

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.020

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190327.0937.012.html(2019-03-27)

高血压合并糖尿病患者糖化血红蛋白水平与血压变异性的相关性研究

顾力,余意君,徐艳玲,吴慧君,郑伟,周志云,顾晔[△]

(武汉市第四医院/华中科技大学同济医学院附属普爱医院心电生理科 430033)

[摘要] **目的** 高血压合并糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平与血压变异性(BPV)之间的关系。**方法** 分析 2015 年 5 月至 2017 年 10 月在该院住院的高血压病合并糖尿病患者 95 例,根据入院时 HbA1c 水平分为 HbA1c 水平正常组($n=43$)和 HbA1c 水平增高组($n=52$),对两组 HbA1c 水平及其与 BPV 的关系进行分析。**结果** 两组收缩压和舒张压明显差异($P>0.05$),HbA1c 水平增高组 24 h 收缩压变异系数(24 h SBPCV)、24 h 舒张压变异系数(24 h DBPCV)、白天收缩压变异系数(dSBPCV)和白天舒张压变异系数(dDBPCV)均高于 HbA1c 水平正常组($P<0.05$)。两组非杓形血压发生比例无明显差异($P>0.05$)。在校正性别、年龄和 β 受体阻滞剂的影响后,多因素 Logistic 回归分析显示,24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 升高是高血压合并糖尿病患者 HbA1c 水平增高的危险因素。Pearson 相关分析显示,HbA1c 水平与 24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 呈正相关($r=0.212,0.257,0.216,0.286,P<0.05$)。**结论** HbA1c 水平增高的高血压合并糖尿病患者 BPV 增加,自主神经功能受损更严重。

[关键词] 高血压;糖尿病;糖化血红蛋白;血压变异性**[中图分类号]** R544.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)07-1164-04

Study on the relationship between glycosylated hemoglobin level and blood pressure variability in hypertensive patients with diabetes mellitus*

GU Li, YU Yijun, XU Yanling, WU Huijun, ZHENG Wei, ZHOU Zhiyun, GU Ye[△]

(Department of ECG Science, Wuhan Fourth Hospital/Puai Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430033, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between glycosylated hemoglobin (HbA1c) level and blood pressure variability (BPV) in hypertensive patients with diabetes mellitus. **Methods** A total of 95 cases of hypertensive patients with diabetes mellitus in this hospital, from May 2015 to October 2017, were selected and divided into the normal HbA1c group ($n=43$) and the high HbA1c group ($n=52$) according to the HbA1c level at admission. The HbA1c level and its correlation to BPV were analyzed in the two groups. **Results** There was no significant difference in systolic and diastolic blood pressure between the two groups ($P>0.05$). The 24 h systolic blood pressure coefficient of variation (24 h SBPCV), 24 h diastolic blood pressure coefficient of variation (24 h DBPCV), daytime systolic blood pressure coefficient of variation (dSBPCV) and daytime diastolic blood pressure coefficient of variation (dDBPCV) in the high HbA1c group were higher than those in the normal HbA1c group ($P<0.05$). There was no significant difference in the proportion of non-dipper blood pressure between the two groups ($P>0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that the increase of 24 h SBPCV, 24 h DBPCV, dSBPCV and dDBPCV were risk factors for high HbA1c level after adjusting for gender, age and beta-blockers. Pearson correlation analysis showed that HbA1c level was positively correlated with 24 h SBPCV, 24 h DBPCV, dSBPCV and dDBPCV in hypertensive patients with diabetes mellitus ($r=0.212,0.257,0.216,0.286,P<0.05$). **Conclusion** Hypertensive patients with diabetes mellitus with high HbA1c have increased BPV, which indicates more severe impairment of autonomic function.

