

## 糖尿病性心脏病研究进展

邱俊霖, 罗说明, 周智广

(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 糖尿病性心脏病; 冠心病; 糖尿病心肌病; 心脏自主神经病变; 1 型糖尿病; 2 型糖尿病

[摘要] 近年糖尿病发病率急剧增高,成为仅次于心脑血管疾病和癌症的又一大疾病,严重危害人类健康。而在糖尿病当中,糖尿病性心脏病最严重,致死率极高。糖尿病可通过 3 种方式影响心脏:冠心病、糖尿病心肌病和心脏自主神经病变。不同糖尿病类型,发病情况不同。3 种糖尿病性心脏病的发病机制有共同的地方,但在筛查及治疗的手段上又有所不同。本文整合相关的最新进展旨在分析阐明糖尿病性心脏病的机制、临床筛查和潜在治疗途径。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Research progress of diabetic heart disease

QIU Junlin, LUO Shuoming, ZHOU Zhiguang

(Department of Metabolism and Endocrinology & Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education & National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] diabetic heart disease; coronary artery disease; diabetic cardiomyopathy; cardiac autonomic neuropathy; type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus

[ABSTRACT] The incidence rate of diabetes has increased dramatically in recent years, becoming another major disease next to cardiovascular and cerebrovascular diseases and cancer, and seriously endangering human health. Diabetic heart disease is the most serious in diabetes, with extremely high mortality. Diabetes affects the heart in three ways: coronary artery disease, diabetic cardiomyopathy, and cardiac autonomic neuropathy. Different types of diabetes have different incidence. The pathogenesis of the three types of diabetic heart disease has something in common, but the means of screening and treatment are different. This review integrates the latest developments related to the mechanism, clinical screening and potential therapeutic approaches of diabetic heart disease.

糖尿病及其相关并发症的全球负担目前正在增加,糖尿病可通过多种机制影响心脏。1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的血管疾病风险增加,糖尿病前期患者也存在这种风险。世界卫生组织 (WHO) 对 64 岁以上成年人的糖尿病相关死亡的研究表明,其中 2/3 以上的人死于心脏病<sup>[1]</sup>。糖尿病可通过 3 种方式影响心脏:冠心病 (coronary artery disease, CAD)、糖尿病心肌病 (diabetic cardio-

myopathy, DC) 和心脏自主神经病变 (cardiac autonomic neuropathy, CAN)。

另外,糖尿病还可以通过血管疾病和自主神经病变导致其他心血管症状。心力衰竭是一种复杂的临床综合征,其发病率和患病率在糖尿病、糖尿病前期和肥胖患者中均呈上升趋势。虽然这可能是由潜在的冠状动脉疾病引起的,但它通常发生在没有明显的主要心外膜冠状动脉疾病的情况下,最常见的表现是射血分数保持的心力衰竭。尽管有

[收稿日期] 2020-05-18

[修回日期] 2020-05-25

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC1305000,2016YFC1305002);湖南省自然科学基金面上项目(2018JJ2573);湖南省科技重大专项(2017SK1020)

[作者简介] 邱俊霖,博士研究生,研究方向为糖尿病的诊治,E-mail 为 qjl497@163.com。通信作者周智广,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为糖尿病与免疫,E-mail 为 zhouzhiguang@csu.edu.cn。

流行病学证据表明糖尿病与心力衰竭的发生率和结局有关,但糖尿病与心力衰竭之间的联系因高血压、微血管功能障碍和自主神经病变而混淆。DC是糖尿病患者心力衰竭的常见原因,但被低估了。本综述旨在描述糖尿病性心脏病的机制、临床筛选和潜在治疗途径,整合相关的最新进展和局限性。

## 1 糖尿病分型和糖尿病性心脏病

T1DM的心脏病变风险是由高血糖驱动的,但T2DM的心脏病变病因是多因素的,除了高血糖,还有T1DM中缺乏的因素,例如肥胖、血脂异常和高血压,这也造成不同类型糖尿病的糖尿病性心脏病存在差异。

### 1.1 糖尿病分型与CAD

T1DM和T2DM存在差异,但两者都与CAD的发展和心血管缺血事件的增加密切相关<sup>[2]</sup>。心血管疾病是T1DM(44%)和T2DM(52%)的主要死亡原因<sup>[3]</sup>。自1970年以来,糖尿病的心血管风险已经出现,当时有报道称T2DM患者的症状性动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases,ASCVD)较非糖尿病患者增加了2~4倍<sup>[4]</sup>。T1DM中也发现ASCVD风险增加了4倍<sup>[5]</sup>。数据显示T1DM和T2DM与ASCVD升高相关,且在T1DM中建立了控制高血糖与ASCVD降低之间的关系<sup>[6]</sup>,但在T2DM中并非如此<sup>[7]</sup>。尽管在过去的20年中,T1DM、T2DM和非糖尿病患者中的CAD及其死亡的人数正在减少,两种糖尿病类型的心血管疾病危险性和死亡率仍然较高<sup>[8]</sup>。

