

# 高血压合并动脉硬化增加糖尿病人群 心血管疾病的发生风险

吴丽丽<sup>1</sup>, 吴梅梅<sup>2</sup>, 陈朔华<sup>3</sup>, 吴寿岭<sup>3</sup>, 洪江<sup>4</sup>, 侯磊<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属松江医院心血管内科, 上海 201600; 2. 上海交通大学医学院附属松江医院  
急诊危重科; 3. 开滦总医院心血管内科; 4. 上海交通大学医学院附属第一人民医院急诊危重科

**摘要:** **目的** 探讨高血压合并动脉硬化对糖尿病人群心血管疾病风险的影响。 **方法** 选取参加开滦研究并且完成臂-踝动脉脉搏波传导速度(baPWV)检测的糖尿病患者共 10 058 例纳入统计分析, 根据观察对象基线是否合并高血压及基线 baPWV 是否  $\geq 1400$  cm/s 将观察对象分为非高血压非动脉硬化组(对照组)、单独高血压组、单独动脉硬化组、高血压动脉硬化组。 **结果** 中位随访 4.15 年, 共发生心血管疾病 438 例, 其发病密度为 8.57/千人年。对照组、单独高血压组、单独动脉硬化组、高血压动脉硬化组心血管疾病发病密度分别为 2.11/千人年、4.92/千人年、6.69/千人年、11.03/千人年( $\chi^2=60.17, P<0.01$ )。多因素 Cox 比例风险回归模型结果显示, 与对照组相比, 高血压动脉硬化组发生心血管疾病的 HR(95%CI) 为 3.12(1.72~5.67)。亚组分析结果显示, 在非高龄(<60 岁)亚组, 与对照组相比, 高血压动脉硬化组发生心血管疾病的 HR(95%CI) 为 5.03(2.18~11.62), 在年龄  $\geq 60$  岁亚组, HR(95%CI) 为 1.02(0.45~2.32); 在女性亚组, HR(95%CI) 为 3.45(1.19~9.99), 在男性亚组, HR(95%CI) 为 3.08(1.49~6.33)。 **结论** 糖尿病患者同时暴露于高血压和动脉硬化时心血管疾病的发病风险增加, 且其致病风险的增加在非高龄和女性人群更加明显。

**关键词:** 高血压; 动脉硬化; 心血管疾病; 糖尿病

## Hypertension combined with atherosclerosis increases the risk of cardiovascular disease in patients with diabetes

WU Lili<sup>1</sup>, WU Meimei<sup>2</sup>, CHEN Shuohua<sup>3</sup>, WU Shouling<sup>3</sup>, HONG Jiang<sup>4</sup>, HOU Lei<sup>1</sup>

1. Department of Cardiology, Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China; 2. Department of Emergency and Critical Care Medicine, Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 3. Department of Cardiology, Kailuan General Hospital; 4. Department of Emergency and Critical Care, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

**Abstract:** **Objective** To explore the effects of hypertension combined with atherosclerosis on the risk of cardiovascular disease (CVD) in diabetic population. **Methods** A total of 10 058 patients with diabetes who participated in the Kailuan study and completed brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) testing were included for statistical analysis. The subjects were divided into the non-hypertension non-atherosclerosis group (control group), hypertension group, atherosclerosis group, and hypertension combined with atherosclerosis group based on their history of hypertension and atherosclerosis (baPWV  $\geq 1400$  cm/s). **Results** At a median follow-up of 4.15 years, 438 cases of CVD occurred, and the incidence of CVD in the total population was 8.57/1 000 person-years. The incidence of CVD in the control, hypertension, atherosclerosis, and hypertension combined with atherosclerosis groups were 2.11/1 000 person-years, 4.92/1 000 person-years, 6.69/1 000 person-years, and 11.03/1 000 person-years, respectively ( $\chi^2=60.17, P<0.01$ ). Compared with the control group, the multivariate Cox proportional risk regression model showed that the hazard ratio (HR) for CVD in the hypertension combined with atherosclerosis group was 3.12 [95% confidence interval (CI): 1.72–5.67]. Subgroup analysis showed that in the non-elderly (<60 years) subgroup, compared with the control group, the HR (95%CI) for CVD was 5.03 (2.18–11.62) in the hypertension combined with atherosclerosis group, in the elderly ( $\geq 60$  years) subgroup, the HR (95%CI) was 1.02 (0.45–2.32); in the female subgroup, the HR (95%CI) was 3.45 (1.19–9.99), and in the male subgroup, the HR (95%CI) was

3.08 (1.49–6.33). **Conclusions** Patients with diabetes exposed to both hypertension and atherosclerosis have an increased cardiovascular disease risk. The risk is stronger in the elderly and female populations.

