

# 高血压患者尿酸、总胆固醇与动态动脉硬化指数的关系

牛晓歌<sup>1</sup>, 张丁丁<sup>1</sup>, 张云<sup>2</sup>, 刘芳超<sup>1</sup>, 黄建凤<sup>2</sup>

(国家心血管病中心 中国医学科学院北京协和医学院阜外医院 1. 流行病学研究部, 2. 功能检测中心, 北京市 100037)

[关键词] 动态动脉硬化指数; 高血压; 血清尿酸; 总胆固醇

[摘要] **目的** 探讨血清尿酸、血脂等生化指标与动态动脉硬化指数(AASI)之间的关系。**方法** 从2011年1月至6月在阜外医院进行24 h动态血压监测与血清生化指标检测,且均未服用过降压药物的疑似高血压患者中,纳入280例研究对象。AASI根据24 h动态血压计算,计算方法为 $1-(24\text{ h舒张压对收缩压的回归系数})$ ,采用Pearson相关分析和逐步多因素线性回归分析AASI与生化指标的关系。**结果** 280例研究对象平均年龄为 $50.4\pm 13.3$ 岁,其中男性161例,高血压患者138例;Pearson相关分析显示,高血压组中,AASI与血清尿酸( $r=0.168, P=0.049$ )、总胆固醇( $r=0.269, P=0.001$ )、低密度脂蛋白胆固醇( $r=0.223, P=0.009$ )水平均呈正相关;多因素线性回归分析表明高血压患者AASI与血清尿酸( $\beta=0.219, P=0.007$ )、总胆固醇( $\beta=0.226, P=0.005$ )水平均呈正相关。**结论** 高血压患者血清尿酸、总胆固醇与AASI正相关。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Relationship between uric acid, total cholesterol and ambulatory arterial stiffness index in hypertensive patient

NIU Xiaoge<sup>1</sup>, ZHANG Dingding<sup>1</sup>, ZHANG Yun<sup>2</sup>, LIU Fangchao<sup>1</sup>, HUANG Jianfeng<sup>2</sup>

(1. Department of Epidemiology, 2. Function Test Center, National Center for Cardiovascular Diseases & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] ambulatory arterial stiffness index; hypertension; serum uric acid; total cholesterol

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between uric acid, blood lipids and ambulatory arterial stiffness index (AASI). **Methods** A total of 280 subjects without taking anti-hypertensive medication from Fuwai Hospital during January to June, 2011 were enrolled. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and blood biochemical examination were performed among all subjects. AASI was calculated as 1 minus the regression coefficient of diastolic blood pressure on systolic blood pressure according to ABPM recordings. Pearson correlation analysis and stepwise multivariable linear regression models were used to assess the relationships between AASI and biomarkers. **Results** Among 280 subjects, 161 were men, 138 were hypertensive, and the average age was  $(50.4\pm 13.3)$  years old. Pearson correlation analysis indicated that AASI was related to serum uric acid ( $r=0.168, P=0.049$ ), total cholesterol ( $r=0.269, P=0.001$ ), low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) ( $r=0.223, P=0.009$ ) in hypertensive participants. Stepwise multivariable linear regression analysis indicated that AASI was independently associated with serum uric acid ( $\beta=0.219, P=0.007$ ) and total cholesterol ( $\beta=0.226, P=0.005$ ) in hypertensive participants. **Conclusion** Serum uric acid and total cholesterol are independently correlated to AASI in hypertensive patients.

高血压是最常见的慢性非传染性疾病,也是心血管疾病最重要的危险因素。血管顺应性减低、管壁僵硬增加是高血压靶器官损害和多种心血管并发症的早期表现,早期判断动脉僵硬的程度并积

极干预,可有效防止心血管事件的发生。大动脉脉搏波传导速度被认为是目前评价动脉硬化程度的金标准,但是由于设备价格昂贵和需要经过培训的专业人员,限制了其在临床和科研工作中的应用。

[收稿日期] 2017-11-15

[修回日期] 2018-01-17

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570386)

[作者简介] 牛晓歌,硕士研究生,研究方向为心血管流行病学,E-mail 为 niuxiaoge@163.com。通信作者黄建凤,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病诊疗,E-mail 为 jianfhuang@sina.com。