[Key words] hypertension; diabetes mellitus; glycosylated hemoglobin; blood pressure variability

动态血压监测能反映 24 h 动态血压水平,血压变异性(blood pressure variability, BPV)表示一定时间内患者血压波动的程度,反映心血管自主神经对血流动力学的影响,被认为能够独立于平均血压的心血管疾病预测因子^[1-3]。原发性高血压常伴随以交感神经激活为主的自主神经功能损伤^[4],高血压合并糖尿病

患者由于糖代谢异常,进一步加重自主神经功能损伤^[5],导致 BPV 增加。目前对高血压合并糖尿病患者血糖水平与 BPV 的关系研究很少。糖化血红蛋白(HbA1c)反映近 3 个月血糖控制水平^[6],本研究通过分析高血压合并糖尿病患者不同 HbA1c 水平组的 BPV 变化,观察 HbA1c 水平与 BPV 的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 5 月至 2017 年 10 月在本院住院的原发性高血压病合并糖尿病患者 95 例,根据患者入院时 HbA1c 水平分为 HbA1c 水平正常组(HbA1c<7%,n=43)和 HbA1c 水平增高组(HbA1c≥7%,n=52)。原发性高血压诊断标准按照《中国高血压诊治指南 2010》^[7],即持续或 3 次以上不同日动脉收缩压大于或等于 140 mm Hg 和(或)舒张压大于或等于 90 mm Hg,并排除继发性高血压病。2 型糖尿病诊断依据《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[8],即有典型的糖尿病症状伴有随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L,或有空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L,或在口服葡萄糖糖耐量试验(OGTT)中 2 h 血糖监测大于或等于 11.1 mmol/L(无症状者改日重复检测),严重的肝、肾功能不全,以及严重贫血、甲状腺功能亢进和恶性肿瘤患者被排除。本研究通过本院伦理委员会审批,所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 24 h 动态血压检测 所有监测患者均使用 24 h 动态血压监护仪(日本爱安德株式会社,型号:TM-2430)监测 24 h 动态血压,将袖带缚于左上臂,间断自动充气。监测期内患者正常起居,连续记录 24 h,每次血压测量时要求患者停止活动,或站或坐下并把佩戴袖带的手自然下垂于身体侧面,其余时间患者活动不受限。8:00—21:59 设置为日间间隔 30 min 测量 1 次,22:00 至次日 7:59 设置为夜间间隔 60 min 测量 1 次,全天有效测量次数占总测量次数大于 80%作为有效数据。

1.2.2 24 h 平均血压及 BPV 分析 根据 24 h 动态血压测得的血压值计算平均血压和 BPV 指标:24 h 平均收缩压(24 h SBP)、24 h 平均舒张压(24 h DBP)、24 h 平均脉压差(24 h PP)、白天平均收缩压(dSBP)、白天平均舒张压(dDBP)、白天平均脉压差(dPP)、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)、夜间平均脉压差(nPP)。BPV 分析包括 24 h 收缩压变异系数(24 h SBPCV)、24 h 舒张压变异系数(24 h DBPCV)、白天收缩压变异系数(dSBPCV)、白天舒张压变异系数(dDBPCV)、夜间收缩压变异系数(nSBPCV)和夜间舒张压变异系数(nDBPCV)、夜间收缩

压和舒张压下降百分率。

1.2.3 生化指标测定 用美国雅培 ARCHITECTC8000 生化分析仪,以分光光度法测定血尿酸(UA)、肌酐(Cr)、胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。用美国 Bio-Rad 血红蛋白测试系统,应用离子交换高压液相法(HPLC)测定 HbA1c。

