

• 临床研究 •

高龄高血压合并糖尿病患者靶器官损害的临床研究

张刚 曹雪滨 祝之明 崔英凯 翁玉龙 马永娜 江明宏

【摘要】 目的 研究高龄高血压合并糖尿病患者靶器官损害的特征,为靶器官损害的防治提供依据。方法 118例高龄住院患者,平均年龄(86±6)岁,分为高血压病组(EH, 35例)、糖尿病组(DM, 39例)、高血压合并糖尿病组(EH+DM, 44例),比较3组患者颈动脉阻力指数、颈总动脉内膜-中膜厚度、左心室重量指数、尿微量白蛋白、肌酐清除率等检测结果。结果 与EH组、DM组比较,EH+DM组颈动脉阻力指数均显著升高,颈总动脉内膜-中膜厚度明显增厚。EH+DM组患者斑块指数明显高于单纯EH组、DM组。DM、EH及EH+DM组患者左心室重量指数(LVMI)、收缩期升主动脉内径(AOD)有显著差异,其中EH+DM组患者LVMI、AOD高于其余2组;EH+DM组尿微量白蛋白高于EH组和DM组,内生肌酐清除率低于EH组和DM组。结论 高龄高血压合并糖尿病患者,靶器官损害危险性明显增加。

【关键词】 高血压;糖尿病;靶器官损害

Target organ damage in very old hypertension patients complicated with diabetes mellitus

ZHANG Gang*, CAO Xuebin, ZHU Zhiming, et al

* The Senile Cardiovascular Disease Research and Treatment Center of PLA, Department of Cardiology, Chinese PLA 252nd Hospital, Baoding 071000, China

【Abstract】 Objective To study the characteristics of target organ damage in very old hypertension patients complicated with diabetes mellitus (DM) and provide reference information for the control of target organ damage. Methods Totally 118 very old inpatients (mean age 86±6) were divided into 3 groups; essential hypertension group (EH, n=35), diabetes mellitus group (DM, n=39) and EH complicated with DM group (EH+DM, n=44). Carotid resistance index, intima-media thickness, left ventricular mass index (LVMI), urine microprotein, and creatinine clearance rate (Ccr) were compared between the 3 groups. Results Carotid resistance index and intima-media thickness in the EH+DM group were significantly increased compared with the EH and DM groups. Plaque index in EH+DM group was obviously higher than that in EH and DM groups. The LVMI and systolic aortic inner diameter (AO) were remarkably different among the DM, EH and EH+DM groups, and LVMI and AO were higher in EH+DM group than in the other 2 groups. The microalbuminuria in EH+DM group was higher, while Ccr was lower than that in EH and DM groups. Conclusion The risk of target organ damage increases significantly in very old EH patients complicated with DM.

【Key words】 essential hypertension; diabetes mellitus; target organ damage

高龄高血压人群是高血压患者中的一个特殊群体。与年轻患者相比,高龄高血压患者发生心血管疾病的风险更高。许多研究证实,糖尿病(diabetes mellitus, DM)易合并高血压病(essential hyperten-

sion, EH), EH患者常有糖耐量异常及胰岛素抵抗^[1, 2]。超声诊断颈动脉的结构和功能常被作为判断外周大血管动脉粥样硬化的指标^[3],超声心动图可检测心脏的机构与功能。大量临床和流行病学研

收稿日期:2009-08-12

作者单位:071000 保定市,全军老年心血管病研究诊疗中心,解放军第252医院心内科(张刚、曹雪滨、崔英凯、翁玉龙、马永娜、江明宏); 400042 重庆市,第三军医大学野战外科研究所,大坪医院高血压内分泌科,重庆市高血压研究所(祝之明)。Tel:0312-2058524, E-mail: zg252@126.com

究表明,微量白蛋白尿不仅是反映肾脏早期病变的指标,而且也是反映心血管病变的重要危险因素。目前有关高龄 EH 合并 DM 对靶器官的影响及其相关因素研究不多。本研究探讨了高龄 EH 合并 DM 患者靶器官损害的特点,以期为此类患者靶器官损害的防治提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 观察对象 118 例住院患者,男 62 例,女 56 例。平均年龄 84 岁(80~92 岁)。2 型 DM 按 1998 年 WHO 诊断标准, EH 标准按 1999 年 WHO/ISH 诊断标准,同时符合 EH 及 DM 诊断标准的归为 EH+DM 组。排除标准:继发性高血压病和 1 型糖尿病患者。

