

脑小血管病合并2型糖尿病对患者心率变异性影响的相关性分析

高思琪^{1,2}, 陈 瞳², 张利方², 张雪娟^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院全科医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月16日

摘 要

目的: 探讨心率变异性(HRV)与2型糖尿病患者脑小血管病(CSVD)影像总负荷之间的关联。方法: 本研究连续性纳入2019年1月至2022年10月于青岛大学附属医院住院治疗且出院诊断为2型糖尿病的患者, 共146例。依据脑小血管病(CSVD)影像总负荷评分结果, 将患者分为两组: 低负荷组(评分0~2分, n = 98)和高负荷组(评分3~4分, n = 48)。分析比较两组间的一般临床基线资料及心率变异性参数。进一步采用多因素Logistic回归模型探讨HRV参数与2型糖尿病患者CSVD影像总负荷的关联性, 并运用Spearman秩相关分析评估HRV各指标与CSVD总负荷评分的相关性。结果: 在脑小血管病(CSVD)影像总负荷评分为3~4分的高负荷组中, 患者的年龄与糖尿病病程均显著高于0~2分的低负荷组($P < 0.05$)。同时, 高负荷组在多项心率变异性(HRV)指标上表现出明显降低, 包括所有NN间期的标准差(SDNN)、连续5分钟内所有NN间期平均值的标准差(SDANN)、相邻NN间期差值的均方根(rMSSD)、相邻间期差值 > 50 ms的百分比(PNN50)、低频功率(LF)及高频功率(HF), 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两组间的低频与高频功率比值(LF/HF)比较未见显著差异($P > 0.05$)。多因素Logistic回归分析表明, SDNN ($OR = 0.925$, 95% $CI: 0.863 \sim 0.983$, $P = 0.011$)和SDANN ($OR = 0.913$, 95% $CI: 0.863 \sim 0.965$, $P = 0.001$)是2型糖尿病患者CSVD影像总负荷的独立影响因素。Spearman相关性分析进一步显示, SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50、LF及HF均与CSVD影像总负荷评分呈显著负相关($P < 0.05$)。结论: 心率变异性(HRV)的降低是2型糖尿病患者发生脑小血管病(CSVD)影像总负荷增加事件的独立危险因素。此外, HRV各项指标与CSVD影像总负荷之间均呈现显著的负相关关系。

关键词

心率变异性, 2型糖尿病, 脑小血管疾病, 影像总负荷

Impact of Cerebral Small Vessel Disease with Type 2 Diabetes on Heart Rate Variability: A Correlation Analysis

Siqi Gao^{1,2}, Tong Chen², Lifang Zhang², Xuejuan Zhang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 高思琪, 陈瞳, 张利方, 张雪娟. 脑小血管病合并 2 型糖尿病对患者心率变异性影响的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3235-3243. DOI: 10.12677/acm.2026.1641584

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong²Department of General Practice, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 15, 2026; accepted: April 9, 2026; published: April 16, 2026