### 1.2 糖尿病分型与DC

目前DC流行病学特点主要通过糖尿病患者的心力衰竭情况认识。在T1DM患者中,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)每升高1%(与早期水平相比),心力衰竭风险增加30%<sup>[9]</sup>。尽管采用强化胰岛素治疗,儿童和青少年T1DM早期仍存在心脏舒张功能障碍<sup>[10]</sup>。T2DM患者的观察研究表明,HbA1c增加1%与心力衰竭风险增加8%相关<sup>[11]</sup>。相反,在一项前瞻性观察研究中,HbA1c水平每降低1%,心力衰竭风险降低16%<sup>[12]</sup>。这些数据支持糖尿病患者血糖控制是预防心功能不全和心力衰竭的关键措施的观点。

### 1.3 糖尿病分型与CAN

CAN损害了支配心脏和血管的自主神经纤维,进而导致心率和血管动力学异常。众所周知,它会影响多器官系统,并且是糖尿病患者发病和死亡的

主要原因<sup>[13-14]</sup>。多伦多糖尿病神经病共识小组CAN小组委员会将CAN定义为“在排除其他原因后,已诊断的糖尿病患者出现心血管自主控制的损害”<sup>[13-15]</sup>。CAN未被充分诊断,表现出多种临床表现,如静息性心动过速、无声心肌梗死和术中心血管疾病。这是一种严重使人衰弱的并发症,通常会降低糖尿病患者的生存率<sup>[13-16]</sup>。CAN根据诊断方法、人群、疾病的阶段不同,患病率有很大的变化;T1DM患者CAN患病率17%~90%,T2DM患者27.5%~73.0%<sup>[17]</sup>。无论糖尿病类型如何,糖尿病病程都是CAN发生的独立因素<sup>[15,18]</sup>。确诊糖尿病时,约有7%的T1DM或T2DM患者检测到CAN,据估计,T1DM和T2DM患者的CAN风险每年分别增加约6%和2%<sup>[18-19]</sup>。

## 2 糖尿病性心脏病的发病机制

糖尿病对心脏的影响比较复杂,糖尿病引起血管病变不仅引起CAD,其导致缺血还促进DC及CAN的发生。而CAN也可改变心机的收缩功能,及影响冠状动脉循环中的血流。DC出现心力衰竭后,也会影响CAD和CAN。CAD、DC、CAN有很多共同的机制。糖尿病对心脏的影响,覆盖血管、肌肉、神经3个方面。

### 2.1 高血糖对心脏血管的损害机制

糖尿病对血管的损害包括血管硬化和血管斑块形成。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者斑块负荷更大,高血糖可促进血管钙化。

糖尿病在动脉粥样硬化疾病中的作用很多是通过尸检研究而获得的<sup>[20]</sup>。对438名糖尿病猝死患者与未患糖尿病的猝死患者进行分析,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的斑块负荷明显更大<sup>[21]</sup>。对冠状动脉斑块切除术标本进行分析后显示,与非糖尿病对照组相比,糖尿病患者表现出更大的脂质富集性动脉粥样硬化,此外,巨噬细胞所占的面积百分比更大,血栓形成的发生率更高<sup>[22]</sup>。

糖尿病患者冠状动脉钙化的趋势更高,与总斑块负荷相关<sup>[20-21]</sup>。微钙化和宏观钙化被认为是亚临床动脉粥样硬化的标志,尤其是在糖尿病患者的亚人群中。T2DM患者的内膜和内膜钙化均增加<sup>[23]</sup>。有T1DM危险因素的冠心病男性和女性到40多岁时,分别有70%和50%以上会发展为冠状动脉钙化<sup>[24]</sup>。钙化是公认的糖尿病患者动脉粥样硬化病变的并发症,与斑块负荷有关。研究还显示糖尿病患病时间增加和HbA1c水平升高会影响患

有急性心肌梗死的糖尿病患者的斑块特征。这些发现可能解释了长病程的糖尿病患者较高的心脏死亡风险<sup>[25]</sup>。

高血糖不仅对心脏的大血管产生损害,也对微血管循环产生损害。微循环是直径小于 150  $\mu\text{m}$  的血管网络,包括小动脉、毛细血管和小静脉。在 T2DM 患者中,结构性微血管损伤先于心血管事件的发生,而微血管功能的改变则在微血管病变发生之前就发生了<sup>[26]</sup>。在 T1DM 患者中,微血管缺损在诊断后会发展几年,可能与血糖控制有关<sup>[27]</sup>。

