

· 论著 ·

2型糖尿病患者亚临床左心室收缩功能与糖尿病微血管并发症的相关性研究



扫描二维码
查看原文

陈艳艳¹, 石敏¹, 王奕¹, 付建芳¹, 张颖¹, 刘向阳¹, 张伟清¹,
拓胜军², 刘丽文², 李泽平³, 周洁^{4*}, 李晓苗^{1*}

【摘要】 背景 近年来,有研究证实超声斑点追踪技术可用于早期评价2型糖尿病(T2DM)患者亚临床左心室收缩功能。此外,长期暴露于高血糖环境严重损害全身微血管系统,然而,有关糖尿病微血管并发症与亚临床左心室收缩功能相关性的认识尚未完全清楚。目的 探讨T2DM患者亚临床左心室收缩功能与糖尿病微血管并发症的关系。方法 收集2021年6—12月于空军军医大学第一附属医院内分泌科住院的150例T2DM患者,其均行常规超声心动图、脉冲组织多普勒超声及二维斑点追踪超声心动图(STE)检查。获取左心室二维整体纵向应变(GLS),评估亚临床左心室收缩功能。糖尿病微血管并发症定义为合并糖尿病视网膜病变、糖尿病肾脏疾病或糖尿病周围神经病变。受试者根据微血管并发症受累数目分为单纯T2DM组(单纯T2DM组, $n=76$)、T2DM伴1种并发症组[T2DM+C(1)组, $n=37$]和T2DM伴2~3种并发症组[T2DM+C(2~3)组, $n=37$]。比较三组患者一般人口学特征及生化指标。利用相关性分析、Logistic回归分析评估微血管并发症和亚临床左心室收缩功能的关系。结果 T2DM+C(1)组、T2DM+C(2~3)组GLS低于单纯T2DM组($P<0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示,糖尿病微血管并发症受累数目与GLS呈负相关($r_s=-0.349$, $P<0.001$)。Logistic回归分析结果显示,经性别、年龄、糖尿病病程、高血压、糖化血红蛋白、空腹血糖、心肌酐、心率、尿微量白蛋白、左心室缩短分数多因素调整后,与单纯T2DM组相比,T2DM+C(1)组[$OR=0.744$, $95\%CI(0.601, 0.920)$]、T2DM+C(2~3)组[$OR=0.707$, $95\%CI(0.525, 0.952)$]GLS降低($P<0.05$)。基于高血压分层的多因素Logistic回归分析结果显示,经校正上述相同的混杂因素后,无论在有或无高血压的T2DM患者中,糖尿病微血管并发症与GLS降低仍独立相关[有高血压: $OR=0.556$, $95\%CI(0.321, 0.963)$;无高血压: $OR=0.739$, $95\%CI(0.558, 0.979)$, $P<0.05$]。结论 住院T2DM合并微血管病变的患者左心室收缩功能可能已经受损,微血管并发症受累数目增加与亚临床左心室收缩功能降低密切相关,且不受是否患高血压的影响。

【关键词】 糖尿病, 2型; 糖尿病微血管并发症; 整体纵向应变; 亚临床左心室心肌损伤

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0167

【引用本文】 陈艳艳, 石敏, 王奕, 等. 2型糖尿病患者亚临床左心室收缩功能与糖尿病微血管并发症的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(35): 4412-4418. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0167. [www.chinagp.net]

CHEN Y Y, SHI M, WANG Y, et al. Correlation between subclinical left ventricular systolic function and diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(35): 4412-4418.

Correlation between Subclinical Left Ventricular Systolic Function and Diabetic Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes

CHEN Yanyan¹, SHI Min¹, WANG Yi¹, FU Jianfang¹, ZHANG Ying¹, LIU Xiangyang¹, ZHANG Weiqing¹, TA Shengjun², LIU Liwen², LI Zeping³, ZHOU Jie^{4*}, LI Xiaomiao^{1*}

1.Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

2.Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

3.Nanchang University Queen Mary School, Nanchang 330038, China

4.Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

*Corresponding authors: ZHOU Jie, Associate chief physician; E-mail: zhoujie@fmmu.edu.cn

LI Xiaomiao, Chief physician; E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

CHEN Yanyan and SHI Min are co-first authors

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82070839); 陕西省基础研究计划重点项目(2020JZ-31)

1.710032 陕西省西安市, 空军军医大学第一附属医院内分泌科 2.710032 陕西省西安市, 空军军医大学第一附属医院超声科

3.330038 江西省南昌市, 南昌大学玛利女王学院 4.710032 陕西省西安市, 空军军医大学第一附属医院内科学教研室

*通信作者: 周洁, 副主任医师; E-mail: zhoujie@fmmu.edu.cn 李晓苗, 主任医师; E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

