

# 代谢综合征患者的臂间收缩压差与全因死亡的关系

刘智慧<sup>1,2</sup>, 陈奕秀<sup>1,2</sup>, 刘士贺<sup>2</sup>, 刘露晴<sup>1,2</sup>, 王美肖<sup>1,2</sup>, 陈朔华<sup>2</sup>, 吴寿岭<sup>2</sup>, 吴云涛<sup>2</sup>

1. 华北理工大学研究生学院, 河北唐山 063210; 2. 华北理工大学附属开滦总医院心内科

**摘要:** **目的** 探讨臂间收缩压差(IASBPD)与代谢综合征患者全因死亡的关系。**方法** 研究数据来自开滦研究(前瞻性队列)数据库。以2010—2020年度参与开滦集团健康体检并进行四肢血压测量的代谢综合征患者(共13 342例)作为研究对象,进行回顾性队列研究。根据IASBPD水平将研究对象分为IASBPD < 10 mmHg和IASBPD ≥ 10 mmHg两组。采用限制性立方样条回归模型探讨IASBPD与全因死亡风险之间的剂量-反应关系。采用多因素Cox比例风险回归模型分析代谢综合征患者IASBPD对全因死亡的影响。**结果** 平均随访(7.16±3.21)年,共716例(5.37%)患者死亡。控制主要混杂因素后,与IASBPD < 10 mmHg组相比,IASBPD ≥ 10 mmHg组患者全因死亡风险增加了37%(HR=1.37, 95%CI 1.18~1.59)。分层分析显示:动脉硬化、甘油三酯升高与IASBPD存在交互作用( $P_{交互} < 0.10$ )。在合并动脉硬化、甘油三酯升高的人群中,与IASBPD < 10 mmHg组相比,IASBPD ≥ 10 mmHg组全因死亡风险增加43%、52%;而在无动脉硬化、甘油三酯正常的人群中,两组的死亡风险差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。限制性立方样条分析结果显示,IASBPD与全因死亡的风险呈线性关联( $P_{总体} < 0.01$ ,  $P_{非线性} = 0.97$ )。**结论** IASBPD增大是代谢综合征患者发生全因死亡的危险因素,特别是在合并动脉硬化、甘油三酯升高的人群中。IASBPD与全因死亡的风险呈线性关联。

**关键词:** 臂间收缩压差; 全因死亡; 代谢综合征; 队列研究

## Relationship between inter-arm systolic blood pressure difference and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome

LIU Zhihui<sup>1,2</sup>, CHEN Yixiu<sup>1,2</sup>, LIU Shihe<sup>2</sup>, LIU Luqing<sup>1,2</sup>, WANG Meixiao<sup>1,2</sup>, CHEN Shuohua<sup>2</sup>, WU Shouling<sup>2</sup>, WU Yuntao<sup>2</sup>

1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 2. Department of Cardiology, Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology

**Abstract:** **Objective** To explore the relationship between inter-arm systolic blood pressure difference (IASBPD) and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome. **Methods** The research data comes from the Kailuan Research database. A retrospective cohort study was conducted in 13 342 patients with metabolic syndrome who participated in standardized physical examination and underwent limb blood pressure measurements from 2010 to 2020. The subjects were divided into two groups according to the IASBPD level: IASBPD < 10 mmHg and IASBPD ≥ 10 mmHg. Restricted cubic spline regression models were used to analyse the dose-response relationship between IASBPD and all-cause mortality. Multivariate Cox regression model was used to analyse the effect of IASBPD on all-cause mortality in patients with metabolic syndrome. **Results** During a median follow-up of (7.16±3.21) years, a total of 716 (5.37%) patients died. After adjusting for major confounders, patients in the IASBPD ≥ 10 mmHg group had a 37% increased risk of all-cause mortality compared with patients in the IASBPD < 10 mmHg group (HR=1.37, 95%CI 1.18 to 1.59). Stratified analyses showed an interaction between atherosclerosis, elevated triglycerides, and IASBPD ( $P_{interaction} < 0.10$ ). Compared with the IASBPD < 10 mmHg group, the risk of all-cause mortality was increased by 43% and 52% in the IASBPD ≥ 10 mmHg group in the patients with atherosclerosis or elevated triglycerides, whereas there was no statistically significant difference for the risk of mortality between the two groups in those without atherosclerosis or elevated triglycerides ( $P > 0.05$ ). Restricted cubic spline analysis showed a linear association between IASBPD and the risk of all-cause mortality ( $P_{overall} < 0.01$ ,  $P_{nonlinear} = 0.97$ ). **Conclusions** Increased IASBPD is a risk factor for all-cause mortality in patients with metabolic syndrome, especially in the patients with atherosclerosis or elevated triglycerides. IASBPD is linearly associated with the risk of all-cause mortality.

