

论著·临床研究

## 血糖控制不理想对2型糖尿病患者亚临床心肌收缩功能的影响研究

吴凌恒<sup>1,2</sup>, 陈建雄<sup>1</sup>, 张梦娇<sup>3</sup>, 沙蕾<sup>4</sup>, 曹萌萌<sup>4</sup>, 沈崔琴<sup>4</sup>, 杜联芳<sup>2</sup>, 李朝军<sup>2,4</sup>

1. 福建医科大学附属闽东医院超声医学科, 宁德 355000; 2. 上海交通大学附属第一人民医院超声影像科, 上海 200080; 3. 潍坊医学院医学影像系, 潍坊 261053; 4. 上海市第一人民医院嘉定分院超声科, 上海 201803

**[摘要]** **目的**·探讨血糖控制不理想对2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者亚临床心脏收缩功能的影响。**方法**·选取2021年6月—2022年3月于上海市第一人民医院嘉定分院随诊治疗的T2DM患者83例, 以糖化血红蛋白 (hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>) 水平分为血糖控制理想 (satisfactory control of glycaemia group, SCG) 组和血糖控制不理想 (less satisfactory control of glycaemia group, LSCG) 组, 同时选取对照组受试者54例。标准的超声心动图检查后, 分别获取左心室结构和功能参数及左室心内膜下层、心肌中层和心外膜下层整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 指标 GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub> 和 GLS<sub>epi</sub>。采用方差分析进行参数比较, 相关分析采用 Pearson 相关分析和多元线性回归分析。应用受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析纵向应变以鉴别 T2DM 患者亚临床心肌功能损害的诊断效能。**结果**·室间隔厚度和左室后壁厚度在 LSCG 组均厚于 SCG 组和对照组 (均  $P < 0.05$ ), 而在 SCG 组和对照组间差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。与对照组相比, LSCG 组和 SCG 组的左室舒张功能指标二尖瓣口舒张早期血流速度 (early peak flow velocity by Doppler,  $E$ ) / 左室侧壁二尖瓣环舒张早期运动速度 (early diastolic velocity of the mitral annulus by tissue Doppler imaging,  $e$ ) 均较大且差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 而 LSCG 和 SCG 组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。左心室射血分数在3组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与 LSCG 组比较, GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>、GLS<sub>epi</sub> 的收缩形变数值在 SCG 组和对照组均较大 (均  $P < 0.05$ ), 而在 SCG 和对照组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。HbA<sub>1c</sub> 是 GLS<sub>mid</sub> 和 GLS<sub>epi</sub> 的独立负相关影响因素 ( $\beta$  值分别为  $-0.198$  和  $-0.239$ , 均  $P < 0.05$ )。GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub> 和 GLS<sub>epi</sub> 在 LSCG 与 SCG 组间具有中等诊断效能, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为  $0.754$  (95%CI  $0.624\sim 0.884$ )、 $0.755$  (95%CI  $0.624\sim 0.885$ ) 和  $0.751$  (95%CI  $0.619\sim 0.882$ )。**结论**·血糖控制不理想的 T2DM 患者心肌收缩功能减低, 这种亚临床心肌损害与 HbA<sub>1c</sub> 水平呈独立负相关。

**[关键词]** 超声心动图; 2型糖尿病; 应变; 糖化血红蛋白; 二维斑点追踪成像

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.08.010 **[中图分类号]** R540.45; R587.1 **[文献标志码]** A

### A study of the effect of suboptimal glycemic control on subclinical myocardial systolic function in patients with T2DM

WU Lingheng<sup>1,2</sup>, CHEN Jianxiong<sup>1</sup>, ZHANG Mengjiao<sup>3</sup>, SHA Lei<sup>4</sup>, CAO Mengmeng<sup>4</sup>, SHEN Cuiqin<sup>4</sup>, DU Lianfang<sup>2</sup>, LI Zhaojun<sup>2,4</sup>

1. Department of Ultrasound, Mindong Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Ningde 355000, China; 2. Department of Ultrasound, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 3. Department of Medical Imaging, Weifang Medical University, Weifang 261053, China; 4. Department of Ultrasound, Jiading Branch of Shanghai General Hospital, Shanghai 201803, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the relationship between poor blood glucose control and early impaired cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods**·Eighty-three patients diagnosed with T2DM in Jiading Branch of Shanghai General Hospital from June 2021 to March 2022 were selected and divided into two groups according to the level of

**[基金项目]** 上海市自然科学基金 (21ZR1451400); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项 (202240235); 上海市嘉定区卫生和计划生育委员会基金 (2021-KY-10); 福建医科大学启航基金 (2022QH1232)。

**[作者简介]** 吴凌恒 (1995—), 女, 住院医师, 硕士生; 电子信箱: wulingheng66@163.com。

**[通信作者]** 李朝军, 电子信箱: lzj\_1975@sina.com。

**[Funding Information]** Natural Science Foundation of Shanghai (21ZR1451400); Shanghai Health and Family Planning Commission Fund (202240235); Shanghai Jiading District Health and Family Planning Commission Fund (2021-KY-10); Startup Fund for scientific research, Fujian Medical University (2022QH1232)。

