

2 型糖尿病合并直立不耐受症状的发生率及相关因素分析

唐玮婷, 李双杏, 李姝莹, 刘彤, 熊亦旋, 游咏

摘要: **目的** 探讨 2 型糖尿病(T₂DM)合并直立不耐受(OI)症状的发生率及相关因素。**方法** 纳入 2020 年 9 月至 2021 年 10 月在海南医学院第二附属医院内分泌科住院的糖尿病(DM)患者,收集一般临床资料。完善卧立位经颅多普勒(TCD)试验,记录患者卧位及立位 1 min、3 min、5 min、10 min 血压、心率及脑血流动力学的变化,完善直立不耐受问卷。分析卧立位 TCD 结果与 OI 评分的相关性。**结果** 共收集 DM 患者 161 例,其中 DM 合并 OI 症状 70 例(43.5%),不合并 OI 患者 91 例(56.5%)。相关性分析示:OI 评分与卧立位收缩压差值、卧立位舒张压差值、卧立位脑血流速度下降百分比及直立性脑血流速度评分呈正相关($r=0.57, P=0.000, r=0.44, P=0.000, r=0.30, P=0.022, r=0.24, P=0.044$)。**结论** DM 合并 OI 的患者比例较高,与立位血压及脑血流的下降程度有关。

关键词: 2 型糖尿病; 直立不耐受; 卧立位试验; 经颅多普勒

中图分类号:R445.1;R587.1 **文献标识码:**A

Analysis of prevalence, related factors of orthostatic intolerance in patients with Type 2 diabetes TANG Weiting, LI Shuangxing, LI Shuying, et al. (Department of Neurology, Affiliated 2nd Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China)

Abstract: **Objective** To explore the prevalence and related factors of orthostatic intolerance in patients with Type 2 diabetes. **Methods** Patients with Type 2 diabetes were enrolled, admitted to the Department of Neurology from September 2020 to October 2021. General clinical data were collected. The active standing TCD test were performed on all the patients, and the changes of blood pressure, heart rate and cerebral hemodynamics were recorded from supine to standing for 1 min, 3 min, 5 min and 10 min. Orthostatic intolerance questionnaire were completed. Association between Orthostatic intolerance questionnaire score and results of supine to standing TCD test were analyzed. **Results** A total of 161 patients were enrolled for this study, 70 (43.5%) with Symptoms of orthostatic intolerance and 91 (56.5%) without. Correlation analysis showed that Orthostatic intolerance questionnaire score have positive correlation with the magnitude of systolic pressure fall, diastolic pressure fall, Cerebral blood flow velocity fall and cerebral blood flow response to tilt score. ($r=0.57, P=0.000, r=0.44, P=0.000, r=0.30, P=0.022, r=0.24, P=0.044$). **Conclusion** The proportion of OI in patients with Type 2 diabetes is high, which is associated with orthostatic blood pressure and cerebral blood flow decline.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Orthostatic intolerance; Supine-to-standing test; Transcranial Doppler

直立不耐受(Orthostatic intolerance, OI)是指一系列与直立体位相关的临床症状,包括直立后出现头晕、胸闷、心悸、大汗及视物不清等,严重时甚至出现晕厥,症状随平卧体位而得到缓解^[1],其发生通常与自主神经功能障碍有关^[2]。直立不耐受是老年人跌倒、骨折风险增加的重要危险因素也与痴呆、卒中及死亡率增加有关^[3,4]。随着我国人口老龄化及生活方式的改变,我国糖尿病(Diabetes mellitus, DM)患病率呈逐年上升的趋势^[5],DM 易并发自主神经病变,目前对于 DM 合并 OI 症状的研究较少,临床关注不够,本研究拟通过对海南地区 2 型糖尿病患者(Type 2 diabetes mellitus, T₂DM)进行卧立位血压、心率和脑血流动力学检查,探讨 T₂DM 合并 OI 的相关因素及其可能机制,以便为 DM 合并 OI 患者在临床诊疗过程中提供更科学的指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性横断面研究,连续入组 2020 年 9 月至 2021 年 10 月在海南医学院第二附属医院内分泌科住院的 DM 患者。入选标准:

