

原发性高血压患者动态动脉硬化指数与血压昼夜节律及微量白蛋白尿的相关性

董青,董州俊,赵慧,但平,王芳华

(北京市海淀区万寿路医院,北京 100039)

摘要:目的 探讨原发性高血压(高血压)患者动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI)与微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)及血压昼夜节律的相关性,为预防高血压患者发生心血管事件提供依据。方法 入选 215 例高血压患者,监测其 24 h 动态血压并检测生化指标、MAU 等指标,采用 Pearson 相关分析、多因素 Logistic 回归进行分析。结果 AASI \geq 中位数(0.57)组患者的年龄、尿肌酐、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、AASI、内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)、颈动脉指数、MAU、踝动脉收缩压(ankle systolic blood pressures, ASBP)、踝动脉舒张压(ankle diastolic blood pressures, ADBP)等指标明显高于 AASI<中位数(0.57)组($P<0.05$)。MAU 阳性组 AASI 水平明显高于 MAU 阴性组,非杓型血压组 AASI 水平明显高于杓型血压组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AASI、颈动脉指数均与尿白蛋白/尿肌酐比值呈正相关关系($r=0.5400$, $r=0.4254$; $P<0.0001$)。年龄、MAU 阳性、AASI>中位数(0.57)、饮酒史是血压昼夜节律的独立危险因素,引起非杓型血压的危险度分别升高 3.226、2.202、1.998、1.785 倍。结论 对于高血压患者应进行 AASI 评估,有助于了解其血压昼夜节律现象和肾功能损伤情况,一定程度上可以尽早了解其心血管事件的发生危险,预防病情恶化。

关键词:高血压;动态动脉硬化指数;血压昼夜节律;微量白蛋白尿;相关性

中图分类号:R544.1

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2016)02-0165-05

Correlation between dynamic arteriosclerosis index, circadian rhythm of blood pressure and microalbuminuria in patients with essential hypertension

DONG Qing, DONG Zhou-jun, ZHAO Hui, DAN Ping, WANG Fang-hua

(Wanshou Road Hospital of Haidian District, Beijing 100039, China)

Abstract: Objectives To study the correlation between ambulatory arterial stiffness index (AASI) with circadian rhythm of blood pressure and microalbuminuria (MAU) in patients with essential hypertension to provide evidence for the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients. **Methods** Totally 215 hypertensive patients were enrolled, 24-h ambulatory blood pressure was monitored and biochemical indexes were tested. Pearson correlation analysis and multivariate Logistic regression analysis were used for analysis. **Results** Age, urine creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), AASI, intima-media thickness (IMT), carotid stenosis index, MAU, ankle systolic blood pressures (ASBP) and ankle diastolic blood pressures (ADBP) in AASI \geq median (0.57) group were significantly higher than those in AASI<median (0.57) group ($P<0.05$). AASI level in MAU-positive group was significantly higher than that in MAU-negative group, and AASI level in non-dipper group was significantly higher than that in dipper group ($P<0.05$). AASI, carotid stenosis index and urine albumin/urine creatinine ratio were positively correlated ($r=0.5400$, $r=0.4254$, $P<0.0001$). Age, MAU-positive, AASI>median (0.57) and drinking were independent risk factors for circadian rhythm ($OR=3.226$, 2.202 , 1.998 , 1.785). **Conclusions** For patients with hypertension, AASI should be assessed to understand the risk of cardiovascular events and the renal damage to prevent disease progression.

Key words: hypertension; ambulatory arterial stiffness index; circadian rhythm; microalbuminuria; correlation

作者简介:董青(1971-),女,副主任医师,研究方向为心血管内科疾病诊治。

大量的研究结果显示,原发性高血压(高血压)患者由于血液的压力增大,而导致血管壁的厚度降低,脆性增加,在一定程度上存在硬化状态;