陈艳艳和石敏共同为第一作者

本文数字出版日期: 2023-07-25

【Abstract】 Background In recent years, studies have demonstrated the use of ultrasound speckle tracking techniques for the early evaluation of subclinical left ventricular (LV) systolic function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In addition, long-term exposure to hyperglycemia severely damages the microvascular system. However, the interaction between diabetic microvascular complications and subclinical LV systolic function has not been fully understood. **Objective** To investigate the relationship between subclinical LV systolic function and diabetic microvascular complications in patients with T2DM. **Methods** A total of 150 patients with T2DM who were admitted to the Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from June to December 2021 were selected in the cross-sectional study and all underwent conventional echocardiography, pulsed tissue Doppler echocardiography and two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D STE). The 2D global longitudinal strain (GLS) of LV was obtained to assess the subclinical LV systolic function. Diabetic microvascular complications were defined as combined diabetic retinopathy, diabetic kidney disease or peripheral neuropathy. The subjects were divided into the T2DM alone group (T2DM alone group, $n=76$), the T2DM with 1 complication group [T2DM+C (1) group, $n=37$] and the T2DM with 2 to 3 complications group [T2DM+C (2 to 3) group, $n=37$] according to the cumulative number of microvascular complications. The general demographic characteristics and biochemical indices of patients in the three groups were compared. The relationship between microvascular complications and subclinical LV systolic function was assessed by using Spearman correlation analysis and Logistic regression analysis. **Results** GLS was lower in the T2DM+C (1) and T2DM+C (2 to 3) groups than in the T2DM alone group ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that the number of diabetic microvascular complications involved was negatively correlated with GLS ($r_s=-0.349$, $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that after adjustment for multiple factors of gender, age, duration of diabetes, hypertension, glycosylated hemoglobin, fasting glucose, blood creatinine, heart rate, urinary microalbumin, and LV fraction shortening, GLS was decreased in the T2DM+C (1) group [$OR=0.744$, $95\%CI(0.601, 0.920)$] and the T2DM+C (2 to 3) group [$OR=0.707$, $95\%CI(0.525, 0.952)$] compared with the T2DM alone group ($P<0.05$). Multivariable Logistic regression analysis based on hypertension stratification showed that after adjustment for the same confounding factors described above, diabetic microvascular complications remained independently associated with reduced GLS [with hypertension: $OR=0.556$, $95\%CI(0.321, 0.963)$; without hypertension: $OR=0.739$, $95\%CI(0.558, 0.979)$, $P<0.05$] in T2DM patients with or without hypertension. **Conclusion** The LV systolic function may already be impaired in hospitalized T2DM patients with diabetic microangiopathy. The increased number of microvascular complications involved was closely related to subclinical LV systolic dysfunction, independently of hypertension.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Diabetic microvascular complications; Global longitudinal strain; Subclinical left ventricular myocardial dysfunction

2型糖尿病(T2DM)是一种慢性、非传染性、多系统疾病,已成为目前重大的公共卫生问题。世界卫生组织预测,到2030年,全球糖尿病患病率将上升至10.2%(5.78亿),糖尿病将成为第7大死亡原因^[1]。其中心血管事件是糖尿病相关发病率和死亡率的主要原因,占1型糖尿病患者死亡的44%,占T2DM患者死亡的52%^[2],甚至可能发生在亚临床心脏功能受损阶段。此外,长期暴露于高血糖环境会严重损害全身微血管系统,最终导致糖尿病肾病、视网膜病变和神经病变,对患者生活质量和总体预期寿命造成巨大影响。糖尿病合并微血管病变一定程度上反映了高血糖积累损伤心肌的过程,与心血管事件关系密切^[3]。其中,以舒张功能障碍为特征的糖尿病心肌病(DCM)成为严重危害公众健康的病理杀手^[4-5]。已有多项研究利用新型斑点追踪超声心动图(STE)发现,在糖尿病患者还没有早期心力衰竭症状前,心脏除了舒张功能受损外,收缩功能受损或将同时存在^[6-7]。其中,心肌整体纵向应变(GLS)被证实是反映左心室亚临床心肌异常的早期敏感标志^[8],可用于评估总体左心室功能^[9]。然而,在

左心室射血分数(LVEF)保留($\geq 50\%$)的T2DM患者中,有关糖尿病微血管并发症与亚临床左心室收缩功能相关性的认识尚未完全清楚。因此,本研究的目的是探讨LVEF $\geq 50\%$ 的住院T2DM患者微血管并发症与GLS评估的亚临床左心室收缩功能之间的关系,从而为合并微血管病变的高危T2DM患者早期心功能防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2021年6—12月于空军军医大学第一附属医院内分泌科住院的150例T2DM患者。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[10]中T2DM诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁,性别不限;(3)接受STE检查者。排除标准:(1)甲状腺功能亢进;(2)既往有冠心病史或其他心脏疾病史;(3)LVEF $<50\%$;(4)收缩压/舒张压 $>180/100$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);(5)心房颤动、致死性心律失常;(6)严重白内障、青光眼病史;(7)肝硬化及严重肾功能不全;(8)超声心动图记录缺失,二维STE图像无法分析;(9)恶性贫血、感染性疾病。本研究经空

军军医大学第一附属医院伦理委员会批准（批准文号：XJLL-KY20222107），所有患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集患者年龄、性别、糖尿病病程、脑梗死史、冠心病史、体表面积、收缩压、舒张压以及相关药物治疗情况等一般资料，根据身高、体质量计算BMI。留取患者晨尿5 mL送检，使用免疫比浊法检测尿微量白蛋白，获取尿微量白蛋白/肌酐（UACR），估算肾小球滤过率（eGFR）由CKD-EPI公式计算。采用全自动生化分析仪（Beckman全自动生化分析仪，BK-200；4 000 r/min离心5 min，离心半径22.5 cm）检测空腹血糖、糖化血红蛋白、血尿酸、血肌酐及血脂〔高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、总胆固醇、三酰甘油〕等指标。高血压定义为有高血压病史且目前使用药物治疗者，或舒张压 ≥ 90 mmHg和/或收缩压 ≥ 140 mmHg^[11]。

