



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

2型糖尿病并脑小血管病患者葡萄糖目标范围内时间与脑小血管病总体负担的关系研究

王一平, 徐辉, 白宏英

【摘要】 背景 葡萄糖目标范围内时间(TIR)是最新的血糖管理参考指标,由连续血糖监测(CGM)获得,与糖尿病血管并发症有关。脑小血管病(CSVD)是2型糖尿病患者常见的脑血管并发症之一。目前临床对TIR与CSVD的关系尚不明确。目的 探讨2型糖尿病并CSVD患者TIR与CSVD总体负担的关系。方法 选取2019年12月至2021年3月郑州大学第二附属医院神经内科与内分泌科收治的2型糖尿病并CSVD患者151例,根据CSVD总体负担评分将其分为低负担组(CSVD总体负担评分为0~2分)96例和高负担组(CSVD总体负担评分为3~4分)55例。比较两组患者的一般资料、TIR。采用多因素Logistic回归分析探讨2型糖尿病并CSVD患者CSVD总体负担的影响因素。采用Spearman秩相关分析探讨TIR与2型糖尿病并CSVD患者CSVD总体负担评分的相关性。比较不同TIR患者CSVD高负担发生率。结果 高负担组患者年龄大于低负担组,高血压发生率、入院时收缩压、血尿酸、糖化血红蛋白(HbA_{1c})高于低负担组,糖尿病病程长于低负担组,TIR低于低负担组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄[$OR=1.289, 95\%CI(1.085, 1.530)$]、血尿酸[$OR=1.008, 95\%CI(1.002, 1.013)$]、TIR[$OR=0.910, 95\%CI(0.873, 0.948)$]是2型糖尿病并CSVD患者CSVD总体负担的独立影响因素($P < 0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示,TIR与2型糖尿病并CSVD患者CSVD总体负担评分呈负相关($r_s=-0.537, P < 0.001$)。按照TIR四分位数将患者分为1组(TIR $\leq 67\%$)40例,CSVD高负担发生率为75.0%(30/40);2组(TIR为68%~82%)36例,CSVD高负担发生率为33.3%(12/36);3组(TIR为83%~90%)38例,CSVD高负担发生率为21.1%(8/38);4组(TIR $\geq 91\%$)37例,CSVD高负担发生率为13.5%(5/37)。CSVD高负担发生率随2型糖尿病并CSVD患者TIR升高呈递减趋势($\chi^2_{趋势}=32.702, P < 0.001$)。结论 TIR降低是2型糖尿病并CSVD患者CSVD高负担的独立危险因素,CSVD高负担发生率随2型糖尿病并CSVD患者TIR升高而递减。

【关键词】 糖尿病, 2型; 脑血管障碍; 连续血糖监测; 葡萄糖; 目标范围内时间; 总体负担

【中图分类号】 R 587.1 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.278

王一平, 徐辉, 白宏英. 2型糖尿病并脑小血管病患者葡萄糖目标范围内时间与脑小血管病总体负担的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(12): 61-66. [www.syxnf.net]

WANG Y P, XU H, BAI H Y. Relationship between time in range and the CSVD total burden in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(12): 61-66.

Relationship between Time in Range and the CSVD Total Burden in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Complicated with CSVD

WANG Yiping, XU Hui, BAI Hongying
Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China
Corresponding author: BAI Hongying, E-mail: hybai@126.com

【Abstract】 **Background** Time in range (TIR) is the latest reference index of blood glucose management, and originated from continuous glucose monitoring (CGM), which is related to diabetic vascular complications. Cerebral small vessel disease (CSVD) is one of the cerebrovascular complications of patients with type 2 diabetes mellitus. At present, the clinical relationship between TIR and CSVD is not clear. **Objective** To explore the relationship between TIR and the CSVD total burden in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD. **Methods** A total of 151 type 2 diabetes mellitus patients combined with CSVD in Department of Neurology and Department of Endocrine of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2019 to March 2021 were selected as the study subjects. The patients were divided into low burden group (0-2 scores, $n=96$) and high burden group (3-4 scores, $n=55$) according to CSVD total burden score. General data, TIR were compared