(1)符合中国 T₂DM 防治指南(2017 版)T₂DM 诊断标准^[5]。(2)能完成卧立位试验。(3)能配合完成问卷调查。(4)签署知情同意书,自愿加入本研究。排除标准:(1)帕金森病、多系统萎缩等神经退行性疾病,处于发热感染、脱水等影响血流动力学的状态。(2)严重心肺功能障碍,严重肝肾功能不全患者。(3)不能配合问卷调查及卧立位试验患者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料的收集 收集患者一般临床资料,包括性别、年龄、既往史(高血压、脑卒中)、病程,测定糖化血红蛋白,糖尿病慢性并发症(糖尿病足、糖尿病肾病、糖尿病视网膜膜病变)。

1.2.2 卧立位 TCD(悦琦 2000A)试验 固定超声头架,将 2 MHz 探头探及任意一侧大脑中动脉,深

收稿日期:2021-12-18;修订日期:2022-01-05

基金项目:海南省重点研发计划科技合作类项目(ZDYF2020227)

作者单位:(海南医学院第二附属医院神经内科,海南 海口 570100)

通讯作者:游咏, E-mail:652797262@qq.com

度为50~60 mm,得到满意的血流信号后固定探头。患者平躺3 min,使生理参数达到平稳,之后由平卧位迅速转为立位,保持直立位10 min,再恢复至平卧位,平卧3 min。记录平卧基线及立位1 min、5 min、10 min平均脑血流速度,计算直立性脑血流速度评分^[6]。测量卧位血压、心率,及直立后1 min、3 min、5 min及10 min的血压、心率。经典型直立性低血压(Classic orthostatic hypotension, C-OH):指卧-立位试验收缩压在3 min内下降 ≥ 20 mmHg,或舒张压下降 ≥ 10 mmHg。延迟型直立性低血压(Delayed orthostatic hypotension, L-OH)是指血压下降发生在3 min之后^[7]。直立性高血压(Orthostatic hypotension, OHT)是指卧立位试验收缩压升高 ≥ 20 mmHg^[6]。

1.2.3 直立不耐受症状评分 利用直立不耐受问卷(Orthostatic intolerance questionnaire, OIQ)评估患者近1 m的直立不耐受症状。问卷包括10个项目,包括:头晕、恶心、手抖、心悸、头痛、大汗、视力模糊、胸部不适和注意力集中困难。每项评分从0分到4分,0分表示无症状,4分表示每天多次出现。通过10项得分相加得到总分来评估直立不耐受症状的严重程度。评分 ≥ 1 分认为有直立不耐受症状,得分越高表明症状越严重^[8]。

1.3 统计学处理 使用SPSS 19软件进行统计分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。偏态分布数据以中位数(上下四分位间距)[M

(P25, P75)]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用率及百分率表示,采用卡方检验或Fisher确切概率法进行分析。相关性分析采用:Spearman相关分析以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 共收集糖尿病患者161例,年龄:58 \pm 10.8岁,性别:男性111例(68.9%),女性50例(31.1%)。其中DM合并OI患者70例(43.5%),不合并OI患者91例(56.5%)。与不合并OI的患者比较,合并OI的患者在性别、高血压病史、卒中史、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变上差异无统计学意义($P = 0.55, P = 0.45, P = 0.93, P = 0.1, P = 0.11$)。糖尿病合并OI组与不合并OI组糖化血红蛋白无统计学差异($P = 0.3$)。卧立位血压、心率比较中,两组间卧位收缩压、舒张压、卧位及立位心率差异无统计学意义($P = 0.91, P = 0.12, P = 0.23, P = 0.41$)。两组间OHT及L-OH差异无统计学意义($P = 0.98, P = 0.73$)。DM+OI组年龄更大,病程更长,差异有统计学意义($P = 0.013, P = 0.004$)。糖尿病合并OI组患者糖尿病足患病率更高,差异有统计学意义($P = 0.038$)。与DM-OI组比较,DM+OI组卧立位收缩压、舒张压差值更大,立位舒张压更低,差异有统计学意义($P = 0.000, P = 0.000, P = 0.001$)。DM+OI组OH患者28例(40%),DM-OI组17(18.7%),两组差异有统计学意义($P = 0.004$)(见表1)。

