

分类号:

学 号: 20162114011

密 级: 公开

单位代码: 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



原发性高血压患者 S-AASI 与冠心病的关系

学 位 申 请 人 郭辉芳

指 导 教 师 王忠教授

申请学位门类级别 临床医学硕士

学 科 、 专 业 名 称 内科学

研 究 方 向 心血管系统疾病

所 在 学 院 医学院

中国·新疆·石河子

2019年5月

分类号:

密 级: 公开

学 号: 20162114011

单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



原发性高血压患者 S-AASI 与冠心病的关系

学 位 申 请 人	郭辉芳
指 导 教 师	王忠教授
申请学位门类级别	临床医学硕士
学科、专业名称	内科学
研 究 方 向	心血管系统疾病
所 在 学 院	医学院

中国新疆·石河子

2019年5月

**Correlation analysis of S-AASI and coronary atherosclerosis in
patients with primary hypertension**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of

Master of Medicine

By

Internal medicine

Guohuifang

Dissertation Supervisor: **Prof.**

Wangzhong

May, 2019

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：

郭彩芳

时间：2019年 5月 30日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权交学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：

郭彩芳

时间：2019年 5月 30日

导师签名：

王忠

时间：2019年 5月 30日

摘要

目的：

探讨我院 438 例原发性高血压患者对称动态动脉硬化指数与冠心病的关系，研究影响对称动态动脉硬化指数的相关因素。

方法：

回顾性研究分析我院 2015 年 01 月至 2017 年 09 月全部完善冠状动脉造影检查(CAG)及动态血压监测 (ABPM) 的原发性高血压合并胸痛患者共 438 例，所有研究对象平均年龄为 58.88 ± 10.02 岁，其中男性 266 例，女性 172 例。根据冠状动脉造影结果分为冠心病组和非冠心病组，其中冠心病组根据冠状动脉病变支数分成三组：单支病变组、双支病变组以及三支病变组，根据 Gensini 评分系统计算冠心病组患者的冠状动脉病变积分。记录各组患者入院时的一般资料（包括年龄、性别、身高、体重、城乡、吸烟史、高血压病史等）、血生化检验结果（包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、空腹血糖 (FBG)、促甲状腺激素 (TSH)、低密度脂蛋白胆固醇 (L-DLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (H-DLC) 等)、动态血压监测结果（白天、夜间、24 小时的平均收缩压、舒张压、24 小时平均心率）并计算 BMI ($BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$) 和对称动态动脉硬化指数 (S-AASI) 数值， $S-AASI = 1 - [r/\beta (S/D)]$ 。对上述临床资料进行统计学分析比较，符合正太分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{X} \pm SD$) 表示，两组间比较采用 *t* 检验；不符合正太分布的计量资料采用四分位数表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以百分比 (%) 表示，组间比较卡方检验；三组间比较采用单因素方差分析，分析不同冠脉病变组之间 S-AASI 值；进一步两两比较采用 *LSD* 法；采用多因素 *logistic* 回归分析探讨影响冠心病的危险因素；绘制 ROC 曲线预测 S-AASI 在原发性高血压患者中冠心病的诊断价值；分析 S-AASI 与 Gensini 评分的相关关系，进一步分析探讨影响 S-AASI 的相关因素。以上均采用 SPSS21.0 软件进行分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果：

1. 本研究入组原发性高血压合并胸闷、胸痛患者共 438 例，冠心病组 258 例，非冠心病组 180 例，两组患者间是否吸烟、S-AASI、dSBPM 有统计学差异 ($P < 0.05$)，年龄、性别、城乡、BMI、FBG、TC、TG、L-DLC、H-DLC、高血压病程、平均血压指标比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 以是否发生冠心病为因变量，以单因素分析中差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 的指标为自变量进行多因素 *Logistic* 回归分析，结果显示年龄 ($OR 1.003, 95\%CI 1.010 \sim 1.057$)、吸烟 ($OR 2.514, 95\%CI 1.517 \sim 4.166$)、S-AASI ($OR 1.986, 95\%CI 1.538 \sim 2.564$) 是冠心病发生的独立危险因素。

3. 以有无冠心病为状态变量，以 S-AASI 为检验变量构建 ROC 曲线，结果显示 S-AASI 在原发性高血压人群中诊断冠心病的 *AUC* 为 $0.654 (0.602 \sim 0.707)$ ，灵敏度为 78.7%，特异度为 45.4% ($P < 0.01$)。

4. 258 例冠心病患者中有单支病变组 113 例，双支病变组 80 例，三支病变组 65 例，三组间随着冠脉病变支数的增加 S-AASI 值逐渐升高，且三组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；S-AASI 与 Gensini 评分进行 *Pearson* 相关性分析，结果显示 S-AASI 与 Gensini 评分呈正相关关系 ($r = 0.449$, $P < 0.05$)。

5. 本研究中 S-AASI 与年龄、吸烟、dSBPM、nSBPM、dDBPM、nDBPM、24hSBPM、24hDBPM、24hPP 之间均存在明显的正相关关系 ($r > 0$, $P < 0.05$)；与 24 小时平均心率、BMI、血糖、甘油三酯、胆固醇、高血压病程之间的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论：

1. S-AASI 对原发性高血压患者冠心病的诊断具有中等预测价值，是原发性高血压患者筛查冠心病的一种简便和安全的无创性评估方法。

2. S-AASI 可能与高血压合并冠心病患者的冠状动脉病变严重程度有关。

3. S-AASI 与年龄、吸烟、dSBPM、nSBPM、dDBPM、nDBPM、24hSBPM、24hDBPM、24hPP 之间呈正相关性。

关键词：对称动态动脉硬化指数；动态血压；Gensini 评分；冠心病

Summary

Objective:

To investigate the relationship between symmetric dynamic arteriosclerosis index and coronary heart disease in 438 patients with essential hypertension in our hospital, and to study the related influencing factors of symmetric dynamic arteriosclerosis index.

Methods:

A retrospective study was conducted to analyze 438 patients with essential hypertension and chest pain who were hospitalized in our hospital from January 2015 to September 2017. Coronary angiography (CAG) and ambulatory blood pressure (ABPM) were performed at the same time. The age was 58.88 ± 10.02 years old, including 266 males and 172 females. According to the results of coronary angiography, the patients were divided into two groups: coronary heart disease group and non-coronary heart disease group. The coronary heart disease group was divided into three groups according to the number of coronary artery lesions: single-vessel disease group, double-vessel disease group and three-vessel disease group, according to Gensini scoring system. Coronary lesion scores were calculated in patients with coronary heart disease. Record general information (including age, height, weight, sex, urban and rural history, smoking history, history of hypertension, etc.) and laboratory-related test results (including fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), glycerol Triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (L-DLC), high density lipoprotein cholesterol (H-DLC), thyroid stimulating hormone (TSH), etc., ambulatory blood pressure monitoring results (white, night, 24 hour average Systolic and diastolic blood pressure mean and coefficient of variation, 24-hour average heart rate) and BMI ($BMI = \text{weight}/\text{height}^2$), 24h dynamic pulse pressure (24hPP), symmetric dynamic arteriosclerosis index (S-AASI). $S-AASI = 1 - [r/\beta (S/D)]$ Statistical analysis of the above clinical data was performed. The measurement data that met the distribution of Zhengtai were expressed as mean \pm standard deviation ($\bar{X} \pm SD$). The t-test was used for comparison between the two groups. The quantile was used for the measurement data that did not meet the distribution of positive and too. The Mann-Whitney U test was used to compare the two groups; the count data were expressed as a percentage (%), and the chi-square test was compared between the groups. The three-group analysis was used to analyze the S-AASI between different coronary lesions. Value; further two-two comparison using *LSD* method; multivariate logistic regression analysis of risk factors affecting coronary heart disease; *ROC* curve was used to predict the diagnostic value of S-AASI in patients with essential hypertension with coronary heart disease; The relationship between AASI and Gensini scores; finally, multiple linear regression analysis was used to explore the factors affecting S-AASI. All of the above were analyzed by SPSS21.0 software, and the difference was statistically significant at $P < 0.05$.

Results:

1. A total of 438 patients with primary hypertension, 258 patients with coronary heart disease, and 180 patients with non-coronary heart disease were included in the study. The smoking history, S-AASI and dSBP mean of the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences

in age,gender, urban and rural, BMI, FBG, TC, TG, L-DLC, H-DLC, hypertension course, and blood pressure index ($P>0.05$).

2. Logistic regression analysis was performed on whether coronary heart disease occurred as a dependent variable in patients with essential hypertension. The results showed that age($OR\ 1.003,95\%CI\ 1.010\sim 1.057$),smoking ($OR\ 2.514,95\%CI\ 1.517\sim 4.166$), S -AASI($OR\ 1.986,95\%CI\ 1.538\sim 2.564$)was independently associated with the development of coronary heart disease.

3. With or without coronary heart disease as the state variable, the *ROC* curve was constructed with S-AASI as the test variable. The results showed that the AUC of S-AASI in the diagnosis of coronary heart disease in patients with essential hypertension was 0.654 ((0.602~0.707)). The sensitivity was 78.7% and the specificity was 45.4% ($P<0.01$).

4. Of Among 258 patients with coronary heart disease, 113 patients had single-vessel disease group, 80 patients had double-vessel disease group, and 65 patients had three-vessel disease group. The S-AASI value increased gradually with the increase of coronary artery lesions in the three groups. There were significant differences between the groups ($P<0.05$). Pearson correlation analysis between S-AASI and Gensini score showed that S-AASI was positively correlated with Gensini score ($r=0.449, P<0.05$).

5. In this study, S-AASI was associated with age, smoking, mean systolic blood pressure, mean nighttime systolic blood pressure, 24-hour mean systolic blood pressure, daytime mean diastolic blood pressure, nocturnal mean diastolic blood pressure, 24-hour mean diastolic blood pressure, and 24-hour mean pulse pressure. There was a significant positive correlation ($r>0, P<0.05$); there was no significant correlation with 24-hour average heart rate, BMI, blood glucose, triglyceride, cholesterol, and hypertension ($P>0.05$).

Conclusion:

1. S-AASI has a medium predictive value for the diagnosis of coronary heart disease in patients with essential hypertension. It is a simple, safe and reliable non-invasive method of examination for heart disease for patients with essential hypertension.

2. S-AASI may be associated with the severity of coronary artery disease in patients with hypertension and coronary heart disease.

3. S-AASI was positively correlated with age, smoking, mean systolic blood pressure, mean nighttime systolic blood pressure, 24-hour mean systolic blood pressure, daytime mean diastolic blood pressure, nocturnal mean diastolic blood pressure, 24-hour mean diastolic blood pressure, and 24-hour pulse pressure.

Key word: Symmetric dynamic arteriosclerosis index; Ambulatory blood pressure; Gensini score; Coronary heart disease.

