

2型糖尿病合并原发性高血压病患者血压晨峰影响因素分析*

申婷婷^{1,2**}, 时立新², 张松^{2***}, 张巧², 彭年春², 李红², 王睿²

(1. 贵州医科大学 内科学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 内分泌及代谢病科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨2型糖尿病(T2DM)合并原发性高血压病(EH)患者血压晨峰(MBPS)的影响因素。方法: 检测60例T2DM合并EH患者的MBPS、血脂、血糖、空腹C肽及糖化血红蛋白(HbA1c), 采取三分位法根据MBPS值将其分为晨峰1组(MBPS \leq 15 mmHg)、晨峰2组(15 mmHg<MBPS \leq 20 mmHg)及晨峰3组(MBPS>20 mmHg), 根据降压方案将其分为降压方案1组(未用药)、降压方案2组[使用钙离子通道阻滞剂(CCB)]和降压方案3组[使用肾素-血管紧张素II受体阻滞剂/肾素-血管紧张素酶转换酶抑制剂(ARB/ACEI)]; 根据患者是否吸烟分为不吸烟组和吸烟组, 使用方差分析和 t 检验分析各组间MBPS的差异, 再使用Pearson相关及多元回归分析各指标与MBPS的相关性。结果: MBPS晨峰1、2、3组间空腹C肽比较, 差异具有统计学意义($P=0.035$); 血脂、血糖及HbA1c的差异无统计学意义($P>0.05$); 降压方案和吸烟各分组间MBPS分别比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 多元线性回归显示, 未用降压药组、CCB组及ARB/ACEI组间MBPS呈下降趋势($P<0.05$), 吸烟组MBPS高于不吸烟组($P<0.05$)。结论: T2DM合并EH患者的MBPS与降压药物种类及是否吸烟存在一定的相关性。

[关键词] 血压晨峰; 降压药物; 血糖; 血脂; 空腹C肽

[中图分类号] R587.1; R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)12-1366-04

Influence Factors of Morning Blood Pressure Surge in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Essential Hypertension

SHEN Tingting^{1,2}, SHI Lixin², ZHANG Song², ZHANG Qiao², PENG Nianchun², LI Hong², WANG Rui²

(1. Department of Internal Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. Department of Endocrinology and Metabolism, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the influence factors of morning blood pressure surge (MBPS) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with essential hypertension (EH). **Methods:** Levels of MBPS, blood lipids, blood glucose, fasting plasma C-peptide and HbA1c were recorded in 60 patients with T2DM and EH. According to the levels of MBPS, patients were divided into group 1 (MBPS \leq 15 mmHg), group 2 (15 mmHg<MBPS \leq 20 mmHg) and group 3 (MBPS>20 mmHg). According to the antihypertensive scheme, patients were divided into group 1 (no medication), group 2 (using CCB), group 3 (using ARB/ACEI). According to smoking status, patients were divided into group 1 (no smoking) and group 2 (smoking). The relationship between the MBPS and above parameters was analyzed. **Results:** Among the MBPS groups, there were significant differences in fasting plasma C-peptide ($P=0.035$), while there was no significant difference in blood glucose, blood lipids and

*[基金项目] 贵州省科技计划课题任务(TN2014-36)

** 贵州医科大学2012级硕士研究生

*** 通信作者 E-mail: zhangsgz@aliyun.com

网络出版时间: 2015-11-13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20151113.1650.004.html>

HbA1c ($P > 0.05$)。Among the antihypertensive medication groups, there were significant differences in MBPS ($P < 0.05$), as well as in smoking status groups. Multiple regression analysis showed that MBPS in no medication group, CCB group and ARB/ACEI group had the declining trend. MBPS was higher in smoking group than no smoking group. **Conclusions:** In patients with T2DM and EH, MBPS was correlated with antihypertensive drugs and smoking status.

