

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.028

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191105.1545.007.html(2019-11-06)

## 高原地区高血压患者的糖基化终产物及脂代谢分析

顾云帆,王春蓉,杨 骥,陈 芳<sup>△</sup>

(云南省第二人民医院干部体检中心,昆明 650021)

**[摘要]** **目的** 探讨糖基化终产物(AGE)及脂代谢紊乱与高原地区高血压的相关关系。**方法** 选取 2018 年 1—11 月该院健康体检人群中确诊原发性高血压(EH)患者 207 例(EH 组),另选取年龄相匹配的血压正常人群 329 例(NT 组),采用无创检测仪检测受试者皮肤组织中的 AGE,并获取血脂等相关体检指标,比较两组 AGE 值和血脂等指标,分析 EH 发病的影响因素。**结果** EH 组的年龄、体质量指数(BMI)、AGE 值、血清空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和肌酐水平高于 NT 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );EH 组尿素氮稍高于 NT 组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)稍低于 NT 组,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,AGE 值、BMI、TG、LDL-C 水平和年龄是 EH 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 皮肤组织中的 AGE、BMI、TG、LDL-C 和年龄是 EH 发生的高危因素。

**[关键词]** 高血压;糖基化终产物,高级;血脂**[中图法分类号]** R544.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4071-04

## Analysis of glycosylated end products and lipid metabolism in patients with hypertension in high altitude areas

GU Yunfan, WANG Chunrong, YANG Ji, CHEN Fang<sup>△</sup>

(Cadre's Physical Examination Center, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650021, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation of glycosylated end product (AGE) and lipid metabolism disorder to hypertension in plateau areas. **Methods** A total of 207 patients diagnosed with essential hypertension (EH) from January to November 2018 when underwent healthy check-up were selected (EH group), and other 329 age-matched subjects with normal blood pressure were served as the NT group. The AGE in skin tissues of all subjects was detected by using the noninvasive detector, and the blood lipids and other related physical examination indicators were obtained. The AGE values and indexes such as blood lipids were compared between the two groups, and the influence factors of the onset of EH were analysed. **Results** The age, body mass index (BMI), AGE value, serum fasting blood glucose (FPG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and creatinine levels in the EH group were higher than those in the NT group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The urea nitrogen in the EH group was slightly higher than that in the NT group, the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was slightly lower than that in the NT group, and no statistically significant difference was found between the two groups ( $P > 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that AGE value, BMI, TG, LDL-C and age were independent risk factors for the onset of EH ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The AGE in skin tissues, BMI, TG, LDL-C and age are risk factors for the onset of EH.

**[Key words]** hypertension; glycosylated end products, advanced; blood lipids

中国高血压患病率呈现持续上升的趋势,从 1959 年的 5.1%<sup>[1]</sup> 上升到 2012 年的 25.2%<sup>[2]</sup>,增长了 4 倍之多。糖基化终产物(advanced glycation endproducts, AGE)是蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基在非酶促条件下经

过缩合、重排、裂解、氧化修饰后产生的稳定大分子复合物。近期研究发现,高血压患者血清中的 AGE 水平显著高于健康人<sup>[3]</sup>。血清 AGE 可能主要通过致动脉硬化,在高血压的发生、发展过程中发挥作用<sup>[4-5]</sup>。目前研究证实,在全球范围内高血压和血脂异常是导