目录

摘 要.....	I
英文缩略词表.....	VI
第一章 前 言.....	1
第二章 材料及方法.....	3
2.1 研究对象.....	3
2.2 研究方法.....	3
2.3 疾病的诊断标准.....	5
2.4 质量控制.....	5
2.5 统计学分析.....	6
第三章 结 果.....	7
3.1 预测 S-AASI 在原发性高血压患者中冠心病的诊断价值.....	7
3.2 S-AASI 与冠脉病变严重程度的相关性研究.....	9
3.3 影响 S-AASI 的相关因素分析.....	11
第四章 讨 论.....	13
第五章 结 论.....	17
参考文献.....	18
文献综述.....	20
致 谢.....	30
作者简介.....	31
导师评阅表.....	32

英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文译名
HBP	Hypertension	高血压
CHD	Coronary heart disease	冠状动脉粥样硬化性心脏病
FBG	Fasting blood-glucose	空腹血糖
TG	Triglyceride	甘油三酯
TC	Total cholesterol	总胆固醇
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	促甲状腺激素
BMI	Body mass index	身体质量指数
AASI	Ambulatory Arterial Stiffness Index	动态动脉硬化指数
S-AASI	Sym-metric Ambulatory Arterial Stiffness Index	对称动态动脉硬化指数
24h PP	24-hour pulse pressure	24小时动态脉压
PP	Pulse pressure	脉压
PPI	Pulse pressure index	脉压指数
ABPM	Dynamic blood pressure monitoring	动态血压监测
CAG	Coronary arteriography	冠状动脉造影术
SBP	Systolic blood pressure	收缩压

DBP	Diastolic blood pressure	舒张压
LM	Left main coronary artery	左主干
LCX	Left coronary circumflexus artery	左回旋支
LAD	Left anterior descending coronary artery	左前降支
RCA	Right coronary artery	右主干
HR	Heart rate	心率
CVD	Cardiovascular disease	心血管病
PWV	Pulse wave velocity	脉搏波传导速度
MAU	Microalbuminuria	微量白蛋白尿
<i>AUC</i>	Area under receiver operating characteristic curve	受试者工作特征曲线 下面积
<i>ROC</i>	Receiver operating characteristic curve	受试者工作特征曲线
CI	Confidence interval	置信区间
Hcy	Homocysteine	同型半胱氨酸
HbA1c	Glycosylated hemoglobin	糖化血红蛋白
eGFR	Glomerular filtration rate	肾小球滤过率
Ccr	Creatinine clearance rate	肌酐清除率
SD	Standard deviation	标准差
<i>SPSS</i>	Statistical package for social science	社会科学统计软件包

第一章 前言

(Introduction)

长期的血压升高是心脑血管病最主要的危险因素。既往的流行病学资料指出，在一定范围内，收缩压（SBP）每升高 20mmHg 或舒张压（DBP）每升高 10mmHg，心、脑血管疾病发生的风险都将明显升高^[1]，认为血压水平可能影响心脑血管的发病。后来有研究发现在高血压患者将血压控制良好的情况下，心血管事件较正常人仍有不少发生。高血压作为心脑血管疾病的主要危险因素之一，对心脏血管的损害主要表现为冠状动脉粥样硬化，引起心肌缺血，导致患者活动后心前区疼痛不适。冠状动脉造影检查是目前公认的诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的金标准，但由于该技术操作复杂及有创性等原因，利用无创性设备检测动脉弹性结构与功能备受关注。随着高血压-动脉硬化-靶器官损害这一病理生理认识的提高，人们对动脉硬化的关注度也越来越高。

脉搏波传导速度 (PWV) 被认为是一种无创检测动脉弹性方法中有效且敏感的重要手段之一，根据检测血管节段的不同，可分为颈-股动脉脉搏波传导速度 (cfPWV)、肱-踝动脉脉搏波传导速度 (baPWV)、颈-桡动脉脉搏波速度 (crPWV) 和颈远端动脉脉搏波传导速度 (cd PWV) 等，其中 cfPWV 被作为一个重要靶器官损害的评价指标，被认为是评估中心动脉僵硬度的“金标准”^[2]。动脉硬化程度越重，PWV 值越大，动脉硬化程度越小，PWV 值越小。

心脏有节律的跳动，由此射出的血液对血管壁产生的压力沿着全身动脉传播。如果动脉血管弹性良好，动脉收缩压和舒张压将在一定范围内发生平行性改变，即收缩压升高的同时舒张压也升高；如果动脉血管弹性下降，收缩压升高的幅度可能会高于舒张压的增高，但两者此时改变方向仍是平行关系；如果动脉血管弹性下降到一定程度，收缩压急剧升高的同时舒张压反而下降。由此可见，动脉收缩压和舒张压之间的变化关系在一定程度上反映了动脉血管的弹性功能，动脉弹性下降是血管发生硬化性病变的早期改变。早在 1914 年就有英国学者^[3]阐述了动脉收缩压与舒张压之间的变化关系可能与动脉血管的弹性有关。据以上原理，Li 等^[4] 2006 年首次提出了动态动脉硬化指数 (AASI) 的概念。AASI 是根据 24h 动态血压 (ABPM) 监测数据计算得到的一项间接指标，将 24 小时所得的监测数据在坐标轴上建立直线回归方程，以收缩压为横坐标，舒张压为纵坐标，在坐标轴上描点，计算直线回归斜率，用 1 减去该斜率即得出 AASI。AASI 在 0~1 之间，AASI 数值越接近 0，代表动脉弹性越好；越接近 1，代表动脉弹性越差。^[5]国外学者在实验中将 AASI 与脉搏波传导速度、中心反射波增压指数 (CAIx)、外周反射波增加指数 (PAIx)、中心脉搏压等反映动脉硬化的指标进行比较，发现 AASI 与 PWV、CAIx、PAIx、中心脉搏压均密切相关 ($r=0.51$, $r=0.48$, $r=0.50$, $r=0.50$, $P<0.05$)，而这些指数以往都是反映动脉硬化的有利佐证。这便进一步证实了用 AASI 早期评价动脉弹性是可行的。

然而有研究发现 AASI 具有一定的不稳定性,于是 2008 年 Gavish^[6] 摒弃原来的标准回归方法,通过引入对称直线回归方程和使用相关系数(r 值),对 AASI 进行改良优化,提出了对称动态动脉硬化指数(S-AASI)的概念。S-AASI 定义为 $1 - \text{相关系数} / \text{收缩压对舒张压的回归直线的斜率}$,即 $S-AASI = 1 - [r/\beta (S/D)]$ 。与 AASI 一样, S-AASI 数值越接近 0,代表动脉弹性越好;越接近 1,代表动脉弹性越差。

冠状动脉粥样硬化是一组以动脉硬化为发病基础的血管病中最常见最重要的一种,动脉硬度的改变是冠心病等心血管疾病病变早期的特异性标志。陈云^[7]等人在探讨原发性高血压患者应用 AASI 对冠心病的预测价值中发现,冠心病组和非冠心病组的 AASI 比较差异有统计学意义,且 AASI 与冠心病的发生独立相关,进一步行 Gensini 评分结果显示积分越高, AASI 值越大,说明 AASI 对高血压患者出现冠脉病变及其严重程度均有较好的预测价值。梁德贤^[8]等对 112 例老年冠心病患者研究发现,与 AASI 正常组($AASI \leq 0.05$)比较, AASI 升高组($AASI > 0.55$)冠状动脉三支病变者比例显著升高,且 AASI 与 Gensini 评分呈正相关($r=0.726$)。另外在一篇 AASI 与冠心病相关性的 Meta 分析中,谢浩^[9]等人发现 AASI 在冠脉单支病变组、双支病变组及三支病变组之间两两比较,差异均有统计学意义,且 AASI 与冠心病的相关性随着冠状动脉病变程度的加重越强。在探讨 AASI 对高血压患者颈动脉粥样硬化的研究中,刘桂荣^[10]等人发现与无颈动脉硬化组比较,颈动脉硬化组 AASI 明显升高,且 AASI 与颈动脉僵硬度、单点脉搏波传导速度等反应颈动脉弹性功能的指标呈正相关($r=0.336、0.356$,均 $P < 0.01$)。胡大春^[11]等人在研究 300 例高血压患者早期肾损害时,发现 S-AASI 与 AASI 具有较好的相关性($r=0.698, P < 0.05$),在进一步与早期肾损害指标间的相关性比较中,发现 S-AASI 可能较 AASI 更灵敏。Gavish^[6]对 2918 例患者研究后发现, S-AASI 每增加一个标准差,心血管事件危险系数增加 1.17,而在同一研究中, AASI 每增加一个标准差,心血管事件危险系数增加 1.15,得出结论与 AASI 比较, S-AASI 能更有效地预测心血管终点事件。

目前国内文献对高血压患者 S-AASI 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究尚未见报道。本文通过比较我院 438 例原发性高血压合并胸痛患者的 S-AASI,旨在探讨 S-AASI 与高血压患者冠状动脉粥样硬化的关系,以期早期对高血压患者进行预测和评估,为临床早期干预提供可靠依据。

第二章 材料及方法

(Materias & Methods)

2.1 研究对象

2.1.1 纳入标准:

2.1.1.1 选取我院 2015 年 01 月至 2017 年 09 月因胸闷、胸痛住院完善冠状动脉造影检查 (CAG) 及动态血压监测 (ABPM) 的原发性高血压患者共 438 例, 平均年龄为 58.88 ± 10.02 岁, 男性 266 例, 女性 172 例。

2.1.1.2 所有研究对象均符合《中国高血压防治指南 (2018 年修订版)》的诊断标准^[1], 并除外继发性高血压。

2.1.1.3 每一个研究对象的 ABPM 监测均满足 2014 年《欧洲高血压学会动态血压监测指南》^[12] 的标准要求。

2.1.1.4 所有研究对象均有血生化指标、动态血压监测报告及冠脉造影检查结果, 病史资料完整。

2.1.2 排除标准:

2.1.2.1 继发性高血压, 糖尿病, 特殊类型心脏病 (如心房颤动、严重的心脏瓣膜病、先天性心脏病、外周血管疾病等), 合并严重疾病 (如呼吸衰竭、肝肾功能不全、严重感染、血液系统疾病等)。

2.1.2.2 ABPM 监测 成功率 $<80\%$, 且白天读数 <10 次或夜间读数 <5 次, 或总读数 <20 次的患者。

2.1.2.3 病史资料信息不完整者, 缺少重要的抽血化验结果、动态血压监测报告、造影结果等。

2.2 研究方法

2.2.1 一般资料

严格根据纳入标准和排除标准, 于我院病案室收集符合本研究对象的一般资料, 包括年龄、性别、身高、体重、高血压病程、吸烟史及居住类型等, 并根据身高、体重计算 BMI ($BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$)。

2.2.2 主要抽血检验

收集患者住院期间血生化检测结果, 记录 FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、A/B、TSH、CysC 等指标。

2.2.3 动态血压监测及 S-AASI 计算

我院统一采用德国 Meditech ABPM-05 型全自动无创性便携式动态血压监测仪, 参照 2014 年《欧洲高血压学会动态血压监测指南》标准, 由医务人员行动态血压检测仪的佩戴, 详细告知患者 24 小时监测血压过程中需要注意的事项。ABPM 统一采用固定钟点法, 定义白天时间为 8:00-24:00, 每 30 min 测量 1 次; 夜间时间为 24:00-8:00,

每 60 min 测量 1 次。有效血压测量范围 SBP: 70-260mmHg, DBP 为 40-150mmHg, 脉压 20-150mmHg。且满足: ①:24 小时血压有效读数大于 70%。②. 白天有效读数不少于 20 个, 夜间有效读数不少于 7 个, 同时 24 小时监测过程中每小时必须有 1 个有效读数。将符合上述标准的每个研究对象血压值分别记录并建立坐标, 以舒张压为自变量, 收缩压为应变量, 绘制散点图, 建立线性回归模型, 得到相关系数(r)和回归系数 β (S/D), 计算对称动态动脉硬化指数 (S-AASI): $SAASI = 1 - [r/\beta (S/D)]$ [13]。

2.2.4 冠状动脉造影术

采用标准的 Judkin's 法导管技术, 由我院经验丰富的心脏科介入医师对研究对象行冠状动脉造影检查或经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗术, 所有冠状动脉造影结果 (包括冠心病的诊断及冠脉病变狭窄程度的认定) 均由两位及以上临床经验丰富的高年资医师进行评判。冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断以冠状动脉造影为“金标准”, 满足: 冠状动脉左主干、前降支、回旋支、右冠状动脉中 ≥ 1 支血管或主要分支狭窄程度 $\geq 50\%$ 。

