

老年人群 24 小时动态血压变异性与肾功能损害的关系

王秀艳¹, 宋路², 刘春红¹, 吴寿岭¹, 王玉珍¹

(1.开滦总医院老年病科,河北省唐山市 063000;2.华北理工大学研究生院,河北省唐山市 063000)

[关键词] 老年人群; 血压变异性; 肾小球滤过率; 收缩压标准差

[摘要] **目的** 探讨老年人群 24 h 动态血压变异性与肾功能损害的关系。**方法** 在参加开滦研究队列第三次健康体检的人群中,采取整群抽样的方法随机抽取 3064 例年龄 ≥ 60 岁的开滦集团离退休员工,对其进行动态血压监测,最终纳入统计分析的为 1382 例。根据动态收缩压的标准差(SSD)四分位数将调查人群分为四组,测定各项生化指标,计算肾小球滤过率(eGFR),采用秩相关分析和逐步线性回归模型分析 SSD 与 eGFR 的关系。**结果** 在 1382 例观察对象中,平均年龄为 67.16 ± 5.86 岁,其中,男性 905 例(65.5%),女性 477 例(34.5%)。24hSSD、日间 SSD 和夜间 SSD 均与 eGFR 呈负相关;对 eGFR 的影响因素进行逐步线性回归分析,校正其他混杂因素后,24hSSD、日间 SSD 仍与 eGFR 呈负线性相关。**结论** 24hSSD 和日间 SSD 与 eGFR 呈负线性相关。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

Relationship between 24-hour ambulatory blood pressure variability and renal dysfunction in the elderly

WANG Xiu-Yan¹, SONG Lu², LIU Chun-Hong¹, WU Shou-Ling¹, WANG Yu-Zhen¹

(1.Department of Geriatrics, Kailuan Hospital, Tangshan, Hebei 063000; 2.Department of Respiratory Medicine, Kailuan Hospital, Tangshan, Hebei 063000)

[KEY WORDS] Elderly people; Blood pressure variability; Glomerular filtration rate; Standard deviation of systolic blood pressure

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between 24-hour ambulatory blood pressure variability (BPV) and renal dysfunction in the elderly. **Methods** In the third physical examination for Kailuan Group, the method of cluster sampling was adopted to randomly draw 3064 retired employees (≥ 60 years old), with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Finally, 1382 participants with integral data were recruited into the survey. The elderly were divided into four groups by quartile of the standard deviation of systolic blood pressure (SSD). Biochemical index was recorded. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The effect of SSD on kidney function was analyzed using rank correlation analysis and stepwise linear regression model. **Results** Among 1382 participants (67.16 ± 5.86 years old), 905 individuals were male and 477 were female. Rank correlation analysis confirmed that there was a significant negative correlation between eGFR levels and 24hSSD, daytime SSD, nighttime SSD. Stepwise linear regression analysis indicated that there was a significant negative linear correlation between eGFR and 24hSSD, daytime SSD after adjustment for other risk factors. **Conclusion** There was a significant negative linear correlation between eGFR levels and 24hSSD, daytime SSD.

血压变异性(blood pressure variability, BPV)是指一定时间内血压波动的程度,血压变异性增加不仅是心脑血管疾病的预测因子^[1-2],而且与靶器官损害有关,独立于血压水平。有研究发现血压变异性与肾功能损伤(尿微量白蛋白)有密切关联^[3],但

是 Ciobanu 等^[4]研究发现短时血压变异性与肾脏损害(尿微量白蛋白)无相关性。而肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)作为评价肾功能损害的重要指标,与短时血压变异性是否存在关联呢?为此我们根据开滦研究(注册号: ChiCTR-

[收稿日期] 2017-02-17

[修回日期] 2017-04-28

[作者简介] 王秀艳,硕士,主任医师,研究方向为老年心脑血管病的防治。通讯作者王玉珍,硕士研究生,主要研究方向为老年高血压的防治。

TNC-1100 1489) 资料, 分析了短时收缩压标准差 (standard deviation of systolic blood pressure, SSD) 指标与老年人群 eGFR 的相关性。

1 资料和方法

1.1 观察对象

2006-2007 年由开滦总医院及其下属开滦林西医院、开滦赵各庄医院等共计 11 家医院对开滦集团在职及离退休职工进行了第一次健康体检, 收集相关资料。此后分别于 2008-2009、2010-2011、2012-2013 年由参加第一次体检的医务人员在相同地点对同一人群按第一次体检的时间顺序分别进行第二、三、四次健康体检, 调查内容、人体测量、生化指标检测均同第一次健康体检。