Abstract

Objective: Investigation of the Association between Heart Rate Variability and the Total Neuroimaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Methods:** A total of 146 patients with a discharge diagnosis of type 2 diabetes were consecutively enrolled from the Affiliated Hospital of Qingdao University between January 2019 and October 2022. Based on the total neuroimaging burden score of cerebral small vessel disease (CSVD), patients were stratified into two groups: a low-burden group (score 0~2, n = 98) and a high-burden group (score 3~4, n = 48). General clinical characteristics and heart rate variability (HRV) parameters were compared between the two groups. Multivariable logistic regression analysis was employed to examine the relationship between HRV and the total CSVD imaging burden in patients with type 2 diabetes. Additionally, Spearman's rank correlation analysis was conducted to assess the correlation between HRV indices and the total CSVD burden score. **Results:** Compared to the low-burden group (score 0~2), the high-burden group (score 3~4) exhibited significantly higher age and longer duration of diabetes ($P < 0.05$). Furthermore, the high-burden group demonstrated significantly lower values in several heart rate variability (HRV) parameters, including Standard Deviation of NN intervals (SDNN), Standard Deviation of the Averages of NN intervals in all 5-minute segments (SDANN), Root Mean Square of Successive Differences (rMSSD), Percentage of NN50 (pNN50), Low Frequency Power (LF), and High Frequency Power (HF) (all $P < 0.05$). No statistically significant difference was observed in the LF/HF ratio between the two groups ($P > 0.05$). Multivariable logistic regression analysis identified SDNN ($OR = 0.925$, 95% $CI: 0.863\sim 0.983$, $P = 0.011$) and SDANN ($OR = 0.913$, 95% $CI: 0.863\sim 0.965$, $P = 0.001$) as independent influencing factors for the total CSVD imaging burden in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes. Spearman's correlation analysis further revealed that SDNN, SDANN, rMSSD, PNN50, LF, and HF were all significantly negatively correlated with the total CSVD burden score (all $P < 0.05$). **Conclusions:** Decreased heart rate variability (HRV) serves as an independent risk factor for the development of an increased total imaging burden of cerebral small vessel disease (CSVD) in patients with type 2 diabetes. Furthermore, all HRV parameters demonstrate a significant negative correlation with the total CSVD imaging burden.

Keywords

Heart Rate Variability, Type 2 Diabetes Mellitus, Cerebral Small Vessel Disease, Total Imaging Burden

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)是一种由胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍驱动的慢性复杂代谢性疾病,全球患病人数已超过5.37亿(IDF 2021),成为公共卫生和医疗经济的重大负担。2型糖尿病对全身大血管均有损害,尤以心脑血管为重,冠心病、心肌梗死风险增加2~4倍,脑血管病风险亦升高,占糖尿病患者死因的10%~15%。高血糖状态是糖尿病引起神经系统损害的共同基础,可引起一系列脑部

的影像学改变,脑微小血管病变被认为是糖尿病造成脑部损伤的病理基础。脑白质高信号(WMH)、腔隙型梗死(LI)、血管周围间隙扩大(EPVS)和脑微出血(CMB)都被确定为假定血管起源的脑小血管病(CSVD)的标志物,可以从颅脑磁共振成像(MRI)中检测到[1]。先前的研究报告称 CSVD 与认知障碍和身体残疾的风险增加有关[2]。尽管进行了广泛的研究,但仍存在争议,并且对 CSVD 发展的致病机制缺乏了解。许多研究表明 CSVD 的传统危险因素中最突出的是年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症及吸烟[3]-[6]。近年来的研究主要集中在寻找未被充分认识的 CSVD 发生和进展的危险因素,以促进 CSVD 预防和治疗策略的发展。自主神经功能障碍是一个被越来越多人认识到的 CSVD 的非传统风险因素。先前的研究表明,自主神经功能障碍的指标与 CSVD 患者的神经系统进展风险显著相关,如认知下降[4]。

心率变异性(HRV)是自主神经系统(ANS)功能的常用指标,是一种非侵入性方法,用于评估交感神经系统(SNS)和副交感神经系统(PNS)之间的平衡,与心血管疾病的预后有关,已广泛应用于心血管疾病患者的多种风险分层模型[7]。最近的研究发现,较低的 HRV 与脑血管疾病的较高风险相关,例如中风和继发性缺血事件[8]。提出的主要机制包括 ANS 对脑循环自动调节、血压和原发性高血压的影响[9][10]。先前的研究报道了关于 HRV 和 CSVD 之间关系的相互矛盾的结果。一项基于社区的研究表明,较高的 HRV 与 WMH 相关,从而表明 ANS 功能障碍与 CSVD 的发展相关[11]。然而,另一项研究报告称,夜间低 HRV 与更大的 CSVD 影像学总负荷相关[12]。这些研究主要集中在 WMH 和 LI,没有研究 CMB 和 EPVS [11][12],只有一项研究提供了 CSVD 影像学总负荷的总体指标[12]。从临床角度来看,探讨这些问题很重要,因为 HRV 可能代表通过改变生活方式和药物治疗或改善或保留 ANS 功能来预防 CSVD 的目标。

