

糖尿病肾脏疾病动脉硬化指数及其影响因素分析*

陈利佳, 吴敏, 冯延欢, 黄佑群, 臧丽, 付平, 刘芳[△]

四川大学华西医院 肾脏内科(成都 610041)

【摘要】 目的 分析糖尿病肾脏疾病与非糖尿病肾脏疾病患者动脉硬化程度的差异及其影响因素。方法 纳入 44 例糖尿病肾脏疾病患者(DKD组)和 31 例非糖尿病肾脏疾病患者(NDKD组),均合并高血压。通过 24 h 动态血压监测血压数值从而得到短时血压变异性及动态动脉硬化指数(AASI)值。协方差分析比较两组患者短时血压变异性及 AASI 值的差异,相关分析初步了解与糖尿病肾脏疾病患者 AASI 相关的各种因素,进一步进行多重线性回归分析得到影响糖尿病肾脏疾病患者 AASI 的主要因素。**结果** 协方差分析(排除年龄的影响)显示 DKD 组患者 24 h 收缩压变异性(24 hSBPV)、白昼收缩压变异性均大于 NDKD 组($P < 0.05$),同时,将 DKD 组患者 AASI(0.55 ± 0.14)与 NDKD 组患者 AASI(0.45 ± 0.16)相比较,其差异存在统计学意义($P < 0.05$),DKD 组患者动脉硬化程度更严重。相关分析显示糖尿病肾脏疾病患者 AASI 与 24 hSBPV、24 h 舒张压变异性(24 hDBPV)、白昼舒张压变异性(dDBPV)、夜间收缩压变异性(nSBPV)、夜间舒张压变异性(nDBPV)相关,多重线性回归分析结果提示 AASI 主要受到 nDBPV 和年龄的影响。**结论** 糖尿病肾脏疾病及非糖尿病肾脏疾病患者均存在一定程度的动脉硬化,而前者 AASI 升高更显著,同时,糖尿病肾脏疾病患者短时血压变异性较非糖尿病肾脏疾病患者更大。DKD 患者 AASI 受到年龄、nDBPV 的显著影响。

【关键词】 动态动脉硬化指数 短时血压变异性 糖尿病肾脏疾病 慢性肾脏疾病

Ambulatory Arterial Stiffness Index and Associated Factors in Patients with Diabetic Kidney Disease CHEN Li-jia, WU Min, FENG Yan-huan, HUANG You-qun, ZANG Li, FU Ping, LIU Fang[△]. Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: liufangfh@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare arterial stiffness between diabetic kidney disease and non-diabetic kidney disease and to identify factors predicting ambulatory arterial stiffness index (AASI). **Methods** Forty-four patients with diabetic kidney disease (DKD group) and thirty-one patients with non-diabetic kidney disease (NDKD group) were recruited for this study. All of the participants had hypertension. The AASI (indirect reflex global arterial stiffness) and short-term blood pressure variability (BPV) were measured using a 24-h ambulatory BP monitoring, and compared between DKD and NDKD groups using analyses of covariance, correlation analysis and multivariate linear regression model. **Results** DKD patients had significantly higher levels of AASI than NDKD patients (0.55 ± 0.14 vs. 0.45 ± 0.16 , $P < 0.05$). The 24-h systolic and daytime systolic BP variability of DKD patients was also higher than NDKD patients. In DKD patients, the correlation analysis revealed that the AASI showed association with 24-h systolic BP variability (24 hSBPV), 24-h diastolic BP variability (24 hDBPV), daytime diastolic BP variability (dDBPV), nighttime systolic BP variability (nSBPV) and nighttime diastolic BP variability (nDBPV), and nDBPV and age showed strong associations with AASI. **Conclusion** Although both DKD and NDKD patients suffered from arterial stiffness, greater AASI and short-term BPV was detected in DKD patients. AASI is associated with nDBPV and age. Optimal short-term BPV control in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy may improve arterial elasticity.