**Keywords:** inter-arm systolic blood pressure difference; all-cause mortality; metabolic syndrome; cohort study

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组聚集血压升高、空腹血糖升高、腹型肥胖及血脂异常四个关系紧密的传统危险因素的临床综合征<sup>[1]</sup>。一项针对2015—2017年中国成年人MS患病率及影响因素的研究表明,中国目前现有MS患者4.5亿,年龄 $\geq 20$ 岁居民的MS标准化患病率超过1/3而且呈上升趋势<sup>[2]</sup>。随着经济的高速发展和物质生活的极大丰富,不良的饮食、生活方式使MS成为影响国民健康的重大公共卫生问题。有研究指出,MS与全因死亡的发生高度相关,对比非MS患者,MS患者的全因死亡风险增加约1.5倍<sup>[3]</sup>。

2002年,Clark等<sup>[4]</sup>首次发现双臂血压差与死亡率增加相关,并推动后续对其临床应用价值的探究。经过长期的实践及广泛的研究,双臂血压差在预测心血管死亡和全因死亡中的作用得到国内外学者的认同与肯定<sup>[5]</sup>。尽管部分研究同时对舒张压差进行了研究<sup>[6]</sup>,但发现臂间收缩压差(inter-arm systolic blood pressure difference, IASBPD)的临床价值更大。目前,欧洲高血压管理指南建议将IASBPD的预测切点定为10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)<sup>[7]</sup>。

现有证据支持,IASBPD增大与MS及其组分密切相关<sup>[8]</sup>,而IASBPD与MS均会增加全因死亡风险。IASBPD增大与MS患者发生全因死亡的关系尚未明确,这方面的研究领域仍需探讨。因此,本研究依托于开滦研究(注册号:ChiCTR-TNRC-11001489),采用回顾性队列研究的方法,探讨IASBPD增大对MS患者全因死亡的影响,为MS患者的管理提供可靠参考。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2006—2007年由开滦总医院及其所属10家医院对开滦集团在职及离退休员工进行第1次健康体检并收集相关资料。此后每两年组织体检一次,并于2010—2011年体检开始对部分员工进行卧位四肢血压同步检测。本研究将2010—2020年度参与体检并进行四肢血压测量的MS患者作为研究对象,共13 342例。采用研究对象首次测量的四肢血压值数据。纳入标准:①参与2010—2020年度体检并进行四肢血压测量的MS患者;②认知能力无缺陷,可以完成问卷者;③同意参加开滦研究并签署知情同意书者。排除标准:排除臂间血压资料缺失的人群。本研究遵循赫尔辛基宣言,并通过开滦总医院伦理委员会批准([2006]医伦字5号)。

## 1.2 资料收集

**1.2.1 双臂血压测量** 采用欧姆龙健康医疗(中国)有限公司生产的BP-203RPEⅢ网络化动脉硬化检测装

置。室温保持在22~25℃,测量前嘱受试者穿薄衣,不吸烟,休息时间 $> 5$  min,测量时保持安静,去枕平卧,双手手心向上置于身体两侧,将四肢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,每位受试者重复测量2次,取第2次数据为最后结果。根据同步测量的双上肢收缩压值计算IASBPD(IASBPD为右臂收缩压与左臂收缩压的差值绝对值)。将研究对象分为IASBPD $< 10$  mmHg和IASBPD $\geq 10$  mmHg两组。同步采集臂-踝动脉脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)数值,并取左右两侧baPWV中的较大值进行分析。

**1.2.2 血压测量** 血压测量时,要求观察对象测量前30 min内禁止吸烟、饮茶或者饮用咖啡。采用经过专业医师校对的水银血压计测量肱动脉血压,选取柯氏音第一时相的血压为收缩压,选取柯氏音第五时相的血压为舒张压。对每个观察对象的血压测量均连续测量3次,每次测量间隔1~2 min,最终取均值。

**1.2.3 一般资料收集、流行病学调查内容、人体测量和实验室资料收集** 见开滦研究相关课题组已发表的文献<sup>[9-10]</sup>。

## 1.3 相关定义

**1.3.1 MS的确定<sup>[1]</sup>** 根据国际糖尿病联合会诊断标准进行诊断。(1)腹型肥胖:在中国患者中腰围 $\geq 90$ (男性)、 $\geq 80$  cm(女性);(2)甘油三酯升高:甘油三酯 $\geq 1.7$ 或 $< 1.7$  mmol/L但使用降脂药;(3)高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)下降:HDL-C $< 1.03$ (男性)、 $< 1.29$  mmol/L(女性)或HDL-C $\geq 1.03$ (男性)、 $\geq 1.29$  mmol/L(女性)但使用降脂药;(4)血压升高:收缩压 $\geq 130$  mmHg或舒张压 $\geq 85$  mmHg,或收缩压 $< 130$  mmHg或舒张压 $< 85$  mmHg但使用降压药;(5)空腹血糖升高:空腹血糖 $\geq 5.6$ 或 $< 5.6$  mmol/L但使用降糖药。5项中存在3项及3项以上代谢异常的情况即诊断为MS。

**1.3.2 高血压<sup>[11]</sup>** 收缩压 $\geq 140$  mmHg和/或舒张压 $\geq 90$  mmHg,或收缩压 $< 140$  mmHg及舒张压 $< 90$  mmHg但使用降压药或有高血压史。

**1.3.3 糖尿病<sup>[12]</sup>** 空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L,或虽然空腹血糖 $< 7.0$  mmol/L但使用降糖药或有糖尿病病史。