此外,HRV 与心脑血管事件和死亡率之间的关联在糖尿病患者中更强[5][13]。识别与糖尿病患者不良脑血管预后相关的因素可能会更有利于筛查和早期的一级预防计划,进而减缓糖尿病患者脑血管疾病的发展和进展。因此,本研究的目的是通过以 2 型糖尿病为基础来研究 HRV 与 CSVD 总负荷的关系。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选择 2019 年 1 月至 2022 年 10 月青岛大学附属医院出院诊断为 2 型糖尿病患者 146 例。所有患者均完成 24 h 动态心电图监测、血压测量及颅脑 MRI 检查。根据 CSVD 影像总负荷评分,将患者分为 0~2 分组 98 例,3~4 分组 48 例。纳入标准:1) 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2024 年版)》中 2 型糖尿病的诊断标准;2) 接受颅脑 MRI 检查、24 h 动态心电图检查、入院后测量血压及进行相关血生化检查,临床资料完整。排除标准:1) 在动态心电图检查前 1 周内服用过对自主神经有影响的药物,如 β 受体阻滞剂等;2) 患有可能对 HRV 数值有影响的疾病,如房颤等各种心律失常;3) 患有继发性高血压;4) 近 3 个月内出现急性脑血管病,如大面积脑梗死、脑出血或蛛网膜下腔出血等。

2.2. 方法

2.2.1. 一般临床资料收集

记录患者年龄、性别、BMI、糖尿病病程、是否有糖尿病并发症、吸烟、饮酒、是否高脂血症、是否高血压、用药史等一般临床资料,记录空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、TC、TG、HDL-C、LDL-C 等检验结果。

2.2.2. HRV 评估

心率变异性是一种用于评估交感神经系统与副交感神经系统之间平衡状态的无创性方法。本研究中,HRV 数据来源于在住院 7 天内接受 24 小时动态心电图监测的患者的心电图记录。所有患者在监测期间

需保持日间规律体力活动，且无剧烈运动。本研究采用的 HRV 相关参数包括：时域分析指标：所有 NN 间期的标准差(SDNN)、连续 5 分钟内所有 NN 间期平均值的标准差(SDANN)、相邻 NN 间期差值的均方根(rMSSD)、相邻间期差值 > 50 ms 的百分比(PNN50)；频域分析指标：低频功率(LF)、高频功率(HF)及其比值(LF/HF)。全部数据由一位心电图专科医师进行复核确认。

2.2.3. 影像学评估

所有患者均完成颅脑 MRI 检查，采用的 MRI 序列包括：T1 加权成像(T1WI)、T2 加权成像(T2WI)、液体衰减反转恢复成像(FLAIR)、磁敏感加权成像(SWI)及扩散加权成像(DWI)。CSVD 影像总负荷评分采用有序数量表进行评估。评分规则如下：每存在以下任意 1 个影像特征计 1 分：腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血、血管周围间隙扩大。将 CSVD 影像总负荷按照 0~4 分评定[14]。CSVD 影像总负荷评分由 2 名对患者临床信息不知情的神经科医师独立完成。当二者意见不一致时，由 1 名主任医师协助阅片评分。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的变量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述，采用独立样本 t 检验比较组间差异；非正态分布的变量资料以中位数及四分位数间距[M(Q1, Q3)]表示，采用 Mann-Whitney U 检验比较组间差异。计数资料以例数(百分比)[n (%)]表示，并采用 χ^2 检验比较组间差异。为进一步探讨影响因素及变量间关联，采用多因素 Logistic 回归分析及 Spearman 等级相关分析。所有统计检验均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 2 组一般临床资料比较

2 组男性、BMI、吸烟、饮酒、是否存在糖尿病并发症、高脂血症、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c、空腹血糖、高血压、用药史等比较无显著差异($P > 0.05$)，3~4 分组年龄、糖尿病病程高于 0~2 分组($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. The comparison of general clinical data between the two groups

