX-2)及多聚 ADP-核糖聚合酶等的激活^[6]。同时还伴随着 Na⁺/K⁺-ATP 泵功能改变、过氧亚硝基合成及蛋白质硝化^[7];从而引起神经元活性、胞膜通透性、线粒体及内皮功能损伤。高血糖毒性作用还可引起内质网应激,导致未折叠及错误折叠蛋白质在内质网腔内堆积及保护性信号级联反应-未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)的激活^[8]。通过 UPR 可促进内质网功能的修复,但过于强烈或持续时间过长的刺激可导致 UPR 超负荷,并激活肿瘤坏死因子受体相关因子 2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2,TRAF)及凋亡信号调节激酶 1 介导的凋亡过程,从而诱导 c-Jun 氨基端激酶激活、线粒体膜极化及半胱天冬酶原的清除,并促进细胞色素 C 及钙离子(Ca²⁺)向胞外释放^[5]。此外,神经灌注及 C 肽信号途径损伤,糖酵解及三羧酸循环作用减弱,氧化还原状态的改变及 Ca²⁺平衡紊乱等也是其损伤的机制^[5-6]。

2 心血管结局

2.1 HRV 下降 HRV 是衡量相邻两次心跳间期生理性变化的指标,同时受到心脏交感和副交感神经的控制^[9]。机体通过对心率的调节来满足即刻代谢活动对能量的需求,心脏自主神经系统对心率的调节能力表现为 HRV。HRV 可反映出心脏对各种代谢变化的适应能力。当心脏自主神经系统受损可导致 HRV 下降,进一步表现为心脏的适应能力减弱。研究发现 HRV 下降与糖尿病患者心室舒张功能减退相关^[10]。HRV 下降的 CAN 患者其心率可在正常范围,而 HRV 受损常常是 CAN 患者的首表现,临床中往往通过嘱患者进行深呼吸动作评估其 HRV^[11]。

2.2 心率恢复延迟 跑步机运动后的心率恢复(heart rate recovery, HRR)指标常用于 CAN 的诊断,并可测量 24 h HRV。HRR 是指进行剧烈运动过程中达到运动峰值时心率,与达到运动峰值即刻终止运动 1 min 时心率之间的差值^[12]。为临床评价 CAN 患者心脏自主功能的一项新指标,尤其适用于运动后副交感神经功能的评估。研究认为 HRR 是心血管疾病、总病死率的强预测因子,独立于其他心血管危险因素^[13]。此外,HRR 异常还与高血糖、低密度脂蛋白(LDL)水平、静态心率(resting heart rate, RHR)及最快心率相关,规律运动锻炼可改善 HRR 异常及心脏自主神经病变^[12,14]。

2.3 静息心动过速 在心脏迷走神经损伤的 CAN 患者,交感神经相对占优势,RHR 通常维持在 90~100 次/min,偶尔可达 130 次/min^[15]。当患者仅仅表现为副交感神经受损时,RHR 可明显增加^[15]。但随着病情进展且交感及副交感神经同时受累时,RHR 趋向于在正常范围,但仍高于健康人,其原因是副交感神经损伤较交感神经更为严重。TANG 等^[16]发现 RHR 与 CAN 独立相关,并在糖尿病人群中其对 CAN 的预测价值很高,有助于早期发现及诊断 CAN。心率对运动、精神刺激及睡眠的反应性变差而表现为心率固定,则往往意味着严重的 CAN。

2.4 运动耐力减退 当 CAN 患者进行剧烈运动时,其心脏交感神经对心率、血压及心输出量的增加受限,无法满足机体此时的能量需求,因而出现活动耐力下降^[3]。并且 CAN 患者进行剧烈活动时较健康人更易出现低血压或高血压等血压不稳定表现,尤其是在进行运动的初始阶段^[17]。因此对于 CAN 患者,在运动进行前需对心脏的适应能力进行评估。同时由于 CAN 患者体温调节能力受损,应避免在温度过高或过低的环境中运动^[17]。

2.5 围术期心血管不良事件 糖尿病患者围术期心血管事件发生率及病死率较非糖尿病患者高 2~3 倍^[18]。术中麻醉操作可引起人体血管舒张及心脏的负性变时作用,然而由于心血管自主神经的代偿作用,通过反射性引起血管收缩及心率增加可维持机体血流动力学稳定。但 CAN 患者心血管自主神经功能受损或低下,无法代偿麻醉操作引起的血流动力学变化,尤其是在麻醉的诱导阶段,而在完成气管插管的麻醉维持阶段及拔管后的麻醉苏醒阶段的影响则较小^[3,19]。此外,CAN 患者术中易发生严重的低体温状态,从而导致体内麻醉药代谢缓慢并蓄积,可引起麻醉程度过深及苏醒延迟,增加患者麻醉风险^[20]。因此,CAN 应作为麻醉医师对糖尿病患者术前风险评估的一项指标。