【Key words】 Ambulatory arterial stiffness index Short-term blood pressure variability Diabetic kidney disease Chronic kidney disease

心血管疾病的发病率和死亡率逐年上升,血管壁病变最终导致管腔狭窄是多种心血管疾病共同的

病理学基础。血管弹性减退是各种危险因素对血管壁损害的综合表现,在心血管事件链中是连接基础疾病、危险因素和终点事件之间的重要环节。近年来提出一个新的检测动脉硬化的无创性指标,即动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness

* 国家自然科学基金(No. 81370823)和四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2013SZ0035)资助

[△] 通讯作者, E-mail: liufangfh@163.com

index, AASI)。AASI 可以间接反映动脉硬化程度,同时研究显示,在校正了包括平均动脉压、脉压等传统危险因素后,AASI 仍能预测高血压患者乃至正常人群的心血管疾病尤其是中风的死亡率^[1,2]。

目前糖尿病已成为全球最常见的慢性疾病之一,糖尿病大大增加心血管疾病的患病率和死亡率。众多研究显示无论是 1 型或 2 型糖尿病患者,与正常对照组相比,均存在不同程度动脉硬化。慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)在发展中国家的发病率持续上升,一项横断面调查显示,在中国成年人中,CKD 的发病率已高达 10.8%^[3]。而现今对糖尿病肾脏疾病患者动脉硬化的研究甚少,本研究分析了本科住院患者中糖尿病肾脏疾病和非糖尿病肾脏疾病患者 24 h 动态血压监测数据,比较两组患者 AASI、血压变异性的差异,间接比较其动脉硬化程度,探讨影响糖尿病肾脏疾病患者 AASI 的因素,以指导临床治疗。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2010 年 8 月至 2011 年 8 月在四川大学华西医院肾脏内科住院患者中糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)伴高血压患者 44 例(DKD 组,男性 29 例,女性 15 例),平均年龄(58±12)岁;非糖尿病肾脏疾病(non-diabetic kidney disease, NDKD)伴高血压患者 31 例(NDKD 组,男性 14 例,女性 17 例),平均年龄(50±16)岁。DKD 组患者年龄大于 NDKD 组(*t* 检验, $P < 0.05$)。

纳入标准:①符合 1997 年美国糖尿病协会(ADA) 2 型糖尿病诊断标准;②符合 2007 年肾脏病预后质量倡议(KDOQI)关于糖尿病肾脏疾病的诊断标准;③估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 15 mL/(min · 1.73 m²);④高血压[非同日两次测量收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg 或正接受降压治疗(1 mmHg = 0.133 kPa)];⑤年龄 ≥ 18 岁,性别不限。

排除标准:①嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症、甲亢、主动脉缩窄等引起的继发性高血压;②严重心、肝、脑疾病如冠心病、充血性心衰急性发作者;③实施肾脏替代治疗或肾移植患者;④严重感染患者;⑤精神疾病致不能配合者;⑥吸毒或 HIV 患者;⑦孕妇及哺乳期妇女。

所有患者以 MDRD (Modification of Diet in

Renal Disease)公式计算 eGFR 评估肾功能。患者入院后继续使用降压药物包括钙通道阻滞剂(CCB)、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)等控制血压。本研究得到四川大学华西医院伦理委员会的批准,患者纳入前均填写知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 动态血压监测和短时血压变异性 采用美国 Spacelab-90217 型无创性便携式动态血压监测仪监测肱动脉血压,所有纳入患者进行 24 h 血压监测,白昼(6:00~22:00)每 20 min、夜间(22:00~6:00)每 60 min 自动充气测压 1 次。受试者日常活动不受限制,袖带充气时上臂停止运动并尽量保持与心脏在同一水平线。血压记录值超过 80%者纳入分析,若血压值丢失超过 20%、错误记录值超过 30%或连续 2 h 以上没有血压记录值患者需要重复检查。分析数据时去掉收缩压 > 250 或 < 70 mmHg、舒张压 > 130 或 < 30 mmHg、脉压 > 160 或 < 20 mmHg 的血压值。短时血压变异性包括 24 h 收缩压变异性(24-h systolic BP variability, 24 hSBPV)、24 h 舒张压变异性(24-h diastolic BP variability, 24 hDBPV)、白昼收缩压变异性(daytime systolic BP variability, dSBPV)、白昼舒张压变异性(daytime diastolic BP variability, dDBPV)、夜间收缩压变异性(nighttime systolic BP variability, nSBPV)、夜间舒张压变异性(nighttime diastolic BP variability, nDBPV),分别以 24 h、白昼、夜间各时间段血压的标准差表示。采用夜间血压下降百分率,即(白昼血压均值-夜间血压均值)/白昼血压均值,用以判断动态血压的昼夜节律状况,夜间血压下降率 $\geq 10\%$ 视为勺型血压。