**1.3.4 高脂血症<sup>[13]</sup>** 根据空腹静脉血清检测指标将血脂异常分为4种,分别为:高胆固醇血症(总胆固醇 $\geq 5.2$  mmol/L)、高甘油三酯血症(甘油三酯 $\geq 1.7$  mmol/L)、高低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)血症(LDL-C $\geq 3.4$  mmol/L)、低HDL-C血症(HDL-C $< 1.0$  mmol/L),当上述血脂指标一项及以上

异常则可诊断为血脂异常,或虽然上述血脂指标正常但使用降脂药或有高脂血症病史。

1.3.5 吸烟 定义为有吸烟史或者目前仍在吸烟(近1年平均每天吸烟1支及以上,持续时间 $\geq 1$ 年)。

1.3.6 饮酒 定义为有饮酒史或者目前仍在饮酒,近1年平均每天饮白酒(酒精含量 $> 50\%$ )100 mL,持续时间 $\geq 1$ 年。

1.3.7 体育锻炼 根据问卷调查结果将每周至少进行3次有氧运动(如步行、慢跑、球类运动、游泳等),每次运动时间不少于30 min定义为体育锻炼。

1.3.8 冠状动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)<sup>[14]</sup> ASCVD由国际疾病分类第10版确定,包括冠心病和脑卒中的复合。其中,冠心病包括冠状动脉血运重建、心肌梗死;脑卒中指缺血性脑卒中。

1.3.9 血压达标<sup>[15]</sup> 定义为体检当日测量血压,收缩压 $< 130$  mmHg及舒张压 $< 80$  mmHg。

1.4 随访及终点事件的认定 以第一次进行四肢血压测量的体检时间为随访起点,终点事件为全因死亡,即随访期间由于任何一种原因引起的死亡。未发生事件者末次随访时间为2022年12月31日。随访期间每半年由经培训合格的医务人员到11家医院记录研究对象的终点事件。另外,自2010年始每一年由开滦医保中心收录一次观察对象在上述11家医院以外就诊的信息,并收集发生终点事件者的就诊信息,所有信息均由住院医师根据住院病历确认。通过单位社保部门获取在家中或单位死亡者信息。

1.5 统计学方法 统计学处理采用SAS9.4(SAS Institute, Cary, North Carolina)统计软件。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料采用中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示,组间比较用Wilcoxon符号秩检验;计数资料用频数和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以IASBPD $< 10$  mmHg组为对照,采用Cox比例风险回归模型分析MS患者IASBPD对全因死亡的影响,计算HR及其95%CI: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吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压史、糖尿病病史、高脂血症病史;模型3在模型2的基础上进一步校正入组时间、甘油三酯、腰围、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C;模型4在模型3的基础上进一步校正MS组分,即腹型肥胖、血压升高、血糖升高、甘油三酯升高、HDL-C下降;模型5在模型4的基础上进一步校正血压达标。进行亚组分析以调查IASBPD与全因死亡的相关性是否受到以下特定基线特征的影响:年龄( $\geq 60$ 或 $< 60$ 岁)、性别(男或女)、体重指数( $\geq 24$ 或 $< 24$  kg/m<sup>2</sup>)、baPWV

( $< 14$ 或 $\geq 14$  m/s)、MS组分(是与否);在控制协变量后,评估IASBPD与亚组之间的潜在交互作用。本研究还进行了几项敏感性分析以评估结果的稳定性:排除在随访开始2年内发生终点事件者,排除既往有肿瘤病史,排除使用降压药、降脂药、降糖药的患者后再次行Cox比例风险回归模型分析。考虑到IASBPD与收缩压的相关性,本研究将性别、年龄、收缩压纳入倾向性评分匹配模型中,通过logistic回归计算相应的倾向性评分,然后利用最邻匹配法对两组倾向性评分接近的个体进行1:1匹配,卡钳值取0.50。将匹配后人群进行多因素Cox回归模型分析。采用Kaplan-Meier法计算不同组间全因死亡的累积发病率,并采用log-rank检验进行组间比较。采用限制性立方样条回归模型(第30, 60, 90百分位数)探讨IASBPD与全因死亡风险之间的剂量-反应关系。交互作用分析以 $P < 0.10$ 为具有统计学意义,其他分析以双尾 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 观察人群的一般情况 本研究最终共纳入MS患者13 342例,年龄( $53.58 \pm 12.82$ )岁,其中男性10 380例(77.80%),IASBPD为7.12(3.30, 13.10) mmHg。按照IASBPD水平将患者分为两组,IASBPD $< 10$  mmHg组8 511例(63.79%),IASBPD $\geq 10$  mmHg组4 831例(36.21%)。两组患者的年龄、男性占比、收缩压、baPWV、体重指数、腰围、空腹血糖、LDL-C、体育锻炼占比、高血压检出率、服用降压药占比、糖尿病检出率、服用降糖药占比、ASCVD检出率、血压达标情况差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 研究对象全因死亡的发病密度及累积全因死亡率 平均随访( $7.16 \pm 3.21$ )年,共716例(5.37%)患者发生全因死亡,其中IASBPD $< 10$  mmHg组384例,IASBPD $\geq 10$  mmHg组332例,两组的全因死亡发生密度分别为6.12/千人年、10.12/千人年,见表2。随着IASBPD暴露水平的升高,累积全因死亡率呈上升趋势,经log-rank检验显示,两组的累积全因死亡率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图1。

