

沿海正常人群糖化血红蛋白与肱-踝脉搏波传导速度的关系

林 晶¹, 朱鹏立², 黄 峰², 林 帆², 李建卫³, 陈发林⁴, 黄建刚⁴, 余慧珍²

(1. 福建医科大学省立临床医学院, 2. 福建省立医院 福建省临床老年病研究所,
3. 福建省立医院超声诊断科, 4. 福建省立医院临床检验中心, 福建省福州市 350001)

[关键词] 肱-踝脉搏波传导速度; 糖化血红蛋白; 健康人群

[摘要] **目的** 评估正常人动脉顺应性与糖化血红蛋白之间的关联。**方法** 横断面调查福建沿海地区 30 岁以上健康人 1175 例, 行肱-踝脉搏波传导速度和糖化血红蛋白等检测, 采用单因素分析和 Logistic 多元回归分析评价糖化血红蛋白与肱-踝脉搏波传导速度相关情况。**结果** (1) 肱-踝脉搏波传导速度与糖化血红蛋白具有相关性($r = 0.147, P < 0.05$); (2) 糖化血红蛋白四分法组间显示, 肱-踝脉搏波传导速度在四组间差异有统计学意义($P < 0.001$); 随着糖化血红蛋白水平升高, 脉搏波传导速度增快, 异常肱-踝脉搏波传导速度的比例升高; 异常肱-踝脉搏波传导速度组糖化血红蛋白大于正常肱-踝脉搏波传导速度组($P < 0.05$); (3) Logistic 回归分析显示, 年龄、收缩压、舒张压、糖化血红蛋白、尿酸为正常人群肱-踝脉搏波传导速度独立危险因素(均 $P < 0.05$), 其中糖化血红蛋白比值比最大($OR = 2.692, P < 0.05$)。**结论** 糖化血红蛋白与肱-踝脉搏波传导速度独立相关, 提示非糖尿病健康人群中中间高血糖水平参与了大动脉血管壁早期功能或结构性损伤。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Haemoglobin A1c and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Coastal Areas of the Normal Population

LIN Jing¹, ZHU Peng-Li², HUANG Feng², LIN Fan², LI Jian-Wei³, CHEN Fa-Lin⁴, HUANG Jian-Gang⁴, and YU Hui-Zhen²

(1. Fujian Medical University; 2. Fujian Institute of Clinical Geriatrics, Fujian Provincial Hospital; 3. Department of Ultrasound Diagnosis, Fujian Provincial Hospital; 4. Center for Clinical Laboratory, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China)

[KEY WORDS] Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity; Haemoglobin A1c; Healthy People

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between haemoglobin A1c (HbA1c) and arterial compliance in healthy individuals. **Methods** 1175 healthy individuals were enrolled in a cross sectional study in coastal areas of Fujian Province. Brachial-ankle pulse wave velocity (BaPWV) and HbA1c were measured. **Results** (1) The BaPWV levels were significantly and positively correlated with HbA1c ($r = 0.147, P < 0.05$); (2) HbA1c levels were classified into quartile groups, and the BaPWV differences among the four groups were statistically significant ($P < 0.001$); following the increase of HbA1c, pulse wave velocity increased, and the percentage of abnormal BaPWV increased gradually; The mean HbA1c of abnormal BaPWV group was higher ($P < 0.05$); (3) BaPWV was independently associated with age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1c, and uric acid by stepwise Logistic regression analysis ($P < 0.05$), where HbA1c odds ratio was the biggest ($OR = 2.692, P < 0.05$); **Conclusion** BaPWV was independently associated with HbA1c, suggesting that high blood glucose levels of the prediabetes were involved in the arterial wall of early functional or structural damage.