2.6 非勺型血压及直立性低血压 在生理状态下,血压呈节律性波动。日间交感神经活动增强,血压维持在较高水平;而夜间副交感神经占优势,血压较日间下降,称之为血压的昼夜节律。CAN 患者交感及副交感神经活动失衡,夜间副交感神经活动减弱,而

交感神经活动相对增强,从而导致夜间血压较日间下降幅度低于 10%,甚至无下降,因此 CAN 患者昼夜血压节律往往表现为非勺型。非勺型血压的 CAN 患者易出现左室肥厚且发生心血管事件的风险增加。CAN 患者的另一种血压调节异常表现为直立性低血压,临床特征表现为从卧位改为站立位时,患者收缩压下降大于 20 mm Hg(高血压患者为 30 mm Hg),或者舒张压下降大于 10 mm Hg^[2]。对于糖尿病患者,直立性低血压是由于失去交感舒缩血管神经传出神经的支配作用,这种去神经支配化在内脏血管床尤为明显^[3]。此外,直立性低血压的病理机制还包括皮肤微循环血流阻力及内脏血管阻力的下降^[2]。对运动的反射性变时作用及血压调节能力受损也可出现类似直立性低血压的情况^[2]。直立性低血压可出现头晕、乏力、视物模糊、晕厥等多种临床症状,不仅影响患者的生活质量,还可导致患者摔倒而出现严重损伤^[3]。但仍有许多患者表现为无症状性直立性低血压。而临床上多种药物可加重直立性低血压,包括血管舒张剂、利尿剂、吩噻嗪类药物、胰岛素(通过内皮依赖性舒血管作用)及三环类抗抑郁药等^[19]。

2.7 无痛性心肌缺血 冠状动脉疾病是糖尿病的主要血管并发症。无痛性心肌缺血是指发生急性心肌缺血的患者缺乏典型心绞痛表现,或类似的症状^[11]。研究发现通过运动负荷试验及动态心电图诊断为无症状性心肌缺血的患者临床结局差且存活率低^[21],对其随访两年观察到心脏死亡风险增加了 3 倍。CAN 患者心肌梗死的无痛性症状包括大汗、呼吸困难、乏力、头晕、心悸、突发意识障碍、恶心、呕吐等。其缺乏典型心绞痛症状可能是由于自主神经病变去感觉神经化导致患者疼痛阈值升高,同时也可能是部分患者心理上对疼痛症状予以否定。因此,尽管 CAN 患者在活动过程中已发生心肌缺血,由于其疼痛阈值更高,对疼痛的感知能力下降,因而不能自行终止运动,从而导致更严重的心肌缺血,最终危及生命^[19]。KANNEL 等^[22]研究指出糖尿病患者无痛性心肌梗死的发生率显著高于非糖尿病患者(39% vs. 22%)。NRMI-2 研究结果显示 32.0% 的糖尿病患者无胸痛症状,而有心绞痛症状的患者只占 25.4%^[23]。在 1 项关于无症状性心肌缺血糖尿病患者的调查共纳入 1 123 名 2 型糖尿病患者,其指出 CAN 可有力预测无痛性心肌缺血并阻止心血管事件的发生^[24]。因此,临床上需严格评估 CAN 患者是否合并冠状动脉疾病。另外,心血管自主神经功能应作为所有糖尿病患者冠状动脉风险的评估指标。

2.8 心肌梗死及死亡风险增加 糖尿病患者心肌梗死往往表现更为严重。CAN 患者对心绞痛的感知能力下降可延误其就诊时间,从而导致患者错过最佳血运重建时机。发生急性心肌梗死后的糖尿病患者远期存活率降低,首次主要冠状动脉事件的存活率为 38%,随后的再发冠状动脉事件存活率进一步下降至 25%;而在非糖尿病患者上述两组存活率数据分别为

75%及 50%^[19]。HRV 指标是心肌梗死后死亡率的一个良好预测指标,因此,对于心肌梗死后的糖尿病患者应进行心血管自主功能试验以评估其死亡风险^[25]。

