

· 代谢综合征研究 ·

# 老年糖尿病患者血清胱抑素 C 水平 与原发性高血压相关性研究

赵坤, 蔡双兵, 肖丹, 郜攀, 司良毅

**摘要:**目的 探讨老年糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与原发性高血压发病的关系。方法 选择老年糖尿病患者 538 例, 根据血压情况分为高血压组 347 例和对照组 191 例。根据高血压分级, 将 347 例患者分高血压 1 级 32 例、高血压 2 级 85 例和高血压 3 级 23 例。收集患者一般临床资料, 检测胱抑素 C 并进行相关性分析。结果 与对照组比较, 高血压组年龄、吸烟、体质质量指数 (BMI)、血压显著增高 ( $P < 0.05$ ), 高血压 3 级患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白、N 末端 B 型钠尿肽前体 (NT-proBNP) 明显升高 ( $P < 0.05$ ); 高血压 1 级和高血压 2 级患者收缩压、舒张压明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与高血压 1 级比较, 高血压 3 级患者胱抑素 C 明显升高 ( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析显示, 年龄、吸烟、BMI、肌酐、胱抑素 C、NT-proBNP 与高血压相关。多元 logistic 回归分析提示, 年龄、吸烟史、BMI 和血清胱抑素 C 与高血压发病有关。结论 随着老年糖尿病患者血清胱抑素 C 水平的升高, 高血压发生率有升高趋势, 提示胱抑素 C 可能是老年糖尿病患者合并高血压的独立危险因素。  
**关键词:** 糖尿病; 高血压; 人体质量指数; 吸烟; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 危险因素

## Association between serum cystatin C level and essential hypertension in elderly diabetes patients

ZHAO Kun, CAI Shuang-bing, XIAO Dan, et al

(Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract: Objective** To study the association between serum cystatin C level and essential hypertension in elderly diabetes patients. **Methods** Five hundred and thirty-eight elderly diabetes patients were divided into non-hypertension group ( $n=191$ ) and hypertension group ( $n=347$ ). Patients in hypertension group were further divided into grade 1 hypertension group ( $n=32$ ), grade 2 hypertension group ( $n=85$ ), and grade 3 hypertension group ( $n=23$ ). Their general clinical data were collected and their serum cystatin C levels were measured. Association between serum cystatin C level and essential hypertension was analyzed. **Results** The age was older, the number of smoking patients was greater, the BMI, blood pressure and serum levels of cystatin C, hs-CRP, NT-proBNP were significantly higher in hypertension group than in non-hypertension group ( $P < 0.05$ ). The serum cystatin C level was significantly higher in grade 3 hypertension group than in grade 1 hypertension group ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that age, smoking, BMI, serum levels of creatinine, cystatin C and NT-proBNP were related with hypertension. Multivariate logistic regression analysis showed that age, smoking, BMI, and serum cystatin C level were related with hypertension. **Conclusion** The serum cystatin C level and the incidence of hypertension increase with the age in elderly diabetes patients, indicating that cystatin C may be an independent risk factor for essential hypertension in elderly diabetes patients.

**Key words:** diabetes mellitus; hypertension; body mass index; smoking; cysteine proteinase inhibitors; risk factors

DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.04.007

基金项目: 国家自然科学基金(81370007, 81370446)

作者单位: 400038 重庆, 第三军医大学第一附属医院老年病科(赵坤, 肖丹, 郜攀, 司良毅); 重庆警备区门诊部(蔡双兵)

通信作者: 司良毅, E-mail: doctorsly@126.com

老年患者常常合并多器官功能障碍和疾病。衰老是多种疾病独立的危险因素,随着年龄的增长,患者心血管疾病发病率逐年增高。糖尿病同样是心血管疾病独立的危险因素,而糖尿病合并高血压属于老年人群中的常见病和多发病。国外流行病学研究表明,糖尿病人群高血压的患病率可达到 40%~80%,糖尿病一旦合并高血压,将加速糖尿病并发症的发生、发展,明显增加心脑血管事件和死亡风险<sup>[1-2]</sup>。近年来,伴随我国经济发展、人民物质生活日益丰富,糖尿病患病率逐年增高。与此同时,有越来越多的研究证实,糖尿病常伴发高血压或其他心血管疾病。