**Keywords:** hypertension; atherosclerosis; cardiovascular disease; diabetes mellitus

随着人口老龄化,心血管诊疗康复技术的进步,心血管疾病患者的患病率呈逐渐增加趋势。从1990年到2019年,全球心血管疾病死亡人数从1 210万增加到1 860万,而心血管疾病患病人数从2.71亿增加到5.23亿<sup>[1]</sup>。这给社会卫生保健带来了沉重的负担,因此,发现并控制心血管疾病的危险因素对于心血管疾病的防控具有重要意义。

研究发现,当患者同时暴露于高血压及动脉硬化时,心血管疾病的发病风险增加。Framingham研究<sup>[2]</sup>发现,与非高血压非动脉硬化组相比,高血压合并动脉硬化组心血管事件的发生风险增加了2.25倍。开滦研究也曾证实高血压合并动脉硬化者心血管事件的发病风险增加<sup>[3]</sup>。但以往研究的对象都是非糖尿病人群,糖尿病作为心血管疾病的高危因素之一,当高血压、动脉硬化同时暴露于糖尿病人群时其心血管疾病的发病风险是否更高目前尚无定论。因此,本研究旨在利用开滦研究资料分析糖尿病人群高血压合并动脉硬化对心血管疾病发病的影响。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 本研究为前瞻性队列研究。从2006年开始,在开滦总医院及附属医院共计11家医院对在职及离退休职工进行健康体检,之后每2年进行1次随访,随访期间对包括心力衰竭、心肌梗死及冠状动脉血运重建在内的心血管事件及死亡事件进行确认。从第3次(2010年)体检时开始随机对部分观察对象增加了臂-踝动脉脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)的检测。本研究中选择参加了第3次(2010年)及后续到第7次(2018年)体检并且同期进行了首次baPWV测量的糖尿病患者作为观察对象。

纳入标准:①参加了2010年至2018年健康体检;②符合糖尿病诊断标准;③体检同期参加了baPWV测量且资料完整;④同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:baPWV测量前已有心房颤动、心力衰竭、心肌梗死或冠状动脉血运重建病史。本研究遵循赫尔辛基宣言,并得到了开滦医疗集团伦理委员会的批准(批号:200608)。

## 1.2 资料收集

**1.2.1 一般临床资料收集、实验室检查及相关定义** 通过问卷调查获得研究对象的年龄、性别、吸烟、饮

酒、患病、服用药物情况等资料。身高、体重测定方法及标准参见文献[4]。吸烟定义为每天至少吸1支烟,连续吸烟1年以上,既往吸烟现已戒烟者定义为吸烟。饮酒定义为平均每日饮白酒(酒精含量50%以上)100 mL,持续至少1年,以往饮酒现已戒烟者定义为不饮酒。体重指数(body mass index, BMI)计算公式为: BMI=体重/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)。

糖尿病定义为空腹血糖 $\geq 7$  mmol/L,或虽 $< 7$  mmol/L但既往已确诊糖尿病,目前正在使用降糖药治疗<sup>[5]</sup>。

空腹血糖及相关生化指标检测:受检者至少空腹8 h,于体检当日晨起07:00—09:00抽空腹肘静脉血5 mL置于乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)真空管用于检测,在室温24℃下,经过300 r/min离心(离心半径13 cm)10 min后,取上层血清,在4 h之内检测相关生化指标。空腹血糖用己糖激酶法检测,总胆固醇采用酶比色法检测,甘油三酯采用甘油磷酸氧化酶法测定,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)以及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)采用直接实验方法测定,血肌酐测定采用酶法测定,高敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hsCRP)采用增强免疫比浊法测定。每项测量的分析间变异系数均低于10%。所有血浆样品均在开滦总医院中心实验室用日立7600自动生分析仪进行检测,由专业检验师严格按操作手册进行,随批质控。估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)计算采用慢性肾脏病流行病学合作研究(chronic kidney disease epidemiology, CKD-EPI)公式<sup>[6]</sup>。

**1.2.2 血压测量** 受检者于体检当日07:00—09:00进行血压测量,测量前30 min内禁止吸烟或饮茶、咖啡,背靠静坐15 min。由经过统一培训合格的医务人员采用经校正的台式水银血压计测量右侧肱动脉血压,收缩压读数取柯氏音第1音,舒张压读数取柯氏音第5音。连续测量3次,每次测量间隔1~2 min,取平均值作为测量结果。从2014年开始血压采用欧姆龙(大连)有限公司生产的HEM-8102A电子血压计测量。高血压定义为收缩压 $\geq 140$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 $\geq 90$  mmHg,或虽然血压 $< 140/90$  mmHg但使用抗高血压药或有高血压病史<sup>[7]</sup>。