用<sup>[1-2]</sup>。动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI)是在2006年提出的一个衡量收缩压和舒张压关系的指标,利用24 h动态血压监测数据得出,能反映动脉整体的僵硬程度。研究发现,AASI与颈动脉内膜中膜厚度、尿白蛋白排泄量、左心室舒张功能等反映高血压靶器官损害的指标独立相关<sup>[3-4]</sup>,也是年龄相关的肾小球滤过率降低的独立危险因素<sup>[5]</sup>。既往研究表明,AASI对高血压心脑血管并发症如脑卒中、冠心病等具有较好的预测价值<sup>[6]</sup>。本文通过分析AASI与尿酸(uric acid, UA)、血糖、高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、血脂等生化指标之间的关系,探究AASI升高的危险因素,以期采取相应的防治措施提供理论依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

研究对象来自于2011年1月至2011年6月在中国医学科学院阜外医院门诊进行24 h动态血压监测的疑似高血压患者。研究对象纳入标准:年龄18岁及以上;未服用降压药物;24 h动态血压监测有效读数大于75%。排除标准:冠心病(包括心绞痛和心肌梗死)、心力衰竭、脑卒中、糖尿病、痛风、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、凝血功能障碍等慢性病患者;正在服用避孕药、别嘌醇或其他可能影响尿酸的药物;存在急性精神、心理应激状态者。共入选280例研究对象,按照24 h平均收缩压 $\geq 130$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 $\geq 80$  mmHg,将研究对象分为高血压组和血压正常组。

### 1.2 24 h动态血压监测

专业人员对24 h动态血压监测仪(Spacelab 90127)预先设定6:00至22:00为白天,测量频率为每小时3次,22:00至次日6:00为夜间,测量频率为每小时2次。每日早晨8:30左右,为研究对象佩戴动态血压监测仪,次日8:30左右取下。研究对象在动态血压监测期间可以正常活动,但避免剧烈运动、洗澡等。所有研究对象均记录性别、年龄,并测量身高、体重及诊室血压。

### 1.3 生化指标检测

采集研究对象空腹静脉血4 mL,应用奥林巴斯AU5400全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,

HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸、hs-CRP等生化指标。

### 1.4 统计学处理

统计学分析采用SAS 9.4软件。定量资料若服从正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;若不服从正态分布则采用中位数(下四分位数~上四分位数)表示,组间比较采用秩和检验。定性资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。相关分析采用Pearson相关分析和逐步多因素线性回归分析。所有统计学检验均为双侧,且认为 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象一般资料

共入选280例研究对象,平均年龄 $50.4\pm 13.3$ 岁,其中男性161例,高血压患者138例。与血压正常组相比,高血压组尿酸水平升高,差异具有统计学意义;两组AASI差异无统计学意义(表1)。

表1. 血压正常组与高血压组一般资料比较

Table 1. Comparison of clinical and biochemical parameters between normotensive and hypertensive groups

变量	血压正常组 ( $n=142$ )	高血压组 ( $n=138$ )	$P$ 值
年龄(岁)	$51.96\pm 12.84$	$48.81\pm 13.55$	0.047
男性[例(%)]	70(49.30)	91(65.94)	0.005
身高(cm)	$165.85\pm 10.46$	$168.18\pm 7.86$	0.036
体重(kg)	$69.95\pm 12.04$	$72.35\pm 12.55$	0.104
体质指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$25.49\pm 4.59$	$25.49\pm 3.51$	0.991
空腹血糖( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$5.38\pm 0.77$	$5.37\pm 0.75$	0.927
尿酸( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$309.92\pm 86.11$	$333.40\pm 94.23$	0.03
hs-CRP( $\text{mg}/\text{L}$ )	1.56 (0.86~2.41)	1.33 (0.87~2.35)	0.618
TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$1.69\pm 0.95$	$1.71\pm 1.15$	0.882
TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$4.88\pm 1.05$	$4.88\pm 0.90$	0.963
HDLC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$1.26\pm 0.32$	$1.25\pm 0.31$	0.837
LDLC( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$3.02\pm 0.95$	$3.02\pm 0.81$	0.993
AASI	$0.38\pm 0.14$	$0.40\pm 0.13$	0.244

### 2.2 AASI与生化指标Pearson相关分析

高血压组中,AASI与血清尿酸( $r=0.168$ ,  $P=0.049$ )、TC( $r=0.269$ ,  $P=0.001$ )、LDLC( $r=0.223$ ,