表 1. 2 组一般临床资料比较

变量	0~2 分组 (98 例)	3~4 分组 (48 例)	统计检验值	P 值
年龄/岁	59.00 (56.00, 63.00)	63.00 (55.75, 65.00)	$Z = -2.250$	0.024
男性[n (%)]	62 (63.9)	27 (56.3)	$\chi^2 = 0.796$	0.372
BMI/(kg·m ⁻²)	26.08 (24.60, 28.72)	26.55 (24.20, 29.21)	$Z = -0.044$	0.965
糖尿病病程/年	6.00 (3.00, 10.00)	8.00 (6.00, 18.00)	$Z = -2.212$	0.027
有糖尿病并发症[n (%)]	35 (36.1)	21 (43.8)	$\chi^2 = 0.796$	0.372
吸烟[n (%)]	31 (32.0)	15 (31.3)	$\chi^2 = 0.007$	0.931
饮酒[n (%)]	20 (20.4)	6 (12.5)	$\chi^2 = 1.377$	0.241
有高脂血症[n (%)]	49 (50.5)	18 (37.5)	$\chi^2 = 2.188$	0.139
有高血压[n (%)]	53 (54.1)	29 (60.4)	$\chi^2 = 0.525$	0.469

续表

用药史				
胰岛素治疗[n (%)]	24 (24.5)	18 (37.5)	$\chi^2 = 2.661$	0.103
降糖药[n (%)]	94 (95.9)	42 (87.5)	$\chi^2 = 2.381$	0.123
降压药[n (%)]	53 (54.1)	29 (60.4)	$\chi^2 = 0.525$	0.469
抗血小板药物[n (%)]	45 (45.9)	27 (56.3)	$\chi^2 = 1.376$	0.241
他汀类[n (%)]	78 (79.6)	36 (75.0)	$\chi^2 = 0.397$	0.529
实验室检查				
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.37 (3.75, 5.11)	4.30 (3.27, 5.28)	Z = -0.856	0.388
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.46 (1.03, 2.23)	1.39 (1.12, 2.00)	Z = -0.650	0.516
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.08 (0.93, 1.30)	1.08 (0.90, 1.33)	Z = -0.331	0.719
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.55 (2.14, 2.98)	2.32 (1.57, 3.30)	Z = -1.062	0.290
HbA1c/%	7.60 (7.00, 7.85)	7.60 (6.75, 7.98)	Z = -0.070	0.975
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	6.96 (5.87, 8.10)	6.71 (5.49, 7.49)	Z = -1.712	0.087

3.2.2 组 HRV 参数比较

3~4 分组 HRV 参数 SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50、LF、HF 低于 0~2 分组($P < 0.05$), 2 组 LF/HF 比值比较无显著差异($P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of HRV parameters between the two groups

表 2. 2 组 HRV 参数比较

变量	0~2 分组 (98 例)	3~4 分组 (48 例)	统计检验值	P 值
SDNN/(ms)	112.00 (93.75, 139.00)	100.50 (79.00, 117.75)	Z = -3.352	<0.001
SDANN/(ms)	100.87 (84.80, 128.33)	79.07 (71.00, 96.51)	Z = -4.322	<0.001
rMSSD/(ms)	26.00 (20.00, 31.00)	23.50 (20.25, 26.00)	Z = -2.461	0.014
PNN50/%	4.00 (2.00, 8.00)	4.00 (1.25, 4.00)	Z = -2.134	0.033
LF/(ms ²)	244.50 (183.28, 392.95)	178.25 (77.98, 374.70)	Z = -2.237	0.025
HF/(ms ²)	136.2 (82.58, 214.48)	97.95 (54.75, 186.08)	Z = -2.243	0.025
LF/HF 比值	1.86 (1.32, 2.39)	1.78 (1.12, 2.64)	Z = -0.612	0.540

