



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.012

· 论著 ·

血压节律改变的原发性高血压患者尿肾损伤分子-1 和血清胱抑素 C 的临床检测价值

杨康妮 李永旺

【摘要】 **目的** 探讨原发性高血压患者血压节律改变与尿肾损伤分子-1 (KIM-1) 和血清胱抑素 C (Cys-C) 的临床检测价值。**方法** 根据夜间血压下降率将 80 例原发性高血压患者分为杓型组 (10% < 夜间血压下降率 ≤ 20%, 26 例)、非杓型组 (0% < 夜间血压下降率 ≤ 10%, 35 例) 和反杓型组 (夜间血压下降率 ≤ 0%, 19 例), 再根据估算的肾小球滤过率 (eGFR) 将其分为 eGFR 正常组 (44 例) 和 eGFR 异常组 (36 例), 收集所有患者一般资料、实验室检查结果、早期肾损伤指标 (尿 KIM-1、血清 Cys-C) 及血压变异性 (BPV) 指标并分组进行比较。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估尿 KIM-1 预测早期肾损伤的敏感度和特异度。**结果** 反杓型组患者年龄及夜间平均收缩压 (nSBP) 均高于杓型组和非杓型组, 反杓型组冠心病病史患者比例高于杓型组, 反杓型组和非杓型组患者尿酸及尿 KIM-1 水平、夜间平均舒张压 (nDBP) 均高于杓型组; eGFR 异常组患者尿 KIM-1 水平高于 eGFR 正常组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线评估尿 KIM-1 诊断原发性高血压患者早期肾损伤的曲线下面积为 0.701 ($P < 0.05$), 最佳截断值为 1.786 ng/ml 时, 敏感度为 86.1%, 特异度为 52.3%, 预测效能良好。**结论** 全天平均血压控制无差别原发性高血压患者中, 血压节律改变与早期肾损伤密切相关, 且在与血压节律异常相关的肾损伤中, 尿 KIM-1 有着较好的检测敏感度。

【关键词】 高血压; 血压节律; 肾损伤; 肾损伤分子-1; 血清胱抑素 C**【中图分类号】** R544.1 **【文献标识码】** A

高血压发病过程中其仅作为加重血管损伤的慢性危险因素, 而血压变异性 (BPV) 则为触发心血管事件的急性危险因素并可引起靶器官损伤^[1]。因而基于诊室血压控制平稳情况下, 动态血压监测及异常 BPV 引起的靶器官损伤受到重视, 其中 Hoshide 等^[2] 研究显示夜间家庭血压可独立于诊室与清晨及傍晚家庭血压, 与靶器官损伤密切相关, 表明血压节律改变与靶器官损伤密切相关。临床中高血压肾病发病率高但易被忽略, 而血清肌酐、尿素氮等传统指标往往在肾功能损失一半以上才会显示异常, 无法发现早期肾损伤。在早期肾损伤指标中, 尿肾损伤分子-1 (KIM-1) 可作为肾小管早期损伤敏感指标, 血清胱抑素 C (Cys-C) 可作为肾小球早期损伤敏感指标^[3], 本文将进一步探讨血压节律改变与上述两项指标之间的关系, 并探讨这两项指标对于早期肾损伤的诊断价值。

对象与方法

1. 对象: 选取 2019 年 12 月 ~ 2020 年 12 月于大连市友谊医院心血管内科收治的原发性高血压患者 80 例, 其中男 40 例, 女 40 例, 年龄 27 ~ 88 岁, 平均年龄 (64.7 ± 11.6) 岁; 糖尿病 23 例 (28.75%)、冠心病 34 例 (42.50%)。高血压的诊断标准参照 2018 年《中国高血压防治指南 (2018 年修订版)》^[4]。纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 90 岁; (2) 既往有高血压病史。排除标准: (1) 继发性高血压; (2) 估算的肾小球滤过率 (eGFR) < 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹; (3) 心功能不全; (4) 合并其他急、慢性肾病; (5) 合并感染。根据夜间血压下降率将 80 例患者分为杓型组 (10% < 夜间血压下降率 ≤ 20%, 26 例)、非杓型组 (0% < 夜间血压下降率 ≤ 10%, 35 例) 和反杓型组 (夜间血压下降率 ≤ 0%, 18 例)。根据 eGFR 将 80 例患者分为 eGFR 正常组 [eGFR ≥ 90 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹, 44 例] 和 eGFR 异常组 [60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ ≤ eGFR < 90 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹, 36 例]。本研究经大连市友谊医院伦理委员会审核批