1.2.2 心脏超声 患者的图像均由1名经验丰富的超声科医师根据美国超声心动图学会指南采集^[12]。对休息的患者进行经胸常规超声心动图、脉冲组织多普勒成像检查。测量左心室缩短分数和每搏量；用修正的Simpson双平面法评估LVEF。脉冲多普勒取样容积置于左房室瓣下，测量左房室瓣舒张早期血流峰值速度（E）和左房室瓣舒张晚期血流峰值速度（A），获取E/A比值。利用组织多普勒成像技术置于左房室瓣环室间隔侧测量左房室瓣舒张早期血流峰值速度（E'），计算E/E'比值，评估左心室舒张功能。同时，采用二维STE作为无创超声成像技术（Philips Healthcare, iE33系统，X5-1探头，帧率为50~70帧/s），对患者整体和局部心肌功能进行客观、定量评价，并同步连接心电图。使用QLAB 8.1二维应变软件进行离线分析。采集左心室的标准二维灰度图像，分别为心尖四腔、两腔和心尖长轴视图。软件在半自动化功能时追踪心肌，并允许手动修改感兴趣的区域，以确保在整个心脏周期中只追踪心肌中的斑点。利用17节段二维应变-时间曲线和牛眼图分割模型计算连续3个心动周期的二维峰值应变，并计算收缩期3个峰值应变的平均值为GLS，追踪图像质量较差的排除在外。为减少测量数据的异质性，由同1名超声科专业医师根据标准图像采集方案在不了解患者临床资料的情况下分析获得。

1.3 相关定义

1.3.1 糖尿病肾脏疾病（DKD）的诊断^[10-13] （1）3~6个月内3次中至少2次随机UACR ≥ 30 mg/g或尿白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/24 h（ ≥ 20 μ g/min）；（2）eGFR <60 mL \cdot min⁻¹ \cdot （1.73 m²）⁻¹持续3个月以上；满足任何一项即可诊断。

1.3.2 糖尿病周围神经病变（DPN）的诊断^[10] （1）在糖尿病诊断时或诊断后出现并排除其他原因引起的神

经病变；（2）有DPN临床症状（如麻木、疼痛、感觉异常等），5项检查（压力觉、震动觉、温度觉、踝反射、针刺痛觉）任意1项阳性；若无临床症状，则5项检查中任意2项异常也可诊断；（3）使用肌电图诱发电位仪检测（Nicolet EDX, 35023），并符合DPN改变；同时满足（1）（2）或（1）（3）可诊断。

1.3.3 糖尿病视网膜病变（DR）的诊断 参照《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》^[10]，并由本院眼科医师根据散瞳眼底镜检查结果明确诊断。

统计微血管并发症包括DKD、DPN或DR累积数目（0~3种），分为单纯T2DM组，T2DM伴1种微血管并发症组〔T2DM+C（1）组〕和T2DM伴2~3种微血管并发症组〔T2DM+C（2~3）组〕。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用Bonferroni检验；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验，组间两两比较采用Bonferroni检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman秩相关分析法评价糖尿病微血管并发症与GLS的简单关联性。采用多因素Logistic回归分析探讨糖尿病微血管并发症累积数目的增加与GLS评估的亚临床左心室收缩功能受损的独立相关性。为了避免负值对值大小的判读，GLS以绝对值的形式表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的一般资料、生化指标比较 本研究共纳入150例LVEF $\geq 50\%$ 的T2DM患者，其中男96例（64.0%），女54例（36.0%）；年龄18~85岁，平均年龄 (53.5 ± 13.8) 岁；糖尿病病程0.08~28.00年，平均糖尿病病程 (10.19 ± 7.23) 年；单纯T2DM组76例，T2DM+C（1）组37例，T2DM+C（2~3）组37例。

三组患者性别、年龄、体表面积、BMI、收缩压、舒张压、总胆固醇、三酰甘油、HDL-C、LDL-C、血尿酸、eGFR、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素受体阻滞剂（ARB）、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂（CCB）、他汀类、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（SGLT-2i）、二肽基肽酶IV抑制剂（DPP-4i）、二甲双胍、阿卡波糖、胰岛素比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。三组患者糖尿病病程、心率、高血压发生率、糖化血红蛋白、空腹血糖、血肌酐、尿微量白蛋白、UACR比较，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）；其中T2DM+C（2~3）组糖尿病病程、心率、高血压发生率、血肌酐、尿微量白蛋白、UACR均高于单纯T2DM组、T2DM+C（1）组；T2DM+C（1）组、T2DM+C（2~3）组糖化血红蛋白、空腹血糖均高于单纯T2DM组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

2.2 三组患者心脏超声测量指标比较 三组患者LVEF、每搏量、E、E'、E/A 比值、E/E' 比值比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。三组患者左心室缩短分数、A、GLS 比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$) ; 其中T2DM+C (2~3) 组左心室缩短分数低于单纯 T2DM 组, A 高于单纯 T2DM 组和 T2DM+C (1) 组; T2DM+C (1) 组、T2DM+C (2~3) 组 GLS 低于单纯 T2DM 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$) , 见表 2。

2.3 不同糖尿病微血管并发症者 GLS 比较 合并 DPN 患者的 GLS 为 (16.45 ± 3.00) % , 低于未合并 DPN 患者 (19.15 ± 3.21) % , 差异有统计学意义 ($t=5.232$, $P<0.001$) ; 合并 DKD 患者的 GLS 为 (16.98 ± 2.66) % ,