1.2.4 心脏彩超检查 均采用 Philips Sonos 5500 型彩色多普勒超声诊断仪,由具有工作经验的超声专科医师在对本研究不知情的状况下完成,超声采集数据并测定左室舒张末内径(LVEDd)和左室射血分数(EF)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料用例数或百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析高血压病合并糖尿病患者 HbA1c 水平增高的危险因素,采用 Pearson 相关分析 HbA1c 水平与 BPV 之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 两组性别、年龄、吸烟史、冠心病史、肾功能、血脂、EF 及降压和降糖药物应用比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HbA1c 水平增高组 HbA1c 水平高于 HbA1c 水平正常组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组平均血压和 BPV 分析 两组各时间段的动态血压分析显示,两组各时间段平均收缩压、舒张压和脉压差比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);HbA1c 水平增高组 24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 均高于 HbA1c 水平正常组($P < 0.05$);两组 nSBPCV 和 nDBPCV、夜间收缩压和舒张压下降百分率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。以 HbA1c 水平为因变量,对高血压病合并糖尿病患者 HbA1c 水平正常组和 HbA1c 水平增高组各时间段的收缩压和舒张压 BPV,在校正性别、年龄和 β 受体阻滞剂的影响后,进行多因素 Logistic 回归分析显示,24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 升高是高血压病合并糖尿病患者 HbA1c 水平增高的危险因素,见表 3。

表 1 两组一般临床资料比较

指标	HbA1c 水平正常组(n=43)	HbA1c 水平增高组(n=52)	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	63.98±10.88	64.5±9.09	0.255	0.799
男性[n(%)]	20(46.5)	27(51.9)	0.276	0.600
吸烟史[n(%)]	9(20.9)	6(11.5)	1.561	0.211
冠心病史[n(%)]	17(39.5)	31(59.6)	3.797	0.051
高脂血症史[n(%)]	19(44.2)	30(57.7)	1.719	0.190
Cr($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	75.97±33.27	72.89±27.80	0.493	0.623
UA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	313.20±90.57	323.27±86.89	0.552	0.583
CHOL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.11±1.00	4.50±1.34	1.580	0.118
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.89±1.86	2.26±2.28	0.868	0.388
LDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.40±0.87	2.48±1.07	0.371	0.712
HDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.09±0.28	1.13±0.45	0.549	0.584

续表 1 两组一般临床资料比较

指标	HbA1c 水平正常组(n=43)	HbA1c 水平增高组(n=52)	t 或 χ^2	P
HbA1c($\bar{x}\pm s, \%$)	6.11 \pm 0.54	8.39 \pm 1.47	9.671	<0.001
LVEDd($\bar{x}\pm s, \text{cm}$)	4.66 \pm 0.51	4.58 \pm 0.35	0.886	0.378
EF($\bar{x}\pm s, \%$)	59.07 \pm 3.14	59.19 \pm 2.97	0.195	0.846
β 受体阻滞剂[n(%)]	13(30.2)	22(42.3)	1.475	0.225
血管紧张素转换酶抑制剂[n(%)]	6(14.0)	7(13.5)	0.005	0.945
血管紧张素受体阻滞剂[n(%)]	22(51.2)	25(48.1)	0.090	0.765
钙拮抗剂[n(%)]	30(69.8)	38(73.1)	0.127	0.722
利尿剂[n(%)]	11(25.6)	10(19.2)	0.551	0.458
降糖治疗[n(%)]			2.487	0.288
饮食运动治疗	9(20.9)	5(9.6)		
口服降糖药物治疗	27(62.8)	36(69.2)		
胰岛素治疗	7(16.3)	11(21.2)		