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190314)

450014 河南省郑州市, 郑州大学第二附属医院神经内科

通信作者: 白宏英, E-mail: hybai@126.com

between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of CSVD total burden in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD. Spearman rank correlation analysis was used to explore the correlation between TIR and CSVD total burden in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD. The incidence of high CSVD burden was compared in patients with different TIR. **Results** Age in high burden group was older than that in low burden group, incidence of hypertension, systolic blood pressure at admission, blood uric acid, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were higher than those in low burden group, course of diabetes was longer than that in low burden group, TIR was lower than that in low burden group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, age [$OR=1.289$, $95\%CI$ (1.085, 1.530)], blood uric acid [$OR=1.008$, $95\%CI$ (1.002, 1.013)], TIR [$OR=0.910$, $95\%CI$ (0.873, 0.948)] were independent influencing factors of CSVD total burden in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis results showed that, TIR was negative correlation with CSVD total burden score in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD ($r_s=-0.537$, $P < 0.001$). According to TIR quartile, patients were divided into group 1 (TIR $\leq 67\%$) with 40 cases, incidence of high CSVD burden was 75.0% (30/40); group 2 (TIR was 68%–82%) with 36 cases, incidence of high CSVD burden was 33.3% (12/36); group 3 (TIR was 83%–90%) with 38 cases, incidence of high CSVD burden was 21.1% (8/38); group 4 (TIR $\geq 91\%$) with 37 cases, incidence of high CSVD burden was 13.5% (5/37). The incidence of high CSVD burden decreased with the increase of TIR in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD ($\chi^2_{tendency}=32.702$, $P < 0.001$). **Conclusion** Decreased TIR is an independent risk factor for the increase of high CSVD burden in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD, and the incidence of high CSVD burden decreased with the increase of TIR in type 2 diabetes mellitus patients complicated with CSVD.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Cerebrovascular disorders; Continuous blood glucose monitoring; Glucose; Time in range; Total burden

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是由多种病因影响颅内小血管出现的一系列临床综合征, 常与卒中、认知功能下降、步态障碍等密切相关^[1]。CSVD 患者典型的影像学表现为血管源性脑白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH)、血管源性腔隙性脑梗死、扩大的血管周围间隙 (enlarged perivascular space, EPVS)、脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 等^[2], 且上述影像学特征常同时出现。CSVD 是 2 型糖尿病患者常见的脑血管并发症之一^[3]。有研究表明, 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA_{1c}) 与 CSVD 严重程度呈正相关^[4]。因此, 控制血糖可能预防和延缓 CSVD 病情进展。然而, HbA_{1c} 作为临床控制血糖的参考指标, 可反映 2~3 个月平均血糖浓度, 但较易受贫血、酒精、阿司匹林用药情况、缺铁等因素影响, 因此该指标无法反映血糖波动情况^[5]。连续血糖监测 (continuous glucose monitoring, CGM) 能更直观地反映患者日常血糖波动情况, 葡萄糖目标范围内时间 (time in range, TIR) 是 24 h 内血糖在目标范围内 (通常为 3.9~10.0 mmol/L) 所占时间的百分比, 是最新的血糖管理参考指标^[6]。目前临床对 TIR 与 CSVD 的关系尚不明确。本研究旨在探讨 2 型糖尿病并 CSVD 患者 TIR 与 CSVD 总体负担的相关性, 以期为更好地控制 CSVD 危险因素提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 12 月至 2021 年 3 月郑州大学第二附属医院神经内科与内分泌科收治的 2 型糖尿