而其血管的硬化程度是预测心血管病死亡的重要因子之一^[1,2]。因此,有学者提出,检测评估高血压患者的动脉硬化程度,可以为及早地预测心血管病的危险提供新的手段。另一方面,高血压患者往往由于肾功能不全也增加了其发生心血管疾病的危险^[3,4]。目前已有研究证实,微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)浓度在预测早期肾功能损伤方面具有较高的灵敏度和特异度^[5]。人体的血压存在昼夜节律现象,高血压患者更是如此,目前对于高血压患者的血压节律的研究已引起越来越多的关注,但高血压患者血压昼夜节律现象与心血管事件的发生危险究竟具有何种关联,目前仍不十分明确^[6-8]。为了进一步评估高血压患者的肾功能损害情况、血压节律现象与心血管事件的关系,本研究以高血压患者为研究对象,对其动态动脉硬化指数进行了等级评估,并着重分析了其与 MAU、血压节律的相关性,旨在为寻找更好的高血压患者的动脉硬化指标,并为预测心血管事件及早期肾功能损害提供实验室基础。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 8 月至 2014 年 8 月在北京市海淀区万寿路医院治疗的高血压患者 215 例为研究对象。所有患者均依据《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)^[9]进行明确诊断。215 例患者中,男 134 例,女 81 例;年龄(58.26±11.11)岁。排除标准:继发性高血压患者以及合并肾功能减退、代谢性疾病、严重的心脏疾病以及肿瘤的患者。

1.2 生化指标及微量白蛋白尿的评定标准

收集所有患者空腹静脉血 3 mL,采用全自动生化仪(日立公司 7020 型)进行测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)等。另收集患者晨尿 5 mL,采用全自动生化仪测定尿肌酐(Cr)浓度;采用免疫比浊法测定 MAU 浓度。所用试剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司,严格依据说明书进行操作。MAU 的评定:尿白蛋白/尿肌酐的比值,男性≥22 mg/g、女性≥31 mg/g,则为 MAU 阳性。

1.3 动态血压测量

采用动态血压仪(日本爱安德 TM-2430)检测所有患者 24 h 动态血压值。于每天 6:00~22:00,每小时测定 3 次,即 20 min/次;22:00~6:00,每小时测量 2 次,即 30 min/次。本研究由专人负责

测定血压,确保每位患者的有效血压测量次数达 85%以上。血压的昼夜节律判断:如果夜间平均动脉压与白天相比,下降率≥10%为正常杓型血压;如果夜间平均动脉压与白天相比,下降率<10%为非杓型血压。

1.4 颈部血管超声检查

采用日立 Hi Vision AVIUS 全数字化彩色超声波诊断仪测定患者的颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)。探头频率设定为 7.5 MHz,探查颈总动脉后壁,测量并记录分叉处及远心 1 cm、近心 1 cm 处 IMT。

1.5 动态动脉硬化指数计算

以 24 h 动态监测的舒张压为纵坐标,以收缩压为横坐标进行直线拟合,求得回归系数 β ,即:回归直线的斜率,动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI)=1- β 。

1.6 估算肾小球滤过率

依据简化 MDRD 公式,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)=186×(血肌酐)^{-1.154}×(年龄)^{-0.203}×(0.742 女性)(ml·min⁻¹·1.73 m⁻²)。

1.7 统计学分析

计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间的差异比较采用两独立样本 *t* 检验进行分析;采用 Pearson 关联性分析两个计量资料的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析血压夜间节律的影响因素;所有统计分析均借助 SPSS 18.0 统计软件包进行操作,以 *P*<0.05 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同动态动脉硬化指数患者的基本特征及临床病理参数比较

本组研究对象的 AASI 中位数为 0.57,以此为界点将研究对象分为两组。两组性别构成比较,差异无统计学意义(男性:59.8%(64/107) vs. 64.8%(70/108);女性:40.2%(43/107) vs. 35.2%(38/108), $\chi^2=0.573, P=0.449$)。两组其他基本特征和临床病理参数比较结果如表 1 所示, AASI≥0.57 组患者的年龄、尿肌酐、eGFR、AASI、IMT、颈动脉指数、MAU、踝动脉收缩压(ankle systolic blood pressures, ASBP)、踝动脉舒张压(ankle diastolic blood pressures, ASBP)等指标明显高于 AASI<0.57 组患者,差异具有统计学意义(*P*<0.05);两组患者的血清总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固