低于未合并 DKD 患者 (18.31 ± 3.54) % , 差异有统计学意义 ($t=2.059$, $P=0.041$) ; 合并 DR 患者的 GLS 为 (17.15 ± 3.54) % , 未合并 DR 患者的 GLS 为 (18.14 ± 3.36) % , 两者比较差异无统计学意义 ($t=1.244$, $P=0.215$) 。

2.4 糖尿病微血管并发症与 GLS 的相关性 Spearman 相关分析结果显示, 微血管并发症受累数目与 GLS 呈负相关 ($r_s=-0.349$, $P<0.001$) 。

以 T2DM 是否合并微血管并发症 (赋值: 是=1, 否=0) 为因变量, 以 GLS 作为自变量, 与单纯 T2DM 组相比, 在未校正任何因素时, T2DM+C (1) 组、T2DM+C (2~3) 组 GLS 降低 ($P<0.05$) ; 经性别 (赋值: 男=0, 女=1) 、

表 1 三组患者一般资料及生化指标比较
Table 1 Comparison of general data and biochemical indicators among the three groups

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 (岁) | 糖尿病病程 (年) | 体表面积 (m ²) | BMI (kg/m ²) | 心率 (次/min) | 高血压 [例(%)] | 收缩压 (mmHg) | 舒张压 (mmHg) | 糖化血红蛋白 (%) |
|----------------|----|--------------------|-------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------|---------------|--------------------------|
| 单纯 T2DM 组 | 76 | 50/26 | 52.0 ± 14.9 | 8.40 ± 6.83 | 1.78 ± 0.19 | 24.2 ± 3.9 | 74.24 ± 11.62 | 28 (36.8) | 132 ± 16 | 77 ± 9 | 8.21 ± 1.83 |
| T2DM+C (1) 组 | 37 | 23/14 | 53.2 ± 13.8 | 9.33 ± 6.48 | 1.73 ± 0.18 | 23.5 ± 3.1 | 75.08 ± 11.33 | 15 (40.5) | 130 ± 17 | 78 ± 9 | 9.30 ± 1.74 ^a |
| T2DM+C (2~3) 组 | 37 | 23/14 | 56.7 ± 10.9 | 14.83 ± 6.93 ^{ab} | 1.81 ± 0.19 | 24.7 ± 3.8 | 81.44 ± 13.75 ^{ab} | 25 (67.6) ^{ab} | 139 ± 22 | 80 ± 15 | 9.52 ± 2.55 ^a |
| 检验统计量值 | | 0.214 ^e | 1.438 | 11.407 | 1.448 | 1.084 | 4.524 | 9.935 ^e | 2.516 | 0.738 | 6.777 |
| P 值 | | 0.898 | 0.241 | <0.001 | 0.238 | 0.341 | 0.012 | 0.007 | 0.084 | 0.480 | 0.002 |

| 组别 | 空腹血糖 (mmol/L) | 总胆固醇 (mmol/L) | 三酰甘油 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L] | HDL-C (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | 尿酸 (μmol/L) | 血肌酐 (μmol/L) | 尿微量白蛋白 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L] | UACR [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/mmol] |
|----------------|---------------------------|------------------|---|-------------------|-------------------|----------------|-----------------------------|--|--|
| 单纯 T2DM 组 | 10.56 ± 4.10 | 3.99 ± 1.01 | 1.34 (0.86, 1.76) | 1.14 ± 0.42 | 2.32 ± 1.04 | 321.25 ± 79.62 | 64.77 ± 22.96 | 10.70 (7.80, 13.80) | 1.26 (0.74, 2.01) |
| T2DM+C (1) 组 | 12.64 ± 5.55 ^a | 3.91 ± 1.15 | 1.34 (0.92, 1.92) | 1.01 ± 0.23 | 2.32 ± 0.95 | 315.81 ± 82.20 | 65.70 ± 17.86 | 13.00 (8.30, 23.60) | 1.58 (1.20, 3.52) |
| T2DM+C (2~3) 组 | 13.15 ± 5.52 ^a | 4.30 ± 1.63 | 1.47 (0.98, 2.68) | 1.13 ± 0.57 | 2.52 ± 1.47 | 327.86 ± 87.84 | 88.06 ± 68.69 ^{ab} | 29.50 (10.08, 108.98) ^{ab} | 4.84 (1.65, 20.41) ^{ab} |
| 检验统计量值 | 4.428 | 1.035 | 3.376 ^d | 1.285 | 0.431 | 1.196 | 4.810 | 17.221 ^d | 29.850 ^d |
| P 值 | 0.014 | 0.358 | 0.185 | 0.280 | 0.650 | 0.822 | 0.010 | <0.001 | <0.001 |