**1.2.3 baPWV测量** 采用欧姆龙健康医疗(中国)有限公司生产的BP-20RPE III网络化动脉硬化检测装置

采集 baPWV 数值, 通过网络连接, 直接读取数据。检查室温度保持在 22~25 °C, 测量前嘱受检者不吸烟, 休息 5 min 以上, 录入受检者的性别、年龄、身高、体重, 检测开始时受检者保持安静, 去枕平卧, 双手手心向上置于身体两侧, 将四肢血压袖带缚于上臂及下肢踝部, 上臂袖带气囊标志处对准肱动脉, 袖带下缘距肘窝横纹 2~3 cm, 下肢袖带气囊标志位于下肢内侧, 袖带下缘距内踝 1~2 cm, 心音采集装置放于受检者心前区, 左右腕部夹好心电采集装置, 对每位受检者重复测量 2 次, 取第 2 次数据为最后结果。本研究取左右两侧 baPWV 值中的较大值进行分析。

baPWV < 1 400 cm/s 为正常, baPWV ≥ 1 400 cm/s 定义为动脉硬化<sup>[8-10]</sup>。

**1.3 分组** 所有符合糖尿病诊断标准的观察对象纳入统计分析, 根据观察对象完成 baPWV 测量时的随访情况(是否患有高血压)及 baPWV 是否 ≥ 1 400 cm/s(是否合并动脉硬化)将观察对象分为非高血压非动脉硬化组(对照组, 非高血压以及 baPWV < 1 400 cm/s)、单独高血压组(高血压以及 baPWV < 1 400 cm/s)、单独动脉硬化组(非高血压以及 baPWV ≥ 1 400 cm/s)、高血压动脉硬化组(高血压及 baPWV ≥ 1 400 cm/s)。

**1.4 终点事件定义及随访** 本项研究的终点事件是心血管疾病, 包括心力衰竭和冠心病, 其中冠心病包括心肌梗死和冠状动脉血运重建, 一个专门的小组承担了每年收集和审查 11 家当地医院出院记录的任务, 目的是确定心血管疾病的发生。

根据《中国慢性心力衰竭诊疗指南(2018)》<sup>[11]</sup>, 心力衰竭的定义标准包括以下内容: ①表现为心力衰竭的症状和体征, 如呼吸困难、肺充血、疲劳、液体潴留, 并且纽约心脏协会心功能分级为 II 级、III 级或 IV 级。②通过二维和多普勒超声心动图采用改进的 Simpson 方法评估左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 50%。③血浆氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度 ≥ 125 ng/L。对于心力衰竭的诊断, 需要满足条件①, 同时满足条件②或③中的至少一个。因心力衰竭住院且符合规定诊断标准的个体被归类为新发心力衰竭。

心肌梗死定义为肌钙蛋白 T 或肌钙蛋白 I 的动态升高, 伴有或不伴有以下表现: 心电图 ST 段抬高, 或心电图心肌缺血改变, 或胸痛等症状, 符合世界卫生组织的诊断标准<sup>[12]</sup>。因心肌梗死住院且符合规定诊断标准的个体被归类为新发心肌梗死。冠状动脉血运重建的数据由怀疑冠心病住院并进行了冠状动脉支架植入的出院记录获得。

以完成 baPWV 测量日期为随访起点, 以新发心血管疾病为终点事件, 其发生时间为终点时间。如发生多次心血管疾病, 以首次心血管疾病发生的时间作为终点时间。未发生心血管疾病者, 末次随访时间为 2020 年 12 月 31 日。

**1.5 统计学方法** 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布计量资料以中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料用例(%)表示, 组间比较用卡方( $\chi^2$ )检验。用 Kaplan-Meier 法计算不同分组心血管疾病的累积发病率, 并用 Log-rank 检验进行比较。采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析不同高血压及动脉硬化分组对心血管疾病发病风险的影响。考虑到糖尿病患者心血管疾病高发, 分别对年龄及性别进行亚组分析以进一步筛查重点关注人群。以 130/80 mmHg 作为新的高血压诊断界值进行敏感性分析, 验证结果的可靠性。考虑到随访期间死亡对心血管疾病的影响, 对整体人群进行死亡竞争风险模型分析。所有数据均应用 SAS 9.4 统计软件进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义(双侧检验)。

## 2 结果

参加第 3 次至第 7 次体检且满足糖尿病诊断者共 28 655 例, 同期完成 baPWV 测量者共 10 965 例纳入研究队列, 剔除 baPWV 数据不完整 11 例, 删除体检前发生心肌梗死 487 例、心房颤动 183 例、心力衰竭 134 例、冠状动脉支架植入 92 例, 最终 10 058 例纳入统计分析。

**2.1 基线情况** 观察对象平均年龄(55.99 ± 11.09)岁, 男性 8 038 例(79.92%), 平均 baPWV 为(1 739.07 ± 388.97)cm/s, 平均收缩压为(142.75 ± 18.84)mmHg。对照组 1 042 例(10.36%), 单独高血压组 766 例(7.62%), 单独动脉硬化组 2 221 例(22.08%), 高血压动脉硬化组 6 029 例(59.94%)。4 组年龄、男性占比、空腹血糖、BMI、HDL-C、LDL-C、甘油三酯、总胆固醇、eGFR、血压、hsCRP、饮酒占比、服用降压药比例、服用降脂药比例、服用降糖药比例比较, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 4 组吸烟占比比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 高血压联合动脉硬化对心血管事件的影响** 中位随访 4.15(3.32, 6.56)年, 共发生心血管疾病 438 例, 总人群心血管疾病的发病密度为 8.57/千人年(表 2)。4 组心血管疾病的累积发病率见图 1, Log-rank 检验显示, 4 组间心血管疾病的累积发病率差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