作者单位: 106001 辽宁大连, 锦州医科大学 (杨康妮); 大连市友谊医院心血管内科 (杨康妮、李永旺)

通讯作者: 李永旺, E-mail: liyongwang1969@163.com

准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般资料、实验室检查结果及早期肾损伤指标收集:收集所有患者的一般资料(性别、年龄、病程、BMI、吸烟史、糖尿病病史、冠心病病史)、实验室检查结果[空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐、尿素氮、尿酸、尿微量白蛋白(mALB)、eGFR]及早期肾损伤指标(尿 KIM-1、血清 Cys-C)。

(2)动态血压监测:采用美国太空 90217 型无创性携带式血压检测仪于患者入院次日清晨在动态血压室由同一专业人员佩戴调试,确定日间时间(6:00am~9:59pm)和夜间时间(10:00pm~5:59am)的测量参数,日间测量频率为每半小时 1 次,夜间测量频率为每 1 小时 1 次。收集 BPV 指标[24 h 平均收缩压(24h SBP)、24 h 平均舒张压(24h DBP)、日间平均收缩压(dSBP)、日间平均舒张压(dDBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)及以上所有指标的变异系数、夜间血压下降率]。

3. 统计学处理:采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估尿 KIM-1 预测早期肾损伤的敏感度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般资料和实验室检查结果比较:反构型组患者年龄均高于构型组和非构型组,反构型组冠心病病史患者比例高于构型组,反构型组和非构型

组患者尿酸水平均高于构型组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 组患者尿 KIM-1、血清 CysC、尿 mALB 水平比较:反构型组和非构型组患者尿 KIM-1 水平均显著高于构型组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者尿 KIM-1、血清 CysC、尿 mALB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿 KIM-1 (ng/ml)	血清 CysC (mg/L)	尿 mALB [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
构型组	26	1.59 ± 0.48	1.05 ± 0.22	16.09(7.04, 31.34)
非构型组	35	1.90 ± 0.50 ^a	1.03 ± 0.29	7.16(5.88, 33.10)
反构型组	19	2.13 ± 0.47 ^a	1.08 ± 0.23	7.89(6.29, 37.18)
<i>F/Z</i> 值		6.931	0.324	1.322
<i>P</i> 值		0.003	0.700	0.298

注:与构型组比较,^a $P < 0.01$

3.3 组患者 BPV 相关指标比较:反构型组患者 nSBP 明显高于构型组和非构型组,反构型组和非构型组患者 nDBP 均高于构型组($P < 0.05$)。3 组间其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

4. eGFR 正常组和 eGFR 异常组患者尿 KIM-1、血清 Cys-C、尿 mALB 水平比较:eGFR 异常组患者尿 KIM-1 水平高于 eGFR 正常组($P = 0.015$)。见表 4。

表 4 eGFR 正常组和 eGFR 异常组患者尿 KIM-1、血清 Cys-C、尿 mALB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿 KIM-1 (ng/ml)	血清 Cys-C (mg/L)	尿 mALB [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
eGFR 正常组	44	1.75 ± 0.52	1.03 ± 0.26	7.80(6.74, 32.38)
eGFR 异常组	36	2.03 ± 0.48	1.07 ± 0.25	8.43(6.31, 36.58)
<i>t/Z</i> 值		1.006	-0.797	-0.024
<i>P</i> 值		0.015	0.428	0.981

5. KIM-1 诊断原发性高血压患者早期肾损伤的价值分析:以 eGFR 为因变量绘制 ROC 曲线评估尿 KIM-1 诊断无症状性亚临床肾损伤的特异度和敏感度,ROC 曲线下面积为 0.701(95% CI 0.587 ~ 0.816, $P < 0.05$),