病并 CSVD 患者 151 例。纳入标准: (1) 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[7] 中的 2 型糖尿病诊断标准, 且颅脑磁共振成像特征符合《中国脑小血管病诊治共识》^[8] 中的 CSVD 影像学特征; (2) 年龄 45~80 岁; (3) CSVD 由小动脉硬化所致; (4) 入院前 3 个月有稳定的降糖方案及 CGM 数据; (5) 对本研究知情同意。排除标准: (1) 颅脑磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA) 检查或颈部彩色超声检查显示血管狭窄 $> 50\%$ 者; (2) 合并急性脑血管病、创伤、神经变性疾病、神经系统退行性疾病者; (3) 合并糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态或入院前 3 个月内发生严重且反复发作的低血糖事件者; (4) 伴有恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍者。根据患者 CSVD 总体负担评分将其分为低负担组 (CSVD 总体负担评分为 0~2 分) 96 例和高负担组 (CSVD 总体负担评分为 3~4 分) 55 例。本研究经郑州大学第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者的一般资料, 包括年龄、性别、合并症 (高血压、高脂血症、冠心病)、吸烟史 (将吸烟量 ≥ 1 支/d, 并持续 1 年以上定义为有吸烟史)、饮酒史 (将饮酒量 ≥ 50 ml/d, 每周饮酒 > 5 次, 并持续 6 年以上定义为有饮酒史)、糖尿病病程、体质指数、入院时血压 (收缩压、舒张压)、实验室检查指标 (总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、血尿素、血肌酐、血尿酸、HbA_{1c}、空腹血糖)。

1.2.2 TIR 检测 患者均接受 CGM, 即应用雅培瞬感动态血糖仪每 15 min 自动检测一次皮下间质血糖, 连续检测 3 d 及以上, 患者在佩戴动态血糖仪 3 d 内仍维持原来的降糖方案。本研究 TIR 为最初 72 h 内血糖在 3.9~10.0 mmol/L 范围内所占时间的百分比。

1.2.3 影像学检查及评分 患者住院期间均应用德国西门子 Skyra 3.0T 超导磁共振仪进行颅脑磁共振成像检查, 扫描序列包括: 弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、T1 加权成像 (T1 weighted image, T1WI)、T2 加权成像 (T2 weighted image, T2WI)、液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 成像及磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI)。由两名经验丰富的影像科医生依据 STAALS 等^[9]提出的 CSVD 总体负担评分方法对患者进行评分, 具体包括: (1) WMH 评分: WMH 在 T2WI 或 FLAIR 成像上表现为点片状高信号影, 无空洞形成。依据 Fazekas 分级标准^[10]评价其严重程度, 其中脑室旁 WMH 评分标准为: 无病变记 0 分, 病变呈帽状或薄层铅笔样记 1 分, 病变呈光滑晕圈记 2 分, 不规则的脑室旁高信号并延伸到深部白质记 3 分; 深部皮质下 WMH 评分标准为: 无病变记 0 分, 点状病变记 1 分, 病变开始融合记 2 分, 病变大面积融合记 3 分。将脑室旁 WMH 评分为 3 分或深部皮质下 WMH 评分 ≥ 2 分, 记 1 分。(2) 腔隙性脑梗死评分: 腔隙性脑梗死多发生于皮质下, 在 FLAIR 成像上均表现为圆形或卵圆形低信号影, 周围包绕高信号影, 而在 DWI 上则无高信号影。将空腔直径为 3~20 mm 记 1 分。(3) EPVS 评分: EPVS 在 T2WI 上表现为卵圆形、圆形或线状征象的高信号影, 在 FLAIR 成像上无高信号影环绕, T1WI、FLAIR 成像上均表现为低信号影, 边界清晰, 直径 < 3 mm。选取大脑半球基底核区或半卵圆中心出现 EPVS 最多的层面, 且数量 ≥ 11 个, 记 1 分。(4) CMBs 评分: CMBs 在 SWI 上表现为圆形或卵圆形信号影, 边界清晰。将直径 < 5 mm 的信号缺失灶, ≥ 1 个, 记 1 分。上述影像学表现评分之和为 CSVD 总体负担评分, 评分越高表明患者的 CSVD 总体负担越高。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或趋势 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 总体负担的影响因素。采用 Spearman 秩相关分析探讨 TIR 与 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 总体负担评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CSVD 总体负担评分 151 例患者中, CSVD 总体负担评分为 0 分者 16 例 (10.6%), 1 分者 37 例 (24.5%), 2 分者 43 例 (28.5%), 3 分者 42 例 (27.8%), 4 分者 13 例 (8.6%)。