表 1 不同 AASI 水平患者的基本特征及临床病理参数比较

参数指标	[$\bar{x} \pm s$]		t 值	P 值
	AASI<0.57	AASI \geq 0.57		
n	107	108		
年龄/岁	56.34 \pm 7.24	60.89 \pm 5.78	8.454	0.000
总胆固醇/mmol·L ⁻¹	5.01 \pm 0.73	4.98 \pm 0.74	0.299	0.765
肌酐/mmol·L ⁻¹	72.33 \pm 11.70	88.87 \pm 17.49	8.132	0.000
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	3.20 \pm 0.58	3.16 \pm 0.39	0.898	0.370
三酰甘油/mmol·L ⁻¹	1.59 \pm 0.75	1.55 \pm 0.93	0.173	0.863
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	1.09 \pm 0.26	1.04 \pm 0.23	1.700	0.905
eGFR/mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	97.33 \pm 12.89	73.49 \pm 12.83	13.624	0.000
IMT/mm	1.03 \pm 0.07	1.19 \pm 0.11	11.524	0.000
颈动脉指数	1.75 \pm 0.49	2.69 \pm 0.63	12.326	0.000
MAU/mg·L ⁻¹	9.45 \pm 4.13	37.40 \pm 18.39	15.311	0.000
ASBP/mm Hg	119.34 \pm 8.35	125.33 \pm 8.37	5.242	0.000
ADBP/mm Hg	69.48 \pm 7.87	63.55 \pm 5.39	6.535	0.000

醇、低密度脂蛋白胆固醇等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 不同微量白蛋白尿浓度及血压节律患者的 AASI 水平比较

MAU 阳性与阴性组、杓型血压与非杓型血压组的 AASI 水平比较结果见图 1。两独立样本的 t 检验结果显示,MAU 阳性组的 AASI 水平明显高于 MAU 阴性组,非杓型血压的 AASI 水平明显高于杓型血压组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 动态动脉硬化指数、颈动脉指数与尿白蛋白/尿肌酐比值的相关性分析结果

AASI、颈动脉指数与尿白蛋白/尿肌酐比值的相关性分析分别见图 2、图 3。Pearson 相关性分析结果显示,AASI、颈动脉指数均与尿白蛋白/尿肌酐比值呈正相关关系,关联系数分别是 $r=0.5400$ 与 $r=0.4254$ ($P<0.0001$),提示尿白蛋白/尿肌酐比值越大,AASI、颈动脉指数越高。