$P=0.009$ ) 水平均呈正相关; 血压正常组中, 这些生化指标与 AASI 的相关性均无统计学意义(表 2)。

表 2. AASI 与生化指标 Pearson 相关分析

Table 2. Pearson correlation analysis between AASI and biochemical indexes

指标	血压正常组( $n=142$ )		高血压组( $n=138$ )	
	$r$	$P$	$r$	$P$
尿酸	0.082	0.330	0.168	0.049
hs-CRP	0.131	0.120	0.133	0.119
血糖	0.034	0.692	0.081	0.346
TG	-0.075	0.378	0.057	0.508
TC	-0.076	0.368	0.269	0.001
HDLc	0.131	0.120	0.078	0.363
LDLC	-0.097	0.250	0.223	0.009

### 2.3 高血压患者 AASI 多因素线性回归分析

在高血压组中, 以 AASI 为应变量, 将年龄、性别、体质指数、尿酸、hs-CRP、血糖、TG、TC、HDLc、LDLC 作为自变量, 采用逐步多因素线性回归分析方法, 发现在高血压患者中, 年龄( $\beta=0.321$ ,  $P<0.001$ )、血清尿酸( $\beta=0.219$ ,  $P=0.007$ )、TC( $\beta=0.226$ ,  $P=0.005$ ) 水平均与 AASI 呈正相关(表 3)。

表 3. 高血压患者 AASI 影响因素的逐步多因素线性回归分析结果

Table 3. Stepwise multivariate linear regression analysis of AASI among hypertensive patients

因素	标准化回归系数( $\beta$ )	$P$ 值
年龄	0.321	<0.001
尿酸	0.219	0.007
hs-CRP	0.146	0.062
TC	0.226	0.005

## 3 讨 论

来源于动态血压记录的血压变异指标是高血压患者重要的预后标志。AASI 作为一种新的无创评价动脉僵硬程度的间接指标, 反映血管的整体功能, 与脉搏波传导速度、压力反射波增强指数等现有的动脉僵硬评价指标显著相关, 且与颈动脉粥样硬化关系密切<sup>[7]</sup>。大量研究证实 AASI 对心血管疾病的发生和死亡具有很好的预测作用, 可预测脑卒中、心血管事件及全因死亡率, 是心血管事件的独立危险因素<sup>[8-9]</sup>。Meta 分析显示, AASI 每增加一个标准差, 校正年龄、性别和其他危险因素后总心

血管病事件(包括心血管病死亡和非致死性心血管事件, 如心肌梗死、脑卒中、再血管化、主动脉综合征)和脑卒中(致死性和非致死性)的发病风险分别增加 15% 和 30%<sup>[10]</sup>。

本研究发现高血压患者血清尿酸水平与 AASI 呈正相关。Gómez-Marcos 等<sup>[11]</sup>的研究显示在女性高血压患者中血清尿酸水平与 AASI( $\beta=0.11$ ,  $P=0.03$ ) 和脉搏波传导速度( $\beta=0.27$ ,  $P=0.01$ ) 均呈正相关。Eriksen 等<sup>[5]</sup>的一篇队列研究显示 AASI 是年龄相关的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低的独立危险因素, 基础 AASI 每增加一个标准差, GFR 下降 0.14 mL/min 每年(95%CI: 0.02~0.26)。GFR 下降伴随血清尿酸水平升高, 本文研究结果在一定程度上与其相一致。血清尿酸是嘌呤的最终代谢产物, 既往证据显示高血清尿酸水平与高血压、血脂异常、2 型糖尿病、慢性肾脏疾病、脑卒中和心血管事件相关。实验性研究也表明高尿酸血症可导致内皮细胞功能紊乱、增强氧化应激、血栓形成、提高全身炎症介质的循环水平, 从而促进动脉粥样硬化发生发展并升高 AASI<sup>[12]</sup>。