在第三次健康体检时采用整群抽样的方法抽取在开滦总医院、开滦林西医院、开滦赵各庄医院进行健康体检且年龄 ≥ 60 岁的开滦集团离退休员工共计 3064 例作为备选人群, 完成健康体检项目并征得观察对象同意后重新预约时间进一步行 24 h 动态血压监测。最终符合标准纳入统计分析的共计 1382 例, 其中男性 905 例, 女性 477 例, 年龄 60~80 岁, 平均 67.16 ± 5.86 岁。入选标准: (1) 身体无严重残疾、能自立行走接受检查者; (2) 认知能力无缺陷, 能完成问卷者; (3) 同意参加本研究并签署知情同意书者。排除标准: (1) 有心脏瓣膜病及心脏病者; (2) 频发早搏者 (各种早搏 > 6 次/分); (3) 心房颤动、房室及室内传导阻滞者; (4) 两周内服用抗精神病药物、抗帕金森药物、抗抑郁症药物及镇静止痛药物者; (5) 临床资料不完整和失访者。

1.2 资料收集

设计流行病学调查表, 调查表先交予个人填写, 体检当日由经过统一培训并考核合格的调查员采用面对面的方式核实无误后收回, 流行病学调查内容、人体测量学指标、生化指标检测见本课题组已发表的文章^[5]。

1.3 血肌酐测定和 eGFR 的计算

观察对象空腹 8 h 后, 于体检当日晨起抽取肘静脉血 5 mL, 收集于真空管内, 在室温 24℃ 下, 经过 3000×g 离心 10 min, 取上层血清于 4 h 内进行测量, 由专业检验师用中生北控生物科技股份有限公司生产的液体双剂型肌酐测定试剂盒 (生产批号: 150203) 采用比色法检测, 批内变异系数 $< 5\%$ 。血肌酐分析在日立自动化分析仪 (7600 Auto matic An-

alyzer) 上进行。采用 CKD-EPI 法^[6] 计算 eGFR。

1.4 动态血压检查

采用 SunTech Oscar2 和美国 Spacelabs Ultralite 90217 动态血压监测仪进行测量, 日间时间定义为 6:00am-10:00pm, 夜间时间定义为 10:00pm-6:00am。日间时间每 15 min 测量一次, 夜间时间每 30 min 测量一次。动态血压监测的有效血压读数次数应该达到监测次数的 70% 以上, 或日间成功读数 ≥ 10 次或夜间成功读数 ≥ 5 次^[7], 测量血压空白时段不应超过 2 h。

1.5 相关因素定义

吸烟定义为近 1 年平均每天至少吸 1 支烟; 饮酒定义为近 1 年平均每日饮白酒 (酒精含量 50% 以上) 100 mL, 持续至少 1 年以上; 体育锻炼定义为每周锻炼 ≥ 3 次, 每次持续时间至少 30 min。

1.6 统计学处理

2006-2007、2008-2009、2010-2011、2012-2013 年度的健康体检数据由各体检医院终端录入, 通过网络上传至开滦总医院计算机室服务器, 形成 Oracle10.2g 数据库; 24 h 动态血压数据用 Epidata3.0 建立数据库, 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。文章中所用基线资料均为第三次体检数据资料。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组以上比较采用方差分析。计数资料用百分数 (%) 表示, 率的比较采用 χ^2 检验。采用秩相关分析血压变异性指标与 eGFR 的关系, 采用多因素逐步线性回归模型分析 SSD 与 eGFR 的关系, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察对象的一般情况

在 1382 例观察对象中, 将 24hSSD 分为四分位 (SSD < 12.31 mmHg 为第一分位, 12.31 mmHg \leq SSD < 14.41 mmHg 为第二分位, 14.41 mmHg \leq SSD < 17.21 mmHg 为第三分位, SSD ≥ 17.21 mmHg 为第四分位), 与第一分位组比较, 第二分位组的平均收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和体质指数 (body mass index, BMI) 升高; 第三分位组的年龄、心率和平均 SBP 升高, eGFR 水平降低; 第四分位组的年龄、心率、平均 SBP 和 BMI 均升高, eGFR 水平降低。与第二分位组比较, 第三分位组的平均 SBP 升高; 第四分位组的心率、平均 SBP 升高。与第三分位组比较, 第四分位组的平均 SBP 升高 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 观察对象的一般情况