2.2.5 冠状动脉病变支数评定

根据冠脉造影结果定义: (1) 单支病变: 以下任一单支血管狭窄大于 50%: 左冠状动脉的左前降支 (LAD)、左回旋支 (LCX) 或右冠状动脉 (RCA) (2) 双支病变: 以下任意两单支血管狭窄大于 50%: LAD、LCX、RCA 或者左主干 (LM) 病变。(3) 三支病变: LAD、LCX、RCA 均狭窄, 或者 LM 合并 RCA 同时病变。

2.2.6 Gensini 评分

根据冠状动脉造影结果, 以美国心脏病协会所规定的 Gensini 积分系统为标准, 对每支冠脉血管的病变狭窄程度进行计量和评估: 规定每支冠脉血管狭窄的均程度均以最严重狭窄处为计分标准,

每处病变的积分=狭窄程度评分 \times 病变部位评分, 各处病变积分的总和即为患者的 Gensini 积分^[14] (表 1)。

表 1 Gensini 评分方法

狭窄程度 (%)	评分	病变部位	评分
1-25	1	左主干	5.0
26-50	2	前降支或回旋支近段	2.5
51-75	4	前降支中段	1.5
76-90	8	前降支远段	1.0
91-99	16	回旋支中、远段	1.0
100	32	右冠	1.0
		小分支	0.5

2.2.7 分组

根据冠脉造影结果，将 438 例研究对象分为冠心病组 180 例和非冠心病组 258 例两组，将 258 例冠心病组患者根据冠脉病变累积的支数分为单支病变组 113 例、双支病变 80 例组和三支病变组 65 例。

2.3 疾病的诊断标准

2.3.1 高血压

依据《中国高血压防治指南（2018 年修订版）》标准，高血压定义^[1]为：A：在未使用降压药物的情况下，非同日 3 次测量诊室血压，收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 。B：既往有高血压史，目前正在使用降压药物，血压虽然低于 140/90mmHg，仍应诊断为高血压。

2.3.2 糖尿病：采用国际通用的 WHO (1999 年) 标准

参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准

诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平 (mmol/L)
(1) 糖尿病症状+随机血糖	≥ 11.1
或	
(2) 空腹血糖	≥ 7
或	
(OGTT) 2 小时血糖	≥ 11.1

2.3.3 吸烟史

依据 1984 年 WHO 对吸烟的调查标准：吸烟时间 ≥ 1 年，平均吸烟量 ≥ 1 支/日，无论是否已戒烟则被认定为有吸烟史。

2.4 质量控制

2.4.1 病案资料的质量

选取的所有研究对象病历均是完整保存于我院病案室的经质控医师评定后认定的甲级病历，病历中有患者详尽的一般临床资料、此次住院的重要辅助检查（包括抽血化验、24 小时动态血压监测报告、冠状动脉造影检查报告等）结果、诊疗经过等。

2.4.2 资料采集表的填写及数据录入的核查

查阅相关资料，咨询多位专家老师的修改意见，制定本次研究的信息采集表。对本课题组人员进行统一培训，规范表格的填写，并详细告知本次数据采集的方法、内容及主要目的和意义，所有人员考核合格后方能参与本次数据的收集工作。每个案例信息采集结束时由第二人对所有数据进行逐项核查，检查有无遗漏及错误，若核查过程中发现与原始资料不一致的项目，则由第三人给予核查完善；最后确认无误后将所有数据资料录入计算机 SPSS21.0 软件。

2.5 统计学分析

采用 *SPSS 21.0* 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验，符合正态分布的数据均采用均数±标准差表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验，不符合正态分布的数据均采用中位数（百分位数）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。多组间比较采用单因素方差分析，进一步采用 *LSD* 法对各组间有统计学意义的指标进行两两比较。分类计数资料采用例数（百分比）表示，各组间比较采用 χ^2 检验。采用 *Pearson* 相关及 *Spearman* 相关性分析对各指标间的相关性进行分析。采用多因素 *logistic* 回归模型筛选影响冠心病的危险因素。采用 *ROC* 曲线评估 S-AASI 诊断冠心病的价值。检验水准均为 $P < 0.05$ 有统计学意义。

第三章 结果

(Results)

3.1 预测 S-AASI 在原发性高血压患者中冠心病的诊断价值

3.1.1 两组患者一般临床资料分析

原发性高血压患者合并冠心病组共 258 例, 占 58.9%, 非冠心病组 180 例占 41.1%。经独立样本 t 检验结果显示, 冠心病组患者平均年龄高于非冠心病组, 但差异无统计学意义; 经 χ^2 检验结果显示, 冠心病组患者吸烟人数所占比例明显高于非冠心病组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。两组间性别、城乡、BMI、FBG、TC、TG、LDLC、HDL-C、A/B、Cys-C、TSH、高血压病程比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1

表 1 两组患者一般临床资料比较

Tab.1 Comparison of general clinical data between the two groups

指标	非冠心病组 (n=180)	冠心病组 (n=258)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄	57.83 ± 10.02	59.61 ± 9.99	1.832	0.068
性别				
女	80 (44.4%)	92 (35.7%)	3.432	0.064
男	100 (55.6%)	166 (64.3%)		
城乡				
乡村	94 (52.2%)	155 (60.1%)	2.667	0.102
城市	86 (47.7%)	103 (39.9%)		
BMI	24.87 ± 2.97	25.00 ± 2.85	0.462	0.644
吸烟	53 (29.4%)	126 (48.8%) ^a	16.5	<0.001
FBG	5.13 ± 0.60	5.19 ± 0.73	0.893	0.372
TC	1.53 ± 0.61	1.55 ± 0.60	0.357	0.721
TG	4.05 ± 0.79	4.07 ± 0.85	0.207	0.836
LDL-C	2.47 ± 0.73	2.48 ± 0.71	0.12	0.904
HDL-C	1.12 ± 0.30	1.08 ± 0.24	1.474	0.141
A/B	1.34 ± 0.49	1.31 ± 0.47	0.667	0.505
Cys-C	0.86 ± 0.19	0.88 ± 0.19	1.19	0.235
高血压病程	5.00 (1.00, 10.00)	5.00 (1.00, 10.00)	0.258	0.796

注释: FBG: 空腹血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; A/B: 载脂蛋白 a/载脂蛋白 b; Cys-C: 胱抑素 C; a 为与非冠心病组比较 $P < 0.05$ 。

3.1.2 两组患者 ABPM 指标比较

经独立样本 t 检验结果显示, 冠心病组患者 dSBPM、S-AASI 均高于非冠心病组, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组间 nSBPM、24h SBPM、d DBPM、n DBPM、24h DBPM、24hHRM 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2

表 2 两组患者 ABPM 指标比较

Tab.2 Comparison of ABPM indicators between the two groups

指标	非冠心病组 (n=180)	冠心病组 (n=258)	t	P
dSBPM	122.44 ± 14.17	125.87 ± 14.99 ^a	2.407	0.017
nSBPM	120.14 ± 16.13	121.93 ± 15.13	1.182	0.238
24hSBPM	121.75 ± 14.17	124.29 ± 13.85	1.870	0.062
dDBPM	78.32 ± 10.21	78.98 ± 10.98	0.644	0.520
nDBPM	75.78 ± 11.06	75.25 ± 10.83	0.498	0.619
24hDBPM	77.51 ± 10.03	77.79 ± 10.42	0.288	0.774
24hHRM	68.72 ± 8.52	68.94 ± 8.56	0.260	0.795
S-AASI	0.20 ± 0.12	0.27 ± 0.12 ^a	5.953	<0.001

注释: dSBPM: 白天平均收缩压; nSBPM: 夜间平均收缩压; 24h SBPM: 24 小时平均收缩压; dDBPM: 白天平均舒张压; nDBPM: 夜间平均舒张压; 24hDBPM: 24 小时平均舒张压; 24h HRM: 24 小时平均心率; 24hPP: 平均脉压; S-AASI: 对称动态动脉硬化指数。a 与非冠心病组比较, $P < 0.05$ 。

3.1.3 影响高血压患者冠心病发生的多因素 *logistic* 回归分析

以是否发生冠心病为因变量 (赋值: 是 =1, 否 =0), 以单因素分析中有统计学意义 ($P < 0.05$) 的指标为自变量, 包括吸烟 (赋值: 是 =1, 否 =0)、d SBPM、S-AASI, 建立多因素 *logistic* 回归模型, 结果显示年龄 (OR 1.003, $95\%CI$ 1.010~1.057)、吸烟 (OR 2.514, $95\%CI$ 1.517~4.166)、S-AASI (OR 1.986, $95\%CI$ 1.538~2.564) 是影响冠心病发生的独立危险因素。见表 3。

表 3 影响高血压患者冠心病发生的多因素 *logistic* 回归分析

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of coronary heart disease in patients with hypertension

指标	B	$Wals\chi^2$	P	OR	$95\% CI$
年龄	0.032	7.712	0.005	1.003	1.010~1.057
性别	-0.154	0.346	0.556	0.858	0.514~1.431
吸烟	0.922	12.787	<0.001	2.514	1.517~4.166
dSBPM	0.021	0.449	0.503	1.021	0.960~1.086
S-AASI	0.686	27.645	<0.001	1.986	1.538~2.564

3.1.4 S-AASI 诊断冠心病的 ROC 曲线分析

以有无冠心病作为状态变量（以冠脉造影结果为金标准），以 S-AASI 作为检验变量构建 ROC 曲线，计算曲线下面积（AUC）、P 值、95% 置信区间（95%CI）、选择灵敏度和特异度之和最大的截断点为截点值。结果显示 S-AASI 在高血压人群中诊断冠心病的 AUC 为 0.654(0.602~0.707)，对应的 P 值小于 0.001，说明曲线下面积有统计学意义，此时 S-AASI 的截点值为 0.1646，此时对应的灵敏度和特异度分别是 78.7% 和 45.4%。见图 1，表 4。

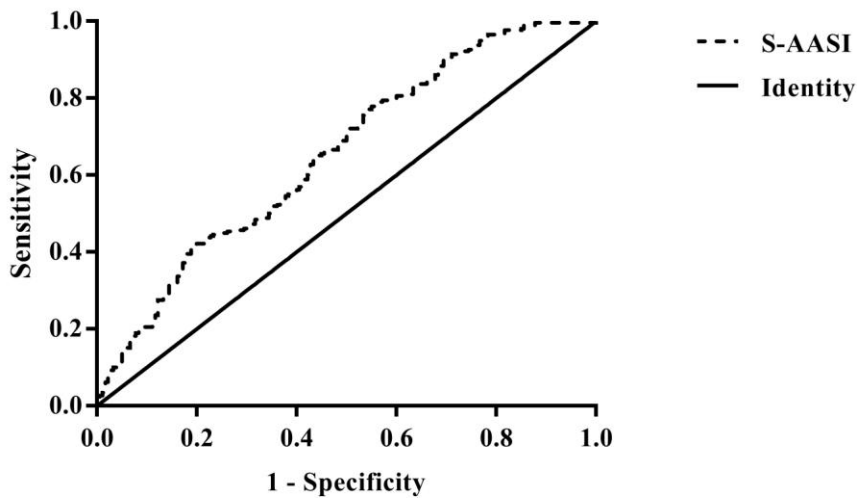


Figure 1 ROC Curve Analysis of S-AASI Diagnosis of Coronary Heart Disease

图 1 S-AASI 诊断冠心病的 ROC 曲线分析

表 4 S-AASI 诊断冠心病的 ROC 曲线分析

Tab. 4 ROC Curve Analysis of S-AASI Diagnosis of Coronary Heart Disease

指标	灵敏度	特异度	AUC (95% CI)	标准误	P 值
S-AASI (0.1646)	0.787	0.454	0.654(0.602~0.707)	0.027	<0.001