T2DM 患者可观察到冠状动脉微血管受损<sup>[28]</sup>。高胰岛素血症和胰岛素抵抗与小血管和大血管的僵硬有关<sup>[29]</sup>。高胰岛素血症促进血管平滑肌细胞向成骨细胞样表型的分化,这可能与血管僵硬增加相关<sup>[30]</sup>,这些机制也与血管钙化有关。微循环功能障碍导致糖尿病血管的供血减少,也与 DC 和 CAN 的发病有关。

## 2.2 高血糖对心脏肌肉的损害机制

高血糖可以损伤血管导致缺血,导致心肌的损伤,此为 CAD、DC、CAN 的心肌损伤机制之一。高血糖对心肌结构和功能损害的机制,除了血管损伤原因外,还包括系统性代谢紊乱、亚细胞成分异常、心脏自主神经功能障碍、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 的改变和适应不良的免疫反应<sup>[31-32]</sup>。

系统性代谢紊乱包括糖代谢和脂代谢。高血糖症可引起蛋白质糖基化反应,导致糖基化终末产物 (advanced glycosylation end product, AGE) 升高,AGE 沉积有利于增加结缔组织的交联、纤维化,导致心脏僵硬和舒张功能受损<sup>[33]</sup>。AGE 通过增加对结缔组织酶蛋白水解的抵抗力并增强胶原蛋白和层黏连蛋白的交联来诱导细胞外基质的机械性质发生变化。这些改变导致纤维化增加,心脏顺应性降低和左心室舒张功能障碍<sup>[34]</sup>。脂质代谢异常通常会加剧 DC 的进程。循环中甘油三酯的升高导致向心肌细胞的脂肪酸传递增加,导致糖尿病患者心脏中脂肪酸  $\beta$  氧化增强和胰岛素代谢信号减弱。脂质和脂质代谢产物的过量积聚会导致心脏胰岛素抵抗,一氧化氮生物利用度降低,心脏出现炎症、纤维化和舒张功能障碍<sup>[32]</sup>。

亚细胞成分异常,主要是内质网应激、钙处理受损。在糖尿病中,高血糖症和胰岛素抵抗引起内质网应激、钙处理受损和未折叠蛋白积聚<sup>[35]</sup>。在 DC 中,钙的再摄取受损会导致动作电位持续时间增加,并伴有舒张期舒张减慢。氧化应激、内质网

应激和钙处理受损之间的相互作用通过增加细胞凋亡、坏死和自噬促进心肌细胞死亡<sup>[33]</sup>。

交感神经系统的激活增加了  $\beta_1$  肾上腺素的信号传导和表达,从而促进了间质纤维化、心肌细胞肥大和收缩功能受损,并伴有心肌细胞凋亡的增加<sup>[36]</sup>。CAN 患者由于交感神经异常而表现出外周血管阻力增加和血管弹性降低,会出现心脏功能障碍<sup>[37]</sup>;而舒张功能障碍与 CAN 的严重程度之间也有某种关联<sup>[38]</sup>。

来自人类和动物实验的最新证据支持 RAAS 在糖尿病患者发生心脏功能障碍中起重要作用<sup>[39-40]</sup>。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的心肌细胞内血管紧张素 II 水平升高了 3.4 倍<sup>[41]</sup>。血管紧张素 II 对细胞信号传导有直接作用,导致心脏成纤维细胞增殖和心肌肥大<sup>[39]</sup>。

促炎性免疫细胞(包括巨噬细胞、树突状细胞和活化的 T 淋巴细胞)的激活也与 DC 有关。促炎细胞因子会导致心脏氧化应激和冠状动脉功能障碍,最终导致心脏重塑、纤维化和舒张功能障碍<sup>[33]</sup>。

## 2.3 高血糖对心脏神经的损害机制

与糖尿病相关的 CAN 是由于血糖、疾病持续时间、收缩压和舒张压以及衰老相关的神经元死亡之间的复杂相互作用所致<sup>[19]</sup>。

高血糖可激活多种途径参与 CAN 的发病机制,在这些途径中,大多数与神经元细胞的代谢和/或氧化状态有关。这些途径结合在一起时,会导致线粒体功能障碍和活性氧的形成<sup>[42]</sup>。氧化应激可以引起 DNA 损伤,导致多聚 ADP 核糖聚合酶的激活和磷酸甘油醛脱氢酶的抑制<sup>[43]</sup>,这反过来可以激活多个通路,包括多元醇通路、己糖胺通路,以及激活蛋白激酶 C 和增加 AGE 产生,这些都与糖尿病患者自主神经异常的严重程度相关<sup>[43]</sup>。最近的研究显示高血糖也会损害神经再生,并认为血浆超氧化物生成的增加能够预测心脏神经功能的下降,特别可能是早期心脏自主神经功能障碍的主要决定因素<sup>[44-46]</sup>。活性氧的增加被认为可以抑制自主神经节突触传递,增加致命心律失常及心肌梗死后猝死的风险<sup>[47]</sup>。

