

原发性高血压患者尿白蛋白 / 尿肌酐比与踝血管指数的相关性

唐爱群¹⁾, 程芳洲²⁾, 陈丽玲³⁾, 刘维佳¹⁾, 罗利清²⁾, 谢庆平¹⁾

(1) 罗湖区干部保健委员会办公室; 2) 罗湖区人民医院心血管内科; 3) 北京大学深圳医院, 广东深圳 518001)

[摘要] **目的** 研究尿微量白蛋白与动脉僵硬度之间的相关性, 探讨高血压早期靶器官损害的敏感指标. **方法** 根据蛋白尿情况将 80 例高血压患者分为高血压非蛋白尿组 (A 组, $n=42$) 和高血压蛋白尿组 (B 组, $n=38$), 另选择正常健康体检者 30 例作为正常对照组, 测定 3 组研究对象收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、空腹血糖 (FPG)、体质指数 (BMI) 及血脂等指标; 测定尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Cr)、计算肾小球滤过率 (GFR); 采用快速免疫比浊法测定尿白蛋白 / 尿肌酐比 (ACR); 应用 VS-1000 动脉硬化检测仪测定踝血管指数 (CAVI); 应用彩色多普勒超声诊断仪测量颈动脉内膜中层厚度 (IMT). **结果** 与正常对照组相比, A 组与 B 组的 ACR、CAVI、颈动脉 IMT 均升高 ($P<0.05$); 与 A 组相比, B 组的 ACR、CAVI、颈动脉 IMT 均高于 A 组 ($P<0.05$); ACR 与 CAVI、颈动脉 IMT 呈正相关 ($P<0.01$). **结论** ACR、CAVI 可用作评估原发性高血压病患者心血管疾病危险性、早期靶器官损害的敏感指标.

[关键词] 原发性高血压; 尿微量白蛋白; 踝血管指数; 动脉僵硬度

[中图分类号] R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 04-0067-04

Association of Urinary Albumin-to-creatinine Ratio with Cardio-ankle Vascular Index in Patients with Essential Hypertension

TANG Ai-qun¹⁾, CHENG Fang-zhou²⁾, CHEN Li-lin³⁾, LIU Wei-jia¹⁾, LUO Li-qing²⁾, XIE Qing-ping¹⁾

(1) Shenzhen Luohu District Cadres Health Care Committee Office; 2) Dept. of Cardiology, Shenzhen Luohu People's Hospital; 3) Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong 518001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the association of microalbuminuria (MA) with arterial stiffness and sensitive indicators of early target organ damage in hypertensive patients. **Methods** 80 hypertensive patients were divided into two groups by their microalbuminuria (MA): the normal microalbuminuria group (group A, $n=42$) and the microalbuminuria group (group B, $n=38$), and 30 healthy people as the healthy control group ($n=30$). Systolic pressure (SBP), diastolic pressure (DBP), fasting blood glucose (FPG), body mass index (BMI), serum lipid, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr) and glomerular filtration rate (GFR) were measured in all subjects. Urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) was measured with immunoturbidimetry; cardio-ankle vascular index (CAVI) was detected by using VS-1000 atherosclerosis detective system; carotid intima-media thickness (IMT) was measured with ultrasonography. **Results** Compared with the control group, ACR, CAVI and carotid IMT in groups A and B were significantly increased ($P<0.05$). ACR, CAVI and carotid IMT in group B were higher than those in group A ($P<0.05$). ACR was positively related to CAVI and carotid IMT ($P<0.01$). **Conclusion** ACR and CAVI are non-invasive and sensitive indicators, which can predict early target organ damage and cardiovascular risk in hypertension.

[Key words] Essential hypertension; Microalbuminuria; Cardio-ankle vascular index; Arterial stiffness

[基金项目] 深圳市科技研发资金知识创新计划基础研究项目 (JCYJ20130326111250015)

[作者简介] 唐爱群 (1968~), 女, 广西南宁市人, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事老年医学临床工作.

