2 型糖尿病患者同型半胱氨酸水平与心率变异的相关性

董丽红[1,2]，朱 筠[1*]
(1. 新疆医科大学第一临床医学院内分泌科，新疆 乌鲁木齐 830054；
2. 新疆维吾尔自治区第二济困医院内科，新疆 乌鲁木齐 830013)

摘 要：【目的】探讨 2 型糖尿病患者同型半胱氨酸(Hcy)水平与心率变异(HRV)之间的关系。【方法】采用酶联免疫吸附实验，对 112 例糖尿病患者测定 Hcy 水平，根据 Hcy 水平分为正常组、轻度升高组、中度升高组 3 组。对 3 组患者分别采用 24 h 动态心率变异性(HRV)频谱分析技术测定 HRV，并与 Hcy 作相关分析。【结果】(1)轻度升高组与中度升高组的正常 R-R 间期的标准差 (SDNN)、5 min 平均心率的标准差 (SDANN)、爱丁堡指数 (PNN50)、相邻 R-R 间期之差的均方根值(RMMSD)均低于正常组($P < 0.05 \sim 0.01$)，并且随着 Hcy 水平的升高，轻度与中度升高组中 HRV 时域指标有进一步下降。(2) Hcy 升高组中高频(HF)显著低于 Hcy 正常组($P < 0.01$)，Hcy 升高组中低频(LF)较 Hcy 正常组明显减低($P < 0.01$)，交感-迷走神经平衡指标(LF/HF)在 Hcy 升高组较正常组升高($P < 0.05$)。(3)2 型糖尿病 Hcy 升高者 HRV 指数较正常组有所下降，Hcy 与 HRV 呈负相关。【结论】2 型糖尿病合并高 Hcy 血症患者心率变异中的时域分析和频域分析的各项指标参数均减低，并出现自主神经的损害，心脏自主神经活动的昼夜节律改变丧失。Hcy 是自主神经病变的危险相关因素，对早期发现自主神经病变有益。

关键词：2 型糖尿病；同型半胱氨酸(Hcy)；心率变异性；相关性
中图分类号：R587.1；R541.7 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-3554(2013)04-0563-05

Relationship of Homocysteine Levels and Heart Rate Variability in Patients with Type 2 Diabetes

DONG Li-hong[1,2], ZHU Jun[1*]
(1.Department of Endocrine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumuqi 830054, China; 2.The Second Poor Hospital, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumuqi 830054, China)

Abstract：【Objective】 To investigate the relationship between the homocysteine level with cardiac autonomic neuropathy in diabetics patients.【Methods】Homocysteine level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, 112 cases of diabetes were divided into homocysteine normal group, slightly increased group, moderately increased group and severe increased group according to the level of homocysteine. Ambulatory heart rate variability (HRV) spectral was tested and analyzed the relationship between HRV and homocysteine.【Results】Normal RR interval (SDNN), 5 min average heart rate of the standard deviation (SDANN), Edinburgh the index (PNN50), adjacent RR interval in slightly increased group, moderately increased group were lower than the normal group ($P < 0.05$-0.01). And with elevated Hcy levels, HRV time domain indicators became low in slightly increased group and moderately increased group. Hcy increased group high-frequency (HF) was significantly lower than that in normal group ($P < 0.01$). Compared with the Hcy normal group low-frequency (LF) was significantly lower in Hcy increased group ($P < 0.01$), sympathetic-vagal balance indicators (LF/HF) in Hcy increased group was higher than the normal group ($P < 0.05$). HRV index declined in type 2 diabetes with Hcy increased, and Hcy was negatively correlated with HRV. 【Conclusion】 The time domain analysis and frequency domain analysis of heart rate variability in patients with type 2 diabetes and hyperhomocysteinemia indicators parameters are reduced, and appeared autonomic nerve damage and the loss of the circadian rhythm of cardiac autonomic nervous activity changes. Homocysteine is the risk-related factors of autonomic neuropathy, the benefit of early detection of autonomic neuropathy, can improve patient outcomes.