表1 观察人群的一般情况

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	baPWV (cm/s)	空腹血糖 (mmol/L)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HDL-C (mmol/L)
对照	1 042	741(71.11)	46.89±9.68	1 270.21±97.81	8.49±2.45	25.86±3.33	1.34(1.15, 1.59)
单独高血压	766	588(76.76)	49.11±9.38	1 290.26±85.64	8.46±2.44	27.37±3.63	1.37(1.14, 1.61)
单独动脉硬化	2 221	1 747(78.66)	55.42±10.69	1 707.40±284.90	8.98±2.64	25.58±3.38	1.34(1.13, 1.62)
高血压动脉硬化	6 029	4 962(82.30)	58.66±10.41	1 888.80±365.47	8.87±2.45	26.31±3.38	1.37(1.16, 1.64)
合计	10 058	8 038(79.92)	55.99±11.09	1 739.07±388.97	8.83±2.50	26.18±3.43	1.36(1.15, 1.62)
F/H/ $\chi^2$ 值		78.63	519.04	1 743.61	14.82	60.14	12.11
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	LDL-C (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	eGFR [mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
对照	2.92±0.90	5.25±1.24	1.63(1.10, 2.59)	93.90±23.34	122.98±11.36	77.24±7.31
单独高血压	2.96±0.92	5.29±1.23	1.86(1.24, 2.96)	90.49±22.10	143.72±14.92	88.46±9.75
单独动脉硬化	2.92±0.89	5.13±1.32	1.61(1.10, 2.64)	85.45±22.17	127.09±9.96	78.25±6.94
高血压动脉硬化	2.97±0.87	5.21±1.39	1.76(1.19, 2.88)	81.75±21.07	151.82±16.27	88.16±10.47
合计	2.95±0.89	5.21±1.35	1.73(1.16, 2.80)	84.49±22.01	142.75±18.84	84.86±10.59
F/H/ $\chi^2$ 值	2.84	4.01	43.06	118.88	2 288.12	872.58
P值	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	hsCRP (mg/L)	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	降压药 [例(%)]	降脂药 [例(%)]	降糖药 [例(%)]
对照	1.84(0.80, 4.00)	368(35.32)	251(24.09)	0	14(1.34)	198(19.00)
单独高血压	1.91(0.86, 4.30)	282(36.81)	210(27.42)	181(23.63)	28(3.66)	168(21.93)
单独动脉硬化	1.79(0.80, 3.96)	776(34.94)	599(22.97)	0	46(2.07)	679(30.57)
高血压动脉硬化	2.00(0.91, 4.20)	2 232(37.02)	1 825(30.27)	1 934(32.08)	262(4.35)	2 140(35.50)
合计	1.90(0.90, 4.12)	3 658(36.37)	2 885(28.68)	2 115(21.03)	350(3.48)	3 185(31.67)
F/H/ $\chi^2$ 值	12.11	3.63	21.96	1 315.28	40.81	152.85
P值	<0.01	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 非正态分布的计量资料以中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示。baPWV为臂-踝动脉脉搏波传导速度; BMI为体重指数; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; eGFR为估算的肾小球滤过率; hsCRP为高敏C反应蛋白。

表2 4组观察人群心血管疾病的发病情况

组别	例数	心血管疾病		冠心病		心力衰竭	
		发病例数	发病密度(/千人年)	发病例数	发病密度(/千人年)	发病例数	发病密度(/千人年)
对照	1 042	12	2.11	9	1.58	4	0.70
单独高血压	766	22	4.92	17	3.80	7	1.56
单独动脉硬化	2 221	73	6.69	46	4.22	27	2.38
高血压动脉硬化	6 029	331	11.03	201	6.69	140	4.66
合计	10 058	438	8.57	273	5.34	177	3.46
$\chi^2$ 值			60.17		29.86		32.49
P值			<0.01		<0.01		<0.01

以是否发生心血管疾病为因变量, 以不同高血压和动脉硬化情况为自变量, 校正年龄、性别、BMI、LDL-C、eGFR、空腹血糖、hsCRP、是否吸烟、是否饮酒、是否服用降压药、是否服用降脂药、是否服用降糖药, 进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析, 结果显示, 与对照组相比, 单独高血压组、单独动脉硬化组以及高血压动脉硬化组发生心血管疾病的 HR(95%CI) 分