2.2 两组患者一般资料及 TIR 比较 高负担组患者年龄大于低负担组, 高血压发生率、入院时收缩压、尿酸、HbA_{1c} 高于低负担组, 糖尿病病程长于低负担组, TIR 低于低负担组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者男性占比, 高脂血症、冠心病发病率, 有吸烟史、饮酒史者占比, 体质指数、入院时舒张压、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、血尿素、血肌酐及空腹血糖比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将表 1 中差异有统计学意义的指标作为自变量, 患者 CSVD 总体负担作为因变量 (赋值: CSVD 低负担 = 0, CSVD 高负担 = 1), 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、尿酸、TIR 是 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 总体负担的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示, TIR 与 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 总体负担评分呈负相关 ($r_s = -0.537, P < 0.001$)。按照 TIR 四分位数, 将患者分为 1 组 (TIR $\leq 67\%$) 40 例, CSVD 高负担发生率为 75.0% (30/40); 2 组 (TIR 为 68%~82%) 36 例, CSVD 高负担发生率为 33.3% (12/36); 3 组 (TIR 为 83%~90%) 38 例, CSVD 高负担发生率为 21.1% (8/38); 4 组 (TIR $\geq 91\%$) 37 例, CSVD 高负担发生率为 13.5% (5/37)。CSVD 高负担发生率随 2 型糖尿病并 CSVD 患者 TIR 升高呈递减趋势 ($\chi^2_{趋势} = 32.702, P < 0.001$)。

3 讨论

CSVD 也称增龄相关性 CSVD, 以小动脉硬化为主要特征^[11], 与 2 型糖尿病密切相关^[12]。随着 2 型糖尿病患者 CSVD 患病风险的增高, 其卒中及认知障碍发生风险也增加^[13], 严重影响患者的生活质量。有研究表明, TIR 与糖尿病微血管病变^[14-15]、颈动脉内膜-中层厚度^[16]密切相关。本研究将 CSVD 总体负担评分作为评价全脑小血管损伤程度的指标, 首次研究了 2 型糖尿病并 CSVD 患者 TIR 与 CSVD 总体负担的关系, 结果显示, TIR 是 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 总体负担的影响因素, 且 TIR 与 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 总体负担评分呈负相关, CSVD 高负担发生率随 2 型糖尿病并 CSVD 患者 TIR 升高呈递减趋势, 故增加 TIR 可能会延缓 2 型糖尿病并 CSVD 患者的病情进展。

TIR 是美国糖尿病协会推荐的短期血糖管理新指

表1 两组患者一般资料及TIR比较
Table 1 Comparison of general information and TIR between the two groups

项目	低负担组 (n=96)	高负担组 (n=55)	检验统计量值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.3 ± 6.8	67.2 ± 8.5	-4.387 ^a	< 0.01
男性 [n (%)]	40 (41.7)	28 (50.9)	1.207 ^b	0.272
合并症 [n (%)]				
高血压	60 (62.5)	44 (80.0)	4.995 ^b	0.025
高脂血症	38 (39.6)	24 (43.6)	0.237 ^b	0.626
冠心病	20 (20.8)	17 (30.9)	1.919 ^b	0.166
吸烟史 [n (%)]	10 (10.4)	6 (10.9)	0.009 ^b	0.925
饮酒史 [n (%)]	9 (9.4)	5 (9.1)	0.003 ^b	0.954
糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	9.8 ± 5.2	13.3 ± 7.0	-3.239 ^a	0.002
体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.4 (21.5, 26.6)	24.6 (21.7, 27.2)	-0.922 ^c	0.356
入院时收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	137 ± 17	144 ± 14	-2.440 ^a	0.016
入院时舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	84 ± 11	86 ± 10	-1.230 ^a	0.221
实验室检查指标				
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.46 ± 0.97	4.33 ± 1.02	0.807 ^a	0.421
三酰甘油 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.18 (0.87, 1.60)	1.38 (0.99, 1.82)	-1.945 ^c	0.391
高密度脂蛋白胆固醇 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.30 (1.13, 1.52)	1.21 (1.01, 1.41)	-1.797 ^c	0.072
低密度脂蛋白胆固醇 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	2.63 (2.13, 3.31)	2.57 (1.95, 3.32)	-0.568 ^c	0.570
同型半胱氨酸 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	11.4 (9.3, 14.9)	13.0 (9.2, 14.6)	-0.675 ^c	0.500
血尿素 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	5.1 (4.2, 5.8)	5.2 (4.7, 6.1)	-1.470 ^c	0.142
肌酐 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	60.0 (51.3, 72.0)	65.0 (57.0, 79.0)	-1.942 ^c	0.052
尿酸 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	281.0 (243.2, 328.2)	331.0 (253.0, 400.0)	-2.773 ^c	0.006
HbA _{1c} [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	6.7 (6.2, 7.2)	7.1 (6.5, 8.6)	-2.401 ^c	0.001
空腹血糖 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	5.5 (4.9, 6.1)	5.5 (5.2, 6.7)	-1.328 ^c	0.184
TIR [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	87.0 (78.0, 95.0)	66.0 (48.0, 80.0)	-6.541 ^c	< 0.001