2.3 MS患者IASBPD与全因死亡关系的多因素Cox比例回归分析 多因素Cox比例风险回归分析结果显示,校正年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压史、糖尿病病史、高脂血症病史、入组时间、甘油三酯、腰围、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C、MS组分(腹型肥胖、血压升高、血糖升高、甘油三酯升高、HDL-C下降)、血压达标情况等多种因素后,与IASBPD $< 10$  mmHg组相比,IASBPD $\geq 10$  mmHg组患

者全因死亡风险增加了 37%( $HR=1.37, 95\%CI 1.18\sim 1.59, P<0.01$ )。见表 3。将 IASBPD 作为连续变量, 采用限制性立方样条分析, 结果显示, 调整多种因素后,

IASBPD 与 MS 患者全因死亡风险呈线性关联( $P_{\text{总体}} < 0.01, P_{\text{非线性}}=0.97$ ), 截断值为 7.13。见图 2。

表 1 研究人群的一般特征

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	血压达标 [例(%)]
IASBPD<10 mmHg	8 511	52.79±12.70	6 512 (76.51)	141.54±15.94	86.98±9.68	1 196 (14.05)
IASBPD≥10 mmHg	4 831	54.97±12.92	3 868 (80.07)	145.14±16.68	87.32±9.98	532 (11.01)
总人群	13 342	53.58±12.82	10 380 (77.80)	142.84±16.30	87.10±9.79	1 728 (12.95)
$t/\chi^2/Z$ 值		-9.45	22.53	-12.18	-1.91	25.26
$P$ 值		<0.01	<0.01	<0.01	0.06	<0.01

组别	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	体育锻炼 [例(%)]	IASBPD (mmHg)	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	腰围 (cm)
IASBPD<10 mmHg	2 810 (33.02)	3 233 (37.99)	4 394 (51.63)	4.20 (2.10, 6.90)	26.66±2.89	92.32±7.95
IASBPD≥10 mmHg	1 601 (33.14)	1 777 (36.78)	2 588 (53.57)	15.80 (12.30, 22.20)	27.16±2.94	93.40±7.94
总人群	4 411 (33.06)	5 010 (37.55)	6 982 (52.33)	7.12 (3.30, 13.10)	26.84±2.92	92.71±7.97
$t/\chi^2/Z$ 值	0.02	1.90	4.67	-97.69	-9.65	-7.55
$P$ 值	0.88	0.17	0.03	<0.01	<0.01	<0.01

组别	空腹血糖 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	高血压 [例(%)]	服用降压药 [例(%)]
IASBPD<10 mmHg	6.58±1.90	2.18 (1.64, 3.24)	1.25 (1.05, 1.52)	2.89 (2.34, 3.47)	5 680 (66.74)	1 769 (20.78)
IASBPD≥10 mmHg	6.83±2.09	2.18 (1.60, 3.29)	1.26 (1.06, 1.52)	2.97 (2.40, 3.56)	3 474 (71.91)	1 180 (24.43)
总人群	6.67±1.98	2.18 (1.63, 3.25)	1.26 (1.05, 1.52)	2.92 (2.36, 3.50)	9 154 (68.61)	2 949 (22.10)
$t/\chi^2/Z$ 值	-6.92	-0.38	0.03	-5.54	38.30	23.72
$P$ 值	<0.01	0.71	0.97	<0.01	<0.01	<0.01

组别	糖尿病 [例(%)]	服用降糖药 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	服用降脂药 [例(%)]	baPWV (m/s)	ASCVD [例(%)]
IASBPD<10 mmHg	2 333 (27.41)	716 (8.41)	7 558 (88.80)	805 (9.46)	16.40±3.21	1 098 (12.90)
IASBPD≥10 mmHg	1 601 (33.14)	500 (10.35)	4 265 (88.28)	477 (9.87)	17.07±3.44	733 (15.17)
总人群	3 934 (29.49)	1 216 (9.11)	11 823 (88.61)	1 282 (9.61)	16.64±3.31	1 831 (13.72)
$t/\chi^2/Z$ 值	48.64	13.96	0.82	0.61	-11.02	13.43
$P$ 值	<0.01	<0.01	0.36	0.43	<0.01	<0.01

注: 正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 非正态分布的计量资料采用中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示。IASBPD为臂间收缩压差; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; baPWV为臂-踝动脉脉搏波传导速度; ASCVD为冠状动脉粥样硬化性心血管疾病。