| 组别 | eGFR [M (P ₂₅ , P ₇₅), mL · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹] | ACEI/ARB [例(%)] | β 受体阻滞剂 [例(%)] | CCB [例(%)] | 他汀类 [例(%)] | SGLT-2i [例(%)] | DPP-4i [例(%)] | 二甲双胍 [例(%)] | 阿卡波糖 [例(%)] | 胰岛素 [例(%)] |
|----------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 单纯 T2DM 组 | 122.35 (103.27, 143.66) | 16 (21.1) | 3 (3.9) | 12 (15.8) | 18 (23.7) | 7 (9.2) | 8 (10.5) | 51 (67.1) | 31 (40.8) | 36 (47.4) |
| T2DM+C (1) 组 | 115.85 (106.86, 139.81) | 6 (16.2) | 1 (2.7) | 7 (18.9) | 7 (18.9) | 2 (5.4) | 5 (13.5) | 26 (70.3) | 8 (21.6) | 19 (51.4) |
| T2DM+C (2~3) 组 | 106.99 (92.11, 123.21) | 12 (32.4) | 1 (2.7) | 12 (32.4) | 10 (27.0) | 5 (13.5) | 4 (10.8) | 28 (75.7) | 14 (37.8) | 26 (70.3) |
| 检验统计量值 | 2.486 ^d | 2.093 ^c | 0.180 ^e | 4.296 ^c | 0.690 ^e | 1.440 ^e | 0.234 ^e | 0.872 ^e | 4.136 ^c | 5.393 ^e |
| P 值 | 0.288 | 0.351 | 0.914 | 0.117 | 0.708 | 0.487 | 0.889 | 0.647 | 0.126 | 0.067 |

注: T2DM=2 型糖尿病, T2DM+C (1) 组 =T2DM 合并 1 种微血管病变组, T2DM+C (2) 组 =T2DM 合并 2~3 种微血管病变组, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, UACR= 尿微量白蛋白 / 肌酐, eGFR= 估算肾小球滤过率, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB= 血管紧张素受体阻滞剂, CCB= 钙通道阻滞剂, SGLT-2i= 钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂, DPP-4i= 二肽基肽酶 IV 抑制剂; 1 mmHg= 0.133 kPa; ^a 表示与单纯 T2DM 组比较 $P<0.05$, ^b 表示与 T2DM+C (1) 组比较 $P<0.05$; ^e 为 χ^2 值, ^d 为 Z 值, 余检验统计量值为 F 值。

表 2 三组患者超声心动图特征的比较
Table 2 Comparison of echocardiographic characteristics among the three groups

| 组别 | 例数 | LVEF (%) | 左心室缩短 分数 (%) | 每搏量 (mL) | E | A | E' | E/A 比值 [M (P ₂₅ , P ₇₅)] | E/E' 比值 | GLS (%) |
|----------------|----|--------------|---------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|-------------|--|--------------|---------------------------|
| 单纯 T2DM 组 | 76 | 60.96 ± 4.20 | 32.88 ± 3.47 | 46.52 ± 8.00 | 67.93 ± 15.45 | 76.88 ± 21.21 | 7.81 ± 2.68 | 0.85 (0.68, 1.20) | 9.86 ± 3.46 | 19.12 ± 3.23 |
| T2DM+C (1) 组 | 37 | 59.58 ± 5.25 | 31.45 ± 4.02 | 47.52 ± 9.47 | 61.30 ± 14.75 | 73.33 ± 20.83 | 7.07 ± 2.99 | 0.81 (0.74, 1.12) | 9.53 ± 3.60 | 16.93 ± 3.61 ^a |
| T2DM+C (2~3) 组 | 37 | 58.71 ± 4.67 | 30.77 ± 4.06 ^c | 49.06 ± 10.19 | 68.19 ± 16.23 | 86.23 ± 12.95 ^{ab} | 6.65 ± 2.12 | 0.66 (0.63, 0.92) | 11.47 ± 3.21 | 16.78 ± 2.74 ^a |
| F (Z) 值 | | 2.840 | 3.919 | 0.876 | 2.146 | 3.224 | 1.882 | 4.678 ^e | 1.917 | 9.282 |
| P 值 | | 0.062 | 0.022 | 0.419 | 0.121 | 0.043 | 0.157 | 0.096 | 0.153 | <0.001 |

注: LVEF= 左心室射血分数, E= 舒张早期血流峰值速度, A= 舒张晚期血流峰值速度, E'= 左房室瓣环舒张早期血流峰值速度, GLS= 整体纵向应变; ^a 表示与单纯 T2DM 组比较 $P<0.05$, ^b 表示与 T2DM+C (1) 组比较 $P<0.05$; ^e 为 Z 值。

年龄(赋值:实测值)调整后,与单纯T2DM组相比,T2DM+C(1)组、T2DM+C(2~3)组GLS降低($P<0.05$);进一步经性别、年龄、糖尿病病程(赋值:实测值)、高血压(赋值:无=0,有=1)、糖化血红蛋白(赋值:实测值)、空腹血糖(赋值:实测值)、血肌酐(赋值:实测值)、心率(赋值:实测值)、尿微量白蛋白(赋值:实测值)、左心室缩短分数(赋值:实测值)调整后,与单纯T2DM组相比,T2DM+C(1)组、T2DM+C(2~3)组GLS降低($P<0.05$),见表3。

2.5 基于高血压分层的糖尿病微血管并发症与GLS的相关性 为进一步控制高血压对上述研究结果产生的偏倚,进行以高血压分层(赋值:是=1,否=0)的多因素Logistic回归分析:以T2DM是否合并微血管并发症(赋值:是=1,否=0)为因变量,以GLS作为自变量,模型1未校正任何因素;模型2校正了性别、年龄;模型3校正性别、年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、血肌酐、心率、尿微量白蛋白、左心室缩短分数。模型1、模型2及模型3分层分析结果显示:无论在有或无高血压的T2DM患者中,糖尿病微血管并发症与GLS降低仍独立相关($P<0.05$),见表4。