2.9 猝死 CAN 可引起恶性心律失常而导致猝死。早期研究发现 CAN 患者的 5 年病死率为 16%~50%,其死因多归为心脏死亡,其中无症状性心肌缺血诱发的致命性心律失常被认为是首要死因。此外,CAN 导致的 QT 间期延长也可导致恶性心律失常及猝死^[26]。欧洲胰岛素依赖型糖尿病并发症研究(European Diabetes Insulin Dependent Diabetes Mellitus,EURODIAB IDDM)发现校正的 QT 间期延长与 HRV 下降相关^[27]。此外,交感神经活动增强导致去甲肾上腺素释放增加及代谢改变,同时伴随着线粒体氧化应激及 Ca²⁺ 依赖的凋亡过程,可造成心肌损伤并诱发恶性心律失常,也可能是 CAN 患者猝死的原因之一^[19]。EURODIAB IDDM 的前瞻性队列研究纳入 2 787 例 1 型糖尿病患者并随访 7 年,该研究发现与其他传统的心血管危险因素相比,CAN 是糖尿病患者死亡的最强预测因子^[27]。1 项纳入 15 项研究,2 900 例糖尿病患者的 Meta 分析结果显示,CAN 患者的死亡相对风险为 3.45(95%CI:2.66~4.47),并且随着心血管自主神经异常病例数增加,其死亡相对风险也随之增加^[28]。2 项关于 1 型及 2 型糖尿病的研究也得出相似的研究结论,发现独立于传统危险因素的 HRV 及 QT 间期是糖尿病患者死亡的预测指标^[29-30]。ACCORD 研究同样证实 CAN 与 2 型糖尿病患者死亡相关,糖尿病 CAN 患者的死亡率是非 CAN 患者的 1.55~2.14 倍^[31]。国外的 3 项大型研究^[31-33]对长期 2 型糖尿病患者强化降糖治疗作用及心血管事件发生率进行调查,结果显示严格的血糖控制并不能降低心血管不良事件的发生,其中 ACCORD 研究则因强化降糖治疗组死亡率增加而提前终止。低血糖可导致左心室发生恶性心率失常的阈值降低,研究还发现低血糖可引起健康志愿者心血管自主功能异常。强化降糖治疗导致死亡率增加,其原因可能与低血糖导致心脏自主功能异常相关。

2.10 心肌病 糖尿病心肌病是指糖尿病患者排除冠状动脉疾病、高血压及心脏瓣膜病等原因导致的心肌结构及功能的异常改变^[34]。其主要特点是舒张功能障碍,发生机制包括左室肥厚(左室质量增加及向心性重构)、心肌脂毒性、氧化应激、间质及血管周围纤维化、收缩储备功能受损、心肌基质及能量代谢改变及线粒体功能障碍^[35]。CAN 早期阶段交感神经活动相对增强,可通过刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引起心率、每搏输出量、外周血管阻力增加。此外,心脏在交感神经极度活跃及局部心肌去交感神经化的联合作用下,可出现冠状动脉血流量减少及舒张障碍,从而导致心脏收缩功能受损。

2.11 卒中 以往研究发现 CAN 与脑血管事件相关。KO 等^[36]通过对 1 458 例 2 型糖尿病患者随访 7

年,发现 CAN 与缺血性卒中相关。另外 1 项研究发现交感及副交感神经异常可预测 2 型糖尿病患者卒中事件的发生^[37]。

3 小 结

综上所述,CAN 在糖尿病患者中普遍存在且危害严重,但却是糖尿病最常被忽略的并发症。CAN 的发病机制是多方面的,而高糖毒性作用最为重要,其主要通过诱导氧化应激使线粒体自由基合成过多并影响细胞代谢,还可加重内质网应激及 UPR 超负荷,从而引起神经细胞损伤、凋亡及神经纤维结构性改变,最终导致心血管发生去神经支配化,与各种心血管结局发生发展密切相关。CAN 与围术期心血管不良事件发生、血压节律异常、体位性低血压、无痛性心肌缺血、心律失常、糖尿病心肌病及卒中相关,可导致死亡率增加,严重威胁患者生命健康。多项研究已证实 CAN 与糖尿病患者心血管事件的发生密切相关,除传统心血管危险因素之外,CAN 是心血管疾病的独立危险因素。因此临床应重视对糖尿病患者 CAN 的早期诊断及治疗,有助于预防 CAN 心血管结局,降低患者死亡率。