3.2 S-AASI 与冠脉病变严重程度的相关性研究

3.2.1 不同冠脉病变组间 S-AASI 值分析

冠心病组共 258 例，其中单支病变组 113 例，双支病变组 80 例，三支及以上病变组 65 例，三组间进行单因素方差分析发现随着冠脉病变支数的增加，S-AASI 逐渐升高（ $P < 0.001$ ），进一步采用 LSD 法两两比较发现与单支病变组比较，双支病变组、三支

及以上病变组 S-AASI 逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与双支病变组比较, 三支及以上病变组 S-AASI 值升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 见表 5、图 2。

表 5 不同冠脉病变组间 S-AASI 值分析

Table. 5 Analysis of S-AASI values between different coronary lesions

指标	单支病变组 (n=113)	双支病变组 (n=80)	三支及以上病变组 (n=65)	F	P 值
S-AASI	0.206±0.096	0.288±0.113 ^a	0.343±0.119 ^{ab}	36.057	<0.001

注释: a 与单支病变组比较, b 与双支病变组比较, $P < 0.05$ 。

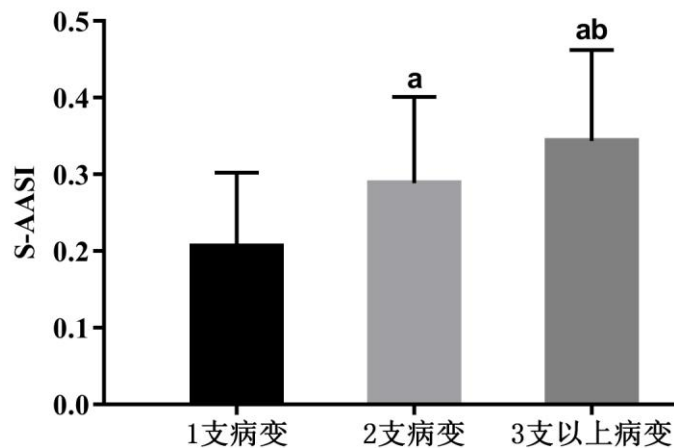


Figure 2 Comparison of S-AASI values between different coronary lesions

图 2 不同冠脉病变组间 S-AASI 值比较

3.2.2 S-AASI 与 gensini 评分相关性分析

S-AASI 与 gensini 评分经 Spearman 相关性分析, 结果显示 S-AASI 与 gensini 评分之间存在明显的正相关 ($r > 0$, $P < 0.001$)。见表 6、图 3。

表 6 S-AASI 与 gensini 评分相关性分析

Table 6 Correlation analysis between S-AASI and gensini scores

指标	S-AASI	
	r_s	P
gensini 评分	0.449**	0.000

注释: ** $P < 0.01$ 。

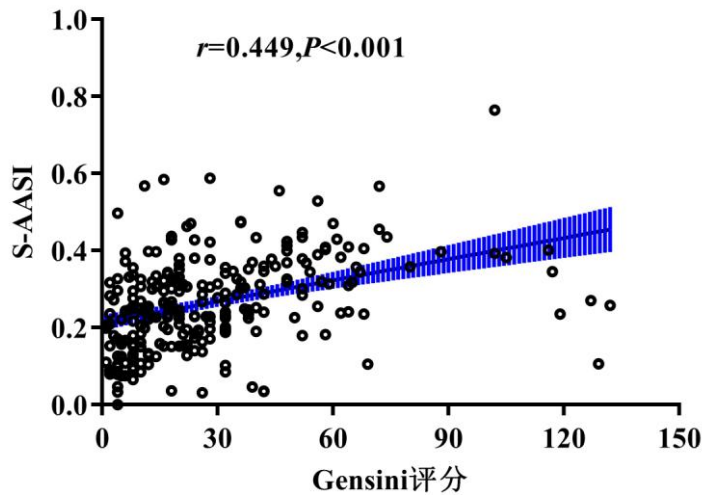


Figure 3 S-AASI and gensini score scatter plot

图 3 S-AASI 与 gensini 评分散点图

3.3 影响 S-AASI 的相关因素分析

3.3.1 S-AASI 与各指标的相关性分析

经 *Pearson* 相关性分析结果显示, S-AASI 与年龄、dSBPM、dDBPM、nSBPM、nDBPM、24hSBPM、24hDBPM、24hPP 均存在正相关关系 ($r > 0$, $P < 0.05$), 其中 dSBPM 与 S-AASI 相关性最强 ($r = 0.720$, $P < 0.001$); 与 24hHRM、FBG、TG、TC、BMI 等相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)。S-AASI 与吸烟、高血压病程之间的相关性经 *Spearman* 相关性分析结果显示, S-AASI 与吸烟之间存在正相关 ($r_s > 0$, $P < 0.001$), 与高血压病程之间的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 S-AASI 与各指标的相关性分析

Table 7 Correlation analysis between S-AASI and various indicators

指标	S-AASI	
	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.239	0.000
BMI	0.020	0.670
FBG	0.035	0.462
TC	0.023	0.636
TG	0.004	0.939
dSBPM	0.720**	0.000
dDBPM	0.536**	0.000
nSBPM	0.525**	0.000

原发性高血压患者 S-AASI 与冠心病的关系

nDBPM	0.399**	0.000
24hSBPM	0.670**	0.000
24hDBPM	0.518**	0.000
24hHRM	0.004	0.938
24hPP	0.408**	0.000
吸烟 a	0.178**	0.000
高血压病程 a	0.069	0.151

注释： dSBPM：白天平均收缩压；nSBPM：夜间平均收缩压；24h SBPM：24 小时平均收缩压；dDBPM：白天平均舒张压；nDBPM：夜间平均舒张压；24hDBPM：24 小时平均舒张压；24h HRM：24 小时平均心率；24hPP：平均脉压；S-AASI：对称动态动脉硬化指数。*P<0.05；**P<0.01。a 采用 Spearman 相关性分析。

第四章 讨论

(Discussion)

1. 高血压与心血管病 (CVD)

高血压是一种以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征,在年龄、吸烟、肥胖、遗传及长期精神紧张等危险因素的作用下,机体交感活性亢进、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活、各种血管活性物质释放,引起机体动脉压升高。长期血压升高可促进全身动脉血管壁的硬化,尤其是大中动脉,进而导致重要靶器官如心、脑、肾等组织的损害,尤其使CVD发生风险增加据2015年统计CVD死亡位居首位,CVD死亡在农村居民中占全部死因的45.01%,城市中CVD死亡占42.61%,大约每5例中就有2例死于CVD^[15]。与以往进行过的5次全国范围内的高血压抽样调查相比,高血压患病率总体也呈升高的趋势。据最新数据调查显示,除外18岁以下的居民中,我国2012-2015年间高血压的平均患病粗率为27.9%(标化率23.2%),控制率为15.3%。^[16],其中18~24岁高血压的患病率为4.0%、25~34岁高血压患病率为6.1%、35~44岁患病率为15.0%。如果根据2018年美国高血压指南对高血压诊断的新标准,我国45~75岁年龄段之间的人群中高血压患病人数就有2.67亿,较当前指南定义的人数增加45.1%。

血压升高是心脑血管疾病发生的主要危险因素之一。据2017年中国心血管病报告统计约71.8%的冠心病患者、54.6%的心力衰竭患者合并有高血压。在一项研究诊室血压水平与冠心病事件发生风险的亚太队列研究(APCSC)^[17]中,研究者纳入了包括中国在内的13个人群,发现在亚洲人群中,SBP每升高10mmHg致死性心肌梗死发生风险增加31%,同时澳大利亚、新西兰等不同人群冠心病发生风险也随着血压水平的升高而有不同程度的升高。在另一项前瞻性观察研究中,研究者对涉及全球61个人群(约100万人,40~89岁)的实验对象平均随访12年,结果发现血压在115/75mmHg到185/115mmHg范围内,收缩压(SBP)每升高20mmHg或舒张压(DBP)每升高10mmHg^[18],心、脑血管疾病发生的风险都将增加至原来的两倍。血压升高与心脑血管疾病呈独立、直接的正相关关系。

2. 高血压并发冠心病的发病机制

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是各种心血管疾病中最常见的多发病之一,也是严重危害人类健康的常见病。血压升高、糖耐量异常等均是CHD发生发展的危险因素,在各种危险因素作用下,冠脉发生硬化引起心肌缺血缺氧或坏死。动脉硬化的发病机制复杂,其中“内皮损伤反应学说”受多数学者支持,该学说认为在本病各种主要危险因素作用下,最终都损伤动脉内膜,而内皮内膜损伤做出的炎症-纤维增生性反应导致了动脉粥样硬化病变的形成。动脉血管壁主要由内膜、中膜和外膜三部分组成,其中,内膜是管壁的最内层,主要由内皮细胞构成,作为血管内衬,形成光滑面,便于血液流动。中膜是管壁中最厚的部分,主要由胶原纤维、弹性纤维和平滑肌纤维组成,胶原纤

维具有支持功能，起到维持张力的作用；弹性纤维具有回缩血管的作用；平滑肌纤维可产生以上两种物质。病理状况下，长期血压升高，动脉血管内皮细胞承受较高的血流冲击压力，引起内膜损伤，低密度脂蛋白（LDL-C）由此进入动脉壁，同时刺激平滑肌细胞增生，激活炎症反应，导致脂质沉积和附壁血栓形成；动脉中膜弹性纤维断裂，胶原纤维增生，引起血管硬化，从而阻塞管腔阻碍血流；另外血压升高可使大脑皮层长期处于兴奋状态，交感神经释放儿茶酚胺增多，可以直接损伤动脉血管壁，同时机体对交感神经敏感性增强，血管收缩，从而造成心肌缺血缺氧，引发冠心病的发生，高血压患者患本病较血压正常者高 3~4 倍。

3 S-AASI 与心血管事件

生理状况下，体内血管具有一定的顺应性，在大动脉主要表现为弹性储器作用。在心动周期中，心脏收缩，血液射入动脉系统，血管充盈，动脉的弹性储器作用避免了收缩压上升过快过高，同时又能使舒张压维持在适当水平，使血压波动不至于太大。当血管顺应性减低时，动脉硬度增加，波反射速度加快^[19]，反射波提前落在动脉压力波的收缩中晚期，导致左心室射血后负荷增加，同时舒张期失去反射波的协同，压力衰减加速，从而导致收缩压急剧升高的同时舒张压下降。基于上述血流动力学原理，2006 年 Li^[4]首次阐述了有关“动态动脉硬化指数(AASI)”的概念。

AASI 在评估动脉弹性功能方面具有简单方便、价廉、有效的特点，被认为与反应动脉硬化无创检测的指标脉搏波传导速度（PWV）有较好的相关性，是一项能反应动脉血管整体硬化程度的指标。根据 24 小时动态血压监测数据，以收缩压做横坐标，舒张压为纵坐标，绘制散点图，计算直线斜率，用 1 减去该斜率即得到 AASI。2008 年 Gavish^[6]提出了对称动态动脉硬化指数（S-AASI）的概念，S-AASI 定义为 $1 - \text{相关系数} / \text{收缩压对舒张压的回归直线的斜率}$ ，即 $S-AASI = 1 - [r/\beta (S/D)]$ 。随后 Ben-Dov 等^[20]对 2918 例患者研究后发现，S-AASI 每增加一个标准差，心血管事件危险系数增加 1.17，而在同一研究中，AASI 每增加一个标准差，心血管事件危险系数增加 1.15，指出 S-AASI 较 AASI 能更有效的预测心血管事件。后来有学者在研究高血压早期肾损害时发现 S-AASI 与 AASI 具有较好的相关性^[11]（ $r=0.698$ ， $P=0.05$ ），且 S-AASI 在评估高血压早期肾损害时较 AASI 更灵敏。