别为 1.98(0.97~4.04)、2.42(1.30~4.48)、3.12(1.72~5.67), 高血压动脉硬化组为心血管疾病发病的独立危险因素( $P<0.001$ )。趋势检验显示, 4组观察对象心血管疾病的发病风险有增高趋势(趋势  $P<0.001$ ), 见表3。

2.3 亚组分析 糖尿病患者多合并心血管高危因素, 因此对年龄、性别分别进行亚组分析。在校正上述相

同的混杂因素后, Cox 回归分析结果显示, 与对照组相比, 高血压动脉硬化组心血管疾病的发病风险在非老年亚组(年龄 < 60 岁)及女性亚组更高, 其 HR 值(95%CI)分别为 5.03(2.18~11.62)、3.45(1.19~9.99)。不同高血压动脉硬化分组与年龄、性别的交互作用 P 值分别为 0.016、0.042, 见表 4。

### 3 讨论

本研究结果证实高血压合并动脉硬化是糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素, 并且其发病风险在非高龄及女性人群增加得更加明显。

本研究发现, 高血压合并动脉硬化是糖尿病患者发生心血管疾病的危险因素。与对照组相比, 单独高血压组心血管疾病风险未增加, 单独动脉硬化组心血管疾病发病风险增至 2.42 倍(95%CI 1.30~4.48), 而高血压动脉硬化组心血管疾病发病风险增至 3.12 倍(95%CI 1.72~5.67), 因此推测高血压与动脉硬化同时暴露于糖尿病患者时心血管疾病风险增加可能是两者联合作用的结果。Framingham 研究<sup>[2]</sup>在一般人群中发现, 与非高血压非动脉硬化组相比, 高血压合并动脉硬化组心血管事件的发生风险增加了 2.25 倍。开滦研究也在一般人群中证实高血压动脉硬化者心血管事件的发病风险增加<sup>[3]</sup>。这些结果提示高血压合并动脉硬化增加了不同人群的心血管不良结局事件风险, 且其在糖尿病患者中的发病风险似乎要更高一些。

本研究另一个发现是糖尿病患者同时暴露于高血压及动脉硬化时心力衰竭及冠心病的发病风险增加。与对照组相比, 高血压动脉硬化组心力衰竭发病风险增至 3.14 倍(95%CI 1.10~8.99), 冠心病发病风险增至 2.81 倍(95%CI 1.41~5.59)。以往研究发现, 在糖尿病患者中, 高血压患者发生心力衰竭的风险较非高血压患者增加 1.76 倍<sup>[13]</sup>, 动脉硬化者发生心力衰竭的风险较非动脉硬化者增加 2.25 倍<sup>[14]</sup>; 以往研究同时发现在糖尿病患者中, 高血压患者发生心肌梗死的风险较非高血压患者增加 1.89 倍<sup>[13]</sup>, 动脉硬化者发生冠心病的风险较非动脉硬化者增加 1.69 倍<sup>[15]</sup>。结合本研究及以往研究结论, 高血压联合动脉硬化对心血管疾病发病风险的影响似乎要超过单独高血压或单独动脉硬化的致病风险。因此, 在糖尿病患者中, 不仅要关注血压和动脉硬化, 更要关注两者同时存在时治疗的强化。

本研究还发现, 高血压合并动脉硬化增加心血管疾病的风险呈年龄及性别依赖性, 在年龄 < 60 岁亚组, 高血压动脉硬化者心血管疾病的发病风险增加至 5.03 倍(95%CI 2.18~11.62), 在女性亚组, 心血管疾病发病风险增至 3.45 倍(95%CI 1.19~9.99)。以往的研究发现, 心血管疾病的发病风险与糖尿病或高血压的发病年龄相关, 发病年龄越小, 心血管疾病的相对风险越高<sup>[16-18]</sup>。与男性相比, 女性 2 型糖尿病患者发生心血管疾病的相对风险更高<sup>[19-20]</sup>。本研究的结果与以往研究的结果均提示, 在暴露于相同的危险因素时, 年轻、女性的糖尿病患者患心血管疾病的风险更高。