近来,血糖变异性已经牵涉到糖尿病的 CAN (以及糖尿病前期)中。在 T1DM 中,血糖变异性的严重程度与 CAN 之间存在关联<sup>[48]</sup>。在 T2DM 患者的 7 项研究中,有 5 项研究显示 CAN 与血糖变异性独立相关<sup>[49]</sup>。急性血糖波动可促进氧化应激,可能通过增加 AGE 的形成,最终导致血管内皮损伤增加。

### 3 糖尿病性心脏病的筛查

#### 3.1 CAD 的筛查

在糖尿病患者中, CAD 常无症状, 在发生急性心肌梗死时才被诊断出来<sup>[50]</sup>。由于疾病的早期发现可能会影响治疗策略并预防心脏事件, 所以长期以来, 研究都重视在糖尿病患者中筛查无症状 CAD。与 CAD 的预测有关的血液标志物, 主要与受试者的血脂有关, 但仍未取得明显的进展。与传统的侵入性冠状动脉造影 (invasive coronary angiography, ICA) 相比, 侵入性较小的成像方法如冠状动脉计算机断层扫描血管造影 (coronary computed tomography angiography, CCTA)、多探测器计算机断层扫描 (multidetector computed tomography, MDCT)、超声心动图检查逐渐被更多地用于诊断 CAD, 并显示出很高的有效性<sup>[51]</sup>。研究人员将 CCTA 与被认为是金标准方法的有创 ICA 进行了比较, 结果表明 CCTA 与 ICA 具有相同的敏感性。但是, CCTA 可能会出现许多假阳性结果, 从而降低其作为 T2DM 无症状 CAD 评估工具的有效性<sup>[52]</sup>。而 MDCT 与风险因素评估结合被尝试作为 T2DM 患者中无症状 CAD 的潜在筛查工具<sup>[53]</sup>。超声心动图检查通过筛查心脏脂肪组织和颈动脉硬化也被作为 CAD 筛查工具运用<sup>[54-55]</sup>。对 175 位接受 ICA 以检测 CAD 的研究结果表明, 糖尿病持续时间与 CAD 的存在之间存在相关性, 糖尿病超过 5 年的患者比少于 5 年的患者表现出更大的血管结构变化, 因此, 在 T2DM 的前 5 年进行诊断和治疗干预至关重要<sup>[56]</sup>。

#### 3.2 DC 的筛查

超声心动图是目前 DC 的标准临床诊断方法。诸如心脏磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET)、放射性核素扫描和各种血清、血浆标记物等较新的研究手段正逐渐成为诊断工具。

许多 DC 病例是亚临床的, 患者可能没有任何明显的疾病迹象。在早期阶段, 仅存在亚结构性心肌细胞变化, 使用非常敏感的方法 (例如应变率、应变和心肌组织速度) 才能进行检测<sup>[57]</sup>。随后, 发生心肌纤维化和肥大, 这可能与结构变化有关, 例如心肌质量增加和左心室肥大。常规的诊断方法 (如超声心动图) 可在此阶段检测收缩压和/或舒张功能障碍。

超声心动图是一种用于评估功能性和结构性心脏异常相对廉价的诊断方法。多普勒超声心动

图是评估左心室舒张功能最常用的技术<sup>[58]</sup>。组织多普勒成像可测量心动周期中的心肌组织速度, 并可用于定量估计局部和整体舒张和收缩心肌功能<sup>[59]</sup>。与常规多普勒超声心动图相比, 组织多普勒成像是检测 DC 的更灵敏、更具体的诊断工具<sup>[60]</sup>。

心脏 MRI 最近已成为公认的诊断各种功能和结构性心肌疾病的影像工具<sup>[61]</sup>。心脏 MRI 也可用于识别心肌脂肪变性和舒张性功能障碍<sup>[62]</sup>。

冠状动脉造影和心脏导管检查是评估心腔内血液动力学事件的最佳工具, 因为通过导管插入术记录的舒张功能障碍仍然是舒张性心力衰竭的最明确证据。通过导管插入术确定的平均肺毛细血管楔压 > 12 mmHg 或左心室舒张期末压力 > 16 mmHg 是舒张功能障碍的最佳诊断特征<sup>[63]</sup>。但是, 由于有敏感的非侵入性技术存在, 很少使用基于导管的技术进行 DC 诊断。冠状动脉造影有助于检测可能与 DC 共存或复杂的 CAD。

另外还有研究报道了糖尿病引起心肌功能损害的潜在生物标记物, 包括在循环红细胞中检测到的循环微核糖核酸<sup>[64]</sup>。然而, 对于这些假定的生物标记物的临床作用尚未达成明确的共识。