1.2.2 动态血压监测和 AASI 采用同上方法监测患者 24 h 动态血压变化并记录其血压数值,AASI 值用 1 减去舒张压与收缩压的线性回归系数表示^[4]。

1.2.3 实验室检查 所有受试者均空腹 12 h 以上,清晨静脉采血、留 24 h 小便。采用四川大学华西医院常规检测方法测定并记录患者清晨空腹血糖、糖化血红蛋白、肾功能(血肌酐、血尿素氮、eGFR)、24 h 尿蛋白定量值、血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)、血红蛋白、血细胞比容等指标。

1.2.4 统计学方法 采用 Shapiro-Wilk 检验计量资料分布的正态性,Levene 检验方差齐性。计量资

料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布以中位数(四分位间距)表示。DKD 和 NDKD 两组间计量资料比较采用协方差分析(排除年龄的影响), 对于不符合正态分布的数据, 将先采用对数转换为服从正态分布的数据再进行协方差分析。数据相关性分析采用 Pearson 检验(正态分布资料)或 Spearman 检验(非正态分布资料)。采用多元线性回归分析评估影响 DKD 患者 AASI 的因素, 以 AASI 为因变量, 以年龄、性别、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、血红蛋白、空腹血糖、糖化血红蛋白、肾功能(血尿素氮、血肌酐、eGFR)、24 h 尿蛋白量、血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)、降压药物、短时血压变异性等为自变量, 进行多元线性回归分析, 得到最适方程, 探讨影响患者 AASI 的主要因素。

$\alpha_{\text{双侧}} = 0.05$ 。

2 结果

2.1 DKD 组和 NDKD 组患者人口学特征和临床特点

结果见表 1。协方差分析显示 DKD 组和 NDKD 组患者肾功能(血肌酐、血尿素氮、eGFR)、血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂

蛋白)、血红蛋白、血细胞比容等组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。DKD 组患者空腹血糖及糖化血红蛋白均高于 NDKD 组($P < 0.05$)。动态血压监测显示两组患者血压昼夜节律差异无统计学意义($P > 0.05$), 并且两组患者均为非勺型血压(夜间血压下降 $< 10\%$)。协方差分析排除年龄对结果的影响, 显示 DKD 患者 24 h SBPV、dSBPV 较 NDKD 患者更高($P < 0.05$), 同时, DKD 组患者 AASI (0.55 ± 0.14) 与 NDKD 组 AASI (0.45 ± 0.16) 相比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); DKD 组患者 24 h 尿蛋白定量高于 NDKD 组患者($P < 0.05$); 除了 β -受体阻滞剂, 两组患者不同降压药物使用率差异并无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 影响 DKD 患者 AASI 的因素

相关分析(图 1、图 2)提示 AASI 与 24 hSBPV ($r = 0.330, P = 0.029$)、24 hDBPV ($r = 0.580, P = 0.000$)、dDBPV ($r = 0.387, P = 0.009$)、nSBPV ($r = 0.620, P = 0.000$)、nDBPV ($r = 0.980, P = 0.000$) 均呈正相关。多元线性回归分析结果显示: AASI 与 nDBPV、年龄相关, 回归方程 $AASI = 0.163 + 0.047nDBPV + 0.001 \text{ 年龄}$ ($F = 398.997, P = 0.000$)。见表 2。