在糖尿病前期往往有较长的中间高血糖状态, 与糖尿病一样, 可通过氧化应激、炎性因子作用等

[收稿日期] 2012-03-05

[基金项目] 福建省科技基本计划重点项目(2010Y01010391)

[作者简介] 林晶, 硕士研究生, 研究方向为高血压及动脉硬化, E-mail 为 423559148@qq.com。通讯作者朱鹏立, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压及动脉硬化, E-mail 为 zpl7755@yahoo.cn。黄峰, 副主任医师, 研究方向为高血压及动脉硬化, E-mail 为 wmf0327@yahoo.com.cn。

多种机制导致动脉粥样硬化^[1]。糖化血红蛋白(haemoglobin A1c, HbA1c)是人体血液中红细胞内的血红蛋白与糖结合的产物,可作为长期血糖控制的评价指标。肱-踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, BaPWV)是一项简捷、有效、无创、经济的反映大中动脉硬化程度的指标。然而正常人群中动脉硬化改变与 HbA1c 关联的报道较少,为此本研究通过横断面调查的方法,检测福建省沿海正常成人 HbA1c 水平与 BaPWV,在正常人群中进行糖尿病高危因素的筛查,探讨在这一特定群体中动脉顺应性与 HbA1c 的关系,为糖尿病高危人群的预防提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2011 年 7 月至 2011 年 11 月期间对福建省霞浦县苔录镇(苔藁村、北茭村、琇郷村)及海岛乡(官东村、官西村、烟台村、文沃村)进行横断面调查,调查对象满足以下要求:辖区内年龄 30 周岁以上(1982 年 1 月 1 日以前出生);居住当地 ≥ 5 年。排除标准:既往诊断糖尿病者;本次研究中 HbA1c $\geq 6.5\%$;原发及继发性高血压病者;本次研究中新诊断的高血压病者;冠心病、永久性心房颤动、脑卒中、外周血管病、严重肝肾功能不全及其他心脑血管疾病;妊娠妇女者。共 2687 人参与调查,根据排除标准剔除非正常人群,最后共 1175 名健康人进入本研究,所有受试者都签署了知情同意书。

1.2 个人资料收集

采用课题组统一设计的流行病学调查表,收集一般情况、既往病史、烟酒嗜好、体育锻炼情况、饮食习惯、家族史等资料。测量血压、身高、体重、腰围、臀围,计算体质指数(body mass index, BMI) = 体重/身高²(kg/m²)。

1.3 生物化学指标检测

采集清晨空腹 8 ~ 12 h 血清标本,采用 GPO-PAP 法测定甘油三酯(triglycerides, TG),CHOD-PAP 法测定总胆固醇(total cholesterol, TC),直接法测定低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)及高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC),尿酸酶紫外法测定尿酸(uric acid, UA),氧化酶电极法测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),苦味酸法测定肌酐(serum creatinine, Cr)。所有生化检查均在美国贝克曼 DxC800 生化检测仪上完成。

1.4 糖化血红蛋白检测

采集清晨空腹 8 ~ 12 h 抗凝血,采用高效液相色谱法在全自动糖化血红蛋白分析仪(HA-8160,日本 ARKRAY 公司)上测定。

1.5 肱-踝脉搏波传导速度检查

固定由两名经正规培训的工作人员操作。在 25℃ 左右的室温下被检者安静休息 10 min 后仰卧于检查床上,保持正常呼吸并全身放松,选用合适的袖带缚于上臂及下肢踝部,上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹 2 ~ 3 cm,下肢袖带气囊标志处位于下肢内侧,袖带下缘距内踝 1 ~ 2 cm,连接好 I 导联心电图电极,并将一个心音图传感器放置在心电图胸导联 V₂ 的位置上,4 个袖带同时充放气,记录 5 min 的动脉脉搏波形,仪器自动分析输出 BaPWV 值。检测仪器为日本 Colin 公司全自动动脉硬化检测仪 BP203RPE-II (VP-1000)。

1.6 诊断标准及相关定义

根据 2010 美国糖尿病协会糖尿病指南^[2]: HbA1c $\geq 6.5\%$ 或者 FBG ≥ 7.0 mmol/L,如果没有典型症状则为可疑糖尿病。根据 2005 年中国高血压防治指南^[3],高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg 或近来已开始服降压药者。吸烟:根据 1984 年全国吸烟调查定义,每日至少吸一支且连续吸至少一年^[4]。估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)由简化的肾脏病膳食改良公式计算,即 $eGFR = 186.3 \times Scr - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 (\times 0.742, \text{若是女性})$ 。