原发性高血压患者靶器官损害的基础是血管受损, 这种损害不仅造成血管结构的变化, 还可引起血管功能的降低, 动脉弹性的减退. 尿微量白蛋白 (microalbuminuria, MA) 被广泛用于评价早期肾功能损害的程度, 有研究发现, MA 不仅是血管广泛受损的标志物, 也是动脉粥样硬化性心血管疾病发病和死亡的独立危险因素^[1]. 踝血管指数 (cardio-ankle vascular index, CAVI) 作为评估动脉僵硬度的新指标, 具有操作简单、无创、重复性好等优点, 在临床上日益受到重视, 有助于发现亚临床状态的血管病变. 本研究应用 VS-1000 动脉硬化检测仪对原发性高血压患者进行 CAVI 检测, 应用 PHILIPS IE33 彩色多普勒超声诊断仪对原发性高血压患者颈动脉的内膜中层厚度 (IMT) 进行测量, 并将 MA 与 CAVI、颈动脉 IMT 行相关性分析, 以期 CAVI 评价原发性高血压肾损害及心血管风险的有效性方面提供科学依据, 探讨可用作评估原发性高血压病患者早期靶器官损害的敏感性指标.

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择深圳市罗湖区人民医院体检中心体检的中老年人 110 例, 其中原发性高血压组 80 例和正常对照组 30 例, 入选的原发性高血压患者均为初诊高血压未经抗高血压药物治疗. 根据尿白蛋白/尿肌酐比 (ACR) 值分为高血压非蛋白尿组 (A 组) 42 例, 男 23 例, 女 19 例, 46~64 岁, 平均 (56.5 ± 8.5) 岁, 高血压蛋白尿组 (B 组) 38 例, 男 20 例, 女 18 例, 48~66 岁, 平均 (56.9 ± 9.1) 岁. 正常对照组 30 例, 男 16 例, 女 14 例, 46~65 岁, 平均 (57.6 ± 9.1) 岁. 3 组人群在性别、年龄、体重、病程、文化水平等方面比较差异均无统计学意义, 具有可比性.

1.2 诊断标准

1.2.1 原发性高血压 《中国高血压防治指南 2010》的原发性高血压诊断分级标准. 排除标准: 继发性高血压、糖尿病、慢性肾病、高血脂、自身免疫性疾病、脑卒中、心肌梗塞.

1.2.2 MA 的定义 尿白蛋白/尿肌酐比 (ACR) 值 ≥ 30 mg/g, 而且 ≤ 300 mg/g.

1.3 检测方法

1.3.1 血压测量 采用标准水银柱血压计 (玉兔牌, 上海产) 测量入选对象血压. 患者半小时内禁烟、禁咖啡、排空膀胱, 在安静环境下, 患者

取坐位, 休息 5 min, 由经过专业训练的研究人员对其测量右上肢血压, 取第 1 期和第 5 期柯氏音作为收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP), 间隔 2 min 后测量 1 次, 测量 3 次, 取 3 次读数的平均值为血压值.

1.3.2 体质量指数 (BMI) 测量入选对象身高、体质量, 根据公式:

$$BMI = \frac{\text{体质量 (kg)}}{\text{身高 (m)}^2}$$

计算 BMI.

1.3.3 血液生化指标测定 入选对象均在清晨采取空腹静脉血, 患者的总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)、空腹血糖 (FBG)、尿素氮 (BUN) 及血清肌酐 (Cr) 等生化指标采用 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪检测, 按公式 $GFR (mL/min.1.73m^{-2}) = 186 \times (Cr)^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$, 计算肾小球滤过率 (GFR).

1.3.4 ACR 的测定 收集入选对象晨起尿液, 采用免疫比浊法测定尿白蛋白的水平; 采用改良 Benedict-Behre 法测定尿肌酐的水平, 由仪器自动计算 ACR 值.

1.3.5 CAVI 的测量 入选对象在安静的环境下, 取仰卧位, 四肢伸展, 自然放松, 采用日本福田公司 VS-1000 动脉硬化检测仪, 自动测量、记录心脏至足踝动脉脉搏波通过时间, 并记录心电图、心音图、肱动脉和踝动脉脉搏波形, 再根据上述参数计算, 求得 CAVI 值, 记录右侧 CAVI 结果.

1.3.6 颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 测量 应用德国 PHILIPS IE33 彩色多普勒超声诊断仪, 探头 7.5~10 MHz, 患者仰卧位, 测量双侧颈总动脉分叉近端 1、2、3 cm 前后壁 IMT, 取其平均值.