高血压是老年患者常见的心血管疾病之一,其发病是由多基因变异、环境和个体差异等诸多因素共同作用导致血管功能紊乱引起<sup>[3]</sup>。胰抑素 C 是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,广泛分布于各个组织器官,参与细胞内外蛋白水解的调控。既往研究认为胰抑素 C 与肾脏血浆清除率有良好的相关性,是早期反映肾功能不全的敏感指标之一<sup>[4-5]</sup>。有研究报道,胰抑素 C 与普通人群高血压具有相关性,胰抑素 C 与糖尿病患者尤其是老年糖尿病患者合并高血压发病率相关关系尚不清楚。本研究拟分析胰抑素 C 与老年糖尿病患者高血压发病率关系,并探讨胰抑素 C 与高血压检测指标的相关性。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2013 年 1 月~2014 年 8 月在第三军医大学第一附属医院老年病科住院患者 538 例,其中 347 例诊断为原发性高血压(高血压组),男 149 例,女 198 例,年龄 60~89(72±8)岁;191 例为对照组,男 87 例,女 104 例,年龄 60~89(74±8)岁。高血压根据 2013 年欧洲心脏协会高血压防治指南进行诊断:即血压持续 3 次以上非同日坐位收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mm Hg,即诊断为高血压<sup>[6]</sup>。根据高血压分级将 347 高血压患者又分为高血压 1 级 32 例、高血压 2 级 85 例和高血压 3 级 230 例。

**1.2 方法** 使用标准问卷采集人口统计资料、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、β受体阻滞剂、地高辛、噻唑烷二酮、他汀类使用情况及病史资料(包括糖尿病、周围动脉硬化闭塞症、冠心病、慢性心力衰竭、高脂血症、慢性肾脏病和心房颤动)。记录所有入选者性别、年龄、身高、体质量、血压、血脂、肌酐、空腹血糖、N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、胰抑素 C 等指标。清晨抽取空

腹前臂静脉血 10 ml,各项指标均由本院检验科测定,检测仪器为 OLYMPUS AU 2700 全自动生化分析仪,所有试剂均为原厂提供。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行正态性、方差齐性检验,各组间方差齐性且符合正态性分布的计量资料,采用单因素方差分析,不符合正态分布的计量资料,采用 Mann-Whitney 非参数检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。各检测指标与冠心病发病的相关性采用 Spearman 相关分析,冠状动脉发病的相关危险因素采用多元 logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组一般临床资料比较** 与对照组比较,高血压组年龄、吸烟、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2 组性别、TC、TG、LDL-C、HDL-C、血肌酐、胰抑素 C、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、NT-proBNP、糖化血红蛋白和空腹血糖比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1 各组一般临床资料比较

| 项目                      | 对照组<br>(191 例) | 高血压组<br>(347 例) | P 值   |
|-------------------------|----------------|-----------------|-------|
| 年龄(岁)                   | 72±8           | 74±8            | 0.002 |
| 男/女(例数)                 | 87/104         | 149/198         | 0.559 |
| 吸烟[例数(%)]               | 41(21.5)       | 159(45.8)       | 0.000 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.78±2.86     | 24.29±3.19      | 0.000 |
| 收缩压(mm Hg)              | 124±17         | 140±20          | 0.000 |
| 舒张压(mm Hg)              | 73±12          | 79±12           | 0.000 |
| TC(mmol/L)              | 4.48±1.22      | 4.40±1.21       | 0.476 |
| TG(mmol/L)              | 1.69±1.39      | 1.66±1.03       | 0.818 |
| LDL-C(mmol/L)           | 2.66±0.88      | 2.62±0.81       | 0.605 |
| HDL-C(mmol/L)           | 1.14±0.37      | 1.13±0.31       | 0.914 |
| 胰抑素 C(mg/L)             | 1.00±0.41      | 1.09±0.59       | 0.185 |
| 肌酐(μmol/L)              | 77±28          | 86±46           | 0.130 |
| hs-CRP(mg/L)            | 7.13±5.67      | 7.99±6.56       | 0.325 |
| NT-proBNP(ng/L)         | 838±1633       | 1214±2445       | 0.057 |
| 糖化血红蛋白(%)               | 7.50±2.10      | 7.40±2.10       | 0.793 |
| 空腹血糖(mmol/L)            | 9.06±4.88      | 8.68±4.12       | 0.959 |