Dolan 在一项前瞻性研究中^[21]平均随访了 11291 名病人 5 年左右发现，与 $AASI < 0.55$ 的患者相比， $AASI > 0.55$ 的患者心血管死亡增加 71%、致死性卒中增加 149%、心脏事件危险增加 44%，在调整了性别、年龄、平均血压、体重指数、吸烟、糖尿病等传统因素后，AASI 比动态脉压能更有效的预测心血管事件，且无论是正常血压人群还是血压控制欠佳的高血压人群。Bastos^[22]跟踪随访了 217 例难治性高血压患者 6 ± 3.1 年后，发现 AASI 是急性冠状动脉综合征、心律失常及心衰、中风等心血管事件的独立预测因素，在调整了相关影响因素后，行 Cox 回归分析发现 AASI 对心血管事件仍具有独立预测价值（HR 8.34，95%CI 1.76~39.57， $P=0.008$ ）。2011 年澳大利亚动态血压监测专家共识中指出 AASI 与靶器官损害标志相关，可独立预测心血管死亡，是一项反映血管硬化和高血

压危险程度的敏感指标。陈云^[7]在探讨原发性高血压患者应用 AASI 对冠心病的预测价值时发现,与非冠心病组比较,冠心病组的 AASI 较大,差异有统计学意义,且 AASI 与冠心病的发生独立相关;进一步行 Gensini 评分后结果显示积分越高,AASI 值越大,说明 AASI 对高血压患者出现冠脉病变及其严重程度均有较好的预测价值。周成礼等人在探讨 AASI 和颈动脉超声相关参数与冠心病的研究^[23]中,根据超声颈动脉检查结果和冠状动脉造影进行颈动脉粥样硬化斑块积分及冠状动脉评分,分析与 AASI 的关系,结果发现 AASI 随着颈动脉狭窄程度的增加、冠状动脉病变支数的增加而增加,AASI、颈动脉斑块积分、冠状动脉评分均与颈动脉狭窄程度和冠状动脉病变支数呈正相关关系。邓敏^[19]在一项纳入了 235 例高血压患者的研究中,分析了动态动脉硬化指数、血浆致动脉硬化指数(AIP)与高血压合并冠心病的关系,结果发现高血压合并冠心病组的 AASI 明显高于高血压组,进一步行 logistic 分析显示:调整性别等危险因素后,AASI 仍与冠心病相关,OR(95%CI)为 3.26 (1.73~6.13),进一步行 ROC 曲线分析,表明 AASI 对冠心病预测能力的曲线下面积为 0.618 (95%CI 0.55~0.69, P=0.002),研究进一步应用相加和相乘模型对 AASI 与 AIP 进行交互作用评价,指出两者可能存在正相加交互作用,同时检测 AASI 与 AIP 可能增加对高血压患者冠心病的诊断技能。本研究中 S-AASI 诊断高血压患者冠心病发生的 ROC 曲线分析中显示 AUC 为 0.654 (95%CI 0.602~0.707, P<0.001),与上述结果相近。在一篇 Meta 分析中,研究者纳入了 17 篇文献,包括 4912 例研究对象,发现冠心病组 AASI 高于健康对照组,差异有统计学意义,进一步统计 AASI 与冠脉病变支数的研究发现,除外单支病变组与正常组差异无统计学意义外,双支病变组、三支病变组与正常组均有统计学差异,且单支病变组、双支病变组、三组病变组之间两两比较,差异均有统计学意义。与上述结果一致,本研究发现不同冠脉病变组间随着冠脉病变支数的增加,S-AASI 逐渐增大,三组间两两比较差异有统计学意义,行 S-AASI 与 Gensini 评分相关性分析发现 S-AASI 与 Gensini 评分呈正相关关系 ($r=0.449, P<0.01$)。进一步证明了 S-AASI 不仅是高血压患者发生冠心病的独立危险因素,而且可能与冠脉病变的严重程度相关。

4 S-AASI 的相关影响因素分析

由于 AASI 是通过 24 小时间断测量血压数值计算出来的一项间接指标,这就人为的导致了 AASI 对收缩压与舒张压相关系数有一定的依赖性。现有对 AASI 影响因素的研究较多,Adiyaman^[24]发现,24 小时血压监测所获得的白昼及夜间血压读数的个数与 AASI 的数值有关,AASI 会因夜间血压读数偏少或白昼血压读数偏多而偏大,提出只有脉搏波传导速度与动态动脉硬化指数的相关系数 >0.36 的情况下得出的 AASI 可能才有意义^[25]。为此本研究中所有纳入的研究对象 ABPM 监测均满足 2014 年《欧洲高血压学会动态血压监测指南》标准。Bauman^[26]发现 AASI 受夜间血压下降影响较大,无论是高血压患者还是血压正常者 AASI 均与夜间血压下降有关,即非杓型高血压患者的 AASI 高于杓型高血压患者,提出 AASI 的应用可能局限于杓型高血压患者。Garcia-Garcia^[27]等多数研究一致发现,AASI 与 24 小时平均脉压、年龄及收缩压等呈正相关,以上指标均是既往已知的动

动脉硬化危险因素。国外 Malcok Gürel^[28]对 123 例新诊断和未经治疗的原发性高血压患者进行研究,表明 AASI 与维生素 D 水平显著负相关($r=-0.385, P<0.001$),经多元线性回归分析,发现维生素 D 水平显著独立于 AASI($\beta =-0.317, P=-0.317$)。同时动物实验也发现 AASI 与胶原蛋白及弹性蛋白等动脉硬化的决定因子均密切相关,进一步证实了该指数对动脉硬化的指示作用^[29]。Robles^[30]研究发现 S-AASI 与年龄、腰围、夜间血压下降独立相关。王艳辉^[31]在对 275 例 H 型高血压患者的研究中发现, BMI、糖化血红蛋白(HbA1c)、同型半胱氨酸(Hcy)、24hSBP、24hPP 可能是 S-AASI 水平的影响因素。与以上研究结果一致, S-AASI 与不同时段的平均收缩压、平均舒张压、年龄、24hPP 等指标呈正相关关系,昼夜节律中白天平均收缩压与 S-AASI 相关性最强,考虑可能与样本量不足或本研究中纳入研究对象的血压控制水平有关。

4. 本研究不足之处

对称动态动脉硬化指数与冠脉硬化的关系目前国内外研究极少,在评估高血压患者冠心病的诊断价值方面证据不足,尚需进一步加大样本量、多中心、前瞻性研究加以验证。

第五章 结论

(Conclusion)

1. S-AASI 对原发性高血压患者冠心病的诊断具有中等预测价值,是原发性高血压患者筛查冠心病的一种简便和安全的无创性检查方法。
2. S-AASI 可能与高血压合并冠心病患者的冠状动脉病变严重程度有关。
3. S-AASI 与年龄、吸烟、不同时段的血压值(dSBPM、nSBPM、dDBPM、nDBPM、24hSBPM、24hDBPM、24hPP)之间呈正相关性。

参考文献

- [1]《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南 2018 年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(01):1-44.
- [2]Van Bortel LM,Laurent S,Boutouyrie P,et al.Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity[J].Hypertens,2012,30(3):445-448.
- [3]Mac William JA,Melvin GS,et al.Systolic and diastolic blood pressure estimation with special reference to the auditory [J].Method Br Med,1914,2:693-697.
- [4]Dolan E,Thijs L,Li Y,et al.Ambulatory arterial stiffness index as a Predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study [J].Hypertension,2006,47(3):365-370.
- [5]Li Y,Wang JG,Dolan E,et al.Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring[J].Hypertension,2006,47:359-364.
- [6]Gavish B,Ben-Dov IZ,Bursztyn M,et al.Linear relationship between systolic and diastolic blood pressure monitored over 24h:assessment and correlates[J].Hypertens,2008,26(2):199-209.
- [7]陈云,袁如玉,李广平,等.动态动脉硬化指数的相关因素及其对靶器官损害的研究[J].天津医药,2014,(5):477-480.
- [8]梁德贤,陈康荣,李庆军,等.老年冠心病的发生及冠脉病变严重程度与 AASI 的相关性研究[J].实用中西医结合临床,2018,18(07):7-8.
- [9]谢浩,韩清华,等.动态动脉硬化指数与冠心病相关性的 Meta 分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(14):2020-2024.
- [10]刘荣桂,姜志荣,范靛靛,等.原发性高血压动态动脉硬化指数与颈动脉弹性功能的相关性[J].中国超声医学杂志,2016,32(11):961-964.
- [11]郭皓,田青,胡大春,等.高血压患者 2 种动态动脉硬化指数与早期肾损害的相关性[J].昆明医科大学学报,2013,(11)25~28.
- [12]李燕,等.2014 欧洲高血压学会动态血压监测指南解读[J].中华高血压杂志,2015,23(03):215-216.
- [13]郭皓,袁勇,郭立,等.不同动态血压相关动脉硬化指数与高血压早期肾损害的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2013,10(21):907-911.
- [14]马伟利,张月兰,蔡颖,等.血浆基质金属蛋白酶-9 与 H 型高血压及冠状动脉病变程度的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(12):1576-1578.
- [15]陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(01):1-8.
- [16]Wang Z,Chen Z,Zhang L,et al.Status of Hypertension in China:Results from the China Hypertens Survey 2012-2015[J].Circulation,2018,137(22):2344-2356.

- [17]Lawes CM,Rodgers A,Bennett DA,et al.Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region[J].J Hypertens, 2003,21 (4) :707-716.
- [18]Lewington S,Clarke R,Qizilbash N,et al.Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality:a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J].Lancet,2002,360(9349):1903-1913.
- [19]邓敏,欧阳辉,刘涛,等.动态动脉硬化指数在高血压患者临床应用中的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(12):1291-1296.
- [20]Ben-Dov IZ,Gavish B,Kark J D,et al.A modified ambulatory arterial stiffness index is independently associated with all-cause mortality[J].2008,22(11):761-766.
- [21]Jin Y,Thijs L,Richart T,et al.Responses of the ambulatory arterial stiffness index and other measures of arterial function to antihypertensive drugs[J].Hypertens Res,2011,34(4):489-495.
- [22]Bastos,Filipa S,Joana S,et al. The prognostic value of ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular events in resistant hypertensive patients[J].Hypertens,2015, 33(Suppl 1): e74.
- [23]周成礼,房袁媛,等.动态动脉硬化指数和颈动脉超声相关参数与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J].临床超声医学杂志,2017,19(07):444-448.
- [24]Adiyaman A,Boggia J,Li Y,Wang JG,O'Brien E,Richart T,et al.Dipping deeper into the ambulatory arterial stiffness index[J].Hypertension 2007,50:e59-e60.
- [25]侯春霞,何华,李淑兰,等.高血压患者对称动态动脉硬化指数与颈动脉硬化及 LVMI 的相关性分析[J].中国初级卫生保健,2015,29(12):112-114.
- [26]Baumann M,Dan L,Nurnberger J,et al.Association of ambulatory arterial stiffness index and brachial pulse pressure is restricted to dippers[J].J Hypertens,2008,26(2): 210-214.
- [27]Garcia-Garcia A,Garcia-Ortiz L,Recio-Rodriguez J I,et al.Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients[J].Blood Press Monit,2013,18(2):101-106.
- [28]Malok Gürel,Bilgi A,Demir elik B,et al.The relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and ambulatory arterial stiffness index in newly diagnosed and never-treated hypertensive patients[J].Blood Press Monit,2016,21(1): 49-53.
- [29]Kollias A,Stergiou GS,Dolan E,et al.Ambulatory arterial stiffness index:a systematic review and meta-analysis[J].Atherosclerosis,2012,224(2):291-301.
- [30]Robles NR,Mena C,Martin de Prado J,et al.Symmetrical ambulatory arterial stiffness Index:relationship with serum cystatin C levels[J].Ren Fail,2011,33(3):255-260.
- [31]王艳辉,刘艳军,徐江红,等.不同糖代谢水平合并 H 型高血压患者对称动态动脉硬化指数的比较及相关因素分析[J].中国糖尿病杂志,2016,24(10):918-922.