本研究同时发现高血压患者 TC 水平与 AASI 呈正相关。Wang 等<sup>[13]</sup>对北京市 2375 例 40 岁以上的社区居民进行横断面研究发现血低密度脂蛋白水平与颈-股动脉脉搏波传导速度正相关( $\beta=0.105$ ,  $P=0.001$ )。巴西一项对 25~64 岁城市人群的横断面研究显示非高密度脂蛋白水平是绝经后女性动脉硬化危险性增加的良好预测指标( $OR=1.83$ ,  $P=0.04$ )<sup>[14]</sup>。实验性研究也表明胆固醇在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用, 通过促进巨噬细胞和平滑肌细胞源性泡沫细胞的生成, 促进单核细胞、中性白细胞的黏附, 促进血小板黏附、聚集、血栓形成, 损伤内皮细胞等机制导致和加剧动脉粥样硬化的炎症反应<sup>[15-16]</sup>。

本研究也存在一定局限性。首先, 本研究样本来自连续入组的门诊疑诊高血压患者, 并非随机抽样调查, 样本缺乏一定的代表性, 但本研究排除了合并严重心脑血管并发症的高血压患者, 可为轻度高血压患者心脑血管并发症的预防提供一定参考依据。其次本研究属于横断面研究, 无法进行因果推断, 并且可能存在尚未校正的混杂因素, 但是本研究结果对认识 AASI 的影响因素仍然提供了有价值的信息。未来需要前瞻性研究进一步阐明血清尿酸、血脂水平与 AASI 的关系。

综上所述, 血清尿酸水平和血脂水平升高是高血压患者 AASI 升高的主要危险因素。在高血压管

理中有效降低血清尿酸及胆固醇水平,可能有助于改善高血压患者的动脉僵硬程度和靶器官的损害,进而减少心脑血管事件的发生。

#### [参考文献]

- [1] DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3: 184-192.
- [2] 林 铮,王振华,吴玉塘. 臂踝脉搏波传导速度及踝臂指数对高血压患者早期动脉硬化的诊断价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1149-1152.
- [3] 梁有峰,杨 春,周 琪,等. 高血压患者动态动脉硬化指数与左心室舒张功能的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(6): 599-602.
- [4] Li Y, Wang J G, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring[J]. Hypertension, 2006, 47(3): 359-364.
- [5] Eriksen B O, Stefansson V, Jenssen T G, et al. High ambulatory arterial stiffness index is an independent risk factor for rapid age-related glomerular filtration rate decline in the general middle-aged population[J]. Hypertension, 2017, 69(4): 651-659.
- [6] Sobiczewski W, Wirtwein M, Gruchala M. Ambulatory systolic-diastolic pressure regression index predicts acute coronary syndromes[J]. Blood Press, 2013, 22(3): 179-182.
- [7] 邓 敏,欧阳辉,刘 涛. 动态动脉硬化指数在高血压患者临床应用中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(12): 1271-1296.
- [8] Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study[J]. Hypertension, 2006, 47(3): 365-370.
- [9] Bastos, Filipa S, Joana S, et al. The prognostic value of ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular events in resistant hypertensive patients [J]. J Hypertens, 2015, 33(Suppl 1): e74.
- [10] Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Protogerou A, et al. Ambulatory Systolic-diastolic pressure regression index as a predictor of clinical events: a Meta-analysis of longitudinal studies[J]. Stroke, 2012, 43(3): 733-739.
- [11] Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Relationship between uric acid and vascular structure and function in hypertensive patients and sex-related differences[J]. Am J Hypertens, 2013, 26(5): 599-607.
- [12] 李葵花,王喜福,李 璐,等. 高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(1): 85-89.
- [13] Wang F, Ye P, Luo L, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(9): 929-936.
- [14] de Oliveira A R, Mourao-Junior C A, Magalhaes G L, et al. Non-HDL cholesterol is a good predictor of the risk of increased arterial stiffness in postmenopausal women in an urban Brazilian population [J]. Clinics (Sao Paulo), 2017, 72(2): 106-110.
- [15] Garcia-Garcia A, Gomez-Marcos M A, Recio-Rodriguez J I, et al. Relationship between ambulatory arterial stiffness index and subclinical target organ damage in hypertensive patients[J]. Hypertens Res, 2011, 34(2): 180-186.
- [16] Fu T, Borensztajn J. Macrophage uptake of low-density lipoprotein bound to aggregated C-reactive protein: possible mechanism of foam-cell formation in atherosclerotic lesions[J]. Biochem J, 2002, 366(Pt 1): 195-201.

(此文编辑 许雪梅)