Key words: type 2 diabetes; homocysteine(Hcy); heart rate variability; correlation factor
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2013,34(4):563-567]

收稿日期：2012-11-19
作者简介：董丽红，在读硕士生，主治医师，E-mail：candy.uu@126.com；*通信作者：朱筠，主任医师，硕士生导师，E-mail：zhujun6677@163.com

同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)是含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢的中间产物,参与体内一碳单位的转移,对体内许多代谢反应和某些物质生理功能的发挥具有重要作用。心血管疾病患病率与病死率迄今仍居高不下,已成为威胁人类健康的主要疾病之一。糖尿病患者心、脑血管及外周血管疾病的发生率明显高于非糖尿病患者。近年来大量研究证实,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia,HHcy)是心脑血管疾病、动脉粥样硬化性疾病的一个新的、重要、独立的危险因素,并且与糖尿病的大血管及微血管并发症具有相关性[1],糖尿病自主神经病变是导致患者发生心脏意外和猝死的重要原因[2]。心率变异性(HRV)分析作为反映神经内分泌调节心血管动态平衡的无创指标,尤其是心律失常、猝死及各种心脏死亡的评估已越来越引起国内外学者关注[3-4]。本研究采用 24 h 动态心电图对伴与不伴 Hcy 的糖尿病患者测定其 HRV,旨在探讨 2 型糖尿病患者 Hcy 水平与心率变异的相关性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取新疆维吾尔自治区人民医院米东医院内科 2010-2011 年糖尿病患者 112 例。患者全部行 Hcy 水平的测定,并依据 Hcy 水平分为 3 组[5],正常组(Hcy 为 5 ~ 15 μmol/L)30 例,轻度升高组(Hcy 为 16 ~ 30 μmol/L)46 例,中度升高组(Hcy 为 31 ~ 100 μmol/L)36 例。所有对象排除肝、肾功能不全、原发性高血压和继发性高血压患者,同时排除既往有心肌梗死、心律失常及颈部血管多发斑块、甲状腺疾病等患者。近 3 个月来均无发生应激及各系统感染史,未服用 α、β 受体阻滞剂、普罗帕酮、阿托品、洋地黄类等药物,未服用叶酸及 B 族维生素等药物,无心、肝、肺、肾、脑等器质性病变,无认知功能障碍及精神疾病。进行基线资料比较,3 组除病程差异有统计学意义外,其他项目差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,3 组基线资料见表 1。

表 1 3 组基线资料

Table 1 Baseline data of the three groups case(%)

Items		Group		
		Normal	Slightly increased	Moderately increased
Case number		30	46	36
Course of disease/year		6.9 ± 1.6[1)]	10.02 ± 1.4[1)]	11.5 ± 1.7[1)]
Gender	male	18(60.0)	25(54.3)	22(61.1)
	female	12(40.0)	21(45.7)	14(38.8)
Age/years	40-50	5(16.7)	8(17.4)	7(19.4)
	50-60	8(26.7)	12(26.1)	12(33.3)
	60-70	10(33.3)	15(32.6)	9(25.)
	> 70	7(23.3)	11(23.9)	8(22.2)
Smoking (yes/no)		17/13	25/21	14/22
Drinking (yes/no)		15/15	24/22	15/21

1) $M \pm Q_R$, and $P < 0.001$ among 3 groups, others is constituent ratio, and all $P >$ among 3 groups

1.2 Hcy 检测方法

标本测定前 1 d,患者忌食高蛋白饮食,取空腹静脉血 3 mL [0.1%乙二胺四乙酸二钠(EDTA)抗凝管],1 h 内离心(3 000 r/min,离心半径 r = 13.5 cm,10 min),分离出血浆后,分离血浆,取上清液,用酶联免疫吸附法测定 Hcy 值,正常参考值范围 5 ~ 15 μmol/L。

1.3 心率变异测定

采用 24 h 双通道 Holter 分析系统,连续记录 24 h ECG 后将磁带回放,自动检出 24 h 的窦性心搏,行 HRV 时域和频域分析。检查均从上午 8:00 开始,记录至次日上午 8:00 结束。有效信号和窦性心律时间 22 h,采用人机对话方式分析,去除异位搏动干扰,相邻 R-R 间期超过 20%的予以自动剔除。此期间患者正常生活活动。