文献综述

四种动态血压相关的动脉硬化指数在高血压患者临床应用中的研究进展

【摘要】目前我国在人口老龄化、原发性高血压发病率居高不下的背景下，心血管疾病的发病率也逐年升高，动脉硬化是心血管疾病发病以及全因死亡的独立危险因素，因此对动脉血管硬化度的监测是心血管疾病防治的重要环节，动态脉压（PP）、动态脉压指数（PPI）、动态动脉硬化指数（AASI）、对称动态动脉硬化指数（S-AASI）都是目前无创评估动脉功能的监测方法，甚至与动脉硬化引起的相关组织器官损害具有相关性。

【关键词】动态脉压；动态脉压指数；动态动脉硬化指数；对称动态动脉硬化指数

动脉硬化是冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中等多种心脑血管疾病共同的病理学基础，是心血管疾病发病及全因死亡的独立危险因素，许多文献资料已证实，在动脉尚未因管腔狭窄或者堵塞引起心血管恶性事件之前，动脉血管壁已经发生了不同情况的功能和结构异常，因此对于早期识别判断动脉硬化程度并积极干预对降低心脑血管疾病有重要意义。

1. 动态脉压（24hPP）

收缩压和舒张压均是反应血压水平的重要指标。既往的流行病学资料指出，在一定范围内，心血管病风险随着人群血压水平的升高而持续增加，认为血压水平可影响心脑血管的发病。后来发现在高血压患者将收缩压、舒张压均控制良好的情况下，心血管事件较正常人仍有不少发生，考虑这种现象可能与脉压（PP）增大相关。PP 是 SBP 与 DBP 的差值，能反映血管壁增厚、纤维化或钙化引起的血管僵硬程度，是反映全身血管弹性的综合指标，PP 超过 60mmHg 提示全身性的动脉硬化。有研究指出 PP 增大是高血压患者发生心血管事件的独立危险因素，^[1]其预测价值大于 SBP 和 DBP。近年来，在一项包括了 30239^[2]例年龄大于 45 岁的白人和黑人为研究对象的队列研究中发现冠心病的发生在 PP 小于 45mmHg、45~54.9 mmHg、55~64.9 mmHg、超过 65 mmHg 四组之间差异有统计学意义，PP 与冠心病的发生独立正相关，并且相关性与区域、种族无关^[3]。另外有研究者对 914 例重度心力衰竭患者随访后发现，PP 是预测重度心力衰竭患者心血管疾病死亡的良好指标^[4]。然而在一天之中血压不断变动，易受情绪激动、活动等相关因素影响，使得 PP 也处于不断波动状态，因此 PP 作为血管硬化指标来预测冠心病的风险有一定局限性^[5]。

与诊室血压相比，动态血压监测（ABPM）能够在一定程度上减少白大衣效应及心理因素对血压测量值的影响，可以更加真实地记录患者一天中的血压水平，并且能够测量患者的夜间血压，反应昼夜节律和血压变异性。随着我国将动态血压监测纳入《中国高血压防治指南 2010》，ABPM 相关指标也应运而生，PP 相应发展为 24 小时动态脉压（24hPP），是 24 小时平均收缩压与 24 小时平均舒张压的差值。与偶测诊室血压或家庭血压获得的

脉压相比, 监测 24 小时动态血压数据获得的 24hPP 考虑了血管固有顺应性的同时, 还考虑了动态顺应性, 是反映高血压患者动脉硬化程度的良好指标^[6]。王海燕^[7]等人在研究老年高血压患者动态脉压与颈动脉硬化的关系时, 纳入了 68 例高血压患者, 其中合并冠心病者 32 例, 经颈动脉超声检查颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 及有无颈动脉斑块形成, 结果发现随着动态脉压的增加, IMT 也明显增大, 在控制了年龄、性别、病程、BMI、血糖及血脂等指标进行校正后分析显示, 24hPP 仍是高血压患者 CAS 的独立危险因素。杨田^[8]等人在研究动态脉压与早期肾损害的相关性中, 纳入了 121 例血压正常的糖尿病患者, 所有研究对象根据 24 h 动态脉压水平分为 A 组 (脉压 < 50 mm Hg)、B 组 (50 mm Hg ≤ 脉压 ≤ 70 mm Hg)、C 组 (脉压 > 70 mm Hg)。结果发现三组患者在传统肾功能指标, 如血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN)、血尿酸 (UA) 方面比较无显著差异, 而与早期肾功能指标: 尿微量白蛋白/尿肌酐比值 (UACR) 有统计学差异, 指出平均脉压增高尤其是夜间平均脉压增高可能与早期肾功能损害相关。

2. 动态脉压指数 (24h PPI)

同一脉压, 可以由不同的收缩压、舒张压组合, 不能真实的反映血压水平, 随着研究的进展, 动态脉压指数 (24h PPI) 概念被提出, PPI 是 24 小时平均脉压与 24 小时平均收缩压的比值。与 PP 相比, PPI 稳定性更好, 可直接反应血管的固有特性, 能对 CVD 的发生风险进行更客观地评估^[9]。国内外许多研究均表明, 与血压正常者相比, 高血压患者的脉压和脉压指数明显增高^{[10], [11]}。在一项研究中, 张蕾等人将所有研究对象根据 PPI < 0.40、0.50~0.59、0.60~0.69、≥ 0.70 分组, 结果显示, 随着 PPI 的升高颈动脉斑块指数逐渐升高, 且组间比较差异有统计学意义, 提出 PPI 是检测动脉粥样硬化的可靠指标, 可用于动脉硬化疾病的筛查^[12]。在一项探讨脉压指数与颅内动脉硬化相关性研究中, 雷华^[13]纳入了 255 例本院神经内科住院的患者, 根据颈部血管彩色多普勒超声及头颈部 CT 血管成像检查分为五组: 正常组、斑块组, 轻度狭窄组 (狭窄率 < 30%), 中度狭窄组 (狭窄率 30%~69%), 重度狭窄组 (狭窄率 70%~99%), 根据不同程度狭窄组又分为颅内狭窄组 68 例及颅外狭窄组 35 例。发现与正常组比较, 轻度狭窄组、中度狭窄组和重度狭窄组脉压指数明显升高, 颅内狭窄组与颅外狭窄组脉压指数比较, 差异无统计学意义, 指出脉压指数与颅内动脉硬化具有相关性。罗富健^[14]在一项对 305 例阜外医院进行动态血压监测 (ABPM) 的受试者研究中发现, 高血压患者的 24hPP、24hPPI 高于血压正常者, 差异有统计学意义, 他进一步对其中 222 例高血压患者研究发现, 其中 116 例高血压合并冠心病患者的 24hPP、24hPPI 高于 106 例无冠心病者, 调整年龄、等相关因素后, 发现高血压患者的 24hPPI 仍与冠心病相关 (OR=1.95), 但调整以上因素后, 24hPP 与冠心病发生的相关性无统计学意义, 得出高血压患者 24hPPI 对冠心病的筛查和预测价值优于 24hPP。随后郭皓等人^[15]在研究高血压患者肾损害时发现, 肾小球功能下降组 24hPP、PPI 水平均高于功能正常组, 在校正了年龄、BMI 等因素后发现 24hPP、PPI 水平与 eGFR 仍呈负相关, 且指标越高, 高血压患者肾损害的程度就越重,

进一步探讨两者的优劣时发现 ROC 曲线下面积 24PP、PPI (AUC 分别为 0.63、0.644), PPI 在高血压患者预测肾脏损害的灵敏度优于 24hPP。

而林海龙从弹性腔理论和数学逻辑性出发, 研究脉压指数是否优于脉压, 脉压指数是随着脉压的变化而变化, 当脉压加大或降低时, 脉压指数也加大或降低, 二者的数值变化方向完全一致, 只是脉压指数的数值在 0~1 之间变化, 而脉压理论上可以无限大。并指出, 在反映动脉顺应性, 主要是大动脉顺应性时, 脉压优于脉压指数。考虑可能的机制是: 高血压患者动脉血压升高时, 血管内膜破坏, 管壁中膜弹性纤维减少^[16], 内膜中层钙盐沉积, 发生结构改变, 致使动脉血管壁硬化, 造成血管壁功能改变, 动脉具有的弹性储器作用下降甚至丧失, 使收缩压急剧上升的同时舒张压反而减低, 最终导致脉压增大。

3. 动态动脉硬化指数 (AASI)

3.1 AASI 的提出

在物理学上, 动脉僵硬是动脉的膨胀压和截面积或体积之比, 颈-股动脉脉搏波传导速度是目前公认的无创检测动脉硬化的金标准, 在 2013 年被欧洲高血压学会^[17] 纳入高血压患者亚临床器官损害指数预后的影响因素之一。但由于其检测昂贵, 技术要求高等原因, 使其在临床应用中有一定局限性。2006 年 Li^[18] 提出了动态动脉硬化指数 (AASI) 的概念, 定义为 $AASI=1-\text{收缩压和舒张压的直线回归斜率}$, 根据 24 小时动态血压监测记录的数值, 以舒张压为应变量, 收缩压为自变量, 在坐标轴上进行描点连线, 计算得到回归斜率, 用 1 减去该斜率即得到 AASI。作为无创检测动脉弹性功能的指标, 已有研究^[19] 初步论证了 AASI 与 PWV 有较好的相关性。动态动脉硬化指数在 0~1 之间, 动脉弹性越好, AASI 数值越接近 0, 动脉弹性越差, 数值越接近 1。2011 年在澳大利亚动态血压监测专家共识中指出在年轻人中 $AASI < 0.5$, 在老年人中 $AASI < 0.7$, 并指出 AASI 与高血压靶器官损害标志相关, 可有效预测心脑血管疾病的死亡。

3.2 AASI 与高血压靶器官损害

3.2.1 AASI 对高血压患者心血管疾病的研究

动脉弹性的降低是冠心病等心血管疾病病变早期的特异性标志, 在高血压患者, 高压血流对血管壁有较强的机械性压力和冲击作用, 使血管内皮损伤和功能障碍, 引发并促进了动脉粥样硬化的形成。陈云^[20] 等人在探讨原发性高血压患者应用 AASI 对冠心病的预测价值中发现, 冠心病组和非冠心病组的 AASI 比较差异有统计学意义, 且 AASI 与冠心病的发生独立相关, 进一步行 Gensini 评分, 结果显示积分越高, AASI 值越大, 说明 AASI 对高血压患者出现冠脉病变及其严重程度均有较好的预测价值。有研究指出, 在动脉硬化发展的同时, 早期已出现心脏结构及功能改变。在动脉粥样硬化的血管, 由于动脉血管壁弹性下降, 僵硬增加, 左心室压力负荷增加, 血管顺应性下降使收缩压上升、脉压差增大, 进而较早即开始出现左心室舒张功能受损。心脏舒张功能不全可发生于心脏收缩障碍之前, 也可两者同时出现, 是以舒张功能异常为特征的心功能不全的一组临床综合征。原发性高血压患者心肌细胞肥大、心肌间质水肿、分泌过多胶原等细