1.4 统计学处理

采用 SPSS 软件进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析; 单因素相关性分析采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床资料比较

A、B 2 组的 ACR、CAVI、颈动脉 IMT、BMI、SBP、DBP、Cr、TC、LDL 均较正常对照组升高 ($P < 0.01$), 而 A、B 2 组的 GFR 均较正常对照组降低 ($P < 0.01$); B 组 HDL 较正常对照组降低

($P < 0.01$) ; B 组 ACR、CAVI、颈动脉 IMT、BMI、SBP、DBP 均较 A 组升高 ($P < 0.05$) ; 3 组的 FBG、TG、BUN 比较无明显差异 ($P > 0.05$) , 见表 1.

2.2 ACR 单因素相关分析

单因素相关分析显示: ACR 与 CAVI、颈动脉

IMT、BMI、SBP 呈显著正相关 (r 值分别为 0.525、0.519、0.476、0.505, $P < 0.01$) . A 组与 B 组颈动脉 IMT 增厚, 且 ACR 越高其 IMT、CAVI 越高, 表明 ACR 的增高与动脉粥样硬化的发展和加重密切相关, 见表 1.

表 1 各组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinical data in the three groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	高血压非蛋白尿组 ($n = 42$)	高血压蛋白尿组 ($n = 38$)	正常对照组 ($n = 30$)
年龄 (岁)	56.5 ± 8.5	56.9 ± 9.3	57.6 ± 9.1
男性 (%)	54.76	52.63	53.33
ACR (mg/g)	20.13 ± 5.32**	91.36 ± 27.25** Δ	15.48 ± 4.56
Cr (μ mol/L)	88.62 ± 36.24**	81.05 ± 33.18**	66.85 ± 21.76
GFR ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)	86.93 ± 26.71**	85.54 ± 20.45**	115.79 ± 30.65
BUN (mmol/L)	4.86 ± 0.98	5.02 ± 1.03	4.75 ± 0.65
TG (mmol/L)	1.76 ± 0.72	1.82 ± 0.65	1.64 ± 0.80
TC (mmol/L)	5.40 ± 0.95**	5.80 ± 1.10**	4.48 ± 1.08
HDL (mmol/L)	1.37 ± 0.33	1.12 ± 0.41**	1.49 ± 0.39
LDL (mmol/L)	2.93 ± 0.68**	3.06 ± 0.58**	2.71 ± 0.63
FBG (mmol/L)	5.30 ± 0.60	5.25 ± 0.85	5.14 ± 0.67
BMI (kg/m^2)	26.38 ± 3.67**	28.44 ± 3.41** Δ	22.52 ± 3.50
SBP (mmHg)	151.60 ± 17.15**	168.85 ± 15.93** Δ	116.52 ± 10.74
DBP (mmHg)	93.02 ± 9.90**	102.58 ± 9.05** Δ	74.83 ± 6.22
CAVI	9.62 ± 1.48**	13.67 ± 1.99** Δ	7.65 ± 0.60
颈动脉 IMT (mm)	0.84 ± 0.13**	0.99 ± 0.10** Δ	0.75 ± 0.04

与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与高血压非蛋白尿组比较, $\Delta P < 0.05$.

3 讨论

原发性高血压对全身血管的损伤呈弥漫性, 大小血管均可累及, 原发性高血压与心血管疾病的死亡率密切相关, 动脉粥样硬化为其中的重要病理基础. 早期无创筛查动脉粥样硬化一直是人们所探求, 传统意义上的主动脉瓣至踝动脉的脉搏波速度 (Ba PWV) 测定是反映大动脉弹性有效指标之一, 是评价动脉硬化程度的经典指标, 但 PWV 的测定过程中易受血管内血压波动的影响. CAVI 是最先源于日本的一项新的动脉僵硬评价指标, 它是通过心电图、心音图和肱动脉和踝动脉的脉搏波形监测并计算所得, 与 PWV 有固定的换算公式, 可以反映整个动脉的僵硬程度并不受血压的影响^[2]. CAVI 能很好地反映主动脉、股动脉、肱动脉和踝动脉等大动脉的顺应性和整体僵硬, 有助于发现亚临床状态的血管病变, 目前国内外许多指南已将其作为评估心血管事件发生

高危人群心血管风险的检测项目, 近年有研究发现 CAVI 不但能有效地判断 2 型糖尿病患者下肢动脉血管闭塞程度, 也能够反映患者动脉粥样硬化的程度^[3], 是发生动脉粥样硬化性心血管疾病的强预测因子^[4].