1.2 检测方法 所有患者均在入院后用标准方法检测血压,测量身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI),清晨空腹静脉取血,检测血糖、肾功能、血脂。用免疫比浊法测定 24h 尿微量白蛋白(microalbuminuria, MA)和尿肌酐,并根据已测定的血肌酐由电脑自带软件包计算内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)。行超声心动图检查。为左侧卧位,经胸壁左心室长轴切面测得收缩末期左心房内径(left atrium dimension, LAD),收缩末期右心房内径(right atrium dimension, RAD),收缩末期升主动脉内径(aortic dimension, AOD);左心室舒张末期内径(left ventricular diastolic dimension, LVDd),舒张末期左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT),舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST),舒张末期右室内径(right ventricular dimension, RVD)。按 DEREV EU X 校正公式:左室重量(left ventricular mass, LVM) = 0.8 × [1.04 (IVS+LV+LVPW)³-LV³]+0.6 g^[4]。左室重量指数(left ventricular mass index, LVMI) = LVM/体表面积。左心室舒张功能测定用左心室舒

张早期二尖瓣最大血流速度(E 值)与舒张晚期二尖瓣最大血流速度(A 值)的比值(E/A)、左室等容舒张时间(isovolumic relaxation time, IVRT)及心房收缩期肺静脉血流逆向最大速度(AR)等评价。如果患者有下述情况之一,则为左心室舒张功能不全:(1) E/A<0.8 或>1.6;(2) IVRT<70ms 或>100ms;(3) AR > 20cm/s^[5]。收缩功能测定采用射血分数(ejection fraction, EF)评价,如果 EF ≤ 50%,则为收缩功能不全。颈动脉超声检查,检测仪器为 HP5500 型彩色多普勒超声诊断仪。探头置颈部纵横扫查,观察颈总动脉(common carotid artery, CCA),颈内动脉(internal carotid artery, ICA)及颈外动脉(external carotid artery, ECA),测量 CCA 内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)和 CCA, ICA, ECA 血流阻力指数,血流阻力指数=(收缩期最快流速-舒张期最慢流速)/收缩期最快流速。动脉斑块标准:局部隆起,增厚,向管腔内突出,厚度>1.2mm。斑块指数:斑块出现的数量。

1.3 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较用方差分析;计数资料组间比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况 3 组患者中, EH 组和 EH+DM 组收缩压、舒张压均明显高于 DM 组, DM 组、EH+DM 组空腹血糖明显高于 EH 组, 3 组患者男、女性别比例、体重指数无明显差异(表 1)。

2.2 颈动脉超声变化 表 2 结果表明, EH+DM 组 ICA, ECA 血流阻力指数明显高于 EH 组和 DM 组。与 EH 组和 DM 组比较, EH+DM 组 IMT 明显增厚。EH+DM 组斑块指数明显高于 EH 组和 DM 组。

2.3 心脏结构和功能变化 EH 组、EH+DM 组 LA, LV, IVS 显著大于 DM 组, EH 组和 EH+DM 组之间差异无显著性意义。EH+DM 组 LVMI、AO 显著大于 DM 组及 EH 组。EH 组 LVMI 和 AO 显著大于 DM 组。EH+DM 组 RA, RV 和 LVPW

表 1 3 组患者一般情况比较

组别	例数	年龄 (岁)	性别		空腹血糖 (mmol/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	体重指数 (kg/m ²)
			男(%)	女(%)				
EH 组	35	88±3	45.9	54.1	4.4±1.2	158±14 [#]	98±14 [#]	24.4±3.2
DM 组	39	86±4	52.6	47.4	10.9±3.0 [*]	123±12 [*]	75±6 [*]	25.7±2.2
EH+DM 组	44	87±5	50.2	49.8	10.0±2.1 [*]	167±14 [#]	91±12 [#]	25.2±4.2