#### 3.3 CAN 的筛查

多伦多共识小组建议进行 CAN 筛查, 因为它可以用作与糖尿病相关的并发症以及心血管疾病死亡率和发病率的风险分层工具<sup>[15]</sup>。美国糖尿病协会还建议初次诊断 T2DM 患者就要进行 CAN 筛查。在诊断为 T1DM 的 5 年内, 尤其是在存在其他并发症的情况下, 这类患者也要进行 CAN 筛查<sup>[65]</sup>。

1974 年, Ewing 提出了 5 个检查来诊断 CAN, 后来也得到美国糖尿病协会推荐运用, 成为检查 CAN 的金标准。根据多伦多糖尿病神经病变专家组的建议, 最广泛使用的评估心脏副交感神经功能的检查是基于对深呼吸、Valsalva 手法和姿势改变的时间域心率反应。心血管交感神经功能的评估是通过测量体位改变、Valsalva 动作的血压反应<sup>[66]</sup>。另一种诊断方法是基于经典 24 h 动态心电图监测时的心率变异性 (heart rate variability, HRV) 评估, 并在时域和频域使用统计指标分析。HRV 的降低与 CAN 相关, 但该方法没有标准值去诊断 CAN<sup>[67]</sup>。目前用于检测 CAN 的其他方法有单光子发射计算机断层扫描和 PET; 此外, 交感神经递质类似物, 如<sup>123</sup>I-甲太氧苄胍 (<sup>123</sup>I-MIBG)、<sup>11</sup>C-甲氧麻黄碱 (<sup>11</sup>C-HED) 和<sup>11</sup>C-肾上腺素<sup>[68]</sup>, 也用于 CAN 的检测。CAN 是糖尿病常见的慢性并发症, 有潜在的生命危险。虽然有简单的床边测试可以诊断 CAN, 但

它往往被忽视。

## 4 糖尿病性心脏病的治疗

糖尿病性心脏病的治疗根据心脏病变的类型有所不同,但治疗上都有共同的地方:控制血糖、控制血压、血脂、生活方式调整。此外,CAD 出现心肌梗死都需要血供重建,DC 出现心力衰竭时都需要抗心力衰竭治疗,无论是否合并糖尿病,策略都是类似的。CAN 发展到症状严重时,改善症状的效果有限。糖尿病性心脏病目前都倾向早诊断、早干预,避免不良的后果。

### 4.1 CAD 的治疗

在 T2DM 患者中,CAD 可能是一种以小、弥漫、钙化、多支血管病变为特征的复杂疾病<sup>[69-70]</sup>,除了控制心绞痛的最佳药物治疗外,还经常需要冠状动脉血运重建<sup>[71]</sup>。关于冠状动脉血运重建,药物洗脱支架大大降低了再狭窄率和血运重建率<sup>[72-73]</sup>。然而,即使在当前的药物洗脱支架时代,T2DM 患者的 CAD 发病率和死亡率仍然很高<sup>[74]</sup>。故早期干预是最佳的策略。

与常规治疗相比,糖尿病控制与并发症试验期间的强化糖尿病治疗(6.5 年)对持续 30 年的 T1DM 的心血管疾病发病率有长期的有益影响<sup>[75]</sup>,故需严格对血糖进行控制。

已证实新型抗糖尿病药具有减少心血管事件的功效,其独立于降糖作用。自 2006 年以来,有 4 种二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4) 抑制剂作为新型抗糖尿病药,其中 3 种(沙格列汀、阿格列汀和西格列汀)进行了大规模临床试验<sup>[76-78]</sup>,一致发现 DPP4 抑制剂组在心血管死亡、心肌梗死、因不稳定型心绞痛住院方面的主要疗效方面,不亚于传统的降糖治疗。另外还发现利拉鲁肽可减少心血管事件,美国食品药品监督管理局最近批准使用利拉鲁肽治疗糖尿病的心血管病变<sup>[79-80]</sup>。恩格列净使用后,心血管事件降低了 35%,这使该药物迅速用于糖尿病的心血管病变治疗<sup>[81]</sup>。

### 4.2 DC 的治疗

除了调整生活方式、调脂、降糖外,血管活性药物如血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂、磷酸二酯酶 5 抑制剂及代谢调节剂如曲美他嗪、雷诺嗪、白藜芦醇的运用在 DC 的治疗上也非常重要<sup>[31]</sup>,而改善血糖控制是预防 DC 和降低心血管疾病发病率和死亡率的关键因素。

在许多临床试验中,更好的血糖控制与更好的

糖尿病微循环并发症结局相关。由于微血管疾病在 DC 的发展中起着重要的致病作用,因此严格的血糖控制有望使患者受益。改善血糖控制可延缓动物模型中的 DC<sup>[82]</sup>。严格的血糖控制可改善控制不良的糖尿病患者无 CAD 情况下的应激性心室功能障碍<sup>[83]</sup>。另 1 项使用心脏 MRI 在 T1DM 患者中进行的病例对照研究表明,严格的血糖控制与更好的 DC 结果参数相关<sup>[84]</sup>。糖尿病治疗还可以减少心肌脂肪变性<sup>[85]</sup>。