注: ^a表示 *t* 值, ^b表示 χ^2 值, ^c表示 *Z* 值; HbA_{1c}= 糖化血红蛋白, TIR= 葡萄糖目标范围内时间; 1 mm Hg=0.133 kPa

表2 2型糖尿病并CSVD患者CSVD总负担影响因素的变量赋值及多因素Logistic回归分析

Table 2 Variable assignment and multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of the total CSVD burden of type 2 diabetes patients complicated with CSVD

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
年龄	实测值	0.254	0.088	8.364	0.004	1.289 (1.085, 1.530)
高血压	无=0, 有=1	0.486	0.620	1.615	0.433	1.627 (0.482, 5.485)
糖尿病病程	实测值	-0.190	0.108	3.099	0.078	0.827 (0.669, 1.022)
入院时收缩压	实测值	0.000	0.017	0.000	0.989	1.000 (0.968, 1.033)
尿酸	实测值	0.007	0.003	7.668	0.006	1.008 (1.002, 1.013)
HbA _{1c}	实测值	-0.300	0.291	1.061	0.303	0.741 (0.419, 1.311)
TIR	实测值	-0.094	0.021	20.336	< 0.001	0.910 (0.873, 0.948)

标, 其数值增加提示高血糖和/或低血糖时间短, 能克服HbA_{1c}的局限性, 能更直观地反映血糖波动情况^[17]。研究表明, HbA_{1c}与腔隙性脑梗死^[18]、WMH的发生及严重程度相关^[19]。中国一项基于CSVD患者的研究结果显示, HbA_{1c}与CSVD严重程度呈正相关^[4]。VIGERSKY等^[20]研究表明, 糖尿病患者TIR与HbA_{1c}存在一定相关性, TIR每改变10%, HbA_{1c}变化0.5%~0.8%, 进一步推测TIR可能与CSVD总体负担相关。

一项针对2型糖尿病患者的CGM数据表明, TIR与高血糖关系密切, 对低血糖相对不敏感^[21]。CGM获得的TIR较HbA_{1c}可能更能反映因高血糖引起的脑小血管损伤, 其病理生理机制可能为: (1) TIR降低与高血糖密切相关, 而高血糖可通过增加氧化应激而引起组织缺血、内皮功能障碍、炎症反应等^[22], 进而导致脑小血管损伤; (2) TIR降低与动脉僵硬(颈-股动脉脉搏波传导速度)增加相关^[23], 而后者与CSVD总

体负担增加呈正相关^[24]; (3) TIR 可反映血糖波动情况, 低 TIR 表示血糖波动较大^[25], 研究发现, 血糖波动大较高血糖更易导致氧化应激及内皮功能障碍^[26]。本研究结果还显示, 年龄、血尿酸是 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 总体负担的独立影响因素。有研究表明, 年龄是 CSVD 的影响因素^[11], 血尿酸水平与 CSVD 发生风险^[27]及 CSVD 总体负担^[28]相关, 本研究结果与之一致。