注:与 EH 组比较, * P<0.05;与 DM 组比较, # P<0.05

大于EH、DM组，但差异无显著性意义($P>0.05$ ，表3)。EH+DM组的E/A值、EF值均显著低于EH、DM组。

2.4 肾功能损害变化 EH+DM组的MA水平显著高于EH组和DM组，Ccr水平显著低于EH组和DM组。EH组和DM组间的MA和Ccr无显著差异($P>0.05$)。EH+DM组的肌酐(Cr)水平显著高于EH组。3组间尿素氮(BUN)水平无显著差异($P>0.05$ ；表4)。

3 讨论

随着我国经济不断发展，人均寿命不断延长，人口老龄化趋势明显加快，我国现有高龄老人(\geq

80岁)1200多万，占老年人(≥ 60 岁)的10%^[6]。与年轻EH患者相比，高龄EH患者发生心脑血管事件的风险更高，是其致残、致死的重要原因。因此，探讨高龄老年EH合并DM患者的靶器官损害特点，对防治这类患者的靶器官损害提供帮助，降低致残、致死率，具有重要的社会效益和经济效益。

颈动脉内膜和中膜增厚和血管壁的斑块形成，已成为评价颈动脉结构和功能的主要指标。2007年欧洲心脏学会(ESH/ESC)高血压治疗指南在对动脉结构和功能损伤的评价中强调，对亚临床靶器官损害应更关注血管靶器官损害，推荐将颈动脉IMT >0.9 mm作为颈动脉硬化及斑块血管损

表2 3组患者颈动脉超声指标比较

组别	例数	血流阻力指数			IMT(mm)	内径(mm)	斑块指数
		CCA	ICA	ECA			
EH组	35	0.72±0.05	0.62±0.07	0.80±0.06	0.88±0.16	7.0±1.1	1.9±1.3
DM组	39	0.73±0.06	0.63±0.05	0.87±0.03	0.90±0.20	6.7±1.1	2.1±1.5
EH+DM组	44	0.71±0.05	0.80±0.08* [#]	0.95±0.08* [#]	0.99±0.15* [#]	7.2±1.0	3.7±1.6* [#]

注：与EH组比较，* $P<0.05$ ；与DM组比较，[#] $P<0.05$

表3 3组患者心脏结构与功能比较

组别	LAD(mm)	LVDd(mm)	IVST(mm)	LVPWT(mm)	LVMi(g/m ²)	AOD(mm)
EH组 (n=35)	34±5	45±5	10.6±1.5	9.7±1.5	94±16	31.7±2.2
DM组 (n=39)	31±5*	42±5*	9.6±1.5*	8.6±1.5*	86±12*	28.2±2.2*
EH+DM组 (n=44)	34±5	47±5	11.6±1.5	9.9±1.5	108±15* [#]	34.1±3.8* [#]

组别	RAD(mm)	RVD(mm)	E/A值	IVRT(ms)	FS(%)	EF(%)
EH组 (n=35)	32±5	24.2±3.2	0.98±0.21	95±21	34±5	63±6
DM组 (n=39)	30±4	23.7±2.3	0.95±0.24	101±28	33±6	61±5
EH+DM组 (n=44)	31±5	25.1±2.5	0.82±0.28* [#]	117±25	36±5	55±5* [#]

注：与EH组比较，* $P<0.05$ ；与DM组比较，[#] $P<0.05$

表4 3组患者肾功能指标比较

组别	例数	MA(mg/24h)	Ccr(ml/min)	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
EH组	35	71±6	75.9±2.6	6.8±0.3	89±6
DM组	39	74±7	74.5±3.6	7.4±0.5	100±6
EH+DM组	44	136±7* [#]	56.8±3.4* [#]	8.8±0.6	120±9*