**[Corresponding Author]** LI Zhaojun, E-mail: lzj\_1975@sina.com。

hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>): satisfactory control of glycaemia (SCG) group and less satisfactory control of glycaemia (LSCG) group. Fifty-four subjects were in the control group. Echocardiography was performed to obtain left ventricular structural and functional parameters and left ventricular subendocardial, medial and subepicardial global longitudinal strain (GLS): GLS<sub>endo</sub>, GLS<sub>mid</sub>, and GLS<sub>epi</sub>. The parameters were compared by using analysis of variance. The correlation analysis was performed by Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis. The diagnostic performance of longitudinal strain in differentiating subclinical myocardial dysfunction in patients with T2DM was analyzed by receiver operator characteristic (ROC) curve. **Results** The thickness of the ventricular septum and the posterior wall of the left ventricle were thicker in the LSCG group than in the SCG group and the control group (all  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the SCG and the control group (all  $P > 0.05$ ). Compared with the control group, the left ventricular diastolic function index  $E/e$  (early peak flow velocity by Doppler/early and atrial diastolic velocity of the mitral annulus by tissue Doppler imaging) was higher in both the LSCG group and the SCG group (all  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the LSCG group and SCG group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in left ventricular ejection fraction among the three groups ( $P > 0.05$ ). Compared with LSCG group, GLS<sub>endo</sub>, GLS<sub>mid</sub> and GLS<sub>epi</sub> were higher in the SCG group and control group (all  $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the SCG group and control group ( $P > 0.05$ ). HbA<sub>1c</sub> was an independently negative factor of GLS<sub>mid</sub> and GLS<sub>epi</sub> ( $\beta = -0.198$  and  $-0.239$ , all  $P < 0.05$ ). GLS<sub>endo</sub>, GLS<sub>mid</sub> and GLS<sub>epi</sub> had moderate diagnostic performance between the LSCG group and SCG group, with areas under the curve (AUC) of 0.754 (95%CI 0.624–0.884), 0.755 (95%CI 0.624–0.885), and 0.751 (95%CI 0.619–0.882), respectively. **Conclusions** T2DM patients with unsatisfactory glycemic control have reduced myocardial contractility, and this subclinical myocardial damage is independently negatively correlated with the level of HbA<sub>1c</sub>.

**[Key words]** echocardiography; type 2 diabetes mellitus (T2DM); strain; hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>); two-dimensional speckle tracking imaging

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病率高, 危害大。目前, 全球糖尿病患者超过4.4亿人, 预计2045年患者数量将增加50%以上, 且患病率随年龄增长<sup>[1]</sup>。我国糖尿病患者人数位列世界之首, 2020年我国糖尿病患者数已达1.1亿人<sup>[2]</sup>。慢性高血糖会对糖尿病患者造成损害, 可导致多器官功能障碍甚至衰竭。心肌是糖尿病的重要靶器官, 心肌细胞能量代谢异常、心脏脂质毒性、心肌纤维化和心脏功能障碍是糖尿病的常见并发症<sup>[3]</sup>。血糖控制理想 (satisfactory control of glycaemia, SCG) 是预防糖尿病及其并发症的有效手段。糖化血红蛋白 (hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>) 水平是糖尿病控制及其并发症密切相关的重要标志物。美国糖尿病控制和并发症试验将HbA<sub>1c</sub>水平作为糖尿病控制的一个重要指标, 降低并发症风险的治疗目标为HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>[4]</sup>。

二维斑点追踪成像 (two-dimensional speckle tracking image, 2D-STI) 可获取左心室内膜下层 (endocardium, endo)、中层 (mid-myocardium, mid) 和外膜下层 (epicardium, epi) 心肌的收缩期整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS), 能早期评估亚临床心脏功能障碍<sup>[5]</sup>。既往研究发现, 糖尿病患者左心室GLS明显低于对照组, 而高于糖尿病合并左心室肥厚者, 提示GLS可较早反映糖尿病患者亚临床心肌损害程度<sup>[6]</sup>。HbA<sub>1c</sub>作为糖尿病

控制的重要指标, 其与心肌分层GLS (GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>) 间的关系如何, 尚不清楚。本研究运用2D-STI定量检测2型糖尿病患者左心室GLS, 分析其与HbA<sub>1c</sub>的关系, 以期为标准化管理血糖、预防T2DM患者亚临床心肌损害提供一个新的视角。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年6月—2022年3月于上海市第一人民医院嘉定分院随诊治疗的T2DM患者为研究对象。依据受试者既往3个月内的HbA<sub>1c</sub>水平分为HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%的SCG组和HbA<sub>1c</sub> > 7%的血糖控制不理想 (less satisfactory control of glycaemia, LSCG) 组。纳入标准: ①年龄18~80岁。②依据《中国2型糖尿病防治指南 (2020年版)》糖尿病诊断标准<sup>[7]</sup>, 确诊治疗的T2DM患者。③3个月内每次随诊HbA<sub>1c</sub>资料完整。排除标准: ①合并冠心病、脑卒中或心力衰竭病史。②心律失常。③先天性心脏病。④铁/维生素B12用药史。⑤脾肿大或切除术。⑥近期活动性出血史, 或伴血液病, 恶性肿瘤、严重肝、肾、肺疾病。选取同期住院年龄、性别匹配, 无糖尿病及心脑血管事件发生史的受试者为对照组。