表3 糖尿病微血管并发症与GLS关系的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of the relationship between diabetic microvascular complications and GLS

| 模型 | 单纯T2DM组与T2DM+C(1)组 | | 单纯T2DM组与T2DM+C(2~3)组 | |
|-----|----------------------|--------|----------------------|--------|
| | OR (95%CI) | P值 | OR (95%CI) | P值 |
| 模型1 | 0.805 (0.705, 0.920) | 0.001 | 0.793 (0.693, 0.907) | <0.001 |
| 模型2 | 0.785 (0.684, 0.902) | <0.001 | 0.764 (0.663, 0.880) | <0.001 |
| 模型3 | 0.744 (0.601, 0.920) | 0.006 | 0.707 (0.525, 0.952) | 0.022 |

注:模型1未校正任何因素;模型2校正了性别、年龄;模型3校正了性别、年龄、糖尿病病程、高血压、糖化血红蛋白、空腹血糖、血肌酐、心率、尿微量白蛋白、左心室缩短分数。

表4 基于高血压分层的糖尿病微血管并发症与GLS关系的Logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of the relationship between diabetic microvascular complications and left ventricular GLS based on stratification of hypertension

| 模型 | 无高血压 | | 有高血压 | |
|-----|----------------------|-------|----------------------|-------|
| | OR (95%CI) | P值 | OR (95%CI) | P值 |
| 模型1 | 0.762 (0.638, 0.910) | 0.003 | 0.843 (0.725, 0.981) | 0.027 |
| 模型2 | 0.719 (0.592, 0.873) | 0.001 | 0.828 (0.706, 0.970) | 0.019 |
| 模型3 | 0.739 (0.558, 0.979) | 0.035 | 0.556 (0.321, 0.963) | 0.036 |

注:模型1未校正任何因素;模型2校正了性别、年龄;模型3校正了性别、年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、血肌酐、心率、尿微量白蛋白、左心室缩短分数。

3 讨论

本研究通过对早期无心功能异常症状且LVEF $\geq 50\%$ 的住院T2DM患者进行分析,旨在探讨T2DM患者

亚临床左心室收缩功能与糖尿病微血管并发症的关系。相关分析显示,GLS与微血管并发症受累数目增加呈负相关。多因素Logistic回归分析显示糖尿病微血管并发症累积数目增加与GLS降低显著相关,且与性别、年龄等心血管危险因素无关,提示微血管并发症对左心室收缩功能具有独立的累加损害作用。

流行病学研究显示,糖尿病患者心力衰竭的患病率为19%~26%^[14-15]。其中,DCM作为糖尿病慢性并发症的一种特殊类型,在糖尿病患者中比例高达12%,与其不良预后密切相关^[16]。临床上糖尿病心肌异常改变是一个漫长的高血糖累及心肌功能的过程。在DCM早期由于患者缺乏与心力衰竭相关的临床症状,使该疾病尚未得到重视。随着病情的进展,逐渐出现伴有心肌结构和舒缩功能的实质性改变,严重影响患者预后。既往国内外大多数学者认为左心室舒张功能障碍是DCM病程中最早出现的功能改变^[17-18],并将其作为一个重要的评估临床预后的影响因素。近年来研究利用新型STE技术发现,在糖尿病患者还没有出现心力衰竭早期临床症状时,心脏除了舒张功能受损之外,收缩功能受损或将同时存在^[8],甚至早于舒张功能受损^[19-20]。本研究结果显示,与单纯T2DM组患者比较,糖尿病合并任一微血管病变组舒张晚期A波峰血流速度明显增高。事实上,A波峰速度反映了伴微血管并发症患者左心室舒张异常的早期初始变化^[21],这一结果进一步证实了先前的研究即无心力衰竭早期临床症状的糖尿病患者左心室顺应性已经降低,表现为心房对左心室充盈作用明显增强^[22]。另一方面,常规心脏超声评估的LVEF在早期评价亚临床左心室收缩功能受损上具有一定的局限性。尽管本研究结果显示糖尿病合并任一微血管病变组LVEF均有不同程度减退,但收缩功能参数尚在参考范围,临床上并不能敏感地对左心室心肌早期损伤进行精准捕捉,从而对DCM亚临床期收缩功能受损缺乏相对灵敏度,这一结果与国内学者的观点一致^[23-24]。由于心肌纤维“内纵-中环-外纵”的特殊排列方式,致使纵向心内膜下纤维最为脆弱,最先受到糖脂代谢紊乱、心肌缺血缺氧等影响。因此,在DCM发生、发展早期即可出现亚临床左心室纵向收缩功能降低。近年来,利用新型STE测量的GLS已被证明是评价左心室纵向心肌收缩功能早期损害的敏感指标。本研究观察到微血管并发症受累数目增加与GLS降低密切关联。既往有研究报道视网膜病变^[25]和周围神经病变^[26]伴随左心室收缩功能降低而发生。本研究中合并1种或2~3种微血管并发症的患者GLS较单纯糖尿病患者显著降低。在Logistic回归模型校正混杂因素后,合并微血管并发症仍然与GLS降低独立显著相关。因此,本研究结果进一步支持了PARARAJASINGAM等^[27]的发现,该研究

调查了 222 例包括 1 型糖尿病和 T2DM 患者微血管并发症与 GLS 的关系。类似结果表明在无早期心力衰竭症状且无冠心病的糖尿病患者中，微血管并发症受累数目增加可能对 GLS 有负面的累积效应，而与其他心血管危险因素无关。