1.4 时域分析指标

① 正常 R-R 间期的标准差(SDNN);② 5 min 平均心率的标准差(SDANN);③ 相邻 R-R 间期之差的均方根值(RMSSD);④ 爱丁堡指数(PNN50)。

1.5 频域分析指标

低频(LF)代表交感神经兴奋标志,高频(HF)代表迷走神经兴奋标志及低频/高频(LF/HF)代表交感神经与迷走神经平衡标志。取 5 min 患者平卧静息状态资料,将心电信号用快速傅里叶转换方法,到频谱图,心率谱密度(PSD)单位为 ms^2/Hz,极低频(VLF)0 ~ 0.04 Hz;低频(LF):0.04 ~ 0.15 Hz;高频(HF):0.15 ~ 0.40 Hz;总功率谱(TP)0 ~ 0.4 Hz,将所得到的低频及高频率能量密度进行标准化处理。

1.6 统计学处理

样本含量：根据多个样本均数比较的样本含量公式，先进行预实验，$\alpha = 0.05$ 为检验水准，$\beta = 0.8$ 为检验效能，计得共 112 例。Hcy 不同含量组之间计量资料采用方差分析，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。在有统计学差异的情况下进行 SQK-q 检验。3 组之间计数资料的比较及不满足正态性和方差齐性的计量资料采用秩和检验。Hcy 和心率变异相关性的比较采用秩相关分析及 Logistic 回归分析并计算 r_S 值及 OR 值。

2　结　果

2.1　HRV 时域分析

正常组、轻度升高组、中度升高组 3 组间 SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD 差异具有统计学意义（$P < 0.05$），Hcy 轻度升高组，中度升高组的 SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD 均低于正常组（$P < 0.05 \sim 0.01$），并且随着同型半胱氨酸水平的升高，轻度升高组，中度升高组中 HRV 时域指标有进一步下降（表 2）。

表 2　3 组间时域指标比较

Table 2　Comparing of time domains in the three groups

（ms）

Group	n	SDNN	SDANN	PNN50	RMSSD
Normal	30	136 ± 30[1)]	113 ± 25[1)]	11.5 ± 6.3	23.2 ± 17.6[1)]
Slightly incr.	46	107 ± 21[1)2)]	96 ± 23[1)2)]	7.2 ± 5.8[1)2)]	18.5 ± 10.4
Moderately incr.	36	83 ± 11[2)3)]	78 ± 9[2)]	2.4 ± 0.9[1)2)]	11.4 ± 1.5[1)2)3)]
P value		0.000	0.000	0.000	0.000

SDNN：Normal RR interval；SDANN：5 min average heart rate standard deviation；PNN50：Edinburgh the index；RMSSD：adjacent RR interval. incr：increased. 1) $M \pm Q_R$, others are $\bar{x} \pm s$. Compared the control group, 2) $P < 0.05$, 3) $P < 0.01$.

2.2　HRV 频域分析

正常组日间 LF 占优势，夜间 HF 会明显增加，LF/HF 从日间到夜间明显减低，呈昼夜节律改变。正常组、轻度升高组、中度升高组 3 组间 LF 差异具有统计学意义（$P < 0.05$），在 Hcy 增高组中，日间及夜间 LF 均较正常组明显减低，但以中度升高组减低更明显（$P < 0.01$），3 组间 HF 差异具有统计学意义（$P < 0.05$），增高组中日间及夜间 HF 均较正常组减低，其中轻度升高组减低（$P < 0.05$），中度升高组减低（$P < 0.01$），3 组间日间 LF/HF 差异不具有统计学差异（$P > 0.05$），3 组间夜间 LF/HF 差异具有统计学意义（$P < 0.05$），Hcy 增高组较正常组夜间 LF/HF 有所增高，说明 LF/HF 从日间到夜间节律性变化被打乱（表 3）。