表 2 两组平均血压和 BPV 比较

指标	HbA1c 水平正常组(n=43)	HbA1c 水平增高组(n=52)	t 或 χ^2	P
24 h SBP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	134.91 \pm 16.14	137.33 \pm 12.59	0.821	0.414
24 h DBP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	78.67 \pm 9.11	78.02 \pm 9.71	0.337	0.737
24 h PP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	56.23 \pm 12.34	59.31 \pm 9.94	1.346	0.182
24 h SBPCV($\bar{x}\pm s, \%$)	12.97 \pm 2.80	14.79 \pm 3.60	2.711	0.007
24 h DBPCV($\bar{x}\pm s, \%$)	17.50 \pm 5.04	20.03 \pm 5.21	2.399	0.018
dSBP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	136.84 \pm 16.37	139.56 \pm 13.14	0.899	0.371
dDBP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	79.93 \pm 9.24	79.21 \pm 10.09	0.359	0.721
dPP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	56.91 \pm 12.70	60.35 \pm 10.21	1.463	0.147
dSBPCV($\bar{x}\pm s, \%$)	12.59 \pm 3.26	14.50 \pm 4.21	2.425	0.017
dDBPCV($\bar{x}\pm s, \%$)	17.33 \pm 5.99	20.32 \pm 5.95	2.429	0.017
nSBP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	129.16 \pm 17.92	130.79 \pm 15.48	0.474	0.636
nDBP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	74.70 \pm 10.70	74.21 \pm 10.98	0.217	0.828
nPP($\bar{x}\pm s, \text{mm Hg}$)	54.47 \pm 13.09	56.58 \pm 10.82	0.861	0.391
nSBPCV($\bar{x}\pm s, \%$)	11.15 \pm 4.26	12.27 \pm 5.43	1.098	0.275
nDBPCV($\bar{x}\pm s, \%$)	14.05 \pm 5.84	15.36 \pm 8.36	0.869	0.387
夜间收缩压下降($\bar{x}\pm s, \%$)	5.52 \pm 7.09	6.05 \pm 9.15	0.311	0.756
夜间舒张压下降($\bar{x}\pm s, \%$)	6.64 \pm 8.31	6.33 \pm 8.89	0.172	0.864
非杓型血压[n(%)]	29(67.4)	31(59.6)	0.62	0.431

表 3 高血压病合并糖尿病患者 HbA1c 水平增高的危险因素 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
24 h SBPCV(%)	0.209	0.077	7.295	0.007	1.233	1.059~1.435
24 h DBPCV(%)	0.117	0.048	5.866	0.015	1.124	1.023~1.236
dSBPCV(%)	0.154	0.066	5.437	0.020	1.166	1.025~1.327
dDBPCV(%)	0.096	0.040	5.677	0.017	1.101	1.017~1.191
nSBPCV(%)	0.058	0.047	1.544	0.214	1.060	0.967~1.162
nDBPCV(%)	0.027	0.032	0.690	0.406	1.027	0.964~1.093

2.3 HbA1c 水平与 BPV 各指标之间的相关性

HbA1c 水平与 BPV 各指标之间的 Pearson 相关分析显示, HbA1c 水平与 24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 呈正相关($P<0.05$), 见表 4。

表 4 HbA1c 水平与 BPV 各指标之间的相关性

指标	r	P
24 h SBPCV(%)	0.212	0.039
24 h DBPCV(%)	0.257	0.012
dSBPCV(%)	0.216	0.036
dDBPCV(%)	0.286	0.005

3 讨论

既往研究表明, 高血压病患者心血管事件的发生不仅与血压控制水平相关, 而且与 BPV 密切相关^[9]。BPV 增加可导致高血压病患者靶器官受损, BPV 变化在高血压病的治疗中越来越受到重视^[2]。随着人们生活水平的提高, 高血压病合并糖尿病患者日益增加, 患者由于动脉粥样硬化和糖代谢异常, 使自主神经功能受损更严重。既往研究发现, 糖尿病患者中, BPV 增加与发生心脑血管不良事件密切相关^[10-11]。高血压病合并糖尿病患者由于糖代谢紊乱, 导致神经营养障碍, 进一步加重自主神经功能损伤。相关研究还显示, 血糖水平增高会引起血管内皮细胞平衡失调