致死亡的两大重要危险因素值<sup>[6]</sup>,也是心脑血管疾病负担的主要危险因素<sup>[7]</sup>。高血压合并高胆固醇血症,则冠心病死亡显著增加,二者之间存在关联<sup>[8]</sup>。本研究使用我国自主研发的 DM Scan 检测体检者皮肤组织中的 AGE 累积量,并结合其他体检指标对比高血压患者与健康人的差异,探讨体检人群中高血压患者荧光光谱法检测 AGE 值、血脂水平、体质量指数(BMI)的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 1—11 月在本院体检中心体检人群 780 例,根据《中国高血压防治指南 2010》诊断标准<sup>[9]</sup>,研究对象纳入标准:(1)原发性高血压(essential hypertension, EH)诊断标准为收缩压大于或等于 140 mm Hg 和(或)舒张压大于或等于 90 mm Hg;(2)正常血压诊断标准为收缩压小于 120 mm Hg 且舒张压小于 80 mm Hg;(3)近 2 个月内未使用过降压药物。剔除不愿遵循试验方案者 5 例,被检测位置皮肤有瘢痕、苔藓样硬化斑、白癜风、畸形和传染性皮肤病者 32 例,体检数据缺失者 65 例,空腹血糖(FPG)高者、糖尿病、冠心病、急性脑血管病、继发性高血压、肝脏及肾脏疾病、肿瘤等患者 142 例。最终纳入 536 例受试者,其中男 304 例(56.72%),女 232 例(43.28%),平均年龄(52.65±12.47)岁。经询问病史、体检和实验室检查,EH 组 207 例,男 138 例,女 69 例,平均年龄(57.48±13.28)岁;血压正常人群 329 例(NT 组),男 166 例,女 163 例,平均年龄(46.79±11.76)岁。本研究经本院伦理委员会审核通过,所有受试对象均签署知情同意书。

**1.2 方法** 记录所有对象的年龄、性别、现病史、就诊情况等信息;采用 DM Scan 检测受试者前臂内侧皮肤 AGE 值,所有受试者均测量 3 次,取平均值作为最终的受试者 AGE 值。受试者均空腹 12 h 以上,静息 20~30 min,测量收缩压、舒张压、身高、体质量;抽取静脉血 5 mL,通过全自动生化仪检测 FPG、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿素氮、肌酐和尿酸。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;利用 Logistic 回归分析描述多因素与高血压的关联;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** EH 组年龄、收缩压、舒张压、BMI、AGE 值、血清 FPG、TC、TG、LDL-C 和肌酐水平均高于 NT 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );EH 组尿素氮水平稍高于 NT 组,HDL-C 水平稍低于 NT 组,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 不同年龄段 EH 与 NT 组各指标比较** 为了详细了解两组的 AGE 值变化情况,选取高血压的高危人群, $\geq 35$  岁者进一步分区间进行比较。35~<50 岁年龄段 EH 组的 AGE 值高于 NT 组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );LDL-C 水平明显高于 NT 组( $P < 0.05$ )。50~<65 岁、 $\geq 65$  岁年龄段 EH 组的 AGE 值、LDL-C 水平高于 NT 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2~4。

表 1 两组一般资料比较

指标	EH 组( $n=207$ )	NT 组( $n=329$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别(男/女, $n/n$ )	138/69	166/163	3.567	0.052
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	57.48±13.28	46.79±11.76	5.253	0.000
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	25.254±3.438	23.455±3.421	5.201	0.000
收缩压( $\bar{x} \pm s$ ,mm Hg)	136.958±80.859	112.351±12.326	4.348	0.000
舒张压( $\bar{x} \pm s$ ,mm Hg)	80.834±14.936	73.380±8.623	6.306	0.000
FPG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	5.446±0.738	5.011±0.576	6.502	0.000
TC( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	5.511±1.203	5.148±1.008	3.031	0.003
TG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	2.566±1.768	2.020±1.669	3.120	0.002
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.393±0.311	1.573±1.305	-1.890	0.060
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	3.339±1.095	2.982±0.895	5.691	0.000
尿素氮( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	5.873±1.567	5.603±1.470	-0.389	0.698
肌酐( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	81.126±15.669	71.742±15.342	6.136	0.000
AGE( $\bar{x} \pm s$ ,arb. unit)	72.85±11.886	66.861±9.868	4.460	0.000

表 2 35~<50 岁 EH 组与 NT 组各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	EH 组(n=55)	NT 组(n=145)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	43.00±5.52	43.00±4.21	0.456	0.649
TC(mmol/L)	5.238±1.034	4.919±0.870	1.847	0.070
TG(mmol/L)	2.846±2.401	1.979±1.299	2.450	0.017
HDL-C(mmol/L)	1.299±0.229	1.405±0.507	-1.458	0.150
LDL-C(mmol/L)	3.196±0.776	2.689±0.788	3.551	0.001
AGE(arb. unit)	68.107±9.777	66.827±9.370	2.031	0.051
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.732±3.425	23.285±2.922	4.853	0.000