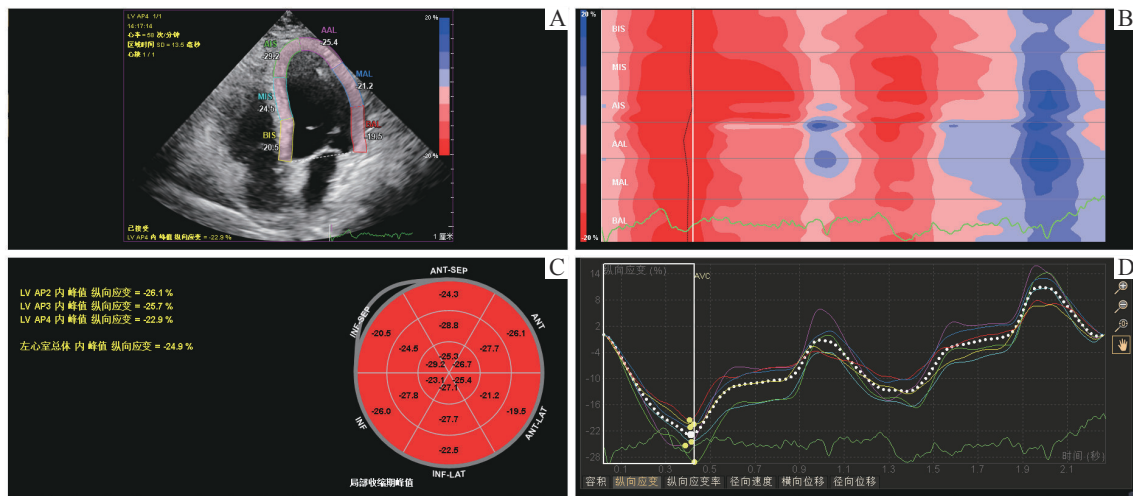
## 1.2 研究方法

**1.2.1 患者基本数据收集** 收集患者一般资料及患病史。糖尿病依据《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[7]</sup> 诊断标准:任意血糖 $\geq 11.1$  mmol/L或空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L。高血压的诊断标准依据《中国高血压防治指南(2005年修订版)》<sup>[8]</sup>。受检者均于清晨空腹静脉采血,检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TAG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-Ch)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-Ch)和HbA<sub>1c</sub>水平。平静状态下,采用日本PASESA AVE-2000Pro便携式动脉波检测仪获取受试者收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、中心动脉收缩压(central systolic blood pressure, CSBP)和脉搏(pulse)各3次,取平均值。

**1.2.2 超声心动图检查** 超声仪器为荷兰飞利浦 Philips EPIQ7型彩色多普勒超声诊断仪,探头S5-1,频率1~5MHz,配置QLAB线下图像分析工作站。受试者左卧位,平静呼吸,同步连接心电图,完成标准

的超声心动图检查,获取室间隔舒张末期厚度(interventricular septal thickness at end-diastole, IVSd)、左心室后壁舒张末期厚度(left ventricular posterior wall end-diastolic thickness, LVPWd)、左心室舒张末期内径(left ventricle end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricle end-systolic dimension, LVESD);采用脉冲多普勒获取二尖瓣口舒张早期血流速度(early peak flow velocity,  $E$ ),用组织多普勒获取左心室侧壁二尖瓣环舒张早期运动速度(early diastolic velocity of the mitral annulus,  $e$ )和晚期运动速度(late diastolic velocity of the mitral annulus,  $a$ ),并计算左心室舒张功能指标 $E/e$ 和 $e/a$ ;采用Simpson双平面法获取左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)作为左心室收缩功能指标。采集左心室心尖两腔、三腔和四腔心的连续3个心动周期的二维灰阶动态图像,存储供脱机分析。

**1.2.3 GLS分析** 依据文献<sup>[9]</sup>分析方法,采用QLAB定量分析软件,获取 $GLS_{\text{endo}}$ 、 $GLS_{\text{mid}}$ 、 $GLS_{\text{epi}}$ ,示例如图1所示。左心室GLS为标量,负值表示收缩形变,正值表示伸张形变。



**Note:** A. Two dimensional speckle tracking map of the apical 4-chamber view. B. 6-segment color-coded map of longitudinal layer-specific strain in left ventricular myocardial. C. Bull's eye view of peak longitudinal strain in the 18-segment of left ventricular myocardial. D. Longitudinal strain curve of the left ventricular apical 4-chamber view in 6-segment.

图1 左心室心内膜下层心肌GLS分析

Fig 1 Analysis of subendocardial GLS in left ventricular myocardial

## 1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0和MedCalc 15.8软件进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行各组数据比较,组间比较采用LSD- $q$ 检验;定性资料以频数(百分率)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较。

采用Pearson相关性分析进行单因素相关性分析;为控制SBP、DBP等变量对左心室分层纵向应变的影响,采用多元线性回归分析进行多因素相关性分析。通过绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,比较参数间的诊断效能,

以明确不同层心肌损伤是否存在差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入T2DM患者83例, 其中男性50例, 女33例, 年龄为28~80岁, 平均年龄为(61.7±11.3)岁。血糖控制理想组17例, 血糖控制不理想组66例。对照组54例, 其中男32例, 女22例, 年龄为34~75岁, 平均年龄为(54.9±10.6)岁。

如表1所示, 3组受试者在性别构成比、身高、体质量、体质量指数间差异无统计学意义(均 $P >$

0.05)。与对照组比较, SCG组和LSCG组受试者年龄较大、SBP较高, 差异均有统计学意义(均 $P <$ 0.05)。SCG组与LSCG组受试者间合并高血压病史患者占比的差异无统计学意义( $P >$ 0.05)。DBP、脉搏和CSBP在3组间差异无统计学意义(均 $P >$ 0.05)。