和缺血、缺氧损伤,导致血管内皮结构和功能异常,发生交感神经过度兴奋,加重高血压病患者自主神经功能损伤,使高血压合并糖尿病患者血压波动性增加,出现 BPV 增加^[12-14]。DCCT 研究表明,血糖控制是减少糖尿病微血管和大血管相关并发症的基石,HbA1c $\geq 7.0\%$ 使糖尿病微血管和大血管相关并发症风险增加^[15]。本研究进一步发现,高血压病合并糖尿病 HbA1c 水平增高组 24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 均高于 HbA1c 水平正常组,提示高血压病合并糖尿病患者血糖水平未控制时,自主神经功能受损更严重,表现为全天和白天 BPV 增加更明显,考虑可能是由于高血压病患者白天以交感神经活动为主,在活动 and 应激状态下收缩压和舒张压失去正常的调节功能所致。高血压合并糖尿病患者不仅要关注血压水平,对于同时伴随 BPV 水平增高的患者,其自主神经功能受损更加严重,心血管事件风险增加。本研究还显示,HbA1c 水平与 24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 呈正相关,因此对于高血压病合并糖尿病伴 BPV 水平增高患者,规范有效地降糖治疗显得尤为重要。

既往研究发现,应用 β 受体阻滞剂治疗对患者 BPV 存在影响^[16]。在本研究中,高血压病合并糖尿病 HbA1c 水平增高组和 HbA1c 水平正常组中,使用 β 受体阻滞剂比例无明显差异;两组在校正性别、年龄和 β 受体阻滞剂的影响后,进行多因素 Logistic 回归分析显示,24 h SBPCV、24 h DBPCV、dSBPCV 和 dDBPCV 仍然为高血压病合并糖尿病患者 HbA1c 水平增高的影响因素。本研究结果显示,在本研究人群中,高血压病合并糖尿病患者 24 h 和白天的收缩压与舒张压变异系数的差异不受 β 受体阻滞剂影响,是 HbA1c 水平增高的危险因素。

动态血压监测为无创性检查,操作简单,不仅能够检测高血压合并糖尿病患者血压控制水平,BPV 还有助于评估患者的自主神经功能状态。在高血压合并糖尿病患者治疗过程中,积极监测血压和 HbA1c 水平,同时关注 BPV,明确患者的自主神经功能状态,具有重要的临床意义。本研究也存在一定的局限性,本研究为回顾性研究,病例数较少,今后需进行多中心前瞻性研究,进一步明确高血压合并糖尿病患者血压与 HbA1c 水平,以及 BPV 与心血管事件之间的关系。

参考文献

- [1] WANG J, SHI X, MA C, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(1): 10-17.
- [2] BLACHER J, SAFAR M E, LY C, et al. Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(2): 122-126.
- [3] FLORAS J S. Blood pressure variability: a novel and important risk factor[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(5): 557-563.
- [4] SALLES G F, RIBEIRO F M, GUIMARÃES G M, et al. A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(3): 644-651.
- [5] 顾力,余意君,徐艳玲,等. 高血压病患者血糖水平与血压变异性关系的临床研究[J]. *天津医药*, 2017, 45(6): 624-627.
- [6] SHERWANI S I, KHAN H A, EKHZAIMY A, et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients[J]. *Biomark Insights*, 2016, 11: 95-104.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(5): 42-93.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 6(3): 26-89.
- [9] ROTHWELL P M, HOWARD S C, DOLAN E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension [J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895-905.
- [10] CHEN B X, TIAN J P, WANG H X, et al. Effect of blood pressure variability on cardiovascular outcome in diabetic and nondiabetic patients with stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(9): 2450-2457.
- [11] DI FLAVIANI A, PICCONI F, DI STEFANO P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(7): 1605-1609.
- [12] BLANCO F, GIL P, ARCO C D, et al. Association of clinic and ambulatory blood pressure with vascular damage in the elderly: the EPICARDIAN study [J]. *Blood Press Monit*, 2006, 11(6): 329-335.
- [13] CERIELLO A, ESPOSITO K, PICCONI L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1349-1354.
- [14] AYALA D E, MOYÁ A, CRESPO J J, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes[J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1/2): 99-115.
- [15] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (hba1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes*, 1995, 44(8): 968-983.
- [16] WEBB A J, FISCHER U, ROTHWELL P M. Effects of β -blocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review[J]. *Neurology*, 2011, 77(8): 731-737.