[**Key words**] morning blood pressure surge; antihypertensive drugs; blood glucose; blood lipids; fasting plasma C-peptide

高血压因其并发症多、对靶器官损害大,成为临床医学和预防医学研究的热点,已有包括遗传、环境、年龄及其他影响高血压血压水平的相关危险因素报道^[1]。正常人血压呈明显的昼夜节律变化,以清晨变异最为显著,即血压晨峰(morning blood pressure surge, MBPS)现象。心血管事件的发生时间多为清晨,这可能与 MBPS 过高有关,因过高的 MBPS 可促进高血压靶器官损害,激活炎症反应,造成斑块的不稳定,导致心脑血管事件的发生^[2]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是 MBPS 加剧的独立危险因素^[3],故合并 T2DM 的高血压患者,其相关并发症较单纯原发性高血压(essential hypertension, EH)患者更严重,本研究旨在探讨 T2DM 合并 EH 患者 MBPS 的相关影响因素。

1 对象与方法

1.1 对象

2014 年 6 月~2014 年 8 月内分泌科就诊的 T2DM 合并 EH 患者 60 例(男、女各 30 例)。糖尿病诊断标准参考 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,高血压诊断标准参照 2010 年中国高血压防治指南^[1];吸烟标准以世界卫生组织 1984 年推荐的标准作为依据(每天吸烟 1 支以上,连续时间超过 1 年者为吸烟)。所有对象均排除继发性高血压、1 型糖尿病、甲亢、甲减、甲状旁腺疾病、结缔组织疾病、睡眠障碍及严重肝肾功能不全患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过面谈,详细记录患者的年龄、吸烟史及高血压药物的使用情况。

1.2.2 分组 降压药物有钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、肾素-血管紧张素酶转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或肾素-血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)。采取

三分位法根据 MBPS 值将患者分为晨峰 1 组(MBPS ≤ 15 mmHg)、晨峰 2 组(15 mmHg $<$ MBPS ≤ 20 mmHg)及晨峰 3 组(MBPS > 20 mmHg),根据降压方案将患者分为降压方案 1 组(未用药)、降压方案 2 组(使用 CCB)、降压方案 3 组(使用 ARB/ACEI);根据患者是否吸烟分为不吸烟组和吸烟组。

1.2.3 MBPS 的计算^[4] 使用便携式无创 BIOX CB-1804-B 24 h 动态血压计测量患者 24 h 血压,每 0.5 h 测 1 次,以清晨 6:00~22:00 为白天,22:00~次日清晨 6:00 为晚上。MBPS 值=清晨血压平均值减夜间血压平均值(清晨血压均值为清晨醒来后 2 h 内收缩压平均值,夜间血压均值为夜间最低收缩压值及其前后共 3 次收缩压的平均值)。

1.2.4 血脂、血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)及 C 肽测定 所有患者于入院次日上午 8:00~9:00 空腹采取静脉血,分离血清,采用生化仪检测包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、HbA1c 及空腹 C 肽。

1.3 统计方法

数据处理采用 SPSS 17.0 统计软件处理,资料经非参数 $K-S$ 检验均符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用相应的单因素方差分析或 t 检验,相关及回归分别采用 Pearson 相关及多元线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者临床指标

在晨峰 1 组、2 组及 3 组患者除空腹 C 肽水平

在组间差异有统计学意义($P < 0.05$)外, HbA1c、FPG、TC、HDL-c 及 LDL-c 在 3 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。MBPS 值在降压方

案 1 组、2 组及 3 组间比较, 不吸烟和吸烟组间比较, 差异具有统计学意义($F = 18.565$, $P = 0.000$; $t = -2.564$, $P = 0.013$), 见表 2。

表 1 MBPS 各组患者临床指标比较
Tab. 1 Comparison of clinical indicators among MBPS groups

组别	晨峰 1 组	晨峰 2 组	晨峰 3 组	<i>F</i>	<i>P</i>
例数(男/女)	25(13/12)	16(7/9)	19(10/9)		
空腹 C 肽(pmol/L)	486.36 ± 199.64 ⁽¹⁾	663.88 ± 283.1 ⁽²⁾	483.31 ± 216.40 ⁽¹⁾	3.564	0.035
HbA1c(%)	7.72 ± 1.28	8.18 ± 1.71	7.77 ± 2.16	0.378	0.687
FPG(mmol/L)	7.80 ± 2.59	8.58 ± 3.28	8.78 ± 4.70	0.475	0.624
TC(mmol/L)	4.44 ± 1.04	4.82 ± 1.15	4.50 ± 0.95	0.693	0.504
HDL-c(mmol/L)	1.10 ± 0.19	1.04 ± 0.26	1.09 ± 0.17	0.448	0.641
LDL-c(mmol/L)	2.51 ± 0.92	2.68 ± 0.88	2.66 ± 0.79	0.251	0.779