关于糖尿病心肌微血管病变的确切机制，目前尚不完全清楚。可能与微血管并发症相关的亚临床炎症引发有关，或直接由高血糖、脂肪毒性和微血管稀疏所致，最终影响心脏重构。一项应用 PET/CT 进行的研究^[28]显示，在校正年龄、性别、吸烟、血压等因素后，糖尿病患者冠状动脉血流储备仍显著低于非糖尿病患者，且其降低程度与 24 h 尿蛋白量呈负相关，提示冠状动脉微循环损伤进程可能与微血管病变相一致。本研究结果显示，与不合并 DKD 者相比，合并 DKD 的患者 GLS 显著降低，且合并任一微血管病变组的患者血肌酐、UACR 较无并发症的患者明显增加，这不仅提示肾脏的损伤，还代表了周身广泛血管损伤的早期敏感信号^[29]，可对糖尿病相关的心血管并发症起到临床预警作用。因此，糖尿病性心肌损伤不仅存在高血糖积累及代谢底物紊乱，还伴有微血管内皮障碍、心肌缺血等血管因素^[30]。同样，相似的发病机制也参与 DPN 的病理生理过程。包括与高血糖相关的葡萄糖毒性产物的形成及糖毒性产物氧自由基等对细胞信号通路的影响，导致周围神经疼痛性损伤；同时高血糖引起的高炎症反应致使血管基底膜增厚、微血管通透性增加、微循环缺血等，加剧周围神经因营养血管收缩和微血管内皮病变而受累^[31]。这进一步支持了在本研究微血管并发症亚组分析中，合并 DPN 患者 GLS 显著降低的观察结果。此外，本研究尚未观察到有或无 DR 者之间 GLS 有统计学差异。既往研究表明，DR 的恶化与左心室舒张功能相关^[21]，但其与左心室纵向收缩功能的关系尚不明确。最近 KARAGÖZ 等^[32]和 SILVERII 等^[33]在保留 LVEF 的 T2DM 患者中发现，DR 与左心室纵向收缩功能之间没有明显相关性，本研究结果与之一致。

本研究证实，在无早期心力衰竭症状且 LVEF $\geq 50\%$ 的 T2DM 患者中，微血管并发症对 GLS 的影响具有负面累积效应。本研究强调利用先进影像学技术可早期检测到左心室收缩功能受损的细微变化，支持与单纯 T2DM 患者相比，伴发任一类型微血管并发症的患者似乎均有早期的 GLS 受损；且受累的并发症越多，GLS 损害越严重的观点。提示早期关注这类患者，并积极应用具有心血管获益的新型降糖药物 SGLT-2i 等可有效防治糖尿病相关的不良心血管事件。

本研究仍存在部分局限性。首先，作为一项横断面研究，糖尿病相关的微血管病变与左心室收缩功能受损的因果关系尚不清楚，需进行队列研究进一步随访。其

次，受试者冠心病的排除基于临床综合判断，并非均行有冠冠状动脉造影检查。最后，本研究纳排标准中并未排除高血压，虽然进一步多因素 Logistic 回归校正高血压后结论仍具有临床意义，但未来可能需要采用更严格的纳排标准来排除高血压病史的影响。

综上所述，在无早期心力衰竭症状且射血分数保留的住院 T2DM 患者中，GLS 评估的亚临床左心室收缩功能受损与糖尿病微血管并发症密切相关，可为临床早期筛查高危人群，及早进行心功能评估及医疗干预提供依据。

作者贡献：陈艳艳、石敏进行试验设计、分析及解释数据、起草文章、统计分析，对文章做出共同贡献；王奕、付建芳、张颖、刘向阳、张伟清负责采集数据、分析/解释数据；李泽平负责采集数据、分析/解释数据、统计分析；拓胜军、刘丽文、周洁进行试验设计、统计分析、论文修改、研究指导；李晓苗进行试验设计、统计分析、论文修改、经费支持、研究指导。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] WANG M R, LI Y S, LI S, et al. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 851941. DOI: 10.3389/fendo.2022.851941.
- [3] FORBES J M, COOPER M E. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (1): 137-188. DOI: 10.1152/physrev.00045.2011.
- [4] MURTAZA G, VIRK H U H, KHALID M, et al. Diabetic cardiomyopathy—A comprehensive updated review [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62 (4): 315-326. DOI: 10.1016/j.pcard.2019.03.003.
- [5] MARFELLA R, SARDU C, MANSUETO G, et al. Evidence for human diabetic cardiomyopathy [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58 (8): 983-988. DOI: 10.1007/s00592-021-01705-x.
- [6] MÁTYÁS C, KOVÁCS A, NÉMETH B T, et al. Comparison of speckle-tracking echocardiography with invasive hemodynamics for the detection of characteristic cardiac dysfunction in type-1 and type-2 diabetic rat models [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 13. DOI: 10.1186/s12933-017-0645-0.
- [7] BONAPACE S, VALBUSA F, BERTOLINI L, et al. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31 (2): 413-418. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.032.
- [8] MINCIUNA I A, HILDA ORASAN O, MINCIUNA I, et al. Assessment of subclinical diabetic cardiomyopathy by speckle-tracking imaging [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51 (4): e13475.