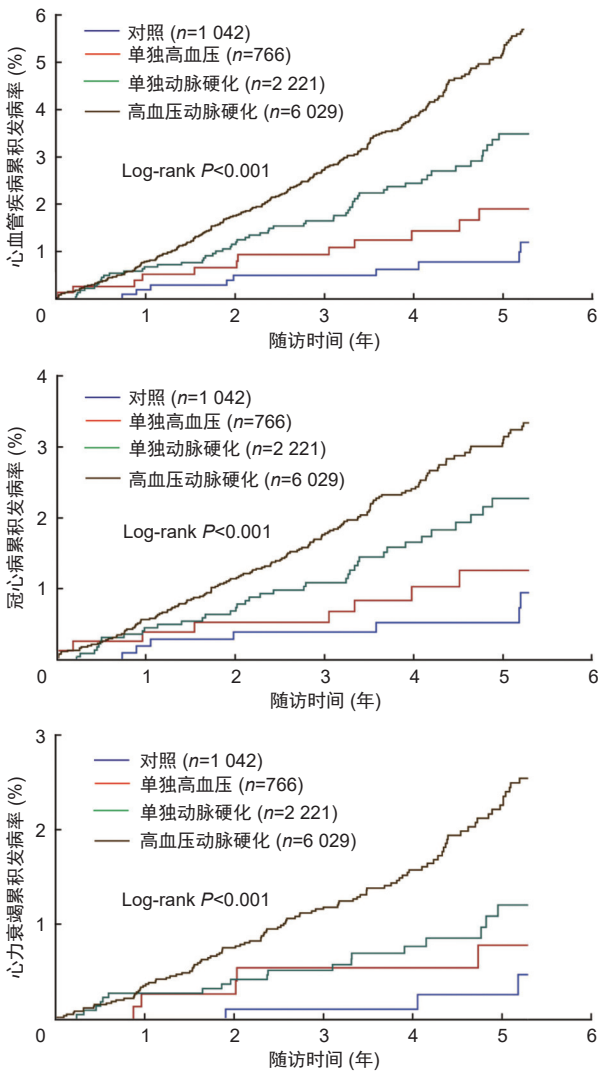


图 1 4 组不同观察对象心血管疾病、冠心病和心力衰竭的累积发病率

**2.4 敏感性分析** 将高血压的诊断界值下调至 130/80 mmHg<sup>[8]</sup>, 依据新定义的高血压及动脉硬化情况对研究人群重新分组。在校正相同的混杂因素后, Cox 回归分析结果显示, 与对照组相比, 高血压动脉硬化组发生心血管疾病的 HR(95%CI)为 3.96(1.60~9.80), 见表 4。

本研究全因死亡 443 例, 为消除随访期间全因死亡事件对结果的影响, 对总人群进行死亡竞争风险模型分析, 校正相同的混杂因素后, 结果显示, 与对照组相比, 高血压动脉硬化组发生心血管疾病的 HR(95%CI)为 3.09(1.67~5.70), 见表 4。

表3 高血压联合动脉硬化对心血管疾病发病影响的多因素Cox比例风险回归模型(n=10 058)

因变量	模型	分组	B	SE	wald $\chi^2$	HR(95%CI)	P值	趋势P值
心血管疾病	1	对照				1.00		
		单独高血压	0.79	0.36	4.79	2.19(1.09~4.44)	0.028	
		单独动脉硬化	0.92	0.31	8.64	2.51(1.36~4.65)	0.003	
		高血压动脉硬化	1.32	0.29	19.75	3.76(2.09~6.74)	<0.001	<0.001
	2	对照				1.00		
		单独高血压	0.76	0.36	4.52	2.16(1.06~4.39)	0.033	
		单独动脉硬化	0.88	0.31	7.89	2.43(1.31~4.51)	0.005	
		高血压动脉硬化	1.26	0.30	17.81	3.56(1.97~6.41)	<0.001	<0.001
	3	对照				1.00		
		单独高血压	0.68	0.36	3.55	1.98(0.97~4.04)	0.059	
		单独动脉硬化	0.88	0.31	7.79	2.42(1.30~4.48)	0.005	
		高血压动脉硬化	1.13	0.30	13.99	3.12(1.72~5.67)	<0.001	<0.001
心力衰竭	1	对照				1.00		
		单独高血压	0.72	0.62	1.34	2.07(0.61~7.07)	0.246	
		单独动脉硬化	0.88	0.54	2.65	2.41(0.84~6.97)	0.103	
		高血压动脉硬化	1.43	0.51	7.76	4.19(1.53~11.47)	0.005	<0.001
	2	对照				1.00		
		单独高血压	0.74	0.63	1.35	2.11(0.60~7.37)	0.244	
		单独动脉硬化	0.85	0.55	2.38	2.35(0.79~6.96)	0.122	
		高血压动脉硬化	1.38	0.53	6.81	3.98(1.41~11.24)	0.009	<0.001
	3	对照				1.00		
		单独高血压	0.59	0.64	0.86	1.82(0.52~6.43)	0.351	
		单独动脉硬化	0.83	0.55	2.29	2.32(0.78~6.86)	0.129	
		高血压动脉硬化	1.14	0.53	4.56	3.14(1.10~8.99)	0.032	0.008
冠心病	1	对照				1.00		
		单独高血压	0.82	0.41	4.00	2.28(1.02~5.12)	0.045	
		单独动脉硬化	0.82	0.36	5.03	2.28(1.11~4.68)	0.024	
		高血压动脉硬化	1.20	0.34	12.16	3.34(1.69~6.57)	<0.001	<0.001
	2	对照				1.00		
		单独高血压	0.81	0.41	3.90	2.26(1.01~5.09)	0.048	
		单独动脉硬化	0.77	0.36	4.47	2.17(1.06~4.47)	0.034	
		高血压动脉硬化	0.15	0.34	11.15	3.18(1.61~6.28)	<0.001	<0.001
	3	对照				1.00		
		单独高血压	0.73	0.41	3.10	2.08(0.92~4.70)	0.078	
		单独动脉硬化	0.77	0.36	4.47	2.18(1.06~4.47)	0.034	
		高血压动脉硬化	1.03	0.35	8.66	2.81(1.41~5.59)	0.003	0.001