表 2 研究对象全因死亡的发病密度及累积全因死亡率

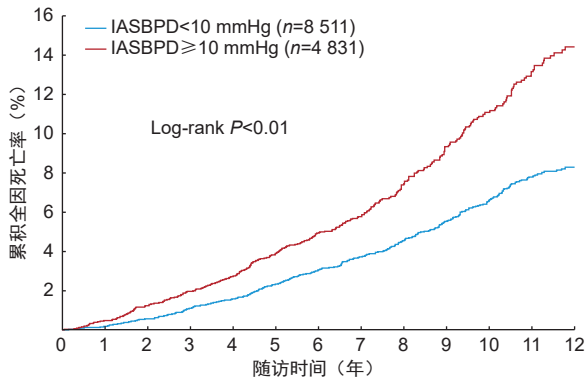
组别	例数	死亡人数	发病密度 (/千人年)	累积全因 死亡率(%)
IASBPD <10 mmHg	8 511	384	6.12	8.29
IASBPD ≥10 mmHg	4 831	332	10.12	14.42
合计	13 342	716	7.50	10.30
$\chi^2$ 值			52.81	
$P$ 值			<0.01	

注: IASBPD为臂间收缩压差。

2.4 亚组分析 亚组分析发现, baPWV 与 IASBPD 存在交互作用( $P_{\text{交互}}=0.07$ )。在  $baPWV \geq 14$  m/s 的个体中, IASBPD  $\geq 10$  mmHg 组发生全因死亡的风险比为 1.43( $HR=1.43, 95\%CI 1.22\sim 1.67$ ), 而在  $baPWV < 14$  m/s

的个体中未观察到这一关联。甘油三酯升高与 IASBPD 存在交互作用( $P_{\text{交互}}=0.04$ )。在甘油三酯升高的个体中, IASBPD  $\geq 10$  mmHg 组发生全因死亡的风险比为 1.52( $HR=1.52, 95\%CI 1.27\sim 1.82$ ), 而在甘油三酯正常的个体中未观察到这一关联。尽管在本研究中未观察到年龄、性别、体重指数、MS 组分与 IASBPD 之间的交互作用(均  $P_{\text{交互}} > 0.10$ ), 但在年龄  $< 60$  岁、男性、体重指数  $< 24$  kg/m<sup>2</sup>、HDL-C 未下降、血压升高、空腹血糖升高者的个体中, 与 IASBPD  $< 10$  mmHg 的个体比较, IASBPD  $\geq 10$  mmHg 的个体死亡风险增加了 47%、38%、59%、40%、44%、40%, 而在高于年龄  $\geq 60$  岁、体重指数  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 的个体中, IASBPD  $\geq 10$  mmHg 组的死亡风险增加了 36%、30%。在女性、

HDL-C下降、血压未升高、空腹血糖未升高的个体中,两组的死亡风险差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。



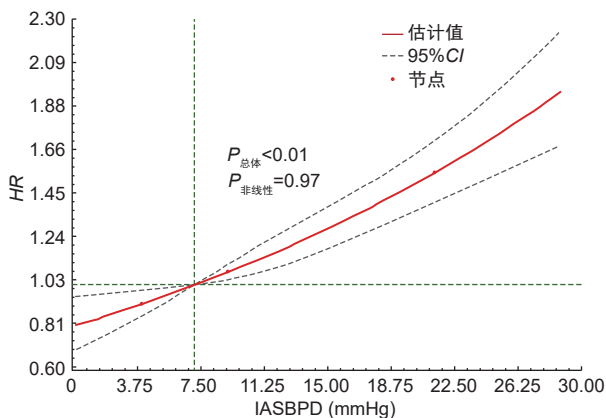
注: IASBPD 为臂间收缩压差。

图1 两组的累积全因死亡率

表3 MS人群 IASBPD 与全因死亡关系的多因素 Cox 比例回归分析 (n=13 342)

模型	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	HR (95%CI)*	P 值
1	0.41	0.08	30.31	1.51 (1.31~1.75)	<0.01
2	0.36	0.08	22.87	1.44 (1.24~1.67)	<0.01
3	0.32	0.08	17.95	1.38 (1.19~1.61)	<0.01
4	0.32	0.08	17.15	1.37 (1.18~1.60)	<0.01
5	0.32	0.08	16.98	1.37 (1.18~1.59)	<0.01

注: \*为 IASBPD  $\geq 10$  mmHg 组与 IASBPD  $< 10$  mmHg 组相比的 HR (95%CI)。模型1校正性别、年龄;模型2在模型1基础上校正吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压史、糖尿病病史、高脂血症病史;模型3在模型2基础上校正入组时间、甘油三酯、腰围、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C;模型4在模型3基础上校正腹型肥胖、甘油三酯升高、HDL-C降低、血压升高、空腹血糖升高;模型5在模型4基础上校正血压达标。MS为代谢综合征;IASBPD为臂间收缩压差;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。



注: IASBPD 为臂间收缩压差; MS 为代谢综合征。截断值为 7.13。

图2 IASBPD 与 MS 患者全因死亡之间的剂量-反应关系 (n=13 342)