表1 伴或不伴OI的DM患者临床特征比较

	DM+OI($n=70$)	DM-OI($n=91$)	P 值
年龄(岁)	62.5(53.6,66.25)	57(48,65)	0.013
性别(男/女)	50/20	61/30	0.550
病程(年)	5(2,10)	3(0.5,6)	0.004
高血压史(%)	35(50)	40(44)	0.450
卒中史(%)	15(21.4)	20(22)	0.930
糖尿病足(%)	13(18.6)	7(7.7)	0.038
糖尿病肾病(%)	19(27.1)	15(16.5)	0.100
糖尿病视网膜病变	14(20)	10(11)	0.110
糖化血红蛋白(%)	8.7(7.1,11.95)	8.2(7.6,11.3)	0.300
卧位平均心率(次/min)	75(66.25,82)	73(63,82)	0.230
立位平均心率(次/min)	84(76,93)	82(75,92)	0.410
卧位收缩压(mmHg)	138.5(121.5,158)	140(121,159)	0.910
卧位舒张压(mmHg)	81(73.8,91)	85(78,93)	0.120
立位最低收缩压(mmHg)	119.5(102,139)	128(112,141)	0.054
立位最低舒张压(mmHg)	76(63,84)	81(73,91)	0.001
卧立位收缩压差值(mmHg)	18(8.7,32.75)	10(3,19)	0.000
卧立位舒张压差值(mmHg)	10(5,16)	5(2,9)	0.000
OH[$(n)\%$]	28(40)	17(18.7)	0.004
C-OH[$(n)\%$]	24(38.1)	13(16.3)	0.003
L-OH[$(n)\%$]	4(6.3)	4(5)	0.730
OHT	7(10)	9(9.9)	0.980

注:DM+OI:2型糖尿病合并直立不耐受;DM-OI:2型糖尿病不伴直立不耐受;OH:直立性低血压;C-OH:经典型直立性低血压;L-OH:延迟型直立性低血压。

2.2 卧立位脑血流动力学数据对比 两组间卧位 mCBFv、立位 mCBFv 无显著差异,卧位 RI 值及卧-立位 PI 值、RI 值差值无统计学差异 ($P > 0.05$)。与 DM-OI 组比,DM + OI 组立位脑血流下降百分比更大,立位占卧位脑血流百分比更低,直立性脑血流速度评分、卧位及立位 PI 值、立位 RI 值更高,差异有统计学意义 ($P = 0.001, P = 0.001, P =$

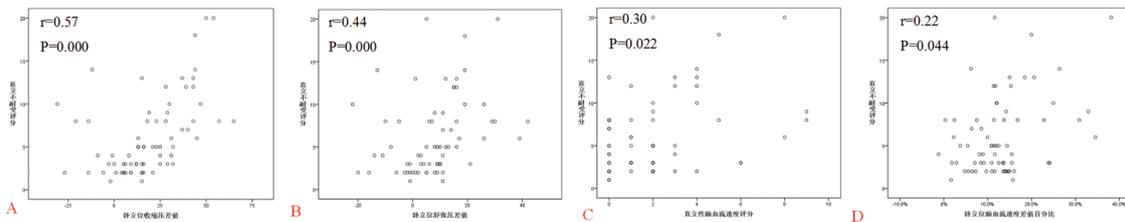
$0.000, P = 0.037, P = 0.012, P = 0.013$) (见表 2)。

2.3 相关性分析 应用 Spearman 相关性分析显示,直立不耐受评分与卧立位收缩压差值、卧立位舒张压差值、卧立位脑血流速度下降百分比及直立性脑血流速度评分呈正相关 ($r = 0.57, P = 0.000, r = 0.44, P = 0.000, r = 0.30, P = 0.022, r = 0.24, P = 0.044$) (见图 1)。