注:模型1校正了年龄、性别;模型2在模型1基础上校正了体重指数、估算的肾小球滤过率、空腹血糖、高敏C反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、吸烟、饮酒;模型3在模型2基础上校正了服用降压、降脂、降糖药。

为了验证研究结果的稳健性,把高血压的诊断界值按2017年美国高血压指南标准降至130/80 mmHg后重复进行Cox回归分析,其结果仍与主分析一致,提示即使个体血压在130/80 mmHg,如合并动脉硬化时心血管疾病发生风险仍增加。考虑到糖尿病患者较一般人群死亡率高,死亡可能产生竞争风险,因此在整体人群中进行死亡竞争风险模型分析,结果提示,高血压动脉硬化者心血管疾病发病风险仍增加。这些敏感性

分析证实了本研究结果的稳健性。

本研究的不足:首先,心血管事件以患者住院诊断编码为标准,可能未包含没有住院治疗的患者,降低了检验效能;其次,中位随访时间为4.15年,相对较短,可能低估了心血管疾病的发病风险,期待在随访时间更长的前瞻性队列研究中验证本研究结果;第三,本研究人群为开滦集团公司职工,以男性为主,结果外推可能受限,研究结果有待在全国人群中进一步验证。

表4 4组观察对象高血压联合动脉硬化对心血管疾病发病影响的多因素Cox比例风险回归模型(亚组分析与敏感性分析)

分析	人群/模型	组别	发病例数/总人数	B	SE	waldχ <sup>2</sup>	HR(95%CI)	P值	交互作用P值
亚组分析1	年龄<60岁人群	对照	6/939				1.00		0.016
		单独高血压	20/666	1.25	0.47	7.05	3.49(1.39~8.79)	0.007	
		单独动脉硬化	35/1 403	1.39	0.44	9.92	4.04(1.69~9.64)	0.001	
		高血压动脉硬化	126/3 105	1.61	0.42	14.32	5.03(2.18~11.62)	<0.001	
		趋势P值						<0.001	
	年龄≥60岁人群	对照	6/103				1.00		0.110
		单独高血压	2/100	-1.28	0.82	2.44	0.28(0.06~1.38)	0.110	
		单独动脉硬化	38/818	-0.26	0.44	0.34	0.77(0.32~1.83)	0.550	
		高血压动脉硬化	205/2 924	0.02	0.42	0.01	1.02(0.45~2.32)	0.960	
		趋势P值						0.098	
亚组分析2	男性人群	对照	8/741				1.00		0.016
		单独高血压	16/588	0.65	0.43	2.27	1.93(0.82~4.55)	0.131	
		单独动脉硬化	53/1 747	0.84	0.38	4.90	2.33(1.02~4.94)	0.026	
		高血压动脉硬化	264/4 962	1.12	0.36	9.35	3.08(1.49~6.33)	0.002	
		趋势P值						<0.001	
	女性人群	对照	4/301				1.00		0.307
		单独高血压	6/178	0.66	0.65	1.04	1.95(0.54~7.04)	0.307	
		单独动脉硬化	20/474	0.99	0.55	3.17	2.71(0.91~8.08)	0.074	
		高血压动脉硬化	67/1 067	1.23	0.54	5.19	3.45(1.19~9.99)	0.022	
		趋势P值						0.011	
敏感性分析1	模型1	对照	5/584				1.00		0.037
		单独高血压	29/1 224	1.01	0.48	4.34	2.74(1.06~7.09)	0.037	
		单独动脉硬化	43/975	1.47	0.47	9.67	4.37(1.73~11.06)	0.001	
		高血压动脉硬化	361/7 275	1.58	0.45	12.25	4.88(2.00~11.84)	<0.001	
	模型2	对照	5/584				1.00		0.044
		单独高血压	29/1 224	0.98	0.49	4.02	2.68(1.02~7.03)	0.044	
		单独动脉硬化	43/975	1.46	0.47	9.25	4.31(1.68~11.03)	0.002	
		高血压动脉硬化	361/7 275	1.52	0.46	10.93	4.58(1.86~11.29)	<0.001	
	模型3	对照	5/584				1.00		0.065
		单独高血压	29/1 224	0.91	0.49	3.39	2.48(0.94~6.50)	0.065	
		单独动脉硬化	43/975	1.46	0.48	9.31	4.32(1.68~11.07)	0.002	
		高血压动脉硬化	361/7 275	1.38	0.46	8.88	3.96(1.60~9.80)	0.002	
敏感性分析2	模型1	对照	12/1 042				1.00		0.026
		单独高血压	22/766	0.79	0.35	4.90	2.21(1.09~4.48)	0.026	
		单独动脉硬化	73/2 221	0.91	0.31	8.33	2.50(1.34~4.66)	0.003	
		高血压动脉硬化	331/6 029	1.32	0.30	18.98	3.74(2.06~6.78)	<0.001	
	模型2	对照	12/1 042				1.00		0.032
		单独高血压	22/766	0.77	0.36	4.56	2.17(1.07~4.41)	0.032	
		单独动脉硬化	73/2 221	0.88	0.32	7.45	2.41(1.28~4.55)	0.006	
		高血压动脉硬化	331/6 029	1.26	0.30	16.76	3.55(1.93~6.49)	<0.001	
	模型3	对照	12/1 042				1.00		0.059
		单独高血压	22/766	0.68	0.36	3.55	1.98(0.97~4.02)	0.059	
		单独动脉硬化	73/2 221	0.87	0.32	7.34	2.39(1.27~4.51)	0.006	
		高血压动脉硬化	331/6 029	1.12	0.31	13.06	3.09(1.67~5.70)	<0.001	