与晨峰 2 组相比, ⁽¹⁾ $P < 0.05$; 与晨峰 1 组相比, ⁽²⁾ $P < 0.05$

表 2 降压方案各组患者 MPBS 比较
Tab. 2 MPBS in antihypertensive medication groups

组别	例数(男/女)	MBPS(mmHg)
降压方案 1 组	16 (9/7)	23.25 ± 2.86
降压方案 2 组	19 (7/12)	17.68 ± 6.34 ⁽¹⁾
降压方案 3 组	25(14/11)	13.64 ± 4.73 ⁽¹⁾⁽²⁾
不吸烟组	44(16/28)	16.30 ± 6.23
吸烟组	16 (14/2)	20.75 ± 5.05 ⁽³⁾

与降压方案 1 组相比, ⁽¹⁾ $P < 0.05$; 与降压方案 2 组相比, ⁽²⁾ $P < 0.05$; 与吸烟 1 组相比, ⁽³⁾ $P < 0.05$

2.2 C 肽、降压方案及吸烟状况与 MBPS 的 Pearson 相关分析

对空腹 C 肽、降压方案(取值 1 为未用药, 2 为使用 CCB 类, 3 为使用 ARB/ACEI) 和吸烟状况(取值 1 为不吸烟, 2 为吸烟) 等各指标对 MBPS 分别进行 Pearson 相关分析、结果显示降压方案、吸烟状况与 MBPS 相关($P = 0.000$ 、 0.013 , $r = -0.625$ 、 0.319), 但空腹 C 肽与 MBPS 无关($P = 0.572$, $r = 0.74$)。

2.3 C 肽、降压方案及吸烟状况与 MBPS 的多元线性回归

以 MBPS 为应变量, 空腹 C 肽、降压方案及吸烟状况为自变量引入回归模型, 结果显示 MBPS 与降压方案、是否吸烟均存在回归关系($P < 0.05$), 其标准回归系数(B) 分别为 -4.750 和 4.394 , 未用降压药组、CCB 组及 ARB/ACEI 组间 MBPS 呈逐渐下降趋势($P < 0.05$), 吸烟组 MBPS 高于不吸烟组($P < 0.05$), 但 MBPS 不受空腹 C 肽水平的影响, 见表 4。

表 3 C 肽、降压方案及吸烟状况与 MBPS 多元线性回归分析

Tab. 3 Multiple linear regression model analysis on C-peptide, antihypertensive scheme smoking condition and MBPS

自变量	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
空腹 C 肽	0.001	4.148	0.798
降压方案	-4.750	-6.105	0.000
吸烟状况	4.394	2.486	0.016

3 讨论

高血压是中老年人常见病及多发病, 因其患病率高、并发症多而被大家重视, 原因主要是患者的血压变异性, 尤其是对 MBPS 的认识不足和控制不佳^[5]。研究发现 MBPS 的发生机制有神经内分泌因素及血管因素、血液流变学因素。MBPS 现象与靶器官损害和心血管事件发生密切相关, 而 T2DM 又是 MBPS 的独立影响因素, 可见 T2DM 合并 EH 患者的危害更是大大增加^[6]。

关于血糖、血脂代谢及胰岛功能与 MBPS 的相关研究, 目前仍存在一定争议, 吴钜凌等^[6] 人对 MBPS 的相关影响因素进行研究, 结果表明晨峰组的 TC、LDL-c、FBG 及 HbA1c 较非晨峰组高。Yoda K 等^[7] 人的研究也表明 HbA1c 和甘油三酯水平与 MBPS 呈正相关, 血糖控制差和胰岛素抵抗是 T2DM 患者 MBPS 水平的独立影响因素。但康玉华等^[8] 人的研究则表明晨峰组与非晨峰组患者的空腹血糖、总胆固醇、LDL-C、HDL-C 水平相比较,

差异均无统计学意义。本研究结果显示 HbA1c、FBG、TC、HDL-c、LDL-c 及空腹 C 肽均与 MBPS 无关,与康玉华等^[9]人的研究结果一致。但在晨峰各组中,空腹 C 肽存在差异,但未达到统计学意义,可能的原因是入选者样本量过小所致。