### 2.2 生化指标

如表2所示, 3组TC、TAG、HDL-Ch和LDL-Ch的差异无统计学意义(均 $P >$ 0.05)。3组FBG和HbA<sub>1c</sub>存在差异, 且LSCG组高于对照组和SCG组(均 $P <$ 0.05), 而SCG组与对照组间的差异无统计学意义(均 $P >$ 0.05)。

表1 3组受试者一般资料比较

Tab 1 Comparison of the basic characteristics among the three groups

Item	Control group (n=54)	SCG group (n=17)	LSCG group (n=66)	F/ $\chi^2$ value	P value
Male/n(%)	32 (59.2)	10 (58.8)	40 (60.6)	0.031	0.985
Age/year	54.85±10.62	65.71±7.04 <sup>①</sup>	60.65±11.93 <sup>②</sup>	7.839	0.001
Height/cm	164.83±8.12	164.24±7.86	165.74±7.94	0.332	0.718
Weight/kg	63.28±11.15	63.71±13.55	68.32±13.48	2.626	0.076
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	23.23±3.32	23.53±4.24	24.82±4.44	2.499	0.086
SBP/mmHg	127.31±20.80	143.06±24.80 <sup>③</sup>	143.15±23.84 <sup>①</sup>	7.868	0.001
DBP/mmHg	78.81±12.11	80.59±15.53	82.76±14.22	1.255	0.288
Pulse/(beats·min <sup>-1</sup> )	80.07±12.81	79.47±12.62	79.20±12.89	0.067	0.935
CSBP/mmHg	124.94±17.06	125.71±11.52	129.40±17.24	1.097	0.337
Hypertension/n(%)	0 (0)	3 (17.6) <sup>③</sup>	23 (34.8) <sup>①</sup>	23.479	0.000

Note: <sup>①</sup> $P=0.000$ , <sup>②</sup> $P=0.004$ , <sup>③</sup> $P=0.014$ , compared with the control group. 1 mmHg=0.133 kPa.

表2 3组受试者生化指标比较

Tab 2 Comparison of the biochemical characteristics among the three groups

Item	Control group (n=54)	SCG group (n=17)	LSCG group (n=66)	F value	P value
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.30±1.04	4.44±1.10	4.58±1.26	0.915	0.403
TAG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.41±1.00	1.85±1.04	1.72±1.12	1.745	0.179
HDL-Ch/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.10±0.30	1.10±0.37	0.99±0.34	1.785	0.172
LDL-Ch/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.85±0.96	2.64±0.93	2.87±1.06	0.348	0.707
FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.29±1.28	5.52±1.13	8.30±2.97 <sup>①②</sup>	29.469	0.000
HbA <sub>1c</sub>	5.31±0.82	5.98±0.67	9.19±2.75 <sup>①②</sup>	60.215	0.000

Note: <sup>①</sup> $P=0.000$ , compared with the control group; <sup>②</sup> $P=0.000$ , compared with the SCG group.

### 2.3 左心室结构功能及GLS参数

左心室结构参数LVEDD和LVESD在3组间差异无统计学意义(均 $P >$ 0.05)。IVSd和LVPWd在LSCG组均厚于SCG组和对照组(均 $P <$ 0.05), 而在SCG和对照组间差异无统计学意义(均 $P >$ 0.05)。与对照组相比,  $E/e$ 在LSCG组和SCG组均较大(均 $P <$ 0.05),

而在LSCG和SCG组间差异无统计学意义( $P >$ 0.05)。3组间LVEF存在差异无统计学意义( $P >$ 0.05)。

与LSCG组比较, GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>及GLS<sub>epi</sub>的收缩形变数值在对照组和SCG组均较大(均 $P=0.000$ ), 而在对照组和SCG组间差异无统计学意义( $P >$ 0.05)。

结果详见表3。

表3 3组受试者左心室结构功能及GLS指标比较

Tab 3 Comparison of left ventricular structure and function, and GLS among the three groups

Item	Control group (n=54)	SCG group (n=17)	LSCG group (n=66)	F value	P value
LVEDD/mm	48.09±10.38	46.31±7.41	46.99±7.60	0.366	0.694
LVESD/mm	29.27±3.67	28.64±3.73	33.28±32.92	0.561	0.572
IVSd/mm	8.61±1.02	9.25±1.13	9.48±1.38 <sup>①</sup>	7.710	0.001
LVPWd/mm	8.52±0.94	8.68±1.16	9.05±1.39 <sup>②</sup>	2.932	0.057
LVEF/%	0.59±0.09	0.55±0.09	0.56±0.09	1.723	0.183
E/e	6.52±1.64	8.93±3.70 <sup>③</sup>	8.12±2.93 <sup>③</sup>	7.991	0.001
e/a	1.16±0.51	0.86±0.42 <sup>④</sup>	0.82±0.42 <sup>⑤</sup>	8.467	0.000
GLS <sub>endo</sub> /%	-21.35±3.79	-21.88±3.29	-18.46±4.37 <sup>⑤⑥</sup>	9.532	0.000
GLS <sub>mid</sub> /%	-20.27±3.78	-20.75±3.14	-17.47±4.17 <sup>⑤⑥</sup>	9.489	0.000
GLS <sub>epi</sub> /%	-19.22±3.76	-19.56±3.18	-16.23±4.00 <sup>⑤⑥</sup>	10.966	0.000

Note: <sup>①</sup>P=0.010, <sup>②</sup>P=0.018, <sup>③</sup>P=0.001, <sup>④</sup>P=0.022, <sup>⑤</sup>P=0.000, compared with the control group, <sup>⑥</sup>P=0.002, compared with the SCG group.