2.3　Hcy 各组生化指标分析

采用单因素分析法对不同组 Hcy 生化指标分析，对满足正态性和方差齐性采用方差分析，对不满足正态性和方差齐性采用秩和检验，发现在不同组中空腹血糖（FPG）、高密度脂蛋白（HDL）存在差异（$P < 0.01$；表 4）。

2.4　Hcy 与 HRV 各参数之间相关性分析

采用秩相关分析，发现 Hcy 与 FPG（$r_S = 0.776$，$P < 0.01$）、病程（$r_S = 0.776$，$P < 0.01$）呈正相关，与 HDL（$r_S = -0.603$，$P < 0.01$）、SDNN（$r_S = -0.749$，$P < 0.01$）、SDANN（$r_S = -0.609$，$P < 0.01$）、PNN50（$r_S = -0.717$，$P < 0.01$）、RMSSD（$r_S = -0.708$，$P < 0.01$）、LF（$r_S = -0.744$，$P < 0.01$）、HF（$r_S = -0.484$，$P < 0.01$）、夜间 LF/HF（$r_S = -0.295$，$P < 0.05$）呈负相关，与日间 LF/HF、餐后血糖，糖化血红蛋白、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白无关。

2.5　Logistic 回归分析

考虑 Hcy 与空腹血糖、病程、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白、餐后 2 h 血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白会对心率变异有影响，故行多因素非条件 Logistic 回归分析，逐个剔除不显著因素，在 $\alpha = 0.05$ 为检验水准上，Hcy、病程、空腹血糖、高密度

表 3　3 组间频域指标比较

Table 3　Frequency domain of the three groups

（ms^2/Hz）

Group	n	Day-time LF	Day-time HF	Night-time LF	Night-time HF	Day-time LF/HF	Night-time LF/HF
Normal	30	70.3 ± 6.9	39.1 ± 6.2	58.3 ± 6.8	57.4 ± 10.6	1.85 ± 0.37	1.03 ± 0.16
Slightly increased	46	62.9 ± 9.4	37.5 ± 6.7	52.0 ± 8.8[1)]	46.2 ± 15.7[2)]	1.71 ± 0.32	1.23 ± 0.41
Moderately increased	36	49.0 ± 5.5[1)3)]	30.1 ± 6.4[3)]	39.4 ± 6.5[3)]	31.3 ± 10.2[2)3)]	1.65 ± 0.55[1)]	1.31 ± 0.44[2)]
P value		0.000	0.000	0.000	0.000	0.159	0.014

LF：low frequency；HF：high frequency. 1) $M \pm Q_R$, others are $\bar{x} \pm s$. Compared the control group, 2) $P < 0.05$, 3) $P < 0.01$.

表 4 各 Hcy 组生化指标分析

Table 4 Biochemical indicators of each groups

(mmol/L for glucoses or lipids)

Items	Normal group	Slightly increased group	Moderately increased group	*P* value
n	30	46	36	
FPG	8.26 ± 0.81	9.18 ± 0.98	11.6 ± 1.16	0.000
2 h PG	13.25 ± 2.42	13.26 ± 1.44	13.16 ± 1.64	0.064
HbA1C/%	8.64 ± 1.07	8.79 ± 1.05	8.86 ± 0.90	0.672
TG	1.88 ± 0.53	1.99 ± 0.80	2.03 ± 0.63	0.583
TC	4.19 ± 1.13	4.38 ± 1.09	4.32 ± 0.92	0.748
HDL	1.35 ± 0.26	1.05 ± 0.13	1.02 ± 0.18	0.000
LDL	2.84 ± 0.57	2.97 ± 0.41	2.92 ± 0.52	0.562

FPG: fasting plasma glucose; HbA1C: Hemoglobin A; TG: triglyeride; TC: total cholesterol; HDL: high density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein

脂蛋白入选多因素分析,空腹血糖、Hcy 是心率变异危险因素(OR 值分别 1.130,1.125, $P < 0.05$)。

3 讨 论

2 型糖尿病作为常见的代谢病,血清葡萄糖水平增高被认为是其显著特点。胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足被认为是 2 型糖尿病的主要表现。糖尿病对 Hcy 代谢是否有影响, 研究表明糖尿病患者 Hcy 水平较正常人升高[6-7],推测胰岛素不仅仅对糖代谢起作用, 而且对蛋白质及脂肪代谢均有明显的合成作用,氨基酸作为蛋白质的一种,其代谢过程中胰岛素发挥了重要的作用。由于胰岛素缺乏或者胰岛素抵抗,对上述代谢过程均有影响。胰岛素的缺乏可能是高 Hcy 的其中一个原因。在本实验研究中, 发现糖尿病患者血浆 Hcy 有不同程度的升高,这与 Hoogeveen 等[8]的研究结果相一致。近年来,高 Hcy 血症已被认为是糖尿病相关大血管、微血管病等并发症发生的危险因素,还是其发生率的强预测因子, 同时国内外研究表明,高 Hcy 血症与糖尿病周围神经病变也具有相关性[9]。但针对 Hcy 与糖尿病自主神经病变的研究较少。

自主神经病变是糖尿病最常见的并发症之一, 糖尿病自主神经病变患者发生无痛性心肌梗死,心脏猝死的危险大[10]。HRV 是评价自主神经病变的可靠指标[11-12]。HRV 是指围绕平均心率的心率波动程度, 反映心率在一定时间内周期性改变的现象,间接代表交感-副交感神经张力及其平衡的重要标志。与心脏猝死、心肌梗死的预后以及糖尿病自主神经性损害有密切联系[13]。国外研究发现,如果出现严重自主神经病变时,急性心血管事件明显增加[14]。动态心电图中 HRV 时域和频域指标,是目前评价自主神经功能良好的检测方法,优于传统的自主神经检查方法, 其中 SDNN 是反映自主神经功能的重要指标,SDNN 降低 < 100 ms 为中度降低,< 50 ms 为明显降低。当 SDNN < 50 ms 时,发生猝死的风险明显增高[15]。时域中 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 变小,主要反映迷走神经张力降低和/或交感神经张力的增高。本研究结果表明:2 型糖尿病(合并) 高 Hcy 组比正常对照组的 HRV 时域各项指数明显下降, 并随着 Hcy 程度的加重,HRV 时域各项指标随之明显下降($P < 0.05 \sim 0.01$)。提示 2 型糖尿病合并高 Hcy 血症患者自主神经功能受损,并且随 Hcy 升高,自主神经病变更加明显,发生心血管事件危险性大。本次研究对象均无自主神经病变的临床表现,HRV 已有所下降。据国外报道一旦 2 型糖尿病自主神经病变的临床表现出现, 预测 5 年病死率为 50%[16]。说明 HRV 改变早于临床症状的出现,早期行 Hcy、HRV 的测定,对早期判断 2 型糖尿病自主神经情况及预后有一定的意义。

HRV 频域的指标中 LF 反映交感神经张力活动, HF 代表迷走神经张力活动, LF/HF 是反映交感-迷走神经平衡的标志,其数值升高代表交感神经活动占主导地位。它们也是自主神经评价的指标。本研究发现,Hcy 中度升高组 HRV 各项指标均显著低于 Hcy 正常组、轻度升高组。表明 HRV 各项指标的减低与 Hcy 有关。本研究相关性分析表明,Hcy 是 2 型糖尿病自主神经病变的相关因素。

目前尚不清楚 Hcy 与自主神经病变之间的相关机制, 有人认为 Hcy 可以促进细胞因子诱导的血管平滑肌细胞 NO 的合成,而 NO 可能参与了心脏自主神经的调节,而这与 Nomura 等[17]的报道一致。

新疆地区由于饮食方式及习惯的原因, 是 2 型糖尿病高发地区[18]。因自主神经病变症状出现较晚,经常被忽视,所以通过心率变异的测定可及早的发现自主神经病变。通过本研究发现,Hcy 及空腹血糖与心率变异下降相关, 说明 Hcy 参与了

心率变异下降的发生，但是本次研究存在选择性偏移,因为患者出自一家医院,所以还需要扩大样本量进一步研究。目前国外研究[19]已经发现 Hcy 是自主神经病变的危险因素，如果我们能做到及早发现,积极的给予纠正,可能在改善糖尿病患者的预后上有一定的帮助。

参考文献：

[1] Montalescot G, Ankri A, Chadefaux-Vekemans B, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 1999, 60(3): 295-300.