表 3 50~<65 岁 EH 组与 NT 组各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	EH 组(n=83)	NT 组(n=142)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	56.00±3.05	53.00±3.02	1.456	0.149
TC(mmol/L)	5.923±1.143	5.553±1.059	2.509	0.014
TG(mmol/L)	2.602±1.641	2.192±1.829	1.585	0.117
HDL-C(mmol/L)	1.432±0.341	1.656±1.818	-1.136	0.259
LDL-C(mmol/L)	3.571±0.920	3.119±0.942	3.514	0.001
AGE(arb. unit)	72.364±9.892	67.592±9.334	3.252	0.002
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.378±3.047	23.333±3.019	4.635	0.000

表 4 ≥65 岁 EH 组与 NT 组各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	EH 组(n=69)	NT 组(n=42)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	62.00±14.00	69.35±3.77	-2.628	0.015
TC(mmol/L)	5.747±1.163	5.248±1.112	1.587	0.127
TG(mmol/L)	2.961±1.920	1.467±0.718	3.414	0.002
HDL-C(mmol/L)	1.346±0.264	1.615±0.596	-1.763	0.092
LDL-C(mmol/L)	3.257±0.677	2.772±0.678	2.916	0.008
AGE(arb. unit)	74.169±13.743	65.913±8.855	2.389	0.026
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.039±2.975	24.135±4.301	1.698	0.104

**2.3 Logistic 回归分析影响因素** 将血压作为因变量,单因素分析显示有统计学意义的 AGE 值、年龄、FPG、TC、TG、BMI、LDL-C 和肌酐水平作为自变量,进一步采用多因素 Logistic 回归分析,结果显示,AGE 值、BMI、TG、LDL-C 水平和年龄是高血压发生的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 5 高血压发生风险的多因素 Logistic 回归分析

因素	Wald	OR	P	95%CI
AGE	32.554	1.087	0.000	1.062~1.112
TG	28.813	1.856	0.000	1.437~2.275
LDL-C	21.472	1.507	0.000	1.221~1.793
年龄	9.267	1.545	0.002	1.012~2.077
BMI	16.83	2.274	0.000	1.484~3.064

### 3 讨论

高血压是慢性终身性疾病,2000 年全球高血压患病率为 25%,预计到 2025 年,患病率将达到 29%<sup>[10]</sup>。我国多次全国性的高血压调查显示,其患病率呈快速上升趋势<sup>[11-12]</sup>,治愈难、并发症重、治疗费用高等特点已使其成为继肿瘤之后又一严重危害人群健康的社会性问题。大量研究表明,对高血压进行早期检测和预防具有重要意义,而健康体检是高血压早期检测的一个重要手段。

高血压患者机体存在各种物质代谢紊乱,导致 AGE、尿酸及脂质等有害物质的积累,其中 AGE 是导致血管内皮功能障碍、动脉僵硬增加等早期血管病变的重要因素之一<sup>[13]</sup>。目前,AGE 与早期血管病变的关系已成为血管相关性疾病研究的热点,相关文献表明,已经发现多种 AGE 与动脉粥样硬化的发生和发展均有密切的关系<sup>[13]</sup>。AGE 可以与循环中的低密度脂蛋白发生糖基化反应,改变低密度脂蛋白的结构,使泡沫细胞的形成增多,导致动脉粥样硬化的形成<sup>[14]</sup>,在高血压的发生、发展过程中发挥作用。由于 AGE 具有自发荧光的特性,具有特定的激发谱和荧光发射谱,当受到 300~420 nm 的激发光激发后,在 420~600 nm 范围内会产生荧光光潜。因此,可以通过荧光光谱法测定体内 AGE 累积量,目前已在国内开展了人体皮肤 AGE 无创检测技术的研究<sup>[15]</sup>。本研究采用我国自主研发的荧光光谱检测仪检测体检人群皮肤 AGE 累积量,结果表明,EH 组的 AGE 值、LDL-C 水平均高于 NT 组,与以往研究结果一致<sup>[16-18]</sup>。选择 35 岁及以上的高血压高危受试者进一步分组分析,结果 35~<50 岁年龄段 EH 组的 AGE 值高于 NT 组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );50~<65 岁、≥65 岁年龄段 EH 组的 AGE 值高于 NT 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示皮肤 AGE 累积量越高,血管相关性疾病的风险越高。