在动物模型中,二甲双胍可上调心肌细胞自噬,发挥预防 DC 作用<sup>[86]</sup>。据报道,尽管乳酸酸中毒的风险增加,但二甲双胍可改善左心室舒张功能,降低糖尿病心力衰竭患者的死亡率<sup>[87]</sup>。噻唑烷二酮是胰岛素增敏剂,可通过激活过氧化物酶体增殖物激活型受体  $\gamma$  改善心脏收缩功能障碍和心肌葡萄糖摄取<sup>[88]</sup>。然而,噻唑烷二酮疗法可通过增加肾脏收集管中水和钠的重吸收以及血管通透性而引起类似于心力衰竭的慢性症状,从而引起全身性水肿<sup>[89]</sup>。因此,一般不推荐该药物用于心力衰竭患者。胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 激动剂可减弱大鼠模型中的心肌细胞凋亡<sup>[90]</sup>;GLP-1 促进胰岛素分泌,增强一氧化氮诱导的血管舒张,并促进心肌中葡萄糖的利用<sup>[88,91]</sup>。在肥胖的 T2DM 性 DC 患者中,这种药物可能会成为一种有前途的治疗策略。

使用 DPP4 抑制剂沙格列汀、阿格列汀更有可能因心力衰竭住院,而西格列汀中未观察到这种情况<sup>[76-78]</sup>。在临床试验中,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对心血管疾病终点具有有益作用,包括减少心力衰竭住院治疗<sup>[76]</sup>。

### 4.3 CAN 的治疗

通常,有 2 种针对 CAN 的治疗方法:1 种旨在预防 CAN 的发展或进程,另 1 种针对 CAN 的症状控制。

在糖尿病控制与并发症试验中,强化血糖控制在 6.5 年的随访中使 T1DM 患者的 CAN 发生率降低了 50%<sup>[92]</sup>。但尚不清楚强化血糖控制对 T2DM 患者 CAN 的影响。退伍军人事务合作研究表明,强化血糖控制对 T2DM 患者 CAN 没有影响<sup>[93]</sup>。在另 1 项随机对照试验中,对初诊的新诊断的 T2DM 患者进行严格的血糖控制对 CAN 患病率没有影响<sup>[94]</sup>。相反,Steno-2 试验证明强化的多因素治疗(包括针对高血糖症和心血管疾病危险因素的行为改变和强化治疗)降低了 T2DM 患者进展为 CAN 的

风险<sup>[95]</sup>。关于 CAN 的治疗建议包括以下内容<sup>[96]</sup>：尽早优化血糖调节以避免或延缓 T1DM 患者的 CAN 发展；治疗高血糖和其他危险因素（例如血脂异常、高血压），进而预防 T2DM 中的 CAN；改变生活方式，以改善前驱糖尿病患者的 CAN。一些研究表明，经过不同的训练计划，HRV 有显著改善，包括对患有 CAD 的受试者进行骑自行车、步行、慢跑和有氧运动训练，老年人的吸气肌肉训练<sup>[97]</sup>以及年轻健康人的高强度间歇训练<sup>[98]</sup>。出于安全原因，美国糖尿病协会还建议患有 CAN 的个体在开始或增加体育锻炼之前应进行心脏评估<sup>[96]</sup>。针对发病机制的干预措施可能会在一定程度上引起已发生的 CAN 的逆转， $\beta$  肾上腺素能阻滞剂、醛糖还原酶抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂和有效的抗氧化剂（如  $\alpha$  硫辛酸）均已证明可以恢复自主神经平衡。但逆转 CAN 的疗法是有限的。尽早发现和改变生活方式对于限制严重糖尿病相关 CAN 的有害影响非常重要<sup>[43]</sup>。

## 5 展 望

综上，糖尿病性心脏病在流行病学、发病机制、筛查、治疗等方面都取得了一定的进展，但仍有很多的研究空白需要去进一步研究。CAD 的多支血管病变的治疗、DC 及 CAN 的筛查及治疗仍是研究关注的重点，并运用于临床，减轻患者的症状及预后。无论 T1DM 还是 T2DM，都与糖尿病性心脏病有关，尽早对血糖进行干预，才能减少并发症的发生。尽早筛查出相关疾病，给予患者干预，才能改善患者的预后。