参考文献

- [1] SHAW J E, SICREE R A, ZIMMET P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14.
- [2] VINIK A I, ERBAS T. Diabetic autonomic neuropathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 117(4): 279-294.
- [3] VINIK A I, ZIEGLER D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy[J]. *Circulation*, 2007, 115(3): 387-397.
- [4] POP-BUSUI R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 434-441.
- [5] ALBERS J W, POP-BUSUI R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(8): 473.
- [6] FELDMAN E L, NAVE K A, JENSEN T S, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain[J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1296-1313.
- [7] STAVNIICHUK R, SHEVALYE H, LUPACHYK S, et al. Peroxynitrite and protein nitration in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(8): 669-678.
- [8] O'BRIEN P D, HINDER L M, SAKOWSKI S A, et al. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: A new therapeutic target[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(4): 621-633.
- [9] METELKA R. Heart rate variability - current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review[J]. *Biomed Papers Olomouc*, 2014, 158(3): 327-338.
- [10] HABEK J C, LAKUSIC N, KRUZLIJAK P, et al. Left ventricular diastolic function in diabetes mellitus type 2 patients: correlation with heart rate and its variability [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(6): 999-1005.
- [11] LOZANO T, ENA J. Cardiovascular autonomic neuropathy

- thy in patients with diabetes mellitus[J]. *Rev Clin Esp*, 2016, 217(1):46-54.
- [12] LIU Y, LIU S X, ZHENG F, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(4):615-621.
- [13] MYERS J, TAN SY, ABELLA J, et al. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(2):215-221.
- [14] VALENSI P, EXTRAMIANA F, LANGE C, et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(4):440-449.
- [15] POP-BUSUI R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5(4):463-478.
- [16] TANG Z H, ZENG F, LI Z, et al. Association and predictive value analysis for resting heart rate and diabetes mellitus on cardiovascular autonomic neuropathy in general population[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014:7.
- [17] BOULTON A J, VINIK A I, ATEZZO J C, et al. Diabetic neuropathies; a statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(4):956-962.
- [18] DIMITROPOULOS G, TAHRANI A A, STEVENS M J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(1):17-39.
- [19] BALCIOGLU A S, MDERRISOCLU H. cardiac autonomic neuropathy; Clinical manifestations, Cardiovascular consequences, diagnosis and treatment[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(1):80-91.
- [20] KITAMURA A, HOSHINO T, KON T, et al. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature[J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(5):1311-1318.
- [21] DEEDWANIA P C, CARBAJAL E V. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina[J]. *Circulation*, 1990, 81(3):748-756.
- [22] KANNEL W B, ABBOTT R D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(18):1144-1147.
- [23] CANTO J G, SHLIPAK M G, ROGERS W J, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain[J]. *JAMA*, 2000, 283(24):3223-3229.
- [24] WACKERS F J, YOUNG L H, INZUCCHI S E, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects; the DIAD study[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8):1954-1961.
- [25] FRANA D A, SILVA A K, PENACHINI DA COSTA DE REZENDE BARBOSA M, et al. Application of heart rate variability in diagnosis and prognosis of individuals with diabetes mellitus; systematic review[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2016, 21(3):223-235.
- [26] TICSE A R, VILLENA J E. Association of cardiovascular autonomic neuropathy and prolonged QT interval with cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2011, 28(1):83-86.
- [27] VEGLIO M, BORRA M, STEVENS L K, et al. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group[J]. *Diabetologia*, 1999, 42(1):68-75.
- [28] MASER R E, MITCHELL B D, VINIK A I, 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.
- [29] LYKKE J A, TARNOW L, PARVING H H, et al. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(7):654-659.
- [30] SALVI V, HINGORANI P, RAMASAMY A, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population; the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study: response to Ziegler et al[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(10):e74.
- [31] POP-BUSUI R, EVANS G W, GERSTEIN H C, 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.
- [32] PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2560-2572.
- [33] DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2):U62-129.
- [34] BELLMANN B, TSCHOPE C. Heart failure. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. *Herz*, 2014, 39(3):306-311.
- [35] BOUDINA S, ABEL E D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(1):31-39.
- [36] KO S H, SONG K H, PARK S A, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus; a 7-year follow-up study[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(10):1171-1177.
- [37] TOYRY J P, NISKANEN L K, MANTYSAARI M J, et al. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis[J]. *Diabetes*, 1996, 45(3):308-315.