2.5 敏感性分析 为了验证研究结果的稳健性,分别排除在随访开始 2 年内发生终点事件的患者,排除既

往有肿瘤病史以及服用降压药、降脂药、降糖药的患者后再次进行 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示,随着 IASBPD 暴露水平的增加,MS 患者全因死亡的风险逐渐增加,与主分析结果一致。见表 5。考虑到血压与 IASBPD 的相关性,将总人群按照分组 (IASBPD  $< 10$  mmHg、IASBPD  $\geq 10$  mmHg) 进行匹配,将性别、年龄、收缩压纳入倾向性评分匹配模型中,通过 logistic 回归分析计算相应的倾向性评分,然后利用最邻匹配法对两组倾向性评分接近的个体进行 1:1 匹配,卡钳值取 0.50。倾向性评分匹配后 IASBPD  $\geq 10$  mmHg、IASBPD  $< 10$  mmHg 各 4 831 例,共 9 662 例,将匹配后人群进行多因素 Cox 回归分析,校正年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压史、糖尿病史、高脂血症病史、入组时间、甘油三酯、腰围、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C、MS 组分(腹型肥胖、血压升高、血糖升高、甘油三酯升高、HDL-C 下降)后,匹配后结果与总人群研究结果趋势一致。见表 6。

### 3 讨论

本研究发现,IASBPD 增加是 MS 个体发生全因死亡的危险因素,在动脉硬化、甘油三酯升高、中青年、男性及正常体重指数的人群中,IASBPD 增加所致全因死亡的风险更高,上述风险因素的增加独立于传统危险因素。

本研究发现,在 MS 这一心血管代谢疾病的高危人群中,IASBPD 增加是全因死亡的危险因素,与 IASBPD  $< 10$  mmHg 组相比,IASBPD  $\geq 10$  mmHg 组全因死亡风险增加了 37% (HR=1.37, 95%CI 1.18~1.60,  $P < 0.01$ )。虽然以往没有 IASBPD 与 MS 个体全因死亡风险关联的研究,但 Cao 等<sup>[16]</sup> 在一个涵盖 9 项队列研究的荟萃分析中发现 IASBPD  $\geq 10$  mmHg 是全因死亡的危险因素,对比 IASBPD  $< 10$  mmHg 组,其风险增加 53% (HR=1.53, 95%CI 1.14~2.06,  $P < 0.01$ ), 与本研究结果类似。

虽然没有发现年龄、性别、体重指数与 IASBPD 对全因死亡风险存在交互作用,但考虑到上述因素可能影响 IASBPD 与全因死亡的关联,本研究进行了相应的分层分析。结果显示:在年龄  $< 60$  岁、男性、体重指数  $< 24$  kg/m<sup>2</sup> 的人群中,与 IASBPD  $< 10$  mmHg 组相比,IASBPD  $\geq 10$  mmHg 组发生全因死亡的风险增加。既往研究结果与本研究结果相比较为一致<sup>[17-19]</sup>。值得注意的是,在这些低风险的人群中(比如中青年或正常体重指数)若存在高 IASBPD,发生不良预后的风险增加,提示临床医师应提高对低风险人群测量 IASBPD 的认知。

表4 MS人群IASBPD与全因死亡关系的多因素Cox回归分析(亚组分析)

亚组分析	分层	组别	例数	死亡人数	发病密度 (/千人年)	多因素Cox回归分析					交互作用 P值
						B	SE	Wald $\chi^2$ 值	HR(95%CI)	P值	
年龄(岁)	<60	IASBPD<10 mmHg	6 017	124	2.62				1.00		0.49
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 051	89	3.92	0.39	0.14	7.60	1.47 (1.12~1.94)	<0.01	
	$\geq$ 60	IASBPD<10 mmHg	2 494	260	16.92				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	1 780	243	24.05	0.31	0.09	11.60	1.36 (1.14~1.63)	<0.01	
性别	男性	IASBPD<10 mmHg	6 512	306	6.61				1.00		0.87
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 868	280	10.93	0.32	0.08	14.57	1.38 (1.17~1.63)	<0.01	
	女性	IASBPD<10 mmHg	1 999	78	4.76				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	963	52	7.23	0.28	0.18	2.36	1.33 (0.93~1.90)	0.12	
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	<24	IASBPD<10 mmHg	1 510	82	7.54				1.00		0.23
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	663	63	14.65	0.46	0.18	6.78	1.59 (1.12~2.25)	<0.01	
	$\geq$ 24	IASBPD<10 mmHg	7 001	302	5.83				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 168	269	9.43	0.26	0.09	9.40	1.30 (1.10~1.54)	<0.01	
baPWV (m/s)	<14	IASBPD<10 mmHg	2 094	39	2.36				1.00		0.07
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	886	15	2.23	-0.34	0.32	1.13	0.71 (0.38~1.33)	0.29	
	$\geq$ 14	IASBPD<10 mmHg	6 417	345	7.47				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 945	317	12.15	0.36	0.08	20.08	1.43 (1.22~1.67)	<0.01	
腹型肥胖	是	IASBPD<10 mmHg	6 820	309	6.00				1.00		0.92
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 904	266	9.85	0.30	0.09	12.27	1.35 (1.14~1.59)	<0.01	
	否	IASBPD<10 mmHg	1 691	75	6.71				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	927	66	11.35	0.31	0.17	3.17	1.36 (0.97~1.92)	0.08	
甘油三酯升高	是	IASBPD<10 mmHg	6 479	255	5.42				1.00		0.04
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 624	237	9.73	0.42	0.09	20.41	1.52 (1.27~1.82)	<0.01	
	否	IASBPD<10 mmHg	2 032	129	8.22				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	1 207	95	11.22	0.07	0.14	0.22	1.07 (0.81~1.40)	0.64	
HDL-C降低	是	IASBPD<10 mmHg	2 439	102	5.42				1.00		0.53
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	1 284	76	8.23	0.22	0.16	1.96	1.24 (0.92~1.69)	0.16	
	否	IASBPD<10 mmHg	6 072	282	6.43				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 547	256	10.86	0.34	0.09	14.41	1.40 (1.18~1.67)	<0.01	
血压升高	是	IASBPD<10 mmHg	7 693	361	6.46				1.00		0.83
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 489	319	10.59	0.36	0.08	21.63	1.44 (1.23~1.68)	<0.01	
	否	IASBPD<10 mmHg	818	23	3.35				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	342	13	4.82	0.13	0.36	0.12	1.14 (0.56~2.32)	0.73	
血糖升高	是	IASBPD<10 mmHg	6 270	287	6.47				1.00		0.73
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 724	260	10.75	0.34	0.09	14.65	1.40 (1.18~1.66)	<0.01	
	否	IASBPD<10 mmHg	2 241	97	5.28				1.00		
		IASBPD $\geq$ 10 mmHg	1 107	72	8.35	0.18	0.16	1.21	1.20 (0.87~1.64)	0.27	