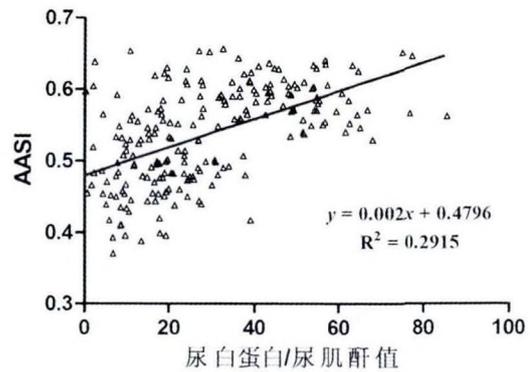


图 2 AASI 与尿白蛋白/尿肌酐比值的相关性分析散点图

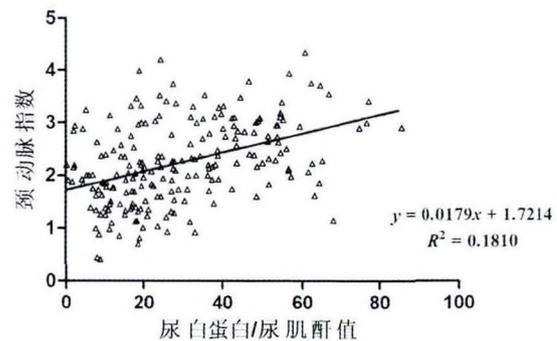


图 3 颈动脉指数与尿白蛋白/尿肌酐比值的相关性分析散点图

2.4 血压昼夜节律影响因素的多元 Logistic 回归分析结果

以是否杓型血压为因变量,以年龄(<60 岁=0, ≥ 60 岁为1)、饮酒史(无=0,有=1)、吸烟史(无=0,有=1)、城乡(乡镇=0,城市=1)、规律运动(无=0,是=1)、体质质量指数(<25 kg/m²=0, ≥ 25 kg/m²=1)、MAU(阴性=0,阳性=1)、AASI(<0.57 =0, ≥ 0.57 =1)等为自变量行多元 Logistic 回归分析。结果显示年龄、MAU 阳性、AASI $>$ 中位数(0.57)、饮酒史是血压昼夜节律的独立危险因素,

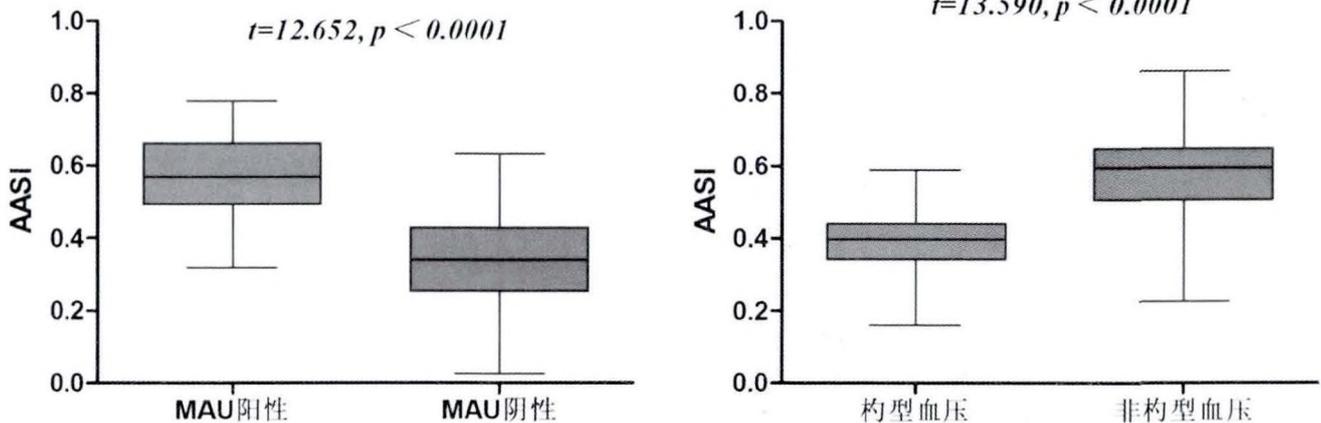


图 1 不同 MAU 及血压节律患者的 AASI 水平比较

分别导致非杓型血压的危险度升高 3.226、2.202、1.998、1.785 倍,详见表 2。

表 2 血压昼夜节律影响因素的多元 Logistic 回归分析结果

自变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
年龄 (1 vs. 0)	1.171	0.012	9.336	0.003	3.226(1.220~5.232)
MAU (1 vs. 0)	0.789	0.009	7.223	0.012	2.202(0.212~3.213)
AASI (1 vs. 0)	0.692	0.013	4.265	0.023	1.998(0.978~3.127)
饮酒史 (1 vs. 0)	0.579	0.021	3.998	0.029	1.785(0.665~1.954)

3 讨 论

近年来,随着我国改革开放的力度进一步加大,我国的社会、经济、科学技术、医疗卫生事业等都有了长足的发展和进步;居民生活水平也有了明显改善。上述现象的背后,也带来了一定的社会问题,例如:环境污染加剧、生活压力增大、饮食结构不健康等。随之而来的是我国心血管疾病的患者人数逐年升高,特别是高血压、脑卒中、重型心脏性疾病等患者人数逐渐增加,严重威胁着广大居民的身体健康,并严重降低了中老年群体的生活质量,也为患者的家庭与社会造成了巨大的经济负担。放眼于整个世界,上述现象不但是我国如此,西方发达国家如:美国、法国等,也是如此^[10,11]。在循证医学思想的指导下,医务工作者对以往的高血压临床研究进行综合整理及分析后认为:在对心血管高风险患者进行了健康宣教、调脂、降压及干预相关危险因素后,可以降低心血管事件的危险,但并不能完全消除^[11]。因此,对于如此重要的世界性公共卫生问题,目前广大的医务工作者均在积极地寻求降低高血压的总体危险,并努力寻找能够及早预测高血压患者发生心血管事件的预测因子。