综上所述, TIR 降低是 2 型糖尿病并 CSVD 患者 CSVD 高负担的独立危险因素, CSVD 高负担发生率随 2 型糖尿病并 CSVD 患者 TIR 升高而递减, 进一步肯定了 TIR 作为血糖控制指标在临床中的应用价值。但本研究存在一定局限性: 首先, 本研究为单中心的横断面研究, 样本量较小; 其次, 患者均采用了 3 d 的 CGM 数据, 而有研究表明, 延长 CGM 时间可能更好地反映血糖波动情况^[29]。今后还需大样本量、延长 CGM 时间、多中心联合的前瞻性研究进一步探讨 TIR 与 CSVD 总体负担的关系。

作者贡献: 王一平进行文章的构思与设计, 数据的收集、整理、分析及结果的分析与解释; 徐辉、白宏英进行研究的实施与可行性分析; 王一平撰写、修订论文; 白宏英负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 曹丽, 张璐, 张玉琴, 等. 皮质下缺血性脑小血管病患者认知功能障碍及其与外周血同型半胱氨酸相关性[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(8): 791-794, 798. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.008.
- [2] CHEN X D, WANG J H, SHAN Y L, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication [J]. J Neurol, 2019, 266(10): 2347-2362. DOI: 10.1007/s00415-018-9077-3.
- [3] TIEHUIS A M, VAN DER GRAAF Y, VISSEREN F L, et al. Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease [J]. Stroke, 2008, 39(5): 1600-1603. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.506089.
- [4] 黄江玲, 邱少雄, 肖亮生, 等. D-二聚体和糖化血红蛋白对脑小血管病严重程度的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(3): 401-403. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.03.020.
- [5] VIGERSKY R A. Going beyond HbA_{1c} to understand the benefits of advanced diabetes therapies [J]. J Diabetes, 2019, 11(1): 23-31. DOI: 10.1111/1753-0407.12846.
- [6] BATTELINO T, DANNE T, BERGENSTAL R M, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range [J]. Diabetes Care, 2019, 42(8): 1593-1603. DOI: 10.2337/doi19-0028.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.004.
- [9] STAALS J, MAKIN S D, DOUBAL F N, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [J]. Neurology, 2014, 83(14): 1228-1234. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.
- [10] FAZEKAS F, CHAWLUK J B, ALAVI A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- [11] 陆正齐, 李铁梅. 增龄相关性脑小血管病治疗新进展 [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(4): 371-375. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.04.008.
- [12] 邢灿, 朱向阳. 2 型糖尿病与脑小血管病 [J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(10): 771-775. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.10.010.
- [13] XING C, ZHU X Y. Type 2 diabetes mellitus and cerebral small vessel disease [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2019, 27(10): 771-775. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.10.010.
- [14] FANG F, CAO R, LUO Q, et al. The silent occurrence of cerebral small vessel disease in nonelderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes, 2021, 13(9): 735-743. DOI: 10.1111/1753-0407.13164.
- [15] MAYEDA L, KATZ R, AHMAD I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e000991. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000991.
- [16] LU J Y, MA X J, ZHOU J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41(11): 2370-2376. DOI: 10.2337/dc18-1131.
- [17] LU J Y, MA X J, SHEN Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(2): 72-78. DOI: 10.1089/dia.2019.0251.
- [18] American Diabetes Association. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S66-76. DOI: 10.2337/dc20-S006.
- [19] GEORGAKIS M K, HARSHFIELD E L, MALIK R, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: a