注:模型校正性别、年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、入组时间、甘油三酯、腰围、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C、腹型肥胖、甘油三酯升高、HDL-C降低、血压升高、空腹血糖升高。MS为代谢综合征;IASBPD为臂间收缩压差;baPWV为臂-踝动脉脉搏波传导速度;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

本研究还发现,baPWV、甘油三酯升高与IASBPD存在交互作用( $P_{交互}=0.07$ )。在baPWV $\geq$ 14 m/s的个体中,IASBPD $\geq$ 10 mmHg组发生全因死亡的风险比为1.43( $HR=1.43$ ,  $95\%CI$  1.22~1.67),而在baPWV<14 m/s的个体中未观察到这一关联。既往研究也证实了baPWV与IASBPD存在交互效应<sup>[18]</sup>,这提示在动脉

硬化患者中,如合并IASBPD $\geq$ 10 mmHg,死亡风险将进一步增加。在甘油三酯升高的个体中,IASBPD $\geq$ 10 mmHg发生全因死亡的风险比为1.52( $HR=1.52$ ,  $95\%CI$  1.27~1.82),而甘油三酯正常的个体中未观察到这一关联。既往研究并未涉及这一方面,期待有更多类似研究来验证本研究结果。

表5 MS人群IASBPD与全因死亡关系的多因素Cox回归分析(敏感性分析)

敏感性分析	组别	例数	死亡人数	发病密度 (/千人年)	多因素Cox回归分析				
					B	SE	Wald $\chi^2$ 值	HR(95%CI)	P值
1	IASBPD<10 mmHg	8 463	336	5.36				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 773	274	8.37	0.27	0.08	10.51	1.31 (1.11~1.54)	<0.01
2	IASBPD<10 mmHg	8 171	288	4.77				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 629	284	9.02	0.44	0.09	26.69	1.56 (1.32~1.84)	<0.01
3	IASBPD<10 mmHg	7 706	358	6.11				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 354	301	9.82	0.28	0.08	12.35	1.32 (1.13~1.55)	<0.01
4	IASBPD<10 mmHg	7 795	315	5.45				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 331	264	8.92	0.33	0.09	14.98	1.39 (1.18~1.65)	<0.01
5	IASBPD<10 mmHg	6 742	241	4.86				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	3 651	198	7.81	0.28	0.10	8.16	1.32 (1.10~1.60)	<0.01

注:敏感性分析1排除随访两年内发生全因死亡的人群;敏感性分析2排除有肿瘤病史的患者;敏感性分析3排除使用降脂药的人群;敏感性分析4排除使用降糖药的人群;敏感性分析5排除使用降压药的人群。模型校正性别、年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压史、糖尿病病史、高脂血症病史、入组时间、甘油三酯、腰围、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C、腹型肥胖、甘油三酯升高、HDL-C降低、血压升高、空腹血糖升高。MS为代谢综合征;IASBPD为臂间收缩压差;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

表6 按性别、年龄、收缩压匹配后MS人群IASBPD与全因死亡关系的多因素Cox比例回归分析( $n=9\ 662$ )