[2] 张国庆, 徐世全, 许樟荣, 等. 影响 2 型糖尿病患者自主神经功能的相关因素[J]. 心脏杂志, 2007: 19(6): 672-674.
Zhang GQ, Xu SQ, Xu ZR, et al. Multiple risk factors of autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients [J]. Chin Heart, 2007, 19(6): 672-674.

[3] Piccirllo G. Power spectral analysis of HR in elderly hypertensive subjects with and without silent coronary disease[J]. Angiology, 2008, 7(1): 15-l7.

[4] Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, et al. Decreased heart rate variability may prediot the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes[J]. Clin Auton Res, 2006, 16(3): 288-234.

[5] Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases : a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association [J]. Circulation, 1999, 99(1) : 178-182.

[6] Hofmann MA,Kohl B, Zumbach MS, et al. Hyperhomocystinemia and endothelial dysfunction in IDDM1[J]. Diabetes Care, 1998, 21 (6): 1028-1030.

[7] Chico VA, Mudaliar S, Schmidt B, et al.Homocysteine associated with diabetes[J]. Metabolism, 2008, 47(6): 685-689.

[8] Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study [J]. Arterioscler Thromb Vascular Biol, 1998, 18(1): 133-138.

[9] Passaro A, D′elia K, Pareschi PL, et al. Factors influencing plasma homocysteine levels in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(3): 420-421.

[10] 赵宇, 杨莉莉, 康晓新, 等. 变异性减低与老年冠心病患者的心血管事件[J]. 中国心血管病研究杂志, 2006, 4(5): 525-529.
Zhao Y, Yang LL, Kang XX, et al. Relationship between reduced heart rate variability and cardiac events in the elderly patients with coronary artery disease [J]. Chin J Cardiorasc Rev, 2006, 4(5):525-530.

[11] 丁向红. 全国住院糖尿病患者慢性并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析[J] . 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 232-237.
Ding XH. Chronic diabetic complications and related macro-vascular diseases of in-patiens with diabetes in mainland of China: A national retrospective analysis in recent 10 years [J]. Chin Diabetes J, 2003, 11(4): 232-237.

[12] Malik M. Heart rate variability: standards of measurement, physiology interoretation , and clinical use[J] . Circulation, 1996, 93(5): 1043-1065.

[13] Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function[J]. Crit Rev Biomed Eng, 1993, 21(3): 245-311.

[14] Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, et al. Relationship between heart rate variability and autonomic nervous [J]. Metabolism, 1998, 47(6): 685-689.

[15] Piccirllo G. Power spectral analysis of HR in elderly hypertensive subjects with and without silent coronary disease[J]. Angiology, 2009, 7(1): 15-l7.

[16] 梁坚坚. 糖尿病的心率变异性分析 [J]. 医学文选, 2004, 10(2): 138-l40.
Liang JJ. Heart rate variability analysis in type 2 diabetic [J]. Anthol Med, 2004, 10(2): 138-l40.

[17] Nomura M. Effects of intravenous administration of larginime on autonomic nervous activities: Analysis of heart rate variability[J]. Jpn Heart J, 1998, 39(3): 331-334.

[18] 朱筠, 王薇冰, 谢自敬, 等. 新疆糖尿病患者的病程与疾病控制现状关系研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2002, 8(10):189-190.
Zhu J, Wang HB, Xie ZJ, et al. The course of diabetes disease and disease control status [J]. Chin J Prev Contr Chronic Dis, 2002, 8(10): 189-190.

[19] Cohen JA, Jeffers BW, Stabler S, et al. Increasing homocysteine levels and diabetic autonomic neuropathy [J]. Auton Neurosci, 2001, 87(2-3): 268-273.

(编辑　刘清海)