颈动脉中层内膜厚度 (IMT) 是一项无创、简便的评估血管内膜增厚的指标, 血管内膜增厚是动脉硬化的早期表现, 所以 IMT 可以作为反映早期动脉僵硬的敏感性指标. IMT 及斑块形成是高血压亚临床靶器官损害的表现^[5]. 2003 年欧洲高血压指南中将颈动脉 IMT 作为评价靶器官损害的重要标志^[6,7].

MA 是指尿中白蛋白排泄量明显高于正常, 但常规生化检验却难以测出的一种病理现象, 它是反映肾小球疾病和损伤的一个非常灵敏的指标, 它最早应用于糖尿病肾病的早期诊断. 近年研究发现, MA 是全身血管内皮功能损伤的标志, 可作为靶器官损害的标记物, 2003 年《美国 JNC7 高血

压指南》将其用于高血压患者的心血管危险因素分层,强调其可能是动脉粥样硬化性心血管疾病发病和死亡的独立危险因素,是近年来渐受国内外关注的心血管危险因素。

本研究应用 VS-1000 动脉硬化检测仪及彩色多普勒超声诊断仪对原发性高血压患者的 CAVI 及颈动脉 IMT 进行测量,发现高血压组 BMI、SBP、CAVI、颈动脉 IMT 高于正常人群:根据高血压患者 ACR 水平将患者分为高血压非蛋白尿组和高血压蛋白尿组,并比较两组生化指标、血压、BMI、GFR、CAVI 和颈动脉 IMT 的差异,结果显示:高血压蛋白尿组 BMI、SBP、DBP、CAVI、颈动脉 IMT 明显高于高血压非蛋白尿组 ($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示高血压患者 ACR 水平与 CAVI、颈动脉 IMT、BMI、SBP 呈正相关。即 MA 与 CAVI、颈动脉 IMT 密切相关,提示 CAVI 与原发性高血压早期肾损害指标有显著相关性,MA 与动脉粥样硬化程度具有相关性,说明 MA 是整个血管系统改变的征兆,也是动脉病变的“窗口”。因此,MA 不仅是肾脏病变的指标,也可能是动脉粥样硬化的早期表现。

有关 MA 如何促进全身动脉粥样硬化的病理生理机制尚不确定,目前认为 MA 出现与动脉粥样硬化发生有一共同的病理过程,即内皮功能紊乱。原发性高血压患者出现 MA 后,内皮细胞分泌的多种血管活性物质所参与的多个体内平衡系统被打破,内源性 NO 产生减少,增加氧自由基和促进活性氧形成,直接使血管床的紧张性、微血管壁的通透性增高,导致脂质进入细胞壁,促进动脉粥样硬化的发生、发展。

本研究进一步验证,ACR 的增高与动脉粥样硬化的发展和加重密切相关,CAVI 亦可用作评估原发性高血压患者早期肾功能损害的可靠指标之一,而且 ACR、CAVI 越高,靶器官损害越严重,证实 ACR、CAVI 在心血管风险评估中的有效性,并可用作评估原发性高血压病患者心血管疾病危

险性、早期靶器官损害的敏感指标。

因此,临床上对原发性高血压人群常规检测 MA、CAVI 及颈动脉 IMT,对于评估患者肾功能损害及血管功能有着非常显著的临床意义,若能及早发现 MA 异常、亚临床血管功能改变的患者,并予以早期干预,将可延缓动脉粥样硬化发生和发展,从而改善预后。

[参考文献]

- [1] CHOBANIAN A V, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289: 2560 - 2572.
- [2] YAMBE T, YOSHIZAWA M, SAIJO Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58: S95 - 98.
- [3] SHIRAI K, HIRUTA N, SONG M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18 (11): 924 - 938.
- [4] SAFAR M E, LEVY B I, STRUIJKER H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases [J]. *Circulation*, 2003, 107 (10): 2864 - 2868.
- [5] 刘丹, 王星, 苏晨, 等. 高血压患者血压昼夜模式与心率变异性的相关性分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(10): 787 - 788.
- [6] 鲁广肃, 张婷, 金玉玲, 等. 老年高血压患者动态脉压与左心功能及颈动脉硬化的关系 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(4): 80 - 82.
- [7] SAFAR F, NEAL B, NINOMIYA T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials [J]. *BMJ*, 2008, 336(7653): 1121 - 1123.

(2015-01-27 收稿)