1.7 统计学处理

数据描述采用 $\bar{x} \pm s$ 或百分比。计量资料采用独立样本 *t* 检验或方差分析,方差不齐采用 Kruskal-Wallis H 检验。HbA1c 四分位组比较时,方差分析采用 LSD-*t* 法。采用 Kruskal-Wallis H 检验进行两两比较时采用 Nemenyi 法^[5]。计数资料采用 χ^2 检验, HbA1c 四分位分组中男性比例和吸烟比例两个因素 4 个率两两之间比较采用 χ^2 分割法($\alpha' = 0.007$)。采用 Logistic 回归分析脉搏波传导速度的相关危险因素。

2 结果

2.1 入组人群临床特征

本研究最终入组 1175 例,其中男性 419 例,女性 756 例,平均年龄(48.5 ± 10.1)岁。按照 HbA1c 四分位法将患者分为 4 组(Q1 ~ Q4 组),Q1 组为 HbA1c $< 5.4\%$ ($n = 293$),Q2 组为 HbA1c $5.4\% \sim 5.6\%$ ($n = 294$),Q3 组为 HbA1c $5.6\% \sim 5.8\%$ ($n =$

294), Q4 组为 HbA1c > 5.8% (n = 294)。比较 Q1 ~ Q4 组人群的临床特征,结果显示 Q2 组、Q3 组和 Q4 组年龄、收缩压、舒张压、腰围与 Q1 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), Q3 组和 Q4 组男性比例、BMI 与 Q2 组和 Q1 组比较差异有统计学意义, Q4 组男性比例、收缩压与 Q3 组比较差异有统计学意义。TG、HDLc、FBG 在四组间比较差异无统计学意

义($P > 0.05$;表 1)。
连续变量采用 *Pearson* 相关分析,二分类变量采用 *Spearman* 相关分析,结果显示 BaPWV 与性别、年龄、收缩压、舒张压、腰围、BMI、TG、TC、FBG、eGFR、尿酸存在相关性(r 分别为 0.145、0.387、0.462、0.386、0.181、0.076、0.120、0.158、0.089、-0.107、0.116, $P < 0.05$)。

表 1. 按糖化血红蛋白四分位分组后人群临床特征比较

Table 1. Characteristics of the subjects categorized by haemoglobin A1c quartile groups

影响因素	Q1 组 (n = 293)	Q2 组 (n = 294)	Q3 组 (n = 294)	Q4 组 (n = 294)
年龄(岁)	46.0 ± 9.3	48.5 ± 9.9 ^a	49.7 ± 10.3 ^a	49.9 ± 10.6 ^a
男性	27.6%	33.7%	40.1% ^b	41.2% ^b
吸烟	17.7%	20.1%	25.5%	13.3% ^c
收缩压(mmHg)	118.5 ± 10.4	120.4 ± 10.3 ^a	120.6 ± 10.4 ^a	122.4 ± 10.7 ^{acd}
舒张压(mmHg)	71.1 ± 9.0	73.8 ± 9.1 ^a	73.3 ± 9.6 ^a	74.3 ± 8.9 ^a
腰围(cm)	75.7 ± 8.1	77.5 ± 7.8 ^a	78.6 ± 8.4 ^a	79.8 ± 9.2 ^{ac}
BMI(kg/m ²)	22.6 ± 3.1	22.9 ± 3.0	23.5 ± 3.7 ^{ac}	23.5 ± 3.4 ^{ac}
TG(mmol/L)	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.7	1.0 ± 0.7	1.0 ± 0.7
TC(mmol/L)	4.8 ± 0.9	4.8 ± 0.8	4.8 ± 0.9	4.9 ± 0.9 ^a
HDLc(mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.24 ± 0.3	1.22 ± 0.3
LDLC(mmol/L)	2.6 ± 0.8	2.6 ± 0.8	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.8 ^a
FBG(mmol/L)	5.0 ± 0.6	5.0 ± 0.6	5.0 ± 0.6	5.0 ± 0.6
HbA1c	5.20% ± 0.20%	5.49% ± 0.07% ^a	5.68% ± 0.07% ^{ac}	5.97% ± 0.16% ^{acd}
eGFR[mL/(min · 1.73m ²)]	112.3 ± 31.8	110.2 ± 29.9	110.8 ± 29.2	106.8 ± 28.5 ^a
UA(μmol/L)	298.4 ± 82.1	304.2 ± 80.5	309.9 ± 77.4	312.4 ± 84.3 ^a
BaPWV(cm/s)	1174(1081,1269)	1236(1136,1339)	1239(1156,1366)	1286(1175,1431)