注：与EH组比较，* $P<0.05$ ；与DM组比较，[#] $P<0.05$

害的重要指标^[7]。EH 和 DM 等危险因素可加速内膜增厚和粥样斑块形成^[8~10]。本研究表明, EH 合并 DM 患者颈内动脉、颈外动脉血流阻力指数明显高于单纯 EH 及单纯 DM 患者。EH 合并 DM 患者颈动脉粥样斑块发生率明显高于单纯 EH 及单纯 DM 患者。这与以往针对年龄 ≥ 60 岁老年人的研究结果^[11]有所不同, 考虑与其年龄的差异有关。老年与动脉粥样硬化之间的关系密切, 随着年龄增加, 动脉粥样硬化发生率增加。有研究发现, 男性和女性随年龄增加, 收缩压增加, 舒张压下降, 脉压差增大, 表现为明显的血管硬度增加, 顺应性下降, 血管内膜也随年龄增加而变厚, 血管内膜增厚可使血管弹性进一步降低^[12]。老年人多有糖耐量异常、胰岛素抵抗, 老年人 DM 患病率也明显增高。DM 可致血小板功能异常, 凝血、纤溶及血脂紊乱, 损害内皮细胞, 这些因素均是导致动脉粥样硬化的重要因素^[13]。内皮细胞功能丧失是动脉粥样硬化形成的早期标志。DM 大血管和微血管病变形成并发展的原因之一就是内皮功能障碍^[14]。DM 和 EH 都可影响内皮细胞功能。血糖升高激活血管内皮细胞的蛋白激酶 C, 长期的糖代谢紊乱引起组织缺血缺氧, 均使血管内皮细胞受损, 导致内皮素增加。EH 时内皮素水平升高, 使血管阻力增加, 动脉壁增厚, 内皮依赖性血管扩张功能减弱^[15]。如 EH 同时合并 DM, 则能进一步促进动脉粥样硬化的发展。本研究表明, 高龄 EH 和高龄 DM 患者易发生颈动脉粥样硬化, 如两者合并存在则进一步加重。

有研究显示, EH 患者如合并 DM、肥胖或血脂紊乱, 则随着代谢性危险因素的增加, 左室肥厚则更明显^[16]。本研究发现, EH 合并 DM 患者心脏 IVST、LVDd、左心房大小和单纯 EH 患者无差异, 但明显大于单纯 DM 患者; LVM、AOD 既明显大于单纯 DM 患者, 又明显大于单纯 EH 患者; 右心结构无明显受损。EH 合并 DM 组左心室 EF 值明显低于单纯 EH 和单纯 DM 组, 舒张功能也呈类似的变化, 提示 EH 和 DM 并存将严重损害心脏功能。

以往的许多资料表明, 单纯的 EH、高血糖、血脂异常、胰岛素抵抗单一因素就可造成肾脏损害。在衡量早期肾功能损害的指标中, 越来越多的研究倾向于把 24h 尿 MA 定量和 Ccr 作为早期肾功能损害的指标。在本研究中, EH 合并 DM 组患者 24h 尿 MA 明显高于单纯 EH 和单纯 DM 组; EH

合并 DM 组患者 Ccr 明显低于单纯 EH 和单纯 DM 组, 提示 EH、高血糖多种因素并存, 更能造成肾脏损害。

高龄 EH 合并 DM 患者靶器官损害的危险性明显增加, 这类患者应视为易出现动脉粥样硬化和心血管疾病的高危人群, 需积极干预。

参考文献

[1] Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, patterns, and consequences. *Hypertens Res*, 1999, 22: 1-9.

[2] Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, et al. Remodeling and repairation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20: 3-16.

[3] Bots ML, Hoes AW, Hofman A, et al. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med*, 1999, 245:269-276.

[4] Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subject. *Circulation*, 2001, 103:102-107.

[5] 陈灏珠, 主编. 实用内科学. 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 1099-1100.

[6] 钟海兰, 陈秀梅, 卢新政. 高龄老年高血压的研究进展. *心血管病学进展*, 2009, 30: 58-61.

[7] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension; the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25: 1105-1187.

[8] Garber AJ. Vascular disease and lipids in diabetes. *Med Clin North Am*, 1998, 82: 931-948.

[9] Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease; a risk factor or a marker? *Am J Hypertens*, 1997, 10: 1175-1189.

[10] Lichtenstein O, Safar ME, Mathieu E, et al. Static and dynamic mechanical properties of the carotid artery from normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*, 1998, 32: 346-350.

[11] 赵志钢, 祝之明, 于军, 等. 老年高血压病和糖尿病患者颈动脉粥样硬化的临床研究. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1: 109-111.