表 1 DKD 组和 NDKD 组患者人口学特征以及临床特点

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with DKD and NDKD

	DKD ($n=44$)	NDKD ($n=31$)	<i>P</i>
Age ($\bar{x} \pm s, \text{yr.}$)	58 \pm 12	50 \pm 16	0.018
Sex (male/female)	29/15	14/17	0.074
Smoking [case(%)]	19 (43)	7 (23)	0.065
Duaration of diabetes [median (quartile), month]	114.00 (126.00)	—	
Body mass index ($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	25.7 \pm 3.5	23.20 (1.43)	0.010
Fasting blood glucose [median (quartile), mmol/L]	6.14 (3.30)	4.91 (0.80)	0.002
HbA1c ($\bar{x} \pm s, \%$)	6.64 \pm 1.36	5.32 \pm 0.77	0.041
Serum urea nitrogen [median (quartile), mmol/L]	11.60 (7.14)	15.19 \pm 8.26	0.629
Serum creatinine [median (quartile), $\mu\text{mol/L}$]	186.30 (207.25)	246.90 (204.58)	0.103
eGFR [median (quartile), mL/(min \cdot 1.73 m ²)]	35.67 (38.97)	22.67 (25.89)	0.115
UPQ [median (quartile), g]	2.85 (6.28)	1.10 (3.22)	0.020
AASI ($\bar{x} \pm s$)	0.55 \pm 0.14	0.45 \pm 0.16	0.040
24 hSBPV [median (quartile), mmHg]	12.13 (4.37)	10.88 \pm 2.80	0.037
24 hDBPV ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	7.76 \pm 1.80	8.30 \pm 1.99	0.221
dSBPV [median(quartile), mmHg]	11.62 (3.52)	10.10 (3.38)	0.038
dDBPV ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	7.58 \pm 1.85	8.17 \pm 2.02	0.199
nSBPV ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	10.15 \pm 4.13	9.48 \pm 3.07	0.441
nDBPV ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	6.92 \pm 2.89	7.72 \pm 2.64	0.226
Circadian rhythms of BP ($\bar{x} \pm s, \%$)	1.96 \pm 7.61	2.68 \pm 4.81	0.640
β -blockers treatment [case(%)]	12 (27)	12 (39)	0.020

HbA1c: Hemoglobin A1c; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; UPQ: Urine protein quantity; AASI: Ambulatory arterial stiffness index; 24 hSBPV: 24-h systolic BP variability; 24 hDBPV: 24-h diastolic BP variability; dSBPV: Daytime systolic BP variability; dDBPV: Daytime diastolic BP variability; nSBPV: Nighttime systolic BP variability; nDBPV: Nighttime diastolic BP variability. 1 mmHg = 0.133 kPa

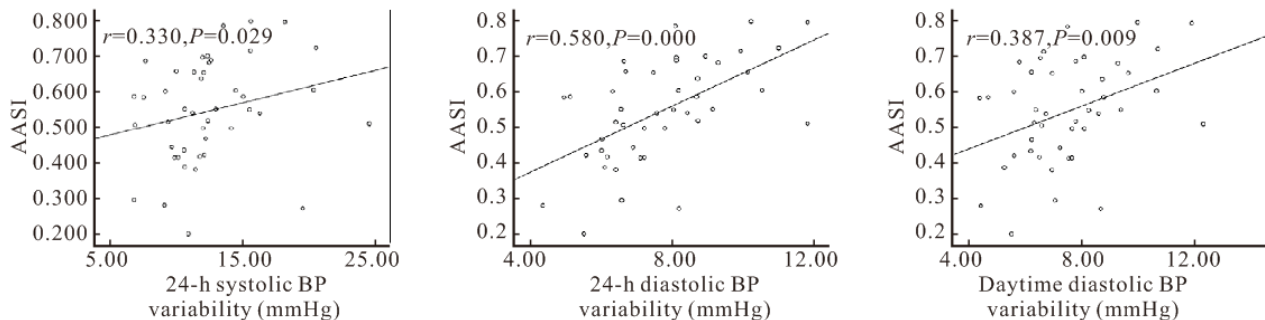


图 1 DKD 患者 AASI 与 24 hSBPV、24 hDBPV 和 dDBPV 的相关性分析

Fig 1 Correlation analysis on factors (24 hSBPV, 24 hDBPV, dDBPV) associated with AASI in DKD patients