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.007$, 与 Q1 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 Q2 组比较; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.007$, 与 Q3 组比较。

2.2 糖化血红蛋白水平与桡踝脉搏波传导速度

采用 Kruskal-Wallis H 检验显示 BaPWV 在 HbA1c Q1 ~ Q4 组间差异有统计学意义($P < 0.001$);进一步采用 Nemenyi 法进行组间比较显示 Q2、Q3、Q4 与 Q1 组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.001$), Q2 与 Q4 组比较差异有统计学意义($P < 0.001$), Q2、Q4 组与 Q3 组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1)。

按照人群 BaPWV 值 > 1400 cm/s 和 ≤ 1400 cm/s 分为正常(954 例)和异常 BaPWV(221 例)。异常 BaPWV 的比例在 HbA1c 四分位分组四组中分别为 8.2%、16.0%、21.4% 及 29.6%, 随 HbA1c 的升高而升高($\chi^2 = 75.492, P < 0.001$)。HbA1c 在正常(5.57% ± 0.31%)和异常 BaPWV 组(5.68% ± 0.32%)间差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关分析显示, BaPWV 与 HbA1c 存在相关性($r = 0.147, P < 0.05$)。

2.3 Logistic 回归分析

以 BaPWV 正常与异常二分类为因变量,以年龄、

性别、是否吸烟、收缩压、舒张压、腰围、BMI、TG、TC、HDLc、eGFR、尿酸、FBG、HbA1c 为自变量,性别和是否吸烟作为二分类变量采用 0 和 1 编码进行赋值,余自变量均为数值连续型变量,其赋值形式为将其原始数值直接用于回归分析,行单因素 Logistic 回归,显示年龄、性别、收缩压、舒张压、腰围、BMI、TG、TC、eGFR、尿酸、HbA1c 为 BaPWV 的影响因素($P < 0.05$)。将这些有显著意义的影响因素进行逐步 Logistic 回归分析显示,年龄、收缩压、舒张压、HbA1c、尿酸为正常人群 BaPWV 独立危险因素(表 2)。

3 讨论

大量的基础和临床证据显示 2 型糖尿病患病与代谢综合征、胰岛素抵抗显著相关。本研究按照 HbA1c 四分位将人群分组,结果提示 HbA1c 与代谢综合征组份中血压、肥胖、脂代谢异常有关,说明糖尿病前期人群机体也存在糖脂及血压的相互作用关系。

表 2. 脉搏波传导速度相关危险因素逐步 Logistic 回归分析

Table 2. Stepwise Logistic regression analysis for pulse wave related risk factors

自变量	β 值	标准误	P 值	OR	95% CI
年龄	0.046	0.008	<0.001	1.047	1.031 ~ 1.064
收缩压	0.040	0.010	<0.001	1.041	1.021 ~ 1.061
舒张压	0.030	0.010	0.004	1.030	1.009 ~ 1.052
HbA1c	0.990	0.269	<0.001	2.692	1.590 ~ 4.558
尿酸	0.003	0.001	0.005	1.003	1.001 ~ 1.005

EPIC-Norfolk 研究^[6]发现,无论是糖尿病或非糖尿病人群中,HbA1c 浓度每增加 1%,心血管事件增长率在 20% ~ 30%,将糖尿病与 HbA1c 放在同一个模型中时,HbA1c 是颈动脉粥样硬化的决定因子,而糖尿病则被排除于模型外,提示 HbA1c 在动脉粥样硬化过程中起主要作用。