Table 1. Baseline characteristics of total participants

变量	总人群 (n=1382)	SSD 第一分位组 (n=344)	SSD 第二分位组 (n=348)	SSD 第三分位组 (n=344)	SSD 第四分位组 (n=346)
男性(例)	905(65.5%)	217(63.1%)	214(61.5%)	237(68.9%)	237(68.5%)
年龄(岁)	67.16±5.86	66.45±5.63	66.93±5.65	67.74±5.86 ^a	67.54±6.21 ^a
心率(次/分)	70.48±8.44	70.00±8.16	69.48±8.32	70.84±8.61 ^a	71.58±8.53 ^{ab}
平均 SBP(mmHg)	129.54±15.16	122.00±13.08	126.41±13.81 ^a	131.40±13.96 ^{ab}	138.35±14.70 ^{abc}
BMI(kg/m ²)	25.25±3.24	24.79±3.05	25.48±3.35 ^a	25.23±3.41	25.50±3.10 ^a
空腹血糖(mmol/L)	5.94±1.65	5.88±1.59	5.93±1.77	5.98±1.60	5.98±1.64
总胆固醇(mmol/L)	5.23±2.24	5.39±4.06	5.20±1.07	5.13±0.98	5.19±1.17
吸烟(例)	252(18.2%)	56(16.3%)	59(17.0%)	65(18.9%)	72(20.8%)
饮酒(例)	290(21.0%)	70(20.3%)	71(20.4%)	77(22.4%)	72(20.8%)
体育锻炼(例)	332(24.0%)	85(24.7%)	87(25.0%)	82(23.8%)	78(22.5%)
服降压药(例)	341(24.7%)	70(20.3%)	93(26.7%)	86(25.0%)	92(26.6%)

a 为 $P<0.05$, 与 SSD 第一分位组比较; b 为 $P<0.05$, 与 SSD 第二分位组比较; c 为 $P<0.05$, 与 SSD 第三分位组比较。

2.2 不同 24hSSD 组的 eGFR 情况

我们发现随着 24hSSD 的增加, eGFR 呈逐步降低的趋势, eGFR 分别为 85.20 ± 14.50 、 82.87 ± 17.00 、 82.69 ± 15.43 、 80.56 ± 16.42 mL/(min · 1.73 m²), 且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 短时 SSD 与 eGFR 的秩相关分析

短时 SSD 与 eGFR 的秩相关分析结果表明, 24hSSD、日间 SSD 和夜间 SSD 与 eGFR 均呈负相关, 相

关系数分别为 -0.123 、 -0.125 、 -0.098 ($P<0.05$)。

2.4 影响 eGFR 的多因素逐步线性回归分析

以 eGFR 为应变量, 分别以 24hSSD、日间 SSD、夜间 SSD 作为自变量, 逐步校正了年龄、性别、24h/日间/夜间平均收缩压、心率、BMI、空腹血糖、总胆固醇、服降压药、吸烟、饮酒等混杂因素后, 结果发现 24hSSD 和日间 SSD 与 eGFR 仍呈负线性相关, 年龄、BMI、夜间平均收缩压、服降压药也进入了方程(表 2)。

表 2. eGFR 影响因素的逐步线性回归分析

Table 2. Stepwise liner regression analysis of the effects of 24hSSD on eGFR

SSD	变量	B 值	S.E.	Beta	P 值	95% CI
24h	年龄	-0.87	0.08	-0.32	<0.001	-1.02 ~ -0.72
	BMI	-0.7	0.14	-0.14	<0.001	-0.97 ~ -0.43
	24hSSD	-0.33	0.12	-0.08	0.004	-0.55 ~ -0.10
日间	年龄	-0.87	0.08	-0.32	<0.001	-1.02 ~ -0.72
	BMI	-0.71	0.14	-0.15	<0.001	-0.98 ~ -0.44
	日间 SSD	-0.28	0.11	-0.07	0.008	-0.50 ~ -0.07
夜间	年龄	-0.85	0.08	-0.31	<0.001	-1.00 ~ -0.69
	BMI	-0.66	0.14	-0.13	<0.001	-0.93 ~ -0.38
	服降压药	3.27	1.02	0.09	0.001	1.28 ~ 5.27
	夜间平均收缩压	-0.08	0.03	-0.08	0.007	-0.13 ~ -0.02

3 讨论

血压变异性包括长时血压变异性 and 短时血压变异性。短时血压变异性包括数分钟和数小时变异, 长时血压变异性包括数日、数周和季节性变异等。血压变异性增高是独立于平均动脉压水平增高之外的靶器官损害的危险因素^[8]。在动物实验研究中发现, 血压变异性比血压水平更能影响靶器官的损害, 相关系数为 0.6 和 0.3^[9]。有研究认为纳入血压变异性研究的时间越长, 越能更好的反映心

血管自主神经对心血管中枢的作用。但是 Diaz 等^[10]对诊室血压变异性和 24 h 动态血压变异性对内皮功能的影响进行了比较, 结果显示 24h 血压变异性是导致血管内皮损伤更敏感的指标。

我们发现, 在 SSD 与 eGFR 的秩相关分析中, 无论 24hSSD, 还是日间 SSD 或夜间 SSD, 均与 eGFR 呈负相关; 侯海霞等^[11]在对 106 例原发性高血压患者血压变异性与 eGFR 的研究中, 发现 24hSSD、日间 SSD 与 eGFR 呈负相关, 夜间 SSD 与 eGFR 无明显相关性。英国在原发性高血压患者短时血压变