胞外基质, 早期往往就出现心脏舒张功能的改变。梁有峰^[21]等人在一项高血压患者动态动脉硬化指数与左心室舒张功能的相关性研究中发现, 左心室舒张功能不全组患者 AASI 明显高于左室舒张功能正常组, 且心脏舒张功能不全组患者的 AASI 与 E/A 比值存在显著的负相关($r=-0.697$, $P<0.05$), {二尖瓣舒张早期血流速度峰值 (E) /二尖瓣舒张晚期血流速度峰值 (A) }; AASI 与 E/Ea 比值呈明显正相关($r=0.614$, $P<0.05$), {二尖瓣口舒张期血流频谱 E 值/组织多普勒瓣环速度 (Ea) }。提示 AASI 与左心室舒张功能下降有较好的相关性, Logistic 多因素回归分析, 结果表明 AASI 是一项影响高血压患者左心室舒张功能的独立危险因素。另外在高血压患者中压力负荷升高, 迫使心肌细胞做功增加, 耗氧量增多, 心肌细胞通过代偿机制发生肥大、纤维化, 使得心肌肥厚, 心腔缩小, 此时容量负荷相应减小, 氧供降低, 内膜下心肌对灌注不足和纤维化较敏感, 基于以上原理, 左室长轴收缩期峰值应变在一系列左室二维应变参数中的临床应用价值最大。在一项动态动脉硬化指数与左室长轴收缩期峰值应变的相关性研究中, 刘超等人发现动态动脉硬化指数与左室长轴收缩期峰值应变正相关, 是一项反映 2 型糖尿病合并高血压患者整体动脉弹性功能的指标, 可用于筛查糖尿病患者早期亚临床靶器官的损害^[22]。左心室肥厚是常见的高血压引起的靶器官损害, 也是充血性心力衰竭、冠心病和心源性猝死的独立危险因素^[23]。陆玉琴^[24]在一项研究中, 入选明确诊断高血压病但未曾服用降压药物或未规范降压诊治的高血压患者 286 例, 所有研究对象停药 5 天以上, 采用超声心动及 Deverux 校正公式计算左心室质量指数 (LVMI), 将研究对象按照 AASI 的中位数 0.51 为分界点分两组, 分析发现 $AAS>0.51$ 者 LVMI 较大, 两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$), 引入多远线性回归分析后发现, 两者之间无线性相关关系, 同时研究还发现两组间左心房内径 (LAD) 差异无统计学意义, AASI 与 LAD 无相关性, 指出 AASI 尚不能作为高血压心脏损害的预测因子。Stergiou 等^[25]在研究儿童及成人动脉硬化水平时, 发现脉压与左心室质量指数有明显的相关性, AASI 与 LVMI 无显著相关关系。Schillaci 等^[26]对未经治疗的高血压患者采用超声心动图测量并计算左心室质量指数, 得出 AASI 与 LVMI 水平相关的结论。Wang^[27]等通过对 583 例慢性肾脏病患者的研究同样得出了 AASI 与 LVMI 呈正相关($r=0.205$, $P<0.001$)的结论, 并进一步行多元线性回归分析发现 AASI 与 LVMI 独立相关($\beta =1.712$, $P=0.027$)。AASI 与 LVMI 是否存在相关性, 以及 AASI 是否能成为高血压心脏损害的预测因子目前尚无一致定论, 仍需要更多的临床研究加以验证。

3.2.2 AASI对高血压患者早期肾损害的研究

肾脏既是调节血压的重要器官, 又是高血压损害的常见靶器官之一, 低阻力、高灌注是肾脏血管具有的特点^[28], 较易受上游血流量及压力的影响, 长期持续高血压状态导致血管壁压力增大, 肾小球内囊压力升高, 肾小球纤维化、脂质玻璃样变, 严重时可出现肾小球纤维素样坏死, 肾小球萎缩, 弹力纤维减少, 最终引起肾脏血管动脉硬化。而长期血压升高导致的动脉硬化又是高血压患者各种靶器官损害的主要原因之一。目前常用的评判肾功能的指标有尿白蛋白与肌酐比值、血尿素氮、血肌酐、肌酐清除率、估算

的肾小球滤过率(eGFR)等。Eriksen BO^[29]等人以基线 50–62 岁的无糖尿病、心血管病或肾脏病的 1608 例普通中年人群为代表性样本, 平均随访 5.6 年, 发现基线 AASI 每增加 1 个标准差, eGFR 下降 0.14 mL/(min·年) (95%CI-0.26~-0.02)。指出 AASI 是普通中年人群年龄相关的 eGFR 快速下降的独立危险因素。肾实质剪切波速度 (shear wave velocity, SWV) 改变被认为能够反映肾脏早期损害^[30], 且与尿微量白蛋白具有良好相关性。姜志荣^[31]等人选取 75 例原发性高血压患者和 60 例健康体检者, 发现高血压组和对对照组 AASI 值分别为 0.59±0.18 和 0.40±0.13, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$), 进一步测量肾脏中部皮质、髓质的肾 SWV 值, 并对其进行分析发现高血压组肾皮质与髓质 SWV 均明显高于对照组, 且 AASI 与肾皮质和髓质 SWV 均呈正相关 ($r=0.325$ 、 0.268 , 均 $P<0.05$), AASI 与尿素氮、肌酐均呈相关 ($r=-0.325$ 、 -0.387 , 均 $P<0.01$)。证实原发性高血压病患者 AASI 与肾实质 SWV 和肾功能有一定关系, 可以反映其肾脏损害程度。

3.2.3 AASI对高血压患者颈动脉粥样硬化的研究

颈动脉是连接心脏和大脑两个重要脏器的血管, 容易较早的在动脉粥样硬化发生发展过程中被累及, 颈总动脉内膜中膜厚度 (IMT) 通常被用作评价包括冠状动脉硬化在内的动脉粥样硬化的发展指标, 被认为是动脉粥样硬化的早期表现。血管回声跟踪技术可以检测多种反应颈动脉弹性功能的参数, 如: 颈动脉僵硬度、顺应性、脉搏传导速度等。Gómez-Marcos^[32]等在一项对 258 例高血压患者的 AASI 与靶器官损害进行相关性分析的研究中发现, 与 24hAASI、白天 AASI、夜间 AASI 均与 IMT 有相关性, 相关指数依次为 ($r=0.41$, 0.39 , 0.19 , $P<0.01$) 进一步调整年龄等影响因素后, 发现 24 hAASI ($\beta=0.32$, $P<0.01$)、白天 AASI ($\beta=0.29$, $P<0.05$) 仍与 IMT 相关。刘桂荣^[33]等人研究发现与无颈动脉硬化组比较, 颈动脉硬化组 AASI 明显升高, 且 AASI 与颈动脉僵硬度、单点脉搏波传导速度呈正相关 ($r=0.336$ 、 0.356 , 均 $P<0.01$) 提示 AASI 是反应动脉早期损害的敏感指标, 可用于临床早期评价动脉弹性功能。

3.2.4 AASI对高血压患者脑血管疾病的研究

高血压是脑血管疾病的独立危险因素, 其致病的主要作用原理是导致血管动脉硬化, 引发脑出血、脑梗死等, 增加致残率、致死率。Dublin^[34]跟踪随访了 11291 例高血压患者 5.3 年, 发现 AASI 可预测脑卒中的发生, 进一步校正其他心血管危险因素后, 发现 AASI 仍是脑卒中的独立预测因子, 并且发现 AASI 每增加一个标准差, 脑卒中的风险增加 21% ($P=0.02$); 脉压每增加一个标准差, 脑卒中的风险增加 4% ($P=0.66$), 得出 AASI 对脑卒中的预测价值优于 24 小时脉压的结论。在 Hansen^[35]研究中, 对丹麦 1829 例 40 岁以上的自然人群平均随访 9.4 年后发现, AASI 每增加一个单位, 脑卒中 OR=1.62, 95%CI: 1.14–2.28。但在一项包括 143 例腔隙性脑梗死患者的研究中, Klarenbeek^[36]根据头颅核磁对研究对象的脑血管病变 (包括腔隙性梗死灶、脑微出血病变、白质高信号、血管周围间隙病变等) 进行评分, 发现 AASI 与脑血管相关病变无明显相关性。进一步行 Logistic 回归分析校正了年龄、性别等相关因素后, 发现患者的上述脑血管病变与 24 小时收缩压、舒张压存在相关性, 但与 AASI 无明显相关性。关于高血压患者脑血管病

变与动态动脉硬化指数的相关性目前仍存在争议, AASI 能否作为预测高血压患者发生脑血管事件的有效指标尚需进一步研究。

4 对称动态动脉硬化指数 (S-AASI)

4.1 S-AASI 的提出

高血压患者发生动脉粥样硬化的主要因素包括平均收缩压的升高和血压昼夜节律的紊乱, 在两者共同作用下动脉内膜受损, 脂质沉积致使管腔狭窄, 动脉中膜弹性纤维断裂, 血管顺应性下降, 即发生了动脉粥样硬化。正常人群血压具有一定的昼夜节律性, 即夜间血压低于日间血压的 10%, 被成为勺型血压, 属于正常血压波动。如果患者夜间血压均值与白昼血压均值比较, 下降幅度小于 10%, 甚至夜间血压偏高, 则被称为非杓型或反杓型血压, 而这种血压被认为是心血管事件的预测因子之一。Schillaci^[37] 研究发现, 高血压患者的动态动脉硬化指数与血压夜间的下降幅度有关, 即非杓型高血压患者的 AASI 高于杓型高血压患者, 提出 AASI 的应用可能局限于杓型高血压患者。同年 Adiyaman^[38] 发现, 24 小时血压监测所获得的白昼及夜间血压读数的个数与 AASI 的数值有关, 夜间血压读数偏少或白昼血压读数偏多, 都会导致 AASI 数值偏大, 提出只有脉搏波传导速度与动态动脉硬化指数的相关系数 >0.36 的情况下得出的 AASI 可能才有意义^[39]。为进一步探讨收缩压、舒张压两者之间的变化关系对动脉血管的影响, Gavish^[40] 提出了对称动态动脉硬化指数 (S-AASI) 的概念, 指出用对称回归斜率替代原有的标准回归, 对 AASI 进行优化改良, 既可以保留 AASI 的优点, 又克服了 AASI 不稳定且易受到夜间血压下降、脉压、年龄、等多种因素影响的缺点。S-AASI 定义为 $1 - \text{相关系数} / \text{收缩压对舒张压的回归直线的斜率}$, 即 $S-AASI = 1 - [r/\beta (S/D)]$, 与 AASI 数值一样, S-AASI 越接近于 0, 说明动脉顺应性越好。

4.2 S-AASI 与高血压靶器官损害

胱抑素^[41]C 被认为是一种可以反映肾小球滤过率 (eGFR) 的内源性标志物, 可以用来评估早期肾功能的损害。2013 年 Shlipak^[42] 等入选了包括 11 项 (包括 90 750 名人) 和 5 项 (包括 2960 例 CKD 参与者) 的研究进行荟萃分析, 发现在高血压早期肾功能损伤诊断中, 基于胱抑素 C 公式计算得到的肾小球滤过率的可能比基于肌酐计算的 eGFR 具有更高的敏感性和准确性。2014 年郭皓^[43] 等人研究发现在高血压患者中 S-AASI 每增加 0.01, 尿微量白蛋白、胱抑素 C 分别增加 0.80mg/g、0.02mg/L, eGFR 胱抑素 C 下降 $1.58 [\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)]$ 。其中 S-AASI 与基于胱抑素 C 计算得到的 eGFR 相关性最强 ($r = -0.704$), 间接反映了基于胱抑素 C 公式计算得到的肾小球滤过率较肾脏病膳食改良方程得到的 eGFR 敏感性更高。表明对称动态动脉硬化指数可以早期预测高血压肾损害的高危患者, 进一步印证了以上结论。S-AASI 作为新的动态血压优化指标, 在评价与高血压靶器官损害的相关方面被认为可能优于 AASI。胡大春^[44] 等人在研究 300 例高血压患者早期肾损害时, 发现 S-AASI 可能与早期肾损害结构改变指标 [尿 mAlb、尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG)] 和功能损伤的参数 {肾小球滤过率 (eGFR)、肌酐清除率 (Ccr)} 独立相关, 而 AASI 与 eGFR 无关联性, 考虑 S-AASI 可能较 AASI 更灵敏, 更适