## 2.4 相关性分析

单因素相关性分析和多因素相关性分析结果如表4所示。单因素相关性分析结果提示, GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>与SBP呈负相关( $r$ 值分别为-0.177、-0.186和-0.171, 均 $P<0.05$ )。GLS<sub>endo</sub>和GLS<sub>mid</sub>分别与CSBP和LVPWd呈负相关( $r$ 值分别为-0.181、-0.194和-0.195、-0.181, 均 $P<0.05$ ), 而与HDL-Ch呈正相关( $r$ 值分别为0.199和0.197, 均 $P<0.05$ )。GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>分别与LVEF呈正相关( $r$ 值分别为

0.171和0.177, 均 $P<0.05$ )。仅GLS<sub>epi</sub>与HbA<sub>1c</sub>呈负相关( $r=-0.193$ ,  $P=0.025$ )。

多因素相关性分析结果提示, LVEF和TC是GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>的独立正相关影响因素( $\beta$ 值分别为0.205、0.212、0.205和0.359、0.339、0.330, 均 $P<0.05$ ), 而LDL-Ch和HbA<sub>1c</sub>是GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>的独立负相关影响因素( $\beta$ 值分别为-0.360、-0.345和-0.198、-0.239, 均 $P<0.05$ )。

表4 左心室GLS与影响因素的相关性分析

Tab 4 Correlation analysis among GLS in left ventricular myocardial and influencing factors

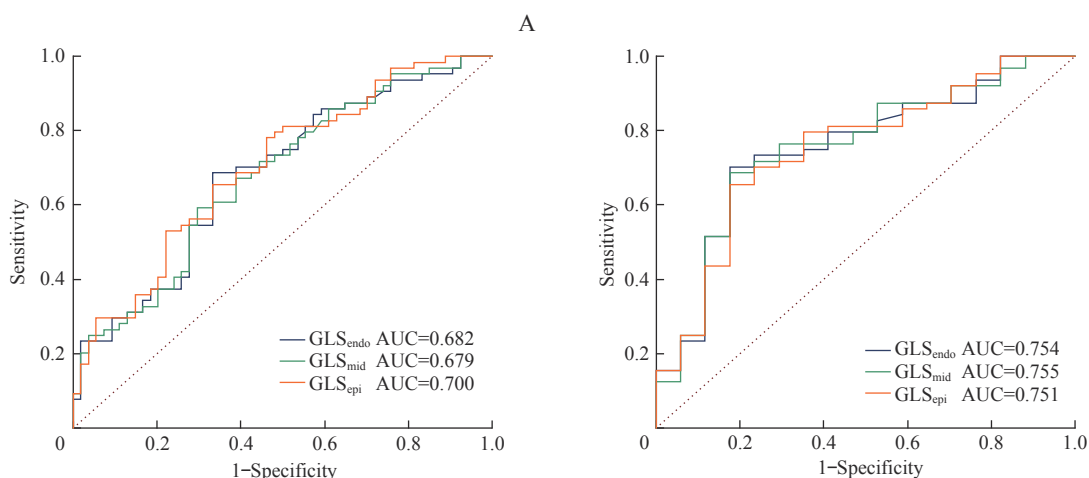
Item	Univariate correlation analysis ( $r$ value)			Multiple regression analysis ( $\beta$ value)		
	GLS <sub>endo</sub>	GLS <sub>mid</sub>	GLS <sub>epi</sub>	GLS <sub>endo</sub>	GLS <sub>mid</sub>	GLS <sub>epi</sub>
Age	-0.057	-0.07	-0.103	0.031	0.027	-0.036
BMI	-0.112	-0.103	-0.109	-0.069	-0.069	-0.122
SBP	-0.177 <sup>①</sup>	-0.186 <sup>②</sup>	-0.171 <sup>③</sup>	-0.150	-0.166	-0.188
DBP	-0.071	-0.058	-0.022	0.121	0.146	0.174
CSBP	-0.181 <sup>④</sup>	-0.194 <sup>④</sup>	-0.159	-0.115	-0.126	-0.088
LVEDD	-0.035	-0.034	-0.017	-0.022	-0.022	-0.005
LVESD	-0.048	-0.048	-0.028	0.002	0.000	0.019
IVSd	-0.144	-0.131	-0.120	0.001	0.012	0.009
LVPWd	-0.195 <sup>⑤</sup>	-0.181 <sup>⑥</sup>	-0.150	-0.030	-0.017	0.039
LVEF	0.161	0.171 <sup>⑦</sup>	0.177 <sup>⑦</sup>	0.205 <sup>⑦</sup>	0.212 <sup>⑧</sup>	0.205 <sup>⑦</sup>
E/e	-0.018	-0.047	-0.043	0.018	-0.015	-0.010
e/a	0.136	0.139	0.140	0.059	0.051	0.038
TC	-0.006	-0.008	-0.023	0.359 <sup>④</sup>	0.339 <sup>⑨</sup>	0.330 <sup>⑩</sup>
TAG	-0.130	-0.136	-0.117	-0.103	-0.103	-0.073
HDL-Ch	0.199 <sup>⑪</sup>	0.197 <sup>⑫</sup>	0.148	0.037	0.047	0.001
LDL-Ch	-0.117	-0.105	-0.099	-0.377	-0.360 <sup>⑬</sup>	-0.345 <sup>⑭</sup>
HbA <sub>1c</sub>	-0.158	-0.162	-0.193 <sup>⑮</sup>	-0.195	-0.198 <sup>⑯</sup>	-0.239 <sup>⑰</sup>