### [参考文献]

- [1] Chaib F. New WHO statistics highlight increases in blood pressure and diabetes, other noncommunicable risk factors[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2012, 20(2): 134-149.
- [2] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(31): 2436-2443.
- [3] Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(Suppl 2): S14-S21.
- [4] Palumbo PJ, Elveback LR, Chu CP, et al. Diabetes mellitus: incidence, prevalence, survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970[J]. *Diabetes*, 1976, 25(7): 566-573.
- [5] Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139(16): 1900-1912.
- [6] Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 9-16.
- [7] Gerstein HC, Shah R. Cardiovascular outcomes trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1): 97-116.
- [8] Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1407-1418.
- [9] 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(9786): 140-146.
- [10] Brunvand L, Fugelseth D, Stensaeth KH, et al. Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus a population-based study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 103.
- [11] Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes [J]. *Circulation*, 2001, 103(22): 2668-2673.
- [12] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study [J]. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405-412.
- [13] Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(1): 17-39.
- [14] Maser R, Lenhard M, DeCherney G. Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination [J]. *Endocrinologist*, 2000, 10: 27-33.
- [15] 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.
- [16] Balcioglu AS, Mudderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(1): 80-91.
- [17] Andrzej B. Cardiac autonomic neuropathy: Why should cardiologists care about that? [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1-9.
- [18] Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 434-441.
- [19] Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy [J]. *Semin Neurol*, 2003, 23(4): 365-372.
- [20] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 191-204.
- [21] Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, et al. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 260-267.
- [22] Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients

- with diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2000, 102(18): 2180-2184.
- [23] Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(23): 1515-1525.
- [24] Olson JC, Edmundowicz D, Becker DJ, et al. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women[J]. *Diabetes*, 2000, 49(9): 1571-1578.
- [25] Sheng Z, Zhou P, Liu C, et al. Relationships of coronary culprit-plaque characteristics with duration of diabetes mellitus in acute myocardial infarction: an intravascular optical coherence tomography study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 136.
- [26] Sezer M, Kocaaga M, Aslanger E, et al. Bimodal pattern of coronary microvascular involvement in diabetes mellitus [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): e003995.
- [27] El-Asrar MA, Andrawes NG, Ismail EA, et al. Kallistatin as a marker of microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to carotid intima media thickness[J]. *Vasc Med*, 2015, 20(6): 509-517.
- [28] Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1): 25-33.
- [29] Blaha MJ, DeFilippis AP, Rivera JJ, et al. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (ME-SA) [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(3): 749-751.
- [30] Olesen P, Nguyen K, Wogensen L, et al. Calcification of human vascular smooth muscle cells: associations with osteoprotegerin expression and acceleration by high-dose insulin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2): H1058-H1064.
- [31] Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: Where we are and where we are going[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(3): 404-421.
- [32] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [33] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3): 144-153.
- [34] Lazo M, Halushka MK, Shen L, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and the risk for incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(5): 961-967.
- [35] Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease[J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(4): 1133-1149.
- [36] Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment[J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3): 325-344.
- [37] Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 1999, 100(8): 813-819.
- [38] Erbas T, Erbas B, Kabakci G, et al. Plasma big-endothelin levels, cardiac autonomic neuropathy, and cardiac functions in patients with insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Clin Cardiol*, 2000, 23(4): 259-263.
- [39] Kumar R, Yong QC, Thomas CM, et al. Intracardiac intracellular angiotensin system in diabetes [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(5): R510-R517.
- [40] Kurdi M, Booz GW. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Hypertension*, 2011, 57(6): 1034-1038.
- [41] Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes[J]. *Circ Res*, 2000, 87(12): 1123-1132.
- [42] Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 120(1): 1-34.
- [43] Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, et al. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 205.
- [44] Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy[J]. *JAMA*, 2003, 290(10): 1371-1376.
- [45] 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.
- [46] Jaiswal M, Fingerlin TE, Urbina EM, et al. Impact of glycemic control on heart rate variability in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(12): 977-983.
- [47] Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes[J]. *Circ Res*, 2016, 118(11): 1808-1829.
- [48] Nyiraty S, Pesei F, Orosz A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and glucose variability in patients with type 1 diabetes: is there an association? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 174.
- [49] 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.
- [50] Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20(3): 736-744.
- [51] Patsouras A, Farmaki P, Garmpi A, et al. Screening and risk assessment of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: An updated review[J]. *Vivo*, 2019, 33(4): 1039-1049.
- [52] Ulimoen GR, Ofstad AP, Endresen K, et al. Low-dose CT coronary angiography for assessment of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes--A cross-sectional study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15(1): 147.
- [53] Shimabukuro M, Saito T, Higa T, et al. Risk stratification of coronary artery disease in asymptomatic diabetic subjects using multidetector computed tomography [J]. *Circ J*, 2015, 79(11): 2422-2429.
- [54] Christensen RH, Scholten BJV, Hansen CS, et al. Epicardial, pericardial and total cardiac fat and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate[J].