研究也证实,随着年龄增长 AGE 在血清和组织中累积,在肥胖、代谢综合征、低氧和氧化应激状态下会加速累积<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,EH 组 BMI、AGE 值、血清 FPG、TC、TG、LDL-C 和肌酐水平均高于 NT 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示高血压患者存在脂质代谢紊乱及糖代谢异常。经多因素 Logistic 回归分析显示,AGE 值、BMI、TG、LDL-C 水平和年龄为高血压的独立危险因素( $P < 0.05$ ),说明高血压患者发生代谢综合征的概率越大,在一定程度上增加了心血管事件的发生概率。

然而由于本研究体检受试者来自一定区域范围内,有局限性。后续将采集更多的样本,增加受试者

的多样性,进一步验证该方法的有效性。此外,尚需排除和校正影响 AGE 值的干扰因素,包括肝功能、肾功能等,进一步提升采用该方法筛查血管相关性疾病的价值。荧光光谱法检测 AGE 作为一项新技术,具有检测速度快、灵敏度高、无创等优点,易被体检人群接受,可将其应用于体检人群中进行血管相关性疾病的筛查及监测。

## 参考文献

- [1] 伊黎. 浅淡手工法和机采法制备浓缩血小板质量与临床不良反应[J]. 疾病监测与控制杂志, 2011, 5(11): 691-692.
- [2] 赖东生, 郭永建. 献血服务管理[M]//刘江. 输血管理. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 57-60.
- [3] WALLACE S M, YASMIN, MCENERY CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction[J]. Hypertension, 2007, 50(1): 228-233.
- [4] SEMBA R D, NAJJAR S S, SUN K, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(1): 74-79.
- [5] MCNULTY M, MAHMUD A, FEELY J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(3): 242-247.
- [6] EZZATI M, LOPEZ A D, RODGERS A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease[J]. Lancet, 2002, 360(9343): 1347-1360.
- [7] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521-530.
- [8] NEATON J D, WENTWORTH D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group[J]. Arch Intern Med, 1992, 152(1): 56-64.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [10] KEARNEY P M, WHELTON M, REYNOLDS K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. Lancet, 2005, 365(9455): 217-223.
- [11] 韩聘, 李子健, 刘元东. 高血压病在中国的流行趋势及控制策略[J]. 预防医学论坛, 2010, 16(11): 1030-1032.
- [12] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 268.
- [13] REN X, REN L, WEI Q, et al. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells[J]. CardiovascDiabetol, 2017, 16(1): 52.
- [14] HUNT K J, BAKER N, CLEARY P, et al. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes[J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2): 315-322.
- [15] 候华毅, 洪海鸥, 余志敏, 等. 荧光光谱法无创检测糖基化终产物在体检人群中进行空腹高血糖筛查的应用研究[J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(2): 127-131.
- [16] HUANG J, ZHANG W, LI X, et al. Analysis of the prevalence and risk factors of hypertension in the she population in Fujian, China[J]. Kidney Blood Press Res, 2011, 34(2): 69-74.
- [17] 陶然, 周金意, 苏键, 等. 成人血脂异常与高血压关系[J]. 江苏预防医学, 2014, 25(5): 18-21.
- [18] 李扬. 沈阳市某农村社区居民高血压患病率及其影响因素分析[J]. 沈阳医学院学报, 2011, 13(4): 228-230.
- [19] BODIGA V L, EDA S R, BODIGA S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(1): 49-63.

(收稿日期: 2019-02-10 修回日期: 2019-05-02)