- DOI: 10.1111/eci.13475.
- [9] MONDILLO S, GALDERISI M, MELE D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function [J] . J Ultrasound Med, 2011, 30 (1) : 71-83. DOI: 10.7863/jum.2011.30.1.71.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J] . 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4) : 315-409.
- [11] LIU J H, CHEN Y, YUEN M, et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus [J] . Cardiovasc Diabetol, 2016, 15: 22. DOI: 10.1186/s12933-016-0333-5.
- [12] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J] . Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16 (3) : 233-270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
- [13] 贾懿劫, 薛耀明. 《中国糖尿病肾脏病防治指南》(2021 年版) 解读 [J] . 临床内科杂志, 2022, 39 (5) : 303-306. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.05.004.
- [14] RYDÉN L, ARMSTRONG P W, CLELAND J G, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial [J] . Eur Heart J, 2000, 21 (23) : 1967-1978. DOI: 10.1053/euhj.2000.2311.
- [15] THRAINSDOTTIR I S, ASPELUND T, THORGEIRSSON G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study [J] . Diabetes Care, 2005, 28 (3) : 612-616. DOI: 10.2337/diacare.28.3.612.
- [16] LORENZO-ALMOROS A, TUNON J, OREJAS M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy [J] . Cardiovasc Diabetol, 2017, 16 (1) : 28. DOI: 10.1186/s12933-017-0506-x.
- [17] ERNANDE L, AUDUREAU E, JELLIS C L, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus [J] . J Am Coll Cardiol, 2017, 70 (14) : 1704-1716. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.792.
- [18] ZHOU Y C, XIAO H, WU J F, et al. Type I diabetic Akita mouse model is characterized by abnormal cardiac deformation during early stages of diabetic cardiomyopathy with speckle-tracking based strain imaging [J] . Cell Physiol Biochem, 2018, 45 (4) : 1541-1550. DOI: 10.1159/000487690.
- [19] TADIC M, CUSPIDI C, VUKOMANOVIC V, et al. Layer-specific deformation of the left ventricle in uncomplicated patients with type 2 diabetes and arterial hypertension [J] . Arch Cardiovasc Dis, 2018, 111 (1) : 17-24. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.01.014.
- [20] ELLIOTT M D, HEITNER J F, KIM H, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction in asymptomatic patients with diabetes: a two-center study with up to 5 years of follow-up [J] . Diabetes Care, 2019, 42 (7) : 1290-1296. DOI: 10.2337/dc18-2266.
- [21] KURIOKA S, OSE H, FUKUMA K, et al. Severity of diabetic retinopathy is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes [J] . Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99 (3) : 287-291. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.021.
- [22] AIRAKSINEN K E, KOISTINEN M J, IKÄHEIMO M J, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by Doppler echocardiography [J] . Diabetes Care, 1989, 12 (2) : 159-161. DOI: 10.2337/diacare.12.2.159.
- [23] 韩红生, 郑哲岚, 王群莘, 等. 二维斑点追踪技术评价 2 型糖尿病合并微血管病变患者左心室收缩功能的价值 [J] . 中华医学超声杂志 (电子版), 2018, 15 (3) : 178-183. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2018.03.004.
- [24] 拓胜军, 高雨洁, 井一淑, 等. 二维斑点追踪技术评估糖尿病前期患者左心室亚临床收缩功能价值 [J] . 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30 (10) : 1025-1027. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.10.032.
- [25] NOUHRAVESH N, ANDERSEN H U, JENSEN J S, et al. Retinopathy is associated with impaired myocardial function assessed by advanced echocardiography in type 1 diabetes patients-The Thousand & 1 Study [J] . Diabetes Res Clin Pract, 2016, 116: 263-269. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.024.
- [26] MOCHIZUKI Y, TANAKA H, MATSUMOTO K, et al. Association of peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy with subclinical left ventricular systolic dysfunction [J] . Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 47. DOI: 10.1186/s12933-015-0213-4.
- [27] PARARAJASINGAM G, HEINSEN L J, LARSSON J, et al. Diabetic microvascular complications are associated with reduced global longitudinal strain independent of atherosclerotic coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study [J] . BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21 (1) : 269. DOI: 10.1186/s12872-021-02063-w.
- [28] VON SCHOLTEN B J, HASBAK P, CHRISTENSEN T E, et al. Cardiac (82) Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes [J] . Diabetologia, 2016, 59 (2) : 371-378. DOI: 10.1007/s00125-015-3799-x.
- [29] SCURT F G, MENNE J, BRANDT S, et al. Systemic inflammation precedes microalbuminuria in diabetes [J] . Kidney Int Rep, 2019, 4 (10) : 1373-1386. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.06.005.
- [30] LAAKSO M. Heart in diabetes: a microvascular disease [J] . Diabetes Care, 2011, 34 (Suppl 2) : S145-149. DOI: 10.2337/dc11-s209.
- [31] KAUR S, PANDHI P, DUTTA P. Painful diabetic neuropathy: an update [J] . Ann Neurosci, 2011, 18 (4) : 168-175. DOI: 10.5214/ans.0972-7531.1118409.
- [32] KARAGÖZ A, BEZGIN T, KUTLUTÜRK I, et al. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in diabetic patients and its association with retinopathy: a 2D speckle tracking echocardiography study [J] . Herz, 2015, 40 (Suppl 3) : 240-246. DOI: 10.1007/s00059-014-4138-6.
- [33] SILVERII G A, TONCELLI L, CASATORI L, et al. Assessment of left ventricular global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes: relationship with microvascular damage and glycemic control [J] . Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32 (4) : 994-1000. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.01.014.

(收稿日期: 2023-02-08; 修回日期: 2023-06-10)

(本文编辑: 贾萌萌)