3.3. 多因素 Logistic 回归分析

依据一般临床资料比较结果, 将年龄、糖尿病病程作为协变量纳入模型, 以控制其潜在混杂因素的影响, 依次与 SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50、LF、HF 进行二元 logistic 回归分析, 显示年龄、SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50 具有统计学意义。见表 3。将年龄、SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50 进一步进行多因素 logistic 回归分析, 可以得出 SDNN、SDANN 为 2 型糖尿病患者 CSVD 影像学总负荷的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

Table 3. Logistic regression analysis of HRV parameters

表 3. HRV 参数 Logistic 回归分析

模型	变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
1	年龄	0.088	0.037	5.685	1.092	1.016~1.174	0.017
	糖尿病病程	0.033	0.030	1.237	1.034	0.975~1.096	0.266
	SDNN	-0.025	0.007	12.882	0.975	0.962~0.989	<0.001
2	年龄	0.087	0.037	5.421	1.090	1.014~1.173	0.020
	糖尿病病程	0.041	0.030	1.806	1.042	0.981~1.106	0.179
	SDANN	-0.031	0.008	16.149	0.970	0.955~0.984	<0.001
3	年龄	0.071	0.036	3.948	1.074	1.001~1.151	0.047
	糖尿病病程	0.040	0.029	1.932	1.041	0.984~1.101	0.165
	rMSSD	-0.080	0.032	6.361	0.923	0.868~0.982	0.012
4	年龄	0.075	0.036	4.397	1.078	1.005~1.157	0.036
	糖尿病病程	0.033	0.029	1.268	1.033	0.976~1.094	0.260
	PNN50	-0.164	0.063	6.707	0.849	0.750~0.961	0.010
5	年龄	0.054	0.034	2.497	1.056	0.987~1.130	0.114
	糖尿病病程	0.042	0.029	2.153	1.043	0.986~1.103	0.142
	LF	-0.002	0.001	2.529	0.999	0.997~1.000	0.112
6	年龄	0.063	0.035	3.240	1.065	0.994~1.141	0.072
	糖尿病病程	0.041	0.029	2.067	1.042	0.985~1.102	0.151
	HF	-0.003	0.002	3.557	0.997	0.993~1.000	0.059

Table 4. Multivariate logistic regression analysis of total CSVD imaging burden in patients with type 2 diabetes mellitus

表 4. 2 型糖尿病患者 CSVD 影像总负荷的多因素 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
SDNN	-0.051	0.024	4.394	0.925	0.863~0.983	0.011
SDANN	-0.071	0.024	8.464	0.913	0.863~0.965	0.001
rMSSD	-0.013	0.055	0.056	1.022	0.911~1.148	0.708
PNN50	-0.174	0.106	2.713	0.873	0.701~1.086	0.159
年龄	0.085	0.038	4.976	1.061	0.994~1.132	0.073

3.4. HRV 与 CSVD 影像总负荷的 Spearman 相关性分析

Spearman 分析显示, SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50、LF、HF 与 CSVD 影像总负荷呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

Table 5. Spearman correlation analysis between HRV and total CSVD imaging burden
表 5. HRV 与 CSVD 影像总负荷的 Spearman 相关性分析

变量	r 值	P 值
SDNN	-0.278	<0.001
SDANN	-0.359	<0.001
rMSSD	-0.204	0.013
PNN50	-0.177	0.032
LF	-0.186	0.025
HF	-0.186	0.024
LF/HF 比值	-0.051	0.542