脉粥样硬化斑块形成的过程中病变较早累及的是动脉内膜,当斑块突入管腔时,由于富含脂质或管壁应力的增大,斑块可发生破裂,暴露的脂质和胶原纤维可激活血小板,启动凝血反应形成血栓或发生出血、溃疡、斑块脱落等导致老年 MCI 的发生。值得注意的是,斑块的性质与该病的发生率也有着密切的关系,硬斑由于纤维化、钙化较稳定,不易破裂脱落,发生脑梗死的机会相对较少,而软斑,尤其是多发性软斑,由于其易破裂、脱落,因而是脑梗死的重要栓子来源。因此,斑块的性质能够反映出脑血管病是否处于高危状态,对疾病的起因和发展有一定的预测作用,故临床应重视对软斑患者进行追踪观察,并及时给予干预治疗。

3.3 糖尿病与老年 MCI 密切相关 糖尿病不仅会引起微血管病变,更可引起大血管病变。因为高血糖、高胰岛素血症造成脑微血管内皮细胞受损,单核细胞和血小板黏附,引起脑血管动力学改变,同时高血糖能导致多种代谢紊乱,加重动脉粥样硬化造成脑损害,其机制可能是:(1)乳酸酸中毒:高血糖使脑组织内葡萄糖浓度明显升高,在缺血缺氧状态下,能产生大量的乳酸造成脑损害;(2)局部脑血流量的变化,因高血糖能使血液黏稠度增高,血管脆性增加,易诱发或加重脑梗死。有研究^[4]表明,糖尿病使中风死亡危险提高 5 倍。因此,控制血糖对预防老年 MCI 具有积极意义。

3.4 高血压与老年 MCI 的关系 国外一组研究^[5]表明,收缩压每升高 10mmHg,男性的卒中风险增高 1.9 倍,女性增高 1.7 倍。高血压引起老年 MCI 的发病途径有以下几个方面:(1)高血压引起血管内

膜增厚、畸形、肿胀,刺激平滑肌纤维增生,引起脑血管管腔狭窄;(2)长期高血压使血管阻力增加,当血管闭塞时产生严重灌注不足,因侧支循环受影响而加大缺血范围;(3)机械性刺激和损伤大血管或较大血管的内皮细胞,引起细胞通透性增加和弹力纤维断裂、变性,使弹力纤维由疏脂性变为亲脂性,引起动脉粥样硬化斑块形成;(4)高血压可引起血液物理、化学特性的改变,如纤维蛋白原增加、血糖增高、血液流变学改变等,导致小动脉玻璃样变。因此尽早防治高血压,对防止老年 MCI 的发生甚为重要。

综上所述,心房纤颤、颈动脉粥样硬化、糖尿病、高血压病是引起老年 MCI 4 个最重要的危险因素,而这 4 个危险因素之间又存在着非常复杂的内在联系,有时一名患者可能同时存在多种危险因素。因此,临床应该因人而异制订不同的防治措施。

参考文献

[1] Roh JK, Kang DW, Lee SH, et al. Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke*, 2000, 31: 688-694.
 [2] 陈波, 于民. 房颤患者再发脑栓塞危险因素的分析. *心脑血管疾病防治*, 2007, 7: 332-334.
 [3] Jander S, Sitzer M, Wendt A, et al. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis; association with plaque destabilization. *Stroke*, 2001, 32: 850-854.
 [4] 胡军. 糖尿病性脑梗死 56 例临床分析. *浙江实用医学*, 2008, 32: 23-25.
 [5] Bahou Y, Hamid H, Hadidi A. Ischaemic stroke in Jordan; 2-year hospital based study of subtypes and risk factors. *East Mediterr Health J*, 2004, 10: 138-146.

(上接第 408 页)

[12] 王士雯, 主编. 老年心脏病学. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 165.
 [13] Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 1996, 19: 257-267.
 [14] Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Relationships among ET-1, PPAR gamma, oxidative stress and endothelial dysfunction in diabetic animals. *J Smooth Muscle Res*, 2008, 44: 41-55.

[15] Wiwanitkit V. Endothelin-1 and protein kinase C co-expression in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complicat*, 2007, 21: 359-362.
 [16] Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation*, 2000, 101: 2595-2600.