表 2 伴或不伴 OI 的 DM 患者脑血流动力学比较

	DM + OI (n = 70)	DM-OI (n = 91)	P 值
卧位 mCBFv [cm/s]	68.01 (55.9, 80.85)	66.23 (55, 79.99)	0.440
立位 mCBFv [cm/s]	59.91 (48.55, 70.70)	59.4 (51, 69.68)	0.860
立位/卧位 mCBFv [%]	88.18 (84.5, 92.18)	91.56 (86.9, 95.8)	0.001
卧立位 mCBFv 差值百分比 [%]	11.7 (7.46, 15.32)	8.4 (4.2, 13.1)	0.001
卧位 PI	0.90 (0.83, 1.10)	0.87 (0.77, 0.97)	0.037
立位 PI	0.98 (0.86, 1.21)	0.92 (0.75, 1.10)	0.012
卧立位 PI 差值	0.11 (0.02, 0.15)	0.06 (-0.01, 0.13)	0.073
卧位 RI	0.56 (0.53, 0.63)	0.55 (0.51, 0.59)	0.700
立位 RI	0.59 (0.55, 0.65)	0.57 (0.51, 0.63)	0.013
卧立位 RI 差值	0.03 (0, 0.05)	0.02 (0, 0.05)	0.720
直立性脑血流速度评分	2 (0, 3)	0 (0, 2)	0.000

注:mCBFv:平均脑血流速度;PI:搏动指数;RI:阻力指数;余同表 1



A: 卧立位收缩压差值与直立不耐受评分相关性分析散点图; B: 卧立位舒张压差值与直立不耐受评分相关性散点图; C: 直立性脑血流速度评分与直立不耐受相关性散点图; D: 卧立位 mCBFv 下降百分比与直立不耐受评分散点图

图 1 DM + OI 患者卧立位血压差值、直立性脑血流速度评分及卧立位脑血流速度下降百分比与直立不耐受评分关系散点图

3 讨论

直立不耐受症状多由立位心脑血管功能调节异常所致^[9,10],是老年人跌倒、卒中事件等危险因素,糖尿病是导致直立不耐受症状的常见病因^[11],但目前对于糖尿病合并 OI 关注较少,本研究发现糖尿病合并 OI 的发生率较高,达 43.5%,与未合并 OI 患者相比,DM + OI 组患者年龄更大,糖尿病病程更长,与既往研究结果一致^[12],考虑与年龄增长压力感受器敏感性下降有关。2 型糖尿病易并发自主神经功能病变,与糖尿病足及 OH 的发生有关^[12,13],本研究中

DM + OI 组糖尿病足及 OH 的患病率更高,考虑 DM + OI 组患者自主神经功能障碍更严重。

导致 OI 症状的原因较多,常见原因包括 OH、体位性心动过速综合征 (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, POTS) 和 OHT 等^[1]。关于 OH 和 OI 症状发生的研究显示,仅部分 OH 患者会出现临床症状^[12],可能与早期血压下降或收缩期血压下降幅度相关,但结果不一致^[14,15]。本组 DM 患者 OH 的发生率为 28%,超过 60% DM 合并 OH 患者有 OI 症状,且合并的 OH 以典型 OH 为主,结果与既往研

究类似。相关性分析显示立位收缩压下降程度、舒张压下降程度均与直立不耐受症状评分呈正相关($r = 0.57, P = 0.00; r = 0.44, P = 0.00$),提示直立不耐受症状的严重程度与立位血压下降的幅度有关,这类患者是否更易出现不良预后仍需进一步队列研究。糖尿病患者易出现 OHT^[16],本研究入组的患者 OHT 的发生率为 10.5%,在两组间的发生率无统计学差异,考虑与入组患者较少有关。