4. 讨论

2 型糖尿病是脑小血管病(CSVD)发生与发展的重要危险因素。本研究发现,在 148 例糖尿病患者中,CSVD 影像总负荷评分为 3~4 分者共 48 例(占总样本的 28.6%)。心率变异性(HRV)通过量化正常窦性心律中 RR 间期序列的波动,反映了自主神经系统(ANS)的平衡状态,是评估自主神经功能的重要指标。近年研究表明,HRV 对心脑血管疾病患者的预后具有预测与评估价值。HRV 时域参数中,SDNN 综合反映了自主神经对心率调控的整体效能,是评估总体 HRV 的常用指标,rMSSD 及 PNN50 是评估迷走神经张力的常用指标,这三个参数的降低,提示了副交感神经活性下降及交感神经活性相对增强。在频域参数方面,低频功率(LF)反映交感神经和副交感神经的共同调节,高频功率(HF)明确反映副交感神经活性,LF/HF 比值则表现了交感-副交感神经的平衡状态。既往研究提示 SDNN、rMSSD 等参数与 CSVD 影像总负荷存在关联。本研究进一步发现,CSVD 负荷 3~4 分组的 SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50、LF 及 HF 均显著低于 0~2 分组,体现了 2 型糖尿病患者中 CSVD 影像总负荷更重的人群,其自主神经激活状态更为明显。以往研究多聚焦于 HRV 与单一 CSVD 影像标志物(如脑白质高信号)的关系,例如 Del Brutto 等[15]发现夜间 SDNN 与 WMH 进展呈负相关。Obara 等[16]发现 LF/HF 比值与 WMH 位置和严重程度相关,较低 LF/HF 比值者 WMH 体积更大。与前述研究不同,本研究采用了综合评分方法,将腔隙性梗死、脑白质高信号、血管周围间隙扩大及脑微出血共同纳入评估体系,从而实现对 CSVD 病变程度的整体评价。Qiu 等[17]在糖尿病患者中观察到较低的 SDNN 与较高的 CSVD 总负荷相关,认为 HRV 或可作为识别糖尿病患者 CSVD 风险增高的潜在指标。目前,尚缺乏在 2 型糖尿病人群中系统探讨 HRV 时域与频域参数与 CSVD 严重程度相关性的研究。本研究在此方面进行了拓展与补充。

在这项横断面研究中,我们调查了我院住院患者的 HRV 与 CSVD 总负荷的关系。我们发现,在控制了几个混杂因素后,所有患者中较低的 HRV 与 CSVD 总负荷存在独立相关。本研究显示,HRV 参数 SDNN、SDANN 为 2 型糖尿病患者 CSVD 影像总负荷的独立影响因素,SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50、LF、HF 与 CSVD 影像总负荷呈负相关。2 型糖尿病患者 HRV 改变与 CSVD 影像总负荷的发生可能有以下原因,首先,随着高血糖状态持续存在、病程延长等情况逐渐发展,糖尿病患者的自主神经功能损害可进一步加重,影响血管正常结构。自主神经系统(ANS)通过交感与副交感神经的动态平衡调节心血管稳