合在临床工作中推广应用。Gavish^[40]对 2918 例患者研究后发现, S-AASI 每增加一个标准差, 心血管事件危险系数增加 1.17, 而在同一研究中, AASI 每增加一个标准差, 心血管事件危险系数增加 1.15, 得出结论与 AASI 比较, S-AASI 能更有效地预测心血管终点事件。但也有作者^[45]认为 S-AASI 未显示出优于 AASI。

结语: 目前关于 S-AASI 的研究尚少, 挖掘和证实其临床价值的证据还不足。因此, 要将 AASI、S-AASI 更好地应用到高血压靶器官损害的监测、预防及逆转中去, 成为临床有效的评价指标, 还有待于进一步大规模的临床实验。

参考文献:

- [1]Stevens SL,Wood S,Koshiaris C,et al.Blood pressure variability and cardiovascular disease:systematic review and meta-analysis[J].BMJ,2016,354:i4098.
- [2]Sevaraj S,Steg PG,Elbez Y,et al.Pulse Pressure and Risk for Cardiovascular Events in Patients With Atherothrombosis:From the REACH Registry[J].J Am Coll Cardiol,2016,67(4):392-403.
- [3] Glasser SP Halberg DL Sands C et al. Is pulse pressure an independent risk factor for incident acute coronary heart disease events? The REGARDS study [J].Am J Hypertens, 2014, 27 (4): 555-563.
- [4]Ferreira AR,Mends S,Leite L,et al.Pulse pressure can predict mortality in advanced heart failure[J].Rev Port Cardiol,2016,35(4):225-228.
- [5]王文竹,李树立,等.高血压患者颈动脉内膜中层厚度与动态脉压和动态脉压指数的关系[J].中华高血压杂志,2013(08)775-777.
- [6] 赵瑞红,林靖宇,陈卫文,等.原发性高血压患者的动态脉压、脉压指数与脉搏波传导速度的相关性研究[J].中国临床医学,2014(06):725-727.
- [7]王海燕,朱志远,苏枫,等.老年高血压患者动态脉压与颈动脉硬化的关系[J].山东医药,2016,56(10):62-63.
- [8]沈俊,杨田,刘星,等.血压正常的糖尿病患者动态脉压与早期肾功能的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(01):53-55.
- [9]Yang PL,Li YC,et al.Pulse pressure index(pulse pressure/systolic pressure)may be better than pulse pressure for assessment of cardiovascular outcomes[J].Med Hypotheses,2009,72(6):729-731.
- [10]Lin LY,Liao YC,Lin HF,et al.Determinants of arterial stiffness progression in a Han-Chinese population in Taiwan: a 4-year longitudinal follow-up[J].BMC Cardiovasc Disord, 2015,(15):1-8.
- [11] Benetos A,Thomas F,Joly L,et al.Pulse pressure amplification: a mechanical biomarker of cardiovascular risk[J].J Am Coll Cardiol,2010,(55):1032-1037.
- [12]张蕾,陈丹,张英,等.脉压指数与颈动脉斑块指数的相关性探讨[J].中华保健医学杂志,2016(02):158-159.

- [13]雷华,江宗泽,陈科宇,等.脉压指数与颅内外动脉硬化的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(05),522-524.
- [14]罗富健,张丁丁,黄建凤,等.高血压患者动态脉压及脉压指数与冠心病的关系[J].中国循环杂志,2017(05):447-451.
- [15]郭皓,袁勇,郭立,等.不同动态血压相关动脉硬化指数与高血压早期肾损害的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2013,10(21):907~911.
- [16]林海龙,等.评估动脉顺应性:有必要应用脉压指数吗?[J].中华高血压杂志,2018,26(06):501-503.
- [17]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) [J]. Hypertens,2013,31(7):281-357
- [18]Li Y,Wang J G,Dolan E,et al.Ambulatory arterial stiff-ness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring[J].Hypertension,2006,47(3):359-364.
- [19]Jin Y,Thijs L,Richart T,et al.Responses of the ambulatory arterial stiffness index and other measures of arterial function to antihypertensive drugs[J]Hypertens Res,2011,34(4):489-495.
- [20]陈云,袁如玉,李广平,等.动态动脉硬化指数的相关因素及其对靶器官损害的研究[J].天津医药,2014,(5):477-480.
- [21]梁有峰,杨春,潘文博,等.高血压患者动态动脉硬化指数与左心室舒张功能的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(06):599-602.
- [22]李震宇,李照喜,刘超,等.控制良好的 2 型糖尿病及合并高血压患者动态动脉硬化指数与左室长轴收缩期峰值应变的相关性研究[J].四川医学,2018,39(11):1280-1284.
- [23]曾勇,张稳,刘丹,等.高血压病左心室肥厚形成影响因素的研究进展,中国循环杂志,2013,28:477-479.
- [24]陆玉琴,李应东,赵信科.高血压患者动态动脉僵硬度指数与左心室质量指数、左心房内径的相关性分析.中国循环杂志,2014.29:440-443.
- [25]Stergiou GS,Kollias A,Giovas PP,et al.Ambulatory arterial stiffness index,pulse pressure and pulse wave velocity in children and adolescents[J].Hypertens Res,2010, 33:1272-1277.
- [26]Schillaci G,Parati G,Pirro M,et al.Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance[J].Hypertension,2007,49:986-991.
- [27]Wang C,Zhang J,Li CC,et al.The ambulatory arterial stiffness index and target-organ damage in Chinese patients with chronic kidney disease[J].BMC Nephrology,2013,14:821-823.
- [28]许志贤,蓝剑,等.对称动态动脉硬化指数预测高血压早期肾损伤的价值[J].实用临床医学,2017,18(04):26-27.

- [29] Eriksen B O, Stefansson V T, Jenssen T G, et al. High ambulatory arterial stiffness index is an independent risk factor for rapid age-related glomerular filtration rate decline in the general middle-aged population[J]. *Hypertension*, 2017, 69(4):651-659.
- [30] 李会英, 王正滨, 孟冬梅, 等. 超声触诊定量分析在痛风性肾病早期诊断中的应用价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(5):410-413.
- [31] 刘荣桂, 牛卫东, 姜志荣, 等. 原发性高血压病患者动态动脉硬化指数与肾实质剪切波速度的相关性研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2017, 19(08):518-521.
- [32] Gómez-Marcos M A, Recio-Rodríguez J I, Patino-Alonso M C, et al. Ambulatory arterial stiffness indices and target organ damage in hypertension[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12(1):1.
- [33] 刘荣桂, 姜志荣, 范靓靓, 等. 原发性高血压动态动脉硬化指数与颈动脉弹性功能的相关性[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(11):961-964.
- [34] Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study[J]. *Hypertension*, 2006, 47:365-370.
- [35] Hansen TW, Staessen JA, Trop Pedersen C, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population.[J]. *Hypertens*, 2006, 24:2247-2253.
- [36] Klarenbeek P, Oostenbrugge, Staals J, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not associated with magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease in lacunar stroke patients[J]. *Clin Hypertens*, 2015, 17:352-356.
- [37] Schillaci G, Parati G, Pirro M, Mannarino MR, Sperandidi L, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a special marker of reduced arterial compliance[J]. *Hypertension*, 2007, 49:986-991.
- [38] Adiyaman A, Boggia J, Li Y, Wang JG, O'Brien E, Richart T, et al. Dipping deeper into the ambulatory arterial stiffness index[J]. *Hypertension* 2007, 50:e59-e60.
- [39] 侯春霞, 何华, 李淑兰, 等. 高血压患者对称动态动脉硬化指数与颈动脉硬化及 LVMI 的相关性分析[J]. *中国初级卫生保健*, 2015, 29(12):112-114.
- [40] Gavish B, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Linear relationship between systolic and diastolic blood pressure monitored over 24h: assessment and correlates[J]. *Hypertens*, 2008, 26(2):199-209.
- [41] 魏丽丽, 徐新娟, 珠勒皮亚·司马义, 等. 血清胱抑素 C 在高血压患者肾功能评价中的应用[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(1):79-81.
- [42] Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10):932-943.
- [43] 郭皓, 郭立, 袁勇, 等. 对称动态动脉硬化指数对高血压早期肾损害的评价[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 2(12):1182-1186.

[44]郭皓,田青,胡大春,等.高血压患者 2 种动态动脉硬化指数与早期肾损害的相关性[J].昆明医科大学学报,2013,(11)25~28.

[45]Kollias A,Stergiou GS,Dolan E,et al.Ambulatory arterial stiffness index:a systematic review and meta-analysis[J].Atherosclerosis,2012,224(2):291-301.

致 谢

(Acknowledgements)

岁月如歌，光阴似箭，转眼间三年的硕士研究生求学生活即将结束。回首往昔，生活中的一点一滴，历历在目，在这里我丰富了知识，锻炼了能力，开拓了眼界，我相信三年中所有的“酸甜苦辣”都将成为我人生中最宝贵的财富。

首先由衷地感谢我的导师王忠教授倾注了大量的时间和精力对我栽培，感谢老师在学习、工作和生活方方面面给予的谆谆教诲和亲切关怀。能师从王老师，我为自己感到庆幸。导师渊博的专业知识、严谨的治学态度、求实创新的科学理念和坚持不懈的人生追求给了我极大的影响。感谢导师多年来对我学习上的耐心指导和生活上细致入微的关怀。学生的每一点进步和成绩都与老师无私的奉献和指导分不开，在此谨向王老师表示我最诚挚的敬意和感谢！

感谢石河子大学医学院第一附属医院心内三科尊敬的王丽主任，感谢心内二科的陈少泽老师、翟志红老师、张望强老师、瞿德涛老师、黄辉老师等对我学习和生活上的支持和帮助。感谢三年研究生轮转规培中的各科室主任和带教老师，为我们丰富了扎实的专业知识，培养了开阔的临床思维。

感谢我院病案室老师在病案搜集过程中给予的各种帮助和支持。感谢师哥、师姐、师弟和师妹们给予的无私帮助和理解。

感谢我的父亲、母亲这些年在生活上给予我的经济支持和精神鼓励，你们对我的肯定，就是我前进的最大动力，父亲、母亲，这些年你们辛苦了！

最后，由衷的感谢所有曾关心、帮助和鼓励过我的老师、同学和朋友们！

研究生: 郭辉芳

2019年5月

作者简介

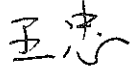
郭辉芳，女，汉族，生于 1990 年，籍贯山东。2011 年至 2016 年就读于滨州医学院临床医学专业，2016 年获医学学士学位。2016 年 9 月考入石河子大学医学院内科学硕士点学习，攻读专业学位内科学专业，研究方向为冠心病与高血压的基础与临床。2019 年获医学硕士学位。

攻读硕士期间发表的文章

郭辉芳，王忠 原发性高血压患者对称动态动脉硬化指数与冠心病的关系研究。黑龙江医学（已录用）

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	郭辉芳	学制	3 年制
专业	内科学	研究方向	心血管系统疾病
<p>学术评语:</p> <p>该论文在我国原发性高血压发病率越来越高的大背景下, 结合我国目前尚无 S-AASI 对原发性高血压患者发生冠心病的预测意义和研究现状, 选择探讨研究原发性高血压患者 S-AASI 与冠心病的关系, 来源于临床实际, 具有一定的现实意义。文献资料丰富, 有一定的新颖性, 归纳总结具有条理性, 基本掌握了本学科的基础理论及专业知识, 研究技术路线明确, 实践操作性强。研究方法设计恰当, 研究步骤和过程科学规范, 研究内容有一定深度, 工作量饱满。充分体现了作者分析问题、解决问题的能力, 研究结论具有较好的应用价值, 论点明确, 论据详实, 论证严密, 论文结构合理, 逻辑性强, 表达准确, 协作规范, 学风严谨。</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> <p>指导教师签字: </p> <p>2019 年 5 月 30 日</p> </div>			