**2.2 不同高血压分级患者临床资料比较** 与对照组比较,高血压 3 级患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、胰抑素 C、hs-CRP、NT-proBNP 明显升高( $P < 0.05$ );高血压 1 级和 2 级患者收缩压、舒张压明显升高( $P < 0.05$ );与高血压 1 级比较,高血压 3 级患者胰抑素 C 明显升高( $P < 0.05$ ,表 2)。

**2.3 Spearman 相关性分析** 相关分析显示,年龄、吸烟、BMI、胰抑素 C、NT-proBNP 水平与高血压相关(表 3)。

表 2 不同高血压分级患者临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                      | 对照组(191 例) | 高血压 1 级(32 例)       | 高血压 2 级(85 例)       | 高血压 3 级(230 例)          |
|-------------------------|------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| 年龄(岁)                   | 72±8       | 74±7                | 73±8                | 74±8 <sup>a</sup>       |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.78±2.86 | 23.24±2.93          | 23.52±3.33          | 24.72±3.09 <sup>a</sup> |
| 收缩压(mm Hg)              | 124±17     | 137±14 <sup>a</sup> | 138±19 <sup>a</sup> | 141±20 <sup>a</sup>     |
| 舒张压(mm Hg)              | 73±12      | 79±11 <sup>a</sup>  | 78±12 <sup>a</sup>  | 79±12 <sup>a</sup>      |
| TC(mmol/L)              | 4.48±1.22  | 4.40±1.17           | 4.27±1.18           | 4.45±1.23               |
| TG(mmol/L)              | 1.69±1.39  | 1.59±0.84           | 1.72±1.07           | 1.65±1.05               |
| LDL-C(mmol/L)           | 2.82±0.18  | 2.64±0.87           | 2.57±0.80           | 2.63±0.80               |
| HDL-C(mmol/L)           | 1.14±0.37  | 1.11±0.28           | 1.09±0.34           | 1.15±0.31               |
| 肌酐( $\mu$ mol/L)        | 77±28      | 79±24               | 82±51               | 89±47                   |
| 胱抑素 C(mg/L)             | 1.00±0.41  | 0.94±0.35           | 1.02±0.44           | 1.41±0.65 <sup>ab</sup> |
| hs-CRP(mg/L)            | 7.13±5.67  | 6.44±5.83           | 6.75±6.16           | 8.67±6.72 <sup>a</sup>  |
| NT-proBNP(ng/L)         | 838±1633   | 1528±4087           | 1032±2104           | 1238±2263 <sup>a</sup>  |
| 糖化血红蛋白(%)               | 7.50±2.10  | 7.50±1.90           | 7.40±1.90           | 7.40±2.10               |
| 空腹血糖(mmol/L)            | 9.06±4.88  | 8.41±3.39           | 8.33±3.26           | 8.84±4.48               |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与高血压 1 级比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 Spearman 相关性分析

| 影响因素      | r 值    | P 值   |
|-----------|--------|-------|
| 年龄        | 0.127  | 0.000 |
| 性别        | 0.025  | 0.560 |
| 吸烟        | 0.237  | 0.000 |
| BMI       | 0.259  | 0.000 |
| TC        | -0.020 | 0.651 |
| TG        | 0.042  | 0.333 |
| LDL-C     | 0.032  | 0.459 |
| HDL-C     | -0.007 | 0.865 |
| 空腹血糖      | 0.002  | 0.959 |
| HbA1c     | 0.007  | 0.877 |
| hs-CRP    | 0.042  | 0.325 |
| 肌酐        | 0.113  | 0.020 |
| 胱抑素 C     | 0.541  | 0.000 |
| NT-proBNP | 0.149  | 0.001 |