表 1 3 组患者一般资料和实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)	吸烟史 [例, (%)]	糖尿病病史 [例, (%)]	冠心病病史 [例, (%)]	空腹血糖 (mmol/L)
构型组	26	12/14	63.23 ± 13.64	14.22 ± 5.23	26.24 ± 2.72	4(15.4)	9(34.6)	7(26.9)	6.79 ± 2.99
非构型组	35	21/14	63.96 ± 14.25	14.20 ± 6.77	25.69 ± 2.76	6(17.1)	11(31.4)	15(42.9)	6.43 ± 1.60
反构型组	19	7/12	70.10 ± 10.45 ^{ab}	14.91 ± 5.52	25.87 ± 4.42	4(21.1)	3(15.8)	12(63.2) ^a	6.79 ± 2.99
<i>F/χ²</i> 值		2.870	4.133	1.192	0.222	0.250	2.070	5.901	0.174
<i>P</i> 值		0.220	0.046	0.932	0.817	0.883	0.307	0.028	0.881

组别	例数	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	尿酸 (μmol/L)
构型组	26	4.86 ± 0.94	1.87 ± 0.74	1.51 ± 0.72	2.69 ± 0.78	67.13 ± 17.86	5.35 ± 1.58	377.02 ± 85.14
非构型组	35	4.78 ± 1.11	1.81 ± 0.91	1.37 ± 0.35	2.69 ± 0.79	66.51 ± 14.44	5.83 ± 1.72	380.67 ± 95.81 ^a
反构型组	19	4.55 ± 0.88	1.39 ± 0.60	1.45 ± 0.26	2.45 ± 0.71	69.45 ± 17.65	5.33 ± 1.61	380.90 ± 86.85 ^a
<i>F/χ²</i> 值		0.563	2.297	0.643	0.942	1.538	0.284	5.384
<i>P</i> 值		0.516	0.091	0.529	0.394	0.221	0.753	0.011

注:与构型组比较,^a $P < 0.05$;与非构型组比较,^b $P < 0.05$

表 3 3 组患者 BPV 相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24h SBP (mmHg)	24h SBP 变异系数(%)	24h DBP (mmHg)	24h DBP 变异系数(%)	dSBP (mmHg)	dSBP 变异系数(%)
杓型组	26	129.08 ± 12.37	11.06 ± 2.44	71.81 ± 9.97	14.98 ± 4.41	132.15 ± 11.78	10.50 ± 3.67
非杓型组	35	132.00 ± 13.09	9.87 ± 2.12	74.80 ± 9.56	13.15 ± 4.03	133.51 ± 13.79	9.20 ± 2.37
反杓型组	19	129.79 ± 13.34	10.67 ± 2.69	70.32 ± 12.08	14.13 ± 4.55	129.11 ± 12.97	10.75 ± 3.01
F 值		0.422	2.008	1.325	1.382	0.713	2.196
P 值		0.657	0.103	0.280	0.289	0.455	0.169

组别	例数	dDBP (mmHg)	dDBP 变异系数(%)	nSBP (mmHg)	nSBP 变异系数(%)	nDBP (mmHg)	nDBP 变异系数(%)
杓型组	26	74.27 ± 9.65	13.22 ± 4.76	115.50 ± 11.65	9.55 ± 2.63	64.04 ± 10.44	14.48 ± 6.02
非杓型组	35	75.82 ± 9.57	12.59 ± 3.94	107.39 ± 12.56	8.64 ± 3.66	70.94 ± 10.63 ^a	13.02 ± 6.21
反杓型组	19	69.79 ± 11.75	14.04 ± 5.21	133.05 ± 15.70 ^{ab}	9.62 ± 4.43	72.68 ± 15.58 ^a	12.09 ± 5.23
F 值		2.191	0.636	10.970	0.673	3.621	0.941
P 值		0.095	0.497	<0.001	0.601	0.031	0.336