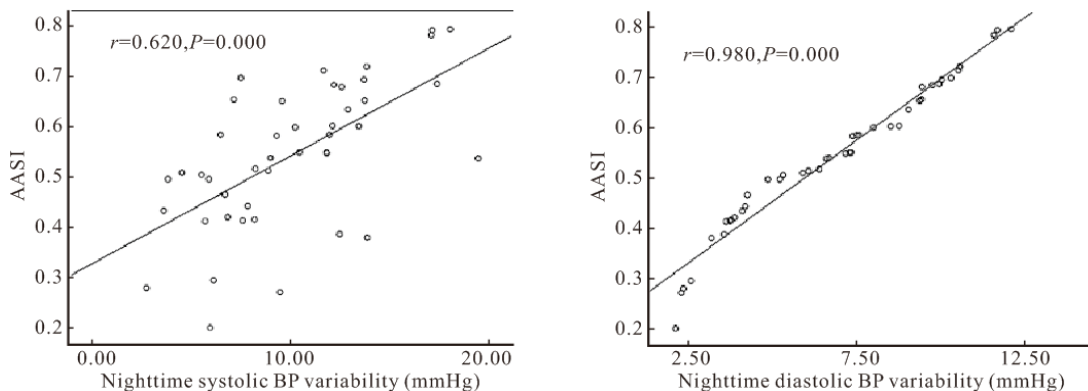


图 2 DKD 患者 AASI 与 nSBPV、nDBPV 的相关性分析

Fig 2 Correlation analysis on factors (nSBPV, nDBPV) associated with AASI in DKD patients

表 2 多元线性回归分析影响 DKD 患者 AASI 的因素

Table 2 Multiple linear regression analysis of AASI as dependent variable in DKD patients

Dependent variables	Independent variables	B	Standard error	Beta	t	P
AASI ($R=0.988$, $R^2=0.977$)	Constant	0.163				
	nDBPV	0.047	0.002	0.974	27.537	0.000
	Year	0.001	0.000	0.076	2.156	0.044

3 讨论

动脉硬化是终末期肾脏病患者全因死亡尤其是心血管疾病死亡的独立危险因素^[5,6]。而随着年龄的增长,动脉弹性下降,当合并高血压、糖尿病等疾病时动脉硬化程度加剧。目前对于动脉硬化的评估尚无统一的方法,对动脉硬化的检测有直接测量和间接测量两种方法。直接测量即通过测量不同压力下动脉内径变化来判断硬化程度,属于侵入性检查,虽然直接准确但可行性较差。间接测量方式中广泛认可的是对脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)的检测,通过检测脉搏波在血管壁上的传播速度来评估大血管的僵硬程度,包括颈-股动脉脉搏波传导速度、肱-踝动脉脉搏波传导速度等,但这需要复杂的仪器及专业人员^[7]。现代血流动力学认为:动脉顺应性取决于动脉容积、动脉壁弹性及膨胀性

等,动脉弹性正常时,收缩压与舒张压的变化一致并始终保持在正常范围;当动脉顺应性降低时,其收缩压改变较舒张压更大;在动脉弹性严重受损的患者,随着收缩压的上升,舒张压不升高反而下降。基于这一原理,2006年, Li 等^[4]学者提出了一种利用 24 h 动态血压监测仪获得的一系列收缩压和舒张压数值计算出反映整体动脉硬化的指标概念,即 AASI:将舒张压作为因变量,收缩压作为自变量,得到二者的回归系数,用 1 减去回归系数便得到 AASI。动脉弹性好, AASI 趋向于 0,动脉硬化程度越高, AASI 越趋向于 1。作为一项反映整体动脉弹性功能的新指标, AASI 与传统的评价动脉硬化指标如 PWV 等有显著相关性^[4]。Dolan 等^[8]纳入 11 291 例平均年龄为 54.6 岁的未经治疗的高血压患者,平均随访 5.3 年,结果显示: AASI 较脉压更能够预测心血管死亡尤其是中风的发生。同时在原