2.4 多元 logistic 回归分析 将年龄、吸烟、BMI、胱抑素 C、NT-proBNP 水平与高血压发病行多元 logistic 回归分析,结果显示,年龄、吸烟、BMI、胱抑素 C 为高血压发病的独立危险因素(表 4)。

表 4 多元 logistic 回归分析

| 影响因素      | $\beta$ 值 | 标准误   | Wald   | P 值   |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|
| 年龄        | 0.027     | 0.013 | 3.997  | 0.046 |
| 吸烟        | 1.000     | 0.221 | 20.490 | 0.000 |
| BMI       | 0.169     | 0.033 | 25.968 | 0.000 |
| 血肌酐       | -0.006    | 0.004 | 2.630  | 0.105 |
| 胱抑素 C     | 1.213     | 0.308 | 15.532 | 0.000 |
| NT-proBNP | 0.000     | 0.000 | 1.304  | 0.253 |

2.5 各项危险因素与胱抑素 C 的相关分析 胱抑素 C 水平主要与年龄、吸烟史、收缩压、TC、LDL-C、hs-CRP、肌酐及 NT-proBNP 水平呈正相关,与 HDL-C 呈负相关(表 5)。进一步分析性别与胱抑素 C 水平发现,对照组胱抑素 C 水平女性低于男性,但差异无统计意义[(0.98±0.40)mg/L vs

(1.03±0.42)mg/L,  $P = 0.391$ ],而高血压组胱抑素 C 水平女性明显低于男性,差异有统计意义[(1.01±0.48)mg/L vs (1.20±0.72)mg/L,  $P = 0.003$ ]。

表 5 各项危险因素与胱抑素 C 的相关分析

| 影响因素      | r 值    | P 值   |
|-----------|--------|-------|
| 年龄        | 0.349  | 0.000 |
| 性别        | -0.129 | 0.003 |
| 吸烟        | 0.148  | 0.001 |
| BMI       | 0.043  | 0.319 |
| 收缩压       | 0.395  | 0.000 |
| 舒张压       | -0.048 | 0.267 |
| TC        | 0.175  | 0.000 |
| TG        | -0.037 | 0.390 |
| LDL-C     | 0.178  | 0.000 |
| HDL-C     | -0.159 | 0.000 |
| 空腹血糖      | -0.071 | 0.100 |
| 糖化血红蛋白    | -0.016 | 0.716 |
| hs-CRP    | 0.127  | 0.003 |
| 肌酐        | 0.611  | 0.000 |
| NT-proBNP | 0.282  | 0.000 |

### 3 讨论

糖尿病和高血压是严重危害人类健康和生命的两大疾病,而糖尿病合并高血压属于老年人群中的常见病和多发病。因此,本研究针对老年糖尿病患者合并高血压发病的危险因素进行了分析。在 538 例糖尿病患者中,发现合并高血压的发病率高达 64.5%,进一步说明糖尿病是心血管疾病高危因素。各种危险因素中,年龄、吸烟史以及 BMI 与高血压发病存在相关性。另一方面,血脂代谢障碍是糖尿病患者患心血管疾病的独立危险因素,其主要特征为 TG 升高、HDL-C 降低以及 LDL-C 升高。Gins-

berg 等<sup>[7]</sup>研究表明, TG $\geq$ 2.3 mmol/L 同时 HDL-C $\leq$ 0.88 mmol/L 的糖尿病患者心血管风险相对于其他糖尿病患者增加 70%。本研究表明, 糖尿病患者合并高血压的相关性分析中, HDL-C 作为传统的心血管保护作用因子, 与糖尿病患者合并高血压呈负相关, 但差异无统计学意义。患者血脂水平无明显变化, 考虑可能与服用他汀类药物有关。