异性和亚临床肾脏损害的相关研究中同样发现, 24hSSD 和日间 SSD 均与 eGFR 水平降低相关, 提示在原发性高血压人群中, 短时血压变异性增高与早期肾功能损害相关^[12]。

对 eGFR 的影响因素进行多因素逐步线性回归分析, 校正其他混杂因素后发现, 24hSSD 和日间 SSD 仍然与 eGFR 呈负线性相关, 但未发现夜间 SSD 与 eGFR 呈负线性相关。一项源自美国 24h 动态血压变异性与慢性肾脏病的相关研究中, 对 1022 例参与 Jackson 心脏研究的入选人群进行 24 h 动态血压监测, 结果显示 24hSSD 与慢性肾脏病相关, 但这种相关性考虑与慢性肾脏病患者平均血压增高有关^[13]。在血压变异性对慢性肾脏疾病合并高血压患者影响的研究中, 以蛋白尿和 eGFR 作为肾功能损害的评价指标, 无论单因素还是多因素分析的结果, 提示血压变异性与 eGFR、蛋白尿之间均无相关性^[14]。

eGFR 是反映肾脏血液动力学变化的敏感指标, 其下降的幅度反映了肾小球损害的程度, 因此, 通过 eGFR 的检测可以发现早期肾脏的病变。血压变异性增高导致早期肾功能损害的原因, 与血压变异性可诱发炎症反应、降低血管内皮功能从而增加动脉僵硬度有关, 多项研究已经证实, 24h 血压变异性与血管损伤的炎症标志物如 C 反应蛋白、可溶性 E 选择素、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 水平增高有关, 从而诱发炎症反应, 降低血管内皮功能, 引起血管内皮损伤和大动脉硬化, 导致靶器官损害^[15]。

本研究独以老年人群为观察对象, 人群规模较大, 随访时间较长, 研究结果的可信度较高。为更好的研究老年人群血压变异性与肾脏损害的关系, 应进一步关注长时血压变异性与靶器官损害的相关性。

本研究虽然发现了短时 SSD 与 eGFR 存在一定程度的关联, 但是有一定的局限性: ①因为我们的研究是横断面研究, 因此仅能提示短时 SSD 与 eGFR 之间存在密切关联, 不能确定其因果关系。②本研究结果仅适用于老年人群, 难以推广到所有人群, 但对于控制老年人血压波动性、预防老年人肾脏损害方面仍具有指导意义。③我们在评价短时 SSD 与 eGFR 之间的关系时, 虽然尽可能校正了可能的混杂因素, 但是仍有其他的混杂因素未被校正, 如温度、环境变化等。

[参考文献]

[1] Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Visit-to-visit variability in

systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 155-159.

- [2] Hata J, Arima H, Rothwell PM, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus; the ADVANCE trial [J]. *Circulation*, 2013, 128(12): 1 325-334.
- [3] Mulè G, Calcaterra I, Costanzo M, et al. Average real variability of 24-h systolic blood pressure is associated with microalbuminuria in patients with primary hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 2015:66.
- [4] Ciobanu AO, Gherghinescu CL, Dulgheru R, et al. The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes [J]. *Maedica (Buchar)*, 2013, 8(2): 129-136.
- [5] Wu SL, Huang ZR, Yang XC, et al. Prevalence of ideal cardiovascular health and its relationship with the 4-year cardiovascular events in a Northern Chinese Industrial City [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 487-493.
- [6] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [7] Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2007, 115(16): 2 145-152.
- [8] Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure and importance of variability, instability, and episodic hypertension [J]. *Lancet*, 2010, 375: 938-948.
- [9] Su D F, Miao CY. Blood pressure variability and organ damage [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28(9): 709-715.
- [10] Diaz KM, Veerabhadrapa P, Kashem MA, et al. Visit-to-visit and 24-h blood pressure variability association with endothelial and smooth muscle function in African Americans [J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27: 671-677.
- [11] 侯海霞, 华琦, 陈慧敏, 等. 原发性高血压患者血压变异性与肾功能损害的相关研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2011, 32(5): 626-628.
- [12] Mule G, Calcaterra I, Costanzo M, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and subclinical renal damage in essential hypertensive patients [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17: 473-480.
- [13] Tanner R, Shimbo D, Dreisbach A, et al. Association between 24-hour blood pressure variability and chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of African Americans participating in the Jackson heart study [J]. *BMC Nephrology*, 2015, 16: 84-90.
- [14] Jiwon Ryu, Ran-hui Cha, Dong Ki Kim, et al. The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29: 957-964.
- [15] Kim KI, Lee HJ, Cho YS, et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients [J]. *Circ J*, 2008, 72: 293-298.

(此文编辑 许雪梅)