Note: <sup>①</sup>P=0.040, <sup>②</sup>P=0.031, <sup>③</sup>P=0.047, <sup>④</sup>P=0.028, <sup>⑤</sup>P=0.024, <sup>⑥</sup>P=0.035, <sup>⑦</sup>P=0.027, <sup>⑧</sup>P=0.022, <sup>⑨</sup>P=0.037, <sup>⑩</sup>P=0.043, <sup>⑪</sup>P=0.021, <sup>⑫</sup>P=0.016, <sup>⑬</sup>P=0.025, <sup>⑭</sup>P=0.038, <sup>⑮</sup>P=0.013.

## 2.5 ROC 曲线分析

应用ROC曲线分析GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>鉴别2型糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>>7%的检验效能。如图2所示,在LSCG组与对照组间,GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.682(95%CI 0.586~0.778, P=0.001)、0.679

(95%CI 0.582~0.775, P=0.001)和0.700(95%CI 0.606~0.794, P=0.000);在LSCG组与SCG组间,GLS<sub>endo</sub>、GLS<sub>mid</sub>和GLS<sub>epi</sub>的AUC分别为0.754(95%CI 0.624~0.884, P=0.001)、0.755(95%CI 0.624~0.885, P=0.001)和0.751(95%CI 0.619~0.882, P=0.002)。



**Note:** A. The LSCG group vs the control group. B. The SCG group vs the LSCG group.

图2 左心室心肌分层纵向应变鉴别心肌收缩能力的ROC曲线分析图

Fig 2 Prediction of myocardial contractility with longitudinal layer-specific strain in left ventricular myocardial using ROC analysis

## 3 讨论

HbA<sub>1c</sub>水平是糖尿病控制的重要指标,与糖尿病各类并发症密切相关<sup>[4]</sup>。本研究发现,糖尿病控制不理想患者左心室壁增厚,左心室纵向收缩功能和舒张功能均降低;降低的左心室纵向收缩功能与左室收缩功能指标独立正相关,而与HbA<sub>1c</sub>水平独立负相关。

糖尿病是心血管疾病的一个危险因素,血糖控制不理想者死亡率是血糖控制理想者的2至4倍<sup>[10]</sup>。HbA<sub>1c</sub>水平是血糖控制是否理想的“金标准”<sup>[11]</sup>。调查研究<sup>[4]</sup>发现,HbA<sub>1c</sub>与全因死亡率和心血管疾病的死亡率呈“U”型关系。HbA<sub>1c</sub>≥7%与HbA<sub>1c</sub><6%时,全因死亡率和心血管病死亡率均显著增加。这可能是由于血糖控制不理想,HbA<sub>1c</sub>增高致左心室发生向心性重构、偏心性和向心性肥厚,进而增加心血管事件<sup>[12]</sup>;抑或是因为过度血糖控制,导致间断性低血糖和低HbA<sub>1c</sub>水平,诱发老年糖尿病患者全因死亡率和心血管病死亡率均增加<sup>[4]</sup>。因此,合理控制T2DM患者血糖,使HbA<sub>1c</sub>水平保持在理想区间(6%<HbA<sub>1c</sub>≤7%),便于抑制心肌重构,有利于预防心血管

事件的发生<sup>[13]</sup>。本研究发现,糖尿病患者中,HbA<sub>1c</sub>≥7%者的左心室室壁呈向心性肥厚,而HbA<sub>1c</sub><7%者左心室室壁与对照组无差别,提示血糖控制不理想的糖尿病患者已发生心肌重构。T2DM患者心肌重构发生较早,机制上不完全清楚。一项人群调查研究<sup>[14]</sup>发现,平均年龄18岁的青年T2DM患者,血糖控制不理想者心脏结构发生改变者达20%,而健康的个体和血糖控制理想的糖尿病患者心室重构发生率较低。这可能由于长时期的糖代谢障碍激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,血管紧张素II水平上调,通过对心肌细胞产生损伤作用,以及促进血管肌肉和内皮细胞的增殖、心肌细胞的肥大和纤维化,使左心室室壁增厚、血管僵硬增高,两者相互影响而导致的共同作用的结果<sup>[15]</sup>。因此,对T2DM患者而言,血糖控制不理想存在亚临床心脏结构重塑的风险。

既往研究<sup>[5]</sup>表明心脏结构与功能密切相关。本研究发现,LVEF正常时,SCG组与LSCG组E/e均增高且e/a<1,出现左室充盈压增高,表明左室舒张功能受损在糖尿病早期已发生。这一结果与既往前瞻性的研究<sup>[6]</sup>相似,不仅表明2型糖尿病患者左室舒张功能受损程度与HbA<sub>1c</sub>水平正相关,而且发现HbA<sub>1c</sub>>