发性高血压患者, AASI 与心、肾、血管等靶器官损害以及代谢综合征相关^[4,7]。

本研究发现: 无论是 DKD 组还是 NDKD 组, 患者均存在不同程度的动脉硬化, 而 DKD 组患者的 AASI 明显高于 NDKD 组, 且相对于正常人群 AASI^[4] 明显升高。而动脉硬化与血压昼夜节律存在着相互作用, 两组患者存在血压昼夜节律的异常, 夜间血压下降减少, 呈非勺型血压模式, 提示其与高血压靶器官损害相关^[9,10]。同时, 本研究还发现, 在校正年龄对血压变异性的影响后, DKD 患者 24 h SBPV、dSBPV 较 NDKD 患者显著增大, 同时, DKD 患者 AASI 升高更明显, 血压变异性更高, 这一结果与 Laugesen 等^[11] 对于 1 型糖尿病的研究结果类似。间接说明 DKD 患者动脉硬化程度更严重, 预示着 DKD 患者相比于 NDKD 患者可能存在更大的不良后果可能性^[12], 这一定程度上能够解释临床上同等肾功能水平的 DKD 患者较 NDKD 患者病情更重、更易发生心血管事件、预后更差、需要更早期开始透析治疗的原因, 侧面证实了动脉硬化在其中起到的举足轻重的作用。

最新的一篇系统评价显示 AASI 主要受到年龄、收缩压、脉压和夜间血压下降率的影响^[13]。与此类似, 本研究在对 DKD 患者进行相关分析后提示 AASI 与 24 hSBPV、24 hDBPV、dDBPV、nSBPV、nDBPV 相关, 多重线性回归分析结果显示 AASI 主要受到 nDBPV 和年龄的影响。这进一步说明 nDBPV 和年龄可能是影响 DKD 患者 AASI 值的主要因素, 也提示临床医师在面对 DKD 患者时应早期关注患者动脉弹性改变, 及时防治动脉硬化的发生发展, 或许早期及时控制患者血压波动可改善其动脉弹性, 以期望改善患者预后。

本研究仍存在一些不足: 由于患者有不同程度水肿而不能准确记录其 BMI; 不能排除药物对结果的影响; 而因为纳入标准严格, 研究纳入样本量较少, 未来需要多中心大样本量研究进一步证实研究结果。虽然本研究有不足之处, 但依然能给我们的临床和科研带来一定的提示, 为对动脉硬化的机理进行更深一步的研究做准备。

参 考 文 献

1 Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, *et al.* Ambulatory

- arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*, 2007; 38(4): 1161-1166.
- 2 Gosse P, Papaioanou G, Coulon P, *et al.* Can ambulatory blood-pressure monitoring provide reliable indices of arterial stiffness? *Am J Hypertens*, 2007; 20(3): 831-838.
- 3 Zhang LX, Wang F, Wang L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*, 2012; 379(3): 815-822.
- 4 Li Y, Wang JG, Dolan E, *et al.* Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, 2006; 47(3): 359-364.
- 5 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, *et al.* Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2001; 38(4): 938-942.
- 6 Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events the framinghamheartstudy. *Circulation*, 2010; 121(4): 505-511.
- 7 赵 星, 陈 化. 无创动脉硬化检测最新进展. *心血管病学进展*, 2010; 31(4): 549-551.
- 8 Dolan E, Thijs L, Li Y, *et al.* Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*, 2006; 47(3): 365-370.
- 9 Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper AL, *et al.* Longitudinal observations on circadian blood pressure variation in chronic kidney disease stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23(9): 2873-2878.
- 10 Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW, *et al.* Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 2009; 52(4): 698-704.
- 11 Laugesen E, Hansen KW, Knudsen ST, *et al.* Increased ambulatory arterial stiffness Index and pulse pressure in microalbuminuric patients with type 1 diabetes. *Am J Hypertens*, 2009; 22(5): 513-519.
- 12 Palatini P. Ambulatory blood pressure and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*, 2008; 10(2): 119-126.
- 13 Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, *et al.* Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2012; 224(2): 291-301.

(2014-03-04 收稿, 2014-04-07 修回)

编辑 余 琳