胱抑素 C 水平能够反映肾功能的变化较血肌酐更为敏感, 尤其能够敏感地提示早期肾功能损害<sup>[8]</sup>。近年来研究发现, 胱抑素 C 可作为肾功能的一个可靠标记, 较传统的血肌酐水平能更好的反应肾功能状态, 特别是对估算肾小球滤过率轻微降低的患者较血肌酐更敏感。胱抑素 C 是由管家基因 CST3 基因编码, 由多种细胞以一定的程度生成。胱抑素 C 被绑定在细胞膜上, 感受细胞外液各种生物信号。由于胱抑素 C 分子量较小, 故能自由的被肾小球滤过。肾小管细胞并不分泌胱抑素 C, 但能够对胱抑素 C 进行重吸收, 并将其水解, 使其不能再次进入血液循环。胱抑素 C 在调控上很少受年龄、性别、种族等因素影响, 但既往的研究发现, 胱抑素 C 在一定程度上与慢性肾功能不全的发病密切相关<sup>[9]</sup>。

新近研究发现, 胱抑素 C 已成为心血管疾病风险的一个强有力的标记物。既往研究表明, 高水平的胱抑素 C 与急性冠状动脉综合征发病密切相关<sup>[10-11]</sup>。有研究表明, 通过检测血清胱抑素 C 水平, 可对原发性高血压患者靶器官损害程度作出评估, 对高血压的预后评估及临床治疗均有一定的临床意义<sup>[8]</sup>。进一步研究发现, 胱抑素 C 是心血管疾病重要的独立危险因素, 如高血压、血脂异常、吸烟、糖尿病和氧化应激等<sup>[12-13]</sup>。本研究结果表明, 胱抑素 C 水平除与血肌酐密切相关外, 与年龄、收缩压、TC、LDL-C、HDL-C 和 NT-proBNP 等多个心血管危险因素密切相关, 提示胱抑素 C 可作为重要的心血管疾病预测因子。在老年糖尿病患者高血压发病的相关分析中, 胱抑素 C 与高血压发病密切相关, 因此, 对于老年糖尿病患者高血压发病的预测有着重要意义。

总之, 目前针对胱抑素 C 在心血管疾病中作用的相关研究尚处于初步阶段, 从本研究结果看, 胱抑素 C 可能参与了高血压的发生, 但由于为横断面调查, 仅能够得出初步的结论。关于胱抑素 C 与高血压及其相关心血管疾病发病、预后之间的关系, 尤其对老年患者合并其他系统器官损害以及合并心血管疾病时的关系, 需要进一步增大样本量, 并开展各种

病例研究来明确胱抑素 C 在老年患者心血管疾病中的预测价值。

参考文献

- [1] Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes; the importance of blood pressure. *Hypertension*, 2011, 57: 891-897.
- [2] Torp-Pedersen C, Jeppesen J. Diabetes and hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease; related or separate entities often found together. *Hypertension*, 2011, 57: 887-888.
- [3] Meusel LA, Kansal N, Tchistiakova E, et al. A systematic review of type 2 diabetes mellitus and hypertension in imaging studies of cognitive aging; time to establish new norms. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 148.
- [4] Delanaye P, Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9: 513-522.
- [5] Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63: 820-834.
- [6] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*, 2013, 34: 2159-2219.
- [7] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *Engl J Med*, 2010, 362: 1563-1574.
- [8] 黄蔡华, 彭绍蓉. 高血压患者血清胱抑素 C 与心室重构的相关性. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15: 979-980.
- [9] Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Cardiac and kidney markers for cardiovascular prediction in individuals with chronic kidney disease; the atherosclerosis risk in communities study. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biol*, 2014, 34: 1770-1777.
- [10] Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Outcome and causes of renal deterioration evaluated by serial cystatin C measurements in acute coronary syndrome patients--results from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) study. *Am Heart J*, 2012, 164: 728-734.
- [11] Sun TW, Xu QY, Yao HM, et al. The predictive value of plasma cystatin C for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Lung*, 2012, 41: 456-462.
- [12] Vigil A, Condés E, Vigil L, et al. Cystatin C as a predictor of mortality and cardiovascular events in a population with chronic kidney disease. *Int J Nephrol*, 2014, 2014: 127943.
- [13] Dandana A, Gammoudi I, Chalhoun A, et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28: 191-197.

(收稿日期: 2014-10-21)

(本文编辑: 唐丽君)