注:与杓型组比较,^aP < 0.05;与非杓型组比较,^bP < 0.05

最佳截断值为 1.786 ng/ml 时,敏感度为 86.1%,特异度为 52.3%,预测效能良好。

讨 论

近年研究证明,动态血压在预测心血管事件发生方面优于常规诊室血压,与诊室血压相比,清晨血压、血压晨峰、无法控制的夜间高血压与靶器官损伤的关系更加密切^[5],而这些只有通过动态血压监测才能发现。BPV 不仅是心血管疾病和器官损伤的可逆性危险因素,也是受日常行为、环境及用药情况影响而引起心血管失调的感受器^[6],可作为目前临床评估靶器官损伤的重要指标。

相关研究表明,血压的节律紊乱与靶器官进行性损伤直接相关,进而引起更差的临床预后,其中高血压引起的早期肾损伤可在发病早期就出现血压节律改变,包括夜间血压不下降或上升模式,而这种模式的出现可能比微量蛋白尿更早^[7]。本研究结果显示,虽然杓型组、非杓型组与反杓型组患者 24h SBP、24h DBP、dSBP、dDBP 比较差异均无统计学意义,但非杓型组和反杓型组患者尿 KIM-1 水平明显高于杓型组,表明即使在全天平均血压控制无差别原发性高血压患者中,夜间血压不下降或上升模式也能持续增加肾损伤发生的风险,即血压节律改变与早期肾损伤紧密相关。在临床降压治疗过程中,控制夜间血压对减少靶器官损伤至关重要,也表明目前治疗用药过程中降压药物的调整基本是基于诊室血压,夜间血压升高造成的风险及靶器官损害易被忽略。有研究表明,基于诊室血压的降压治疗并不能降低夜间高血压的风险,昼夜节律的消失与早期肾损伤密切相关^[8],且本研究结果显示,在全天平均血压控制无差别原发性高血压患者中,血压节律改变组患者尿 KIM-1 水平明显高于血压节律正常组,且 eGFR 异常组患者尿 KIM-1 水平也高

于 eGFR 正常组,故通过绘制 ROC 曲线来评估尿 KIM-1 对原发性高血压患者肾损伤的诊断价值,得出尿 KIM-1 是敏感度较高的预测早期肾损伤指标。

一项前瞻性研究显示,夜间血压上升会增加高血压患者卒中和心血管事件的发生率,且心血管事件远期预后更差^[9]。本研究结果表明,反杓型组冠心病病史患者比例明显高于杓型组,说明夜间血压上升可能会导致心血管事件风险增高,重视夜间血压的控制,或许可降低不良心血管事件的发生。本研究中应该注意的一点是短期 BPV 与早期肾损伤之间的关联并不意味着单向因果关系,短期 BPV 升高也可能是早期肾损伤引起,故需要进一步纵向研究来了解短期 BPV 增加与早期肾损伤之间的因果关系,通过对临床证据的分析评估,不断推进高血压管理和肾脏疾病的预防。

参 考 文 献

- [1] SPRINT research group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control[J]. NEJM, 2015, 373(25):2103-2116.
- [2] Hoshide S, Kario K, Yano Y, et al. Association of morning and evening blood pressure at home with asymptomatic organ damage in the J-HOP Study[J]. Am J Hypertens, 2014, 27(7):939-947.
- [3] 胡天佑,王洪亮. 脓毒症急性肾损伤的新型生物学标志物[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9):588-590.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1):1-46.
- [5] Michele B, Danilo F, Elena T, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population[J]. Hypertension, 2014, 64(5):943-950.
- [6] Kayano H, Koba S, Matsui T, et al. Impact of depression on masked hypertension and variability in home blood pressure in treated hypertensive patients[J]. Hypertens Res, 2015, 38(11):751-757.
- [7] Kabutoya T, Hoshide S, Ishikawa J, et al. The Effect of Pulse Rate and Blood Pressure Dipping Status on the Risk of Stroke and Cardiovascular Disease in Japanese Hypertensive Patients[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(7):749-755.
- [8] Yano Y, Hayakawa M, Kuroki K, et al. Nighttime blood pressure, nighttime glucose values, and target-organ damages in treated type 2 diabetes patients[J]. Amsterdam Neth, 2013, 227(1):135-139.
- [9] Michele B, Danilo F, Elena T, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population[J]. Hypertension, 2014, 64(5):943-950.

(收稿日期:2021-09-25)

(本文编辑:余晓曼)