注:亚组分析校正性别、体重指数、估算的肾小球滤过率、空腹血糖、高敏C反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、吸烟、饮酒,以及降压、降脂、降糖药。敏感性分析1为高血压诊断界值下调为130/80 mmHg;敏感性分析2为死亡竞争风险。模型1校正了年龄、性别;模型2在模型1的基础上进一步校正了体重指数、估算的肾小球滤过率、空腹血糖、高敏C反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、吸烟、饮酒;模型3在模型2的基础上进一步校正了服用降压、降脂、降糖药。敏感性分析趋势性检验均P<0.001。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

**作者贡献声明** 吴丽丽进行了统计分析、数据解读并撰写了稿件, 吴梅梅进行了研究的实施与可行性分析, 陈朔华进行了数据收集及整理, 吴寿岭进行了稿件的修订, 洪江负责文章的质量控制及审核, 侯磊对文章整体负责、监督管理。

#### 本主题国内外已有的结论

- Framingham 研究在一般人群中发现, 与非高血压非动脉硬化组相比, 高血压合并动脉硬化组心血管事件的发生风险增加 2.25 倍<sup>[2]</sup>。开滦研究也在一般人群中证实, 高血压动脉硬化者心血管事件的发病风险升高<sup>[3]</sup>。

#### 本文特色与见解

- 本研究利用开滦研究资料发现糖尿病人群同时暴露于高血压及动脉硬化时, 其心血管疾病(包括心力衰竭及冠心病)的发生风险增加。

#### 参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [2] Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, et al. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: the Framingham heart study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): e004271.
- [3] Wu Y, Zhang Y, Gao J, et al. Effect of brachial-ankle pulse wave velocity combined with blood pressure on cardio-cerebrovascular events[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4555-4566.
- [4] Wu S, Huang Z, Yang X, et al. Prevalence of ideal cardiovascular health and its relationship with the 4-year cardiovascular events in a northern Chinese industrial city[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(4): 487-493.
- [5] Jia W, Weng J, Zhu D, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(6): e3158.
- [6] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 20-29.
- [7] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines[J]. *Hypertension*, 2020, 75(6): 1334-1357.
- [8] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): e13-e115.
- [9] Tian X, Zuo Y, Chen S, et al. Hypertension, arterial stiffness, and diabetes: a prospective cohort study[J]. *Hypertension*, 2022, 79(7): 1487-1496.
- [10] Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial stiffness preceding diabetes: a longitudinal study[J]. *Circ Res*, 2020, 127(12): 1491-1498.
- [11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4): 196-225.
- [12] Huang Z, Chen Z, Wang X, et al. Association of cardiovascular health score trajectory with incident myocardial infarction in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2022, 79(11): 2622-2630.
- [13] Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure[J]. *Hypertension*, 2011, 57(5): 891-897.
- [14] Wu L, Wu M, Zhang X, et al. Increased arterial stiffness elevates the risk of heart failure in diabetic patients[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 385: 26-33.
- [15] Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu prevention study of atherosclerosis[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2383-2390.
- [16] Kim SM, Lee G, Choi S, et al. Association of early-onset diabetes, prediabetes and early glycaemic recovery with the risk of all-cause and cardiovascular mortality[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(11): 2305-2314.
- [17] Hu C, Lin L, Zhu Y, et al. Association between age at diagnosis of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: a nationwide, population-based, cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 717069.
- [18] Wang C, Yuan Y, Zheng M, et al. Association of age of onset of hypertension with cardiovascular diseases and mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(23): 2921-2930.
- [19] Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(16): 1867-1872.
- [20] Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S, et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: a review of sex-related differences in predisposition and prevention[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(2): 287-308.

收稿日期: 2024-10-17 责任编辑: 张刘锋