本研究 DM + OI 的患者直立性低血压占 40%,超过一半患者卧立位血压心率波动正常,但是依然存在脑血流动力学改变。直立性脑血流评分体现了直立时脑灌注水平的高低,反应了脑自动调节的严重程度^[17]。目前对于糖尿病患者 OI 的原因以筛查 OH 为主,而既往研究发现糖尿病合并 OH 的患者仅有 32.8% 的患者会出现 OI 症状,提示糖尿病患者出现 OI 是多因素作用的结果^[12]。本研究中 DM + OI 的患者直立时脑血流速度下降更为明显,相关性分析发现直立性脑血流评分及立位脑血流速度下降百分比与直立不耐受症状得分呈正相关,提示直立性脑低灌注是 DM 合并 OI 的重要原因之一。本研究发现 DM + OI 组患者卧位及立位 PI 值更高,提示糖尿病合并 OI 患者的远端脑血管阻力升高,舒缩功能障碍,可能与糖尿病损害血管内皮细胞功能,导致脑小动脉调节功能受损有关^[17~19]。此类患者对于血压的波动更为敏感,对于缺血耐受性差,可能与缺血性事件发生及跌倒有关。

综上,糖尿病合并 OI 的患者比例较高,与血压及脑血流的下降有关,因此对于这类患者注意检测卧立位血压及脑血流的变化,这样才能及时处理预防并发症。本研究为横断面观察性研究,对于糖尿病合并 OI 的具体机制以及对于预后的影响尚需大样本队列研究进行探讨。

[参考文献]

- [1] Peter N. Cerebral Blood Flow, Heart Rate, and Blood Pressure Patterns during the Tilt Test in Common Orthostatic Syndromes[J]. Neuroscience Journal, 2016, 2016:6127340.
- [2] Kim HA, Yi HA, Lee H. Spectrum of autonomic dysfunction in orthostatic dizziness[J]. Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 2013, 125(6): 1248-1254.
- [3] Shaw BH, Claydon VE. The relationship between orthostatic hypotension and falling in older adults[J]. Clinical Autonomic Research, 2014, 24(1): 3-13.
- [4] Juraschek SP, Longstreth WTJ, Lopez OL, et al. Orthostatic Hypotension, Dizziness, Neurology Outcomes, and Death in Older Adults[J]. Neurology, 2020, 95(14): 10.
- [5] 贾伟平. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[M]. 中华医学会糖尿病学分会, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] 唐玮婷, 余雅纯, 顾慧, 等. TCD 联合卧立位试验观察帕金森病患者神经循环异常的临床特点[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(2): 134-139.
- [7] Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension[J]. Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 2020, 229(2): 102724.
- [8] Sunwoo JS, Yang TW, Kim DY, et al. Association of blood pressure variability with orthostatic intolerance symptoms[J]. Plos One, 2017, 12(6): e0179132.
- [9] 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 & Metabolism Journal, 2019, 43(1): 3-30.
- [10] Nandu G, Blaber A P, Helmut H S, et al. Orthostatic Intolerance in Older Persons: Etiology and Countermeasures[J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8: 803.
- [11] Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. [J]. Journal of Hypertension, 2014, 32(8): 1562-1571.
- [12] Wu JS, Lu FH. Postural hypotension and postural dizziness in patients with non-insulin-dependent diabetes. [J]. Archives of Internal Medicine, 1999, 159(12): 1350-1356.
- [13] 李永恒, 何利平, 王椿, 等. 糖尿病足危险因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(3): 155-158.
- [14] Juraschek SP, Lipsitz LA, Beach JL, et al. Association of Orthostatic Hypotension Timing With Clinical Events in Adults With Diabetes and Hypertension: Results From the ACCORD Trial[J]. American Journal of Hypertension, 2019, 32(7): 684-694.
- [15] Roy F, Illigens Ben MW, Razvan L, et al. Symptom Recognition Is Impaired in Patients With Orthostatic Hypotension[J]. Hypertension, 2020, 75(5): 1325-1332.
- [16] Mesquita P, Queiroz D, Lammartine de Lima Silva V, et al. Prevalence of orthostatic hypertension in elderly patients with Type 2 diabetes[J]. International Journal of Endocrinology, 2015, 2015: 463487.
- [17] Peter N. Orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2016, 8: 22.
- [18] Bangen KJ, Werhane ML, Weigand AJ, et al. Reduced Regional Cerebral Blood Flow Relates to Poorer Cognition in Older Adults With Type 2 Diabetes[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018, 10: 270.
- [19] Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetes patient[J]. Perfusion, 1996, 11(5): 363-370.