本研究结果发现正常人群 HbA1c 与 BaPWV 呈显著相关。在 HbA1c 四分位分组中,BaPWV 在 Q1 ~ Q4 组间比较差异有统计学意义,随四分位组增大,脉搏波传播速度增快,且随 HbA1c 的升高,异常 BaPWV 的比例升高。Logistic 逐步回归分析也显示二者独立相关,且在影响 BaPWV 的诸多因素中,HbA1c 的比值比最大,提示 HbA1c 是非高血压糖尿病前期动脉血管顺应性改变最显著的独立预测因子,高 HbA1c 在导致动脉顺应性的下降中起了不可替代的作用。

本文显示,FBG 与 BaPWV 关联无统计学意义。目前关于正常人 FBG 与 BaPWV 关系文献仍较少。虽然有报道 FBG 与 BaPWV 成正相关关系^[7],但是空腹和餐后血糖是反映当下某一具体时间的血糖水平,容易受到进食、活动、应激、药物和糖代谢相关因素的影响。Ogawa 等^[8]认为 PWV 是一种慢性高血糖引起的血管损伤标志物。HbA1c 与空腹血糖相比,受抽血时间、是否空腹、是否使用胰岛素等因素干扰不大,更能客观反映长期机体内血糖代谢状况,因此 HbA1c 比 FBG 更能反应动脉顺应性及动脉粥样硬化的程度。

资料显示^[9]高血压患者 BaPWV 高于无高血压者。本研究剔除了高血压人群,但是收缩压仍然进入 BaPWV 多元回归方程中,提示对于非高血压人群,血压水平的高低仍然影响着动脉顺应性的程度,孙刚等报道^[10]血压正常高值者已经存在动脉弹性的减退。本研究高尿酸是影响 BaPWV 的危险因素,与韩萍等^[11]关于健康人群高尿酸水平与 BaPWV 的关系研究一致。Smith 等^[12]报道肌酐增高者脉搏波传导速度明显增高,而本研究中 eGFR 并未进入回归方程,

可能与本研究入选人群肾功能正常有关。

本研究有若干局限性。目前知道影响正常高值血压的因素有许多,如血液黏度、尿微量蛋白、C 反应蛋白、同型半胱氨酸等尚未纳入本研究,这可能影响本研究的准确性。本项研究是横断面调查,由于入选人员的自愿性及当地居民流动性大,使研究可能存在选择性偏倚。

总之,本研究以较大样本横断面调查的健康人群为研究对象,分析显示 HbA1c 与反应大动脉血管壁顺应性和硬化度的 BaPWV 独立相关,提示在非糖尿病的健康人群中中间高血糖水平参与了大动脉血管壁早期功能或结构性损伤。因此,对糖尿病高危人群应早期坚持饮食控制、运动等一级预防以延缓动脉僵硬和减少血管并发症的发生。

[参考文献]

[1] Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, et al. Increased central artery stiffness in impaired FPGcoese metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study[J]. Hypertension, 2004, 43(2): 176-181.

[2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011[J]. Diabetes Care, 2011, 34 (Suppl 1): S11-61.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005 年修订版)[J]. 高血压杂志, 2005, 134(增刊): 2-41.

[4] 胡盛寿, 孔灵芝. 中国心血管病报告 2007[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2009; 27-29.

[5] 刘伟, 林汉生. SPSS 在完全随机设计多个样本间多重比较 Nemenyi 秩和检验中的应用[J]. 中国卫生统计, 2009, 26: 214-216.

[6] Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(6): 413-420.

[7] 武一平, 张忠波, 林杰, 等. 599 例健康人群脉搏波传导速度的测定及其相关危险因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19(3): 161-163.

[8] Ogawa O, Hayashi C, Nakaniwa T, et al. Arterial stiffness is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 68(2): 162-166.

[9] 路雅宁. 高血压病对肱-踝脉搏波传导速度影响的研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(16): 71-73.

[10] 孙刚, 刘宏, 丁燕程. 血压正常高值人群心血管危险因素和脉搏波传导速度[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(8): 609-612.

[11] 韩萍, 谢燕, 胡坤, 等. 高尿酸血症与脉搏波传导速度的相关性研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(18): 81-82.

[12] Smith A, Karalliedde J, De Angelis L, et al. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(4): 1 069-075.

(此文编辑 许雪梅)