目前,越来越多的研究表明,动脉粥样硬化及动脉硬化导致的动脉血管功能和结构的改变可以是各种心脑血管事件发生的共同病理基础^[12-14]。对于高血压患者而言,由于血压的增大,血管壁长期受到较大的压迫,会加剧血管结构的变化,长期如此,动脉粥样硬化的程度与血压的病情产生相互作用而加剧心血管事件的发生。为了解决上述问题,有学者提出应加强高血压患者的血管情况的监测评估,特别是对其动脉硬化程度进行分层,可以为及早预测心血管病的危险提供新的手段^[15]。另有学者认为,高血压患者发生心血管事件的危险比较大的另一个原因是该类患者往往存在

肾功能损伤,因此也应该对患者进行 MAU 浓度监测,以降低心血管事件的发生危险^[16]。

本研究对高血压患者的动态粥样硬化程度和 MAU 进行了评估和分析。结果显示,AASI \geq 0.57 组患者的年龄、尿肌酐、eGFR、IMT、颈动脉指数、MAU、ASBP、ADBP 等指标明显高于 AASI $<$ 0.57 组患者($P<0.05$);提示 AASI 越大,高血压患者的肾功能损伤以及高血压的严重程度有加重的趋势,同时,患者的血管状况也有变差的趋势,因此,AASI 可能预测高血压患者的病情严重程度。尿肌酐和 MAU 均可以反映患者的肾功能损伤情况,但是为了消除尿肌酐对 MAU 的干扰,本研究计算了尿白蛋白/尿肌酐的比值, Pearson 关联性分析结果显示,AASI、颈动脉指数均与尿白蛋白/尿肌酐比值呈正相关关系 ($r=0.5400, r=0.4254, P<0.0001$),表明对于高血压患者而言,动脉硬化程度与肾功能损伤可能存在一定的协同作用,一定程度上加剧了其心血管事件的发生危险。

人体的血压存在昼夜节律现象,高血压患者更是如此,目前对于高血压患者的血压节律的研究已引起越来越多的关注,有学者猜测:高血压患者血压昼夜节律现象与心血管事件的发生危险可能有一定的关联,但具体表现和机制仍有待进一步研究^[17-19]。本研究结果显示,非杓型血压患者的 AASI 水平明显高于杓型血压组,提示血压昼夜节律现象可能会导致 AASI 升高而引起心血管事件。为了排除各种因素之间的相互作用,本研究采用多元 Logistic 回归分析血压昼夜节律现象的独立的影响因素,结果与上述研究基本一致,提示年龄、MAU(肾功能损害程度)、AASI 及饮酒史是血压昼夜节律现象独立的危险因素;该结果进一步说明对于高血压患者进行肾功能和 AASI 监测有助于了解昼夜节律现象的情况,预防心血管事件的发生;另一方面,高血压患者发生昼夜节律现象可能是通过影响其颈动脉硬化程度实现的,但高血压患者的肾功能、AASI 及昼夜节律现象之间的因果关系及相互作用机制仍需进一步研究确证。

综上所述,对于高血压患者应进行 AASI 评估,有助于了解其血压昼夜节律现象和肾功能损伤情况,一定程度上可以尽早了解其心血管事件的发生危险,预防病情恶化。

参考文献:

- [1] AUER J, PRIMUS C, BERENT R. Blood pressure variability

- and aortic atherosclerosis-Cause or consequence? [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 339-341.
- [2] YAMAMOTO T, MIURA S I, SUEMATSU Y, et al. A relative difference in systolic blood pressure between arms by synchronal measurement and conventional cardiovascular risk factors are associated with the severity of coronary atherosclerosis[J]. *Heart Vessels*, 2015.
- [3] CHIEN K L, TU Y K, HSU H C, et al. Differential effects of the changes of LDL cholesterol and systolic blood pressure on the risk of carotid artery atherosclerosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12(1): 66.
- [4] CUSPIDI C, TADIC M, SALA C. Carotid atherosclerosis progression: the importance of systolic blood pressure [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(10): 890-891.
- [5] LEE T R, LEE. Ask the doctors. I am 72 years old, and have had diabetes and high blood pressure for about 15 years. I thought these problems were pretty well controlled, but I recently learned that my kidney function is declining. My creatinine level is now 2.2 milligrams per deciliter (mg/dL). How serious is this? [J]. *Harv Heart Lett*, 2012, 23(2): 2.
- [6] LARSSON A. Blood pressure and chronic kidney disease progression in a multi-racial cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(7): 403-404.
- [7] LASTE G L, VIDOR I C, DE MACEDO, et al. Melatonin treatment entrains the rest-activity circadian rhythm in rats with chronic inflammation [J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(9): 1077-1088.
- [8] LEBAILLY B, HE C, ROGNER U C. Linking the circadian rhythm gene *Arntl 2* to interleukin 21 expression in type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 2148-2157.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2005) 修订版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 13-16.
- [10] LEE H J, SON G H, GEUM D. Circadian rhythm hypotheses of mixed features, antidepressant treatment resistance, and manic switching in bipolar disorder [J]. *Psychiatry Investig*, 2013, 10(3): 225-232.
- [11] LEE, MONTELL Y C. Drosophila TRPA1 functions in temperature control of circadian rhythm in pacemaker neurons [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(16): 6716-6725.
- [12] LI Y, LI G, WANG H, et al. Analysis of a gene regulatory cascade mediating circadian rhythm in zebrafish [J]. *PLoS Comput Biol*, 2013, 9(2): e1002940.
- [13] LI Y, LIU J, WANG W, et al. The association between within-visit blood pressure variability and carotid artery atherosclerosis in general population [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97760.
- [14] LINEFSKY J, KATZ R, BUDOFF M, et al. Stages of systemic hypertension and blood pressure as correlates of computed tomography-assessed aortic valve calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(1): 47-51.
- [15] MACHADO R M, KOIKE M K. Circadian rhythm, sleep pattern, and metabolic consequences: an overview on cardiovascular risk factors [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2014, 18(1): 47-52.
- [16] MAMALYGA M L. Circadian changes in cardiac rhythm structure in decompensated chronic heart failure [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 156(4): 499-503.
- [17] MANIOS E K, STAMATELOPOULOU S, TSIVGOULIS G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(6): 1109-1114.
- [18] MARFELLA R M, SINISCALCHI, NAPPO F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(3): 308-318.
- [19] MASOOD T, KUSHWAHA R S, SINGH R, et al. Circadian rhythm of serum 25 (OH) vitamin D, calcium and phosphorus levels in the treatment and management of type-2 diabetic patients [J]. *Drug Discov Ther*, 2015, 9(1): 70-74.

(收稿日期: 2015-08-03)

(上接第 137 页)

- interactions between clopidogrel and novel cardiovascular drugs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 332-336.
- [9] 唐亮, 屈晨, 张曼. 替罗非班在非 ST 段抬高型心肌梗死患者介入术中应用的有效性研究 [J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(12): 1144-1146.
- [10] 张勇, 董志军, 沈菲, 等. 替罗非班强化抗栓治疗高龄非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的有效性及安全性评价 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2013, 11(11): 917-919.
- [11] DEHGHANI M R, REZAEI Y, TAGHIPOUR-SANIL L. Superiority of total white blood cell count over other leukocyte differentials for predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(5): 378-384.
- [12] 岳峰, 刘晓桥, 张萍, 等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板减少的临床分析及防治 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(21): 3471-3473.

(收稿日期: 2015-10-12)