态。本研究发现, HRV 参数的降低(如 SDNN 等)反映了副交感神经活性减弱及交感神经张力增强。交感神经过度激活可通过多种途径加剧脑血管损伤: 其一, 交感兴奋导致血管收缩增强、血压波动增大, 加速血管内皮细胞机械应力损伤和氧化应激反应, 促进血管壁重塑与纤维化; 其二, 交感神经活性增强可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS), 进一步加剧血管炎症和內皮功能障碍; 其三, 副交感神经活性下降可能削弱血管舒张能力及脑血流自动调节功能, 导致脑微循环灌注不足。上述机制共同作用, 可能通过破坏血脑屏障完整性、诱发白质病变及微出血等过程, 推动 CSVD 影像总负荷的累积。其次, 糖尿病患者长期高血糖状态引起的晚期糖基化终产物(AGEs)堆积和线粒体功能障碍, 可能放大 ANS 失衡对脑血管的损害效应, 形成代谢-神经-血管相互作用的恶性循环。本研究结果与 Del Brutto 等[15]关于 HRV 与 WMH 负相关的结论一致, 但进一步扩展至 CSVD 整体负荷评估, 揭示了 HRV 与多维度影像标志物(LI, WMH, EPVS, CMB)的关联。值得注意的是, 与 Obara 等[16]研究中 LF/HF 比值与 WMH 体积相关的发现不同, 本研究中 LF/HF 比值未显示统计学意义, 这可能与研究对象差异(T2DM 患者与普通人群)及 CSVD 评估时存在误差有关。另外, Qiu 等[17]在糖尿病患者中证实 SDNN 与 CSVD 总负荷负相关, 本研究不仅验证了这一结论, 还通过多参数分析明确了 SDNN、SDANN 等时域指标的独立预测价值, 为 HRV 的临床应用提供了更全面的证据。最后, 除自主神经失衡直接参与脑血管损伤外, 近年来研究提示, 系统性炎症与氧化应激可能是同时驱动心率变异性(HRV)降低与脑小血管病(CSVD)进展的共同上游机制。2 型糖尿病(T2DM)患者长期处于慢性低度炎症状态, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等炎症因子水平升高, 可直接损伤迷走神经功能, 导致 HRV 下降。同时, 炎症因子亦可通过破坏血脑屏障、促进血管內皮激活及白质损伤, 加速 CSVD 影像标志物的累积[18]。此外, 高血糖诱导的氧化应激增强可激活交感神经系统, 进一步抑制副交感神经活性, 形成“氧化应激-自主神经失衡-血管损伤”的恶性循环。因此, HRV 降低或许不仅是自主神经功能的直接体现, 也可能反映了 T2DM 患者体内炎症与氧化应激水平的升高。总的来说, 目前针对糖尿病合并 CSVD 患者 HRV 的研究仍较少, 未来需更多纵向研究验证因果关联, 例如开展前瞻性队列研究, 明确 HRV 各指标对 CSVD 进展的预测效能, 尤其关注时域与频域参数在时间序列上的动态变化与影像学进展的时序关系; 开展干预性研究, 评估以 HRV 为导向的干预策略(如心率变异性生物反馈训练、迷走神经电刺激、生活方式干预等)是否能够改善自主神经功能, 进而延缓 CSVD 影像学进展及认知功能下降等。通过上述研究, 有望将 HRV 从“关联因素”提升为“可干预靶点”, 为 T2DM 合并 CSVD 患者的早期识别与精准防治提供新策略。

5. 结论

综上所述, HRV 降低是 2 型糖尿病患者发生 CSVD 影像总负荷增加事件的独立危险因素。此外, HRV 各项指标与 CSVD 影像总负荷之间均呈现显著的负相关关系, 表明 2 型糖尿病患者 CSVD 加重与交感神经的兴奋性增强相关, 提示自主神经系统活性在 CSVD 发病机制中的可能作用, 在临床中将 HRV 纳入 2 型糖尿病患者 CSVD 的风险评估可能具有一定意义。HRV 作为一种无创、可重复的自主神经功能评估工具, 在 T2DM 患者 CSVD 风险分层中具有潜在应用价值。对于 HRV 显著降低的患者, 早期干预(如强化血糖血压控制、生活方式调整、药物调节自主神经功能)可能延缓 CSVD 进展, 降低认知障碍及卒中风险。此外, HRV 监测或可纳入糖尿病综合管理方案, 作为评估糖尿病患者脑血管并发症风险的临床指标之一。本研究尚存在一定局限性。首先, 作为横断面研究, 难以确定 HRV 与 CSVD 的因果关系, 未来需开展纵向队列研究明确时间序列关联。其次, 本研究样本量较小且仅纳入住院患者, 可能存在选择偏倚, 需扩大样本并纳入社区人群以提高结果的普适性。