- Eur J Prev Cardiol, 2017, 24(14): 1517-1524.
- [55] Wu Y, He J, Sun X, et al. Carotid atherosclerosis and its relationship to coronary heart disease and stroke risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine*, 2017, 96(39): e8151.
- [56] Srinivasan MP, Kamath PK, Bhat NM, et al. Severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus; Does the timing matter? [J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(2): 158-163.
- [57] Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 543-567.
- [58] Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17(3): 290-297.
- [59] Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, et al. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1903-1914.
- [60] Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 149-166.
- [61] Gottlieb I, Macedo R, Bluemke DA, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of non-ischemic cardiomyopathies; current applications and future perspectives[J]. *Heart Fail Rev*, 2006, 11(4): 313-323.
- [62] Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(22): 1793-1799.
- [63] Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2539-2550.
- [64] Guo R, Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy; from mechanism to intervention[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(8): 2070-2077.
- [65] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association [J]. *Circulation*, 2007, 115(1): 114-126.
- [66] Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies; update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
- [67] Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(6): 1309-1316.
- [68] Bissinger A. Cardiac autonomic neuropathy: Why should cardiologists care about that? [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 5374176.
- [69] Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al. Diabetes mellitus; the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4): 585-591.
- [70] Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I[J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1527-1532.
- [71] Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(14): 1492-500.
- [72] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(23): 1773-1780.
- [73] Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, et al. A hierarchical Bayesian Meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents[J]. *Lancet*, 2004, 364(9434): 583-591.
- [74] Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials[J]. *BMJ*, 2012, 345: e5170.
- [75] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study 30-year follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 686-693.
- [76] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326.
- [77] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1327-1335.
- [78] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.
- [79] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
- [80] Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, et al. Effects of liraglutide on heart rate and heart rate variability: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 117-124.
- [81] Alzaid A. Empa's new clothes; the untold story of the Empa-Reg outcome trial [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2017, 19(6): 324-327.
- [82] Sharma AK, Srinivasan BP. Triple versus glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(5): 433-444.
- [83] Aboukhoudir F, Rezik S. Left ventricular systolic function deterioration during dobutamine stress echocardiography as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy and reversal by optimized therapeutic approach[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012, 28(6): 1329-1339.
- [84] Chung J, Abraszewski P, Yu X, et al. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type I diabetic patients under tight glycemic control [J]. *J Am Coll Cardiol*,



- 2006, 47(2): 384-390.
- [85] Zib I, Jacob AN, Lingvay I, et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *J Investig Med*, 2007, 55(5): 230-236.
- [86] Xie Z, Lau K, Eby B, et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(6): 1770-1778.
- [87] von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2011, 8(4): 242-251.
- [88] Mamas MA, Deaton C, Rutter MK, et al. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in heart failure: underrecognized and undertreated? [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(9): 761-768.
- [89] Sacca L, Napoli R. Insulin resistance in chronic heart failure: a difficult bull to take by the horns[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(5): 303-305.
- [90] Younce CW, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(6): C508-C518.
- [91] Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(13): 1388-1400.
- [92] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(4): 416-423.
- [93] Azad N, Emanuele NV, Abaira C, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM)[J]. *J Diabetes Complications*, 1999, 13(5-6): 307-313.
- [94] Charles M, Fleischer J, Witte DR, et al. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 101-108.
- [95] Gæde P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study[J]. *Lancet*, 1999, 353(9153): 617-622.
- [96] 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.
- [97] Rodrigues GD, Gurgel JL, Goncalves TR, et al. Inspiratory muscle training improves physical performance and cardiac autonomic modulation in older women [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2018, 118(6): 1143-1152.
- [98] deSousa AFM, Medeiros AR, Benitez-Flores S, et al. Improvements in attention and cardiac autonomic modulation after a 2-weeks sprint interval training program: a fidelity approach[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 241.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 672 页)

- [18] Wormser D, Kaptoge S, Di AE, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies [J]. *Lancet*, 2011, 377(9771): 1085-1095.
- [19] Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases [J]. *Cell Metab*, 2013, 17: 185-196.
- [20] Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5[J]. *Science*, 2010, 328(5975): 228-231.
- [21] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1752-1761.
- [22] Viridis A, Neves MF, Duranti E, et al. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(13): 2382-2389.
- [23] 邱谦, 陈妙姣, 刘石平, 等. 代谢综合征不同组分构成比分析及其临床意义研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(8): 696-699.
- [24] Veerasamy M, Ford GA, Neely D, et al. Association of aging, arterial stiffness, and cardiovascular disease[J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(5): 223-232.
- [25] Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? [J]. *BMJ*, 2002, 325(7356): 157-160.
- [26] Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and Meta-analysis of 81 cohorts, including 3 980 359 individuals and 42 401 strokes [J]. *Stroke*, 2013, 44(10): 2821-2828.
- [27] Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, et al. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity[J]. *Epidemiology*, 2016, 27(3): 395-404.
- (此文编辑 朱雯霞)