- Mendelian randomization study [J]. *Neurology*, 2021, 96 (13): e1732-1742. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011555.
- [19] WANG D Q, WANG L, WEI M M, et al. Relationship between type 2 diabetes and white matter hyperintensity: a systematic review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 595962. DOI: 10.3389/fendo.2020.595962.
- [20] VIGERSKY R A, MCMAHON C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21 (2): 81-85. DOI: 10.1089/dia.2018.0310.
- [21] LU J Y, WANG C F, SHEN Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (2): 549-555. DOI: 10.2337/dc20-1862.
- [22] UMEMURA T, KAWAMURA T, HOTTA N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: a possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8 (2): 134-148. DOI: 10.1111/jdi.12545.
- [23] FOREMAN Y D, VAN DOORN W P T M, SCHAPER N C, et al. Greater daily glucose variability and lower time in range assessed with continuous glucose monitoring are associated with greater aortic stiffness: the Maastricht Study [J]. *Diabetologia*, 2021, 64 (8): 1880-1892. DOI: 10.1007/s00125-021-05474-8.
- [24] RIBA-LLENA I, JIMÉNEZ-BALADO J, CASTAÑE X, et al. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load [J]. *Stroke*, 2018, 49 (5): 1279-1281. DOI: 10.1161/strokeaha.118.020163.
- [25] 付威, 李青菊, 李俊, 等. 动态血糖监测及葡萄糖目标范围内时间对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (33): 4251-4254, 4260. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.022.
- FU W, LI Q J, LI J, et al. Impact of continuous glucose monitoring and time-in-range on pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24 (33): 4251-4254, 4260. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.022.
- [26] LA SALA L, CATTANEO M, DE NIGRIS V, et al. Oscillating glucose induces microRNA-185 and impairs an efficient antioxidant response in human endothelial cells [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 71. DOI: 10.1186/s12933-016-0390-9.
- [27] 成斯琪, 段雅鑫, 裴哈蕾, 等. 尿酸与脑小血管病的相关性研究进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28 (2): 222-225. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.020.
- [28] 成斯琪, 张文辉, 王贺波, 等. 脑小血管病患者磁共振总负担与血清尿酸水平的相关性及性别差异 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30 (9): 800-805. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20210224-00104.
- CHENG S Q, ZHANG W H, WANG H B, et al. Correlation between total MRI burden and serum uric acid level in patients with cerebral small vessel disease and its gender differences [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2021, 30 (9): 800-805. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20210224-00104.
- [29] 戴冬君, 陆静毅, 周健. 持续葡萄糖监测新指标: 葡萄糖在目标范围内时间的临床意义解析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11 (2): 139-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.011.
- DAI D J, LU J Y, ZHOU J A. A new indicator of continuous glucose monitoring: analysis of the clinical significance of time in range [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2019, 11 (2): 139-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.011.
- (收稿日期: 2021-08-06; 修回日期: 2021-11-08)
(本文编辑: 李越娜)

(上接第 60 页)

- [12] ZAIDATO O, FITZSIMMONS B F, WOODWARD B K, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313 (12): 1240-1248. DOI: 10.1001/jama.2015.1693.
- [13] 张磊. 颅内动脉粥样硬化性狭窄介入治疗的问题和挑战 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17 (3): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.03.001.
- ZHANG L. The problems and challenges of interventional treatment for intracranial atherosclerotic stenosis [J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2020, 17 (3): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.03.001.
- [14] ZHANG L, DAI D W, LI Z F, et al. Risk factors for hyperperfusion-induced intracranial hemorrhage after carotid artery stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis evaluation [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11 (5): 474-478. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-013998.
- [15] DOBROCKY T, KAESMACHER J, BELLWALD S, et al. Stent-retriever thrombectomy and rescue treatment of m1 occlusions due to underlying intracranial atherosclerotic stenosis: cohort analysis and review of the literature [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42 (6): 863-872. DOI: 10.1007/s00270-019-02187-9.
- [16] 郝京霞, 张英谦. 血栓弹力图在川崎病患者抗血小板治疗中的应用价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (8): 70-76. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.171.
- HAO J X, ZHANG Y Q. Application value of thromboelastography in antiplatelet therapy in children with Kawasaki disease [J]. *Practica Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29 (8): 70-76. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.171.
- (收稿日期: 2021-09-15; 修回日期: 2021-11-02)
(本文编辑: 谢武英)