声明

本研究获得青岛大学附属医院医学伦理委员会批准(审批号: QYFYWZLL42300)。

参考文献

- [1] Pantoni, L. (2010) Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *The Lancet Neurology*, **9**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70104-6)
- [2] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30079-1)
- [3] Yamaguchi, Y., Wada, M., Sato, H., Nagasawa, H., Koyama, S., Takahashi, Y., *et al.* (2014) Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community-Based Elderly Japanese. *American Journal of Hypertension*, **27**, 1257-1267. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu045>
- [4] Chen, Y., Ni, Z., Li, W., Xiao, W., Liu, Y., Liang, W., *et al.* (2021) Diurnal Blood Pressure and Heart Rate Variability in Hypertensive Patients with Cerebral Small Vessel Disease: A Case-Control Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105673. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105673>
- [5] Dekker, J.M., Crow, R.S., Folsom, A.R., Hannan, P.J., Liao, D., Swenne, C.A., *et al.* (2000) Low Heart Rate Variability in a 2-Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and Mortality from Several Causes: The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities. *Circulation*, **102**, 1239-1244. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.11.1239>
- [6] Jackson, C. and Sudlow, C. (2005) Are Lacunar Strokes Really Different? A Systematic Review of Differences in Risk Factor Profiles between Lacunar and Nonlacunar Infarcts. *Stroke*, **36**, 891-901. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000157949.34986.30>
- [7] Guan, L., Wang, Y., Claydon, V.E., Mazowita, G., Wang, Y., Brant, R., *et al.* (2019) Autonomic Parameter and Stress Profile Predict Secondary Ischemic Events after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *Stroke*, **50**, 2007-2015. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.022844>
- [8] Fyfe-Johnson, A.L., Muller, C.J., Alonso, A., Folsom, A.R., Gottesman, R.F., Rosamond, W.D., *et al.* (2016) Heart Rate Variability and Incident Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, **47**, 1452-1458. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.012662>
- [9] Zhang, R., Zuckerman, J.H., Iwasaki, K., Wilson, T.E., Crandall, C.G. and Levine, B.D. (2002) Autonomic Neural Control of Dynamic Cerebral Autoregulation in Humans. *Circulation*, **106**, 1814-1820. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031798.07790.fe>
- [10] Hamner, J.W., Tan, C.O., Lee, K., Cohen, M.A. and Taylor, J.A. (2010) Sympathetic Control of the Cerebral Vasculature in Humans. *Stroke*, **41**, 102-109. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.557132>
- [11] Yamaguchi, Y., Wada, M., Sato, H., Nagasawa, H., Koyama, S., Takahashi, Y., *et al.* (2015) Impact of Nocturnal Heart Rate Variability on Cerebral Small-Vessel Disease Progression: A Longitudinal Study in Community-Dwelling Elderly Japanese. *Hypertension Research*, **38**, 564-569. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.38>
- [12] Del Brutto, O.H., Mera, R.M., Costa, A.F. and Castillo, P.R. (2019) Effect of Heart Rate Variability on the Association between the Apnea-Hypopnea Index and Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, **50**, 2486-2491. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.026095>
- [13] Liao, D., Carnethon, M., Evans, G.W., Cascio, W.E. and Heiss, G. (2002) Lower Heart Rate Variability Is Associated with the Development of Coronary Heart Disease in Individuals with Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes*, **51**, 3524-3531. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3524>
- [14] Shen, J., Yang, L., Xu, Z. and Wei, W. (2022) Association between Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Variability and Cerebral Small Vessel Disease Burden in Acute Ischemic Stroke. *Behavioural Neurology*, **2022**, Article ID: 3769577. <https://doi.org/10.1155/2022/3769577>
- [15] Del Brutto, O.H., Mera, R.M., Costa, A.F., Rumbela, D.A., Recalde, B.Y., Peñaherrera, E., *et al.* (2022) Decreased Nighttime Heart Rate Variability and Progression of White Matter Hyperintensities of Presumed Vascular Origin: a Prospective Study in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **31**, Article ID: 106479. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106479>
- [16] Obara, T., Nagai, K., Shibata, S., Hirasawa, A., Koshihara, H., Hasegawa, H., *et al.* (2017) Relationship between the Severity of Cerebral White Matter Hyperintensities and Sympathetic Nervous Activity in Older Adults. *Geriatrics & Gerontology International*, **18**, 569-575. <https://doi.org/10.1111/ggi.13217>
- [17] Qiu, Q., Song, W., Zhou, X., Yu, Z., Wang, M., Hao, H., *et al.* (2022) Heart Rate Variability Is Associated with Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Diabetes. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 989064. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.989064>
- [18] Thal, S.C., Shityakov, S., Salvador, E. and Förster, C.Y. (2025) Heart Rate Variability, Microvascular Dysfunction, and Inflammation: Exploring the Potential of taVNS in Managing Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, **15**, Article 499. <https://doi.org/10.3390/biom15040499>