7.5%的糖尿病患者左室张功能障碍的患病率更高。既往证据表明, LVEF正常的2型糖尿病患者, 左心室舒张功能已受损<sup>[16]</sup>, 而且受损的舒张功能在糖尿病自然病程的早期已经发生<sup>[4]</sup>。可能由代谢异常诱导, 刺激细胞外基质胶原沉积增多, 胶原比例失调, 使心肌纤维化、心脏僵硬增加, 使舒张期顺应性减低<sup>[15]</sup>。

需要指出的是, 本研究结果未提示对照组与血糖控制理想的糖尿病组间受试者在收缩功能指标(LVEF和GLS)和舒张功能指标( $E/e$ 和 $e/a$ )方面存在具有统计学意义的差异。这可能得益于T2DM患者代谢危险因素控制理想。

基于超声心动图的心肌分层应变可评估心肌的跨壁收缩功能<sup>[5]</sup>。心肌不同分层的应变可特异性鉴别心脏的容量负荷、压力负荷和心肌缺血程度及预后, 并在血液透析、糖耐量异常、保留型心力衰竭和冠心病患者中分别加以验证<sup>[17]</sup>。这一结果与本研究相似: 血糖控制不理想的T2DM患者各层心肌纵向应变( $GLS_{endo}$ 、 $GLS_{mid}$ 和 $GLS_{epi}$ )均低于血糖控制理想的T2DM受试者。ROC分析结果进一步发现, 各层心肌纵向应变均能鉴别心肌功能受损在组间的差异。但不同分层心肌纵向应变间的校验效能无差别, 提示血糖控制不理想心肌各层受损无差别。这可能与T2DM为慢性代谢性疾病有关<sup>[4]</sup>。心肌分层应变是否呈现差别主要取决于2个解剖基础: ①心外膜心肌呈斜行左手螺旋, 心内膜呈斜行右手螺旋, 中层心肌呈径向环行排列。因此, 心肌GLS主要反映了心内外膜下心肌的收缩功能, 而心肌的环向应变主要体现中层心肌的收缩功能和心室几何重构<sup>[18-19]</sup>。②冠状动脉由心内膜垂直穿入中层心肌逐步分支伸向心内膜下形成终末端血管供血。故此, 心内膜下心肌最易缺血, 而后随着缺血程度加重, 缺血依次波及中层心肌和外膜下心肌。对于糖尿病而言, 血糖控制不理想, 高HbA<sub>1c</sub>水平通过降低红细胞变形和携氧能力, 导致心肌组织缺氧; 长期的高血糖水平环境, 可导致血管内皮功能失调、心肌胰岛素抵抗、心肌炎性反应及纤维化, 最终导致各层心肌结构和功能损伤<sup>[20]</sup>。

本研究还发现, HbA<sub>1c</sub>水平与左室纵向应变呈负向相关, 且是其独立影响因素, 提示HbA<sub>1c</sub>水平作为糖尿病控制的重要指标可以较好反映左室心肌损伤程度。相似的研究<sup>[21]</sup>也发现, 在血糖控制良好的

T2DM患者中, HbA<sub>1c</sub>水平仅与左室功能障碍相关, 而在血糖控制不理想的T2DM患者中, 高HbA<sub>1c</sub>水平会增加左心室室重构和收缩功能障碍的负担。在无症状糖尿病患者中, 急性高血糖可导致左心室心肌力学损害, 表现为左心室纵向应变减低; 而血糖控制好3个月, 左心室心肌纵向应变减低呈现不可逆性改变<sup>[22]</sup>。这些证据进一步表明, T2DM患者的血糖控制理想对预防心肌重构与功能障碍具有重要意义, 而且为前瞻性开展社区糖尿病患者动脉粥样硬化风险研究提供理论支持<sup>[23]</sup>。

本研究分析HbA<sub>1c</sub>水平与心肌分层GLS关系, 首先揭示了糖尿病患者心肌损害呈整体性, 这一结果与缺血性心脏病心肌损害由内层向外层依次加重的观点不同, 具有一定的创新性。但是, 本研究还存在一定的局限性: ①左室GLS测量基于二维斑点追踪成像技术, 其受追踪显像范围的制约, 忽略了心脏旋转的实际运动, 精确度受到限制。②本研究为横断面研究, 病程对后续心肌应变的关系以及心肌分层GLS对T2DM患者未来发生心血管事件的预测能力, 还有待于进一步验证。③本研究样本量较小, 仅证明血糖控制不理想患者纵向心肌收缩力的损害, 未能探讨对于把HbA<sub>1c</sub>水平控制到多低会引起心肌GLS的改变, 将在未来更大样本或多中心数据支持的研究中进行深入探索和验证。

综上所述, 糖尿病血糖控制不理想者左心室壁增厚, 左心室纵向收缩功能和舒张功能均降低, 这种亚临床心肌力学变化与HbA<sub>1c</sub>水平呈独立负相关。HbA<sub>1c</sub>水平作为血糖管理是否理想的指标, 可作为监测左室心肌力学受损的预测指标, 为亚临床心脏损害提供参考。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有实验已通过上海交通大学医学院附属第一人民医院伦理委员会的审核批注(文件号: 2021KY057)。所有受试者签署知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by Ethics Committee of Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Approval Letter No.2021KY057, dated 06/22/2021). Informed consent has been signed with the patient.