国内外对吸烟状况与 MBPS 的研究报道较少,Neutel JM 等^[10]的研究表明吸烟可使高血压患者的 MBPS 显著增加,国内的骆景光等^[10]人也证实了上述结论。吸烟对 MBPS 影响的可能机制是吸烟可造成内皮功能损伤,促进氧化应激激活凝血系统及炎症反应,促进小血管痉挛^[11]。本研究也发现吸烟会使 MBPS 程度加剧,与上述结论一致。

降压药主要通过影响交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和内皮素系统而发挥降压效应。CCB、ARB 及 ACEI 是临床应用最为普遍的长效降压药物。目前国内外对降压药物与 MBPS 的研究中,仅有某种或两种药物对 MBPS 效果的报道,而暂未发现各类药物的疗效比较。有研究表明 CCB 类氨氯地平降低清晨血压的功效比晚上强,从而控制血压及 MBPS^[12]。而 ACEI 和 ARB 因能抑制 RAAS,故在降低 MBPS 方面有着肯定的优势,研究也已证实 ARB 能降低 MBPS,对心脏肾脏起到保护作用^[13]。Eguchi K 等^[12]人对 ARB 和 CCB 进行了疗效比较的研究,结果表明高血压患者单用氨氯地平 MBPS 较单用缬沙坦患者低。而 McInnes G 等^[14]人的研究表明替米沙坦控制 MBPS 水平较氨氯地平及 ARB 类其他药物强。本研究结果显示在 T2DM 合并 EH 患者中,未用降压药组、CCB 组及 ARB/ACEI 组间 MBPS 呈逐渐下降趋势,与 McInnes G 等^[14]人结果相似,故为减少心血管事件的发生,推荐使用 ARB 或 ACEI 类药物。本研究首次对两类高血压药物与 MBPS 的效果差异进行了探讨,但因样本量过小和未对患者的生活习惯及生活方式进行具体分析,下一步将扩大样本量进行研究。

4 参考文献

[1] 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]. 中华心血管病杂志, 2011(7):579-616.
[2] Kario K. Is vascular morning blood pressure surge in the elderly resistant to antihypertensives and more risky? [J]. Hypertension, 2012(3):e16-e18.
[3] Afsar B, Elsurur R. The relationship between central hemodynamics, morning blood pressure surge, glycemic

control and sodium intake in patients with type 2 diabetes and essential hypertension[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014(3):420-426.

- [4] Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, et al. Association Between Glycemic Control And Blood Pressure And Blood Pressure Surge With Vascular Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients[J]. Diabetes Care, 2014(3):644-650.
[5] Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, et al. Blood pressure Variability and Cardiovascular Risk in Treated Hypertensive Patients [J]. Am J Hypertens, 2006(10):991-997.
[6] 申婷婷, 刘亚, 时立新, 等. 2 型糖尿病合并原发性高血压患者肥胖与血压晨峰相关性研究[J]. 贵阳医学学报, 2015(11):1202-1205.
[7] Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, et al. Association between glycemic control and morning blood pressure surge with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2014(3):644-650.
[8] 康玉华, 王瑞英, 冯品, 等. 高血压患者血压晨峰与早期肾功能损害的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2011(2):182-185.
[9] Neutel JM, Schumacher H, Gosse P, et al. Magnitude of the early morning blood pressure surge in untreated hypertensive patient: a pooled analysis[J]. Int J Clin Pract, 2008(11):1654-1663.
[10] 骆景光, 杨明, 韩凌. 吸烟对高血压患者血压变异性的影响. 中华高血压杂志, 2013(2):178-180.
[11] Unverdorben M, von Holt K, Winkelmann BR. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease part II: role of cigarette smoking in cardiovascular disease development [J]. Biomark Med, 2009(5):617-653.
[12] Eguchi K, Kario K, Hoshida Y, et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2004(2):112-117.
[13] Kario K, Hoshida S, Shimizu M, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) Study[J]. J Hypertens, 2010(7):1574-1583.
[14] McInnes G. 24-hour powerful blood pressure-lowering: is there a clinical need [J]. J Am Soc Hypertens, 2008(4):16-22.

(2015-09-05 收稿, 2015-10-22 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周 凌