## 作者贡献/Authors' Contributions

李朝军参与了实验设计; 吴凌恒、陈建雄、张梦娇、沙蕾、曹萌萌、沈崔琴参与数据收集; 吴凌恒、陈建雄参与了数据分析; 吴凌恒、杜联芳、李朝军参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by LI Zhaojun. The raw data were collected by WU Lingheng, CHEN Jianxiong, ZHANG Mengjiao, SHA Lei, CAO Mengmeng, and SHEN Cuiqin. The data was analyzed by WU

Lingheng, and CHEN Jianxiong. The manuscript was drafted and revised by WU Lingheng, DU Lianfang, and LI Zhaojun. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-04-01
- Accepted: 2023-07-21
- Published online: 2023-08-28

## 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, 9<sup>th</sup> edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [ 2 ] MA R C W. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1249-1260.
- [ 3 ] RITCHIE R H, ABEL E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1501-1525.
- [ 4 ] LEE S R, LIU T, ZHOU J D, et al. Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(2): 171-180.
- [ 5 ] 严霜霜, 尹立雪, 张红梅, 等. 超声分层应变技术评价血液透析患者左心室跨壁心肌收缩功能损伤[J]. *中华超声影像学杂志*, 2019, 28(3): 205-210.
- YANG S S, YIN L X, ZHANG H M, et al. Evaluation of left ventricular systolic transmural myocardial dysfunction of maintenance hemodialysis patients using ultrasonic layer-specific strain technology[J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2019, 28(3): 205-210.
- [ 6 ] 薛衍敏, 潘翠珍, 李政, 等. 分层二维斑点追踪显像技术评价糖尿病患者左心室肌各层收缩功能的变化[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015(12): 1024-1027.
- XUE Y M, PAN C Z, LI Z, et al. Evaluation of left ventricular strain in diabetic patients using layer-specific two-dimensional speckle tracking imaging[J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2015(12): 1024-1027.
- [ 7 ] 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.
- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2021, 13(4): 315-409.
- [ 8 ] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1-47.
- Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. 2005 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 1-47.
- [ 9 ] 中国医师协会超声医师分会心脏超声专业委员会. 二维斑点追踪超声心动图心肌纵向应变规范化检查中国专家共识(2023版)[J]. *中华超声影像学杂志*, 2023, 32(4): 277-287.
- Echocardiography Committee of Chinese Ultrasound Doctor Association. Chinese expert consensus on standardized myocardial longitudinal strain imaging using two-dimensional speckle-tracking echocardiography (version 2023) [J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2023, 32(4): 277-287.
- [ 10 ] RAGHAVAN S, VASSY J L, HO Y L, et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e011295.
- [ 11 ] MUSHA I, MOCHIZUKI M, KIKUCHI T, et al. Estimation of glycaemic control in the past month using ratio of glycosylated albumin to HbA<sub>1c</sub>[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(7): 855-861.
- [ 12 ] LU T P, CHATTOPADHYAY A, LU K C, et al. Develop and apply electrocardiography-based risk score to identify community-based elderly individuals at high-risk of mortality[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 738061.
- [ 13 ] WILLIAMS D, STOUT M J, ROSENBLOOM J I, et al. Preeclampsia predicts risk of hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(23): 2281-2290.
- [ 14 ] SHAH A S, KHOURY P R, DOLAN L M, et al. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(4): 722-730.
- [ 15 ] VUKOMANOVIC V, SUZIC-LAZIC J, CELIC V, et al. The relationship between functional capacity and left ventricular strain in patients with uncomplicated type 2 diabetes[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(9): 1871-1876.
- [ 16 ] ROONEY M R, TANG O, PANKOW J S, et al. Glycaemic markers and all-cause mortality in older adults with and without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(2): 339-348.
- [ 17 ] 林静茹, 吴伟春, 王浩. 超声心肌应变在射血分数保留型心力衰竭中的应用进展[J]. *中华超声影像学杂志*, 2021(12): 1096-1099.
- LIN J R, WU W C, WANG H. Application progress of echocardiographic myocardial strain in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2021(12): 1096-1099.
- [ 18 ] 李朝军, 康春松, 薛继平, 等. 应用超声技术研究Ⅱ型糖尿病患者心脏-血管耦联[J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(9): 757-761.
- LI Z J, KANG C S, XUE J P, et al. Study on ventricular-arterial coupling in patients with type 2 diabetes mellitus by ultrasound[J]. *Chinese Journal of Ultrasonography*, 2012, 21(9): 757-761.
- [ 19 ] ZHAOJUN L M, QIAN Z M, QING Y M, et al. Gender difference in ventricular-vascular coupling in response to exercises in medical graduate students[J]. *Adv Ultrasound Diagn Ther*, 2017, 1(1): 1.
- [ 20 ] JIA G H, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [ 21 ] JØRGENSEN P G, JENSEN M T, BIERING-SØRENSEN T, et al. Burden of uncontrolled metabolic risk factors and left ventricular structure and function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19): e008856.
- [ 22 ] BOGDANOVIĆ J, AŠANIN M, KRLJANAC G, et al. Impact of acute hyperglycemia on layer-specific left ventricular strain in asymptomatic diabetic patients: an analysis based on two-dimensional speckle tracking echocardiography[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 68.
- [ 23 ] SKALI H, SHAH A, GUPTA D K, et al. Cardiac structure and function across the glycaemic spectrum in elderly men and women free of prevalent heart disease: the Atherosclerosis Risk in the Community study[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3): 448-454.

[ 本文编辑 ] 张慧俊