模型	组别	例数	死亡人数	发病密度 (/千人年)	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	HR (95%CI)	P值
1	IASBPD<10 mmHg	4 831	281	8.24				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 831	332	10.12	0.23	0.08	7.82	1.26 (1.07~1.47)	<0.01
2	IASBPD<10 mmHg	4 831	281	8.24				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 831	332	10.12	0.20	0.08	6.30	1.23 (1.05~1.44)	0.01
3	IASBPD<10 mmHg	4 831	281	8.24				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 831	332	10.12	0.21	0.08	6.31	1.23 (1.05~1.44)	0.01
4	IASBPD<10 mmHg	4 831	281	8.24				1.00	
	IASBPD $\geq$ 10 mmHg	4 831	332	10.12	0.20	0.08	5.93	1.22 (1.04~1.44)	0.01

注:模型1校正性别、年龄;模型2在模型1基础上校正吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压史、糖尿病病史、高脂血症病史;模型3在模型2基础上校正入组时间、甘油三酯、腰围、空腹血糖、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C;模型4在模型3基础上校正腹型肥胖、甘油三酯升高、HDL-C降低、血压升高、空腹血糖升高。MS为代谢综合征;IASBPD为臂间收缩压差;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

虽然观察性研究无法探究MS患者IASBPD升高引起全因死亡风险升高的关联机制,但根据以往的研究文献,其可能的机制为:一方面,高血糖、血脂异常等代谢紊乱会损害内皮细胞功能,抑制一氧化氮的合成与释放,导致血管舒张功能下降<sup>[20]</sup>;长期血管舒张功能受损可引发双臂血压差异增大,进而促进锁骨下动脉狭窄的形成<sup>[21]</sup>;锁骨下动脉狭窄是心血管疾病的独立危险因素,其存在可能增加全因死亡及心血管死亡的风险<sup>[22]</sup>。另一方面,MS患者体内的慢性炎症状态通过激活内皮细胞促炎表型,促进单核细胞浸润及泡沫细胞形成,致使斑块产生<sup>[23]</sup>;斑块导致的血管狭窄会引起IASBPD的异常升高;长期血压差异增加会促进冠状动脉粥样硬化<sup>[24]</sup>,导致左心室肥厚<sup>[25]</sup>,增加颈动脉内膜中层厚度<sup>[26]</sup>,导致严重的功能障碍乃至死亡。

本研究的优势:首先,本研究在MS患者中探讨

IASBPD与全因死亡风险之间的关联,样本量较大,随访时间较长;其次,本研究采取同步测量,而不是采取序贯法进行测量IASBPD,更能反映IASBPD准确性,避免不恰当的体位、时间差对血压动态变化的影响、白大衣效应等心理因素对其的混杂影响。本研究的局限性:①本研究尽管对IASBPD及全因死亡的多个相关因素进行了校正或敏感性分析,仍不能排除残留的混杂因素,例如,欧姆龙健康动脉硬化检测装置测量四肢血压存在一定比例的测量误差、未对研究对象统一进行上肢动脉的影像学检查、血压的变异性等可能会使IASBPD与全因死亡风险之间的关联分析结果出现偏差;②本研究只选取了全因死亡作为研究终点事件,缺乏对具体死亡原因的分析。

综上,IASBPD增大是MS患者发生全因死亡的危险因素,特别是在合并有动脉硬化、甘油三酯升高的人群中。IASBPD与全因死亡的风险呈线性关联。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 本主题国内外已有的结论

• IASBPD 是全因死亡的危险因素,因其便捷、无创,在临床上的应用得到推广。

#### 本文特色与见解

• 存在有动脉硬化、甘油三酯升高危险因素时, IASBPD 增大导致全因死亡的风险增加。IASBPD 与全因死亡的风险呈线性关联。

#### 参考文献

- [1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition[J]. *Lancet*, 2005, 366(9491): 1059-1062.
- [2] Yao F, Bo Y, Zhao L, et al. Prevalence and influencing factors of metabolic syndrome among adults in China from 2015 to 2017[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4475.
- [3] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14): 1113-1132.
- [4] Clark CE, Powell RJ. The differential blood pressure sign in general practice: prevalence and prognostic value[J]. *Fam Pract*, 2002, 19(5): 439-441.
- [5] Clark CE, Warren FC, Boddy K, et al. Associations between systolic interarm differences in blood pressure and cardiovascular disease outcomes and mortality: individual participant data meta-analysis, development and validation of a prognostic algorithm: the INTERPRESS-IPD collaboration[J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 650-661.
- [6] Sharafi M, Amiri Z, Haghjoo E, et al. Association between inter-arm blood pressure difference and cardiovascular disease: result from baseline Fasa Adults Cohort Study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9648.
- [7] ESC Scientific Document Group. 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(38): 3912-4018.
- [8] Yoon H, Choi SW, Park J, et al. The relationship between the metabolic syndrome and systolic inter-arm systolic blood pressure difference in Korean adults[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2015, 13(8): 329-335.
- [9] Zhao M, Song L, Sun L, et al. Associations of type 2 diabetes onset age with cardiovascular disease and mortality: the Kailuan study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(6): 1426-1432.
- [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] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16-139.
- [13] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
- [14] Hou Q, Qi Q, Han Q, et al. Association of the triglyceride-glucose index with early-onset atherosclerotic cardiovascular disease events and all-cause mortality: a prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 149.
- [15] 陈永刚, 吴寿岭, 王丽文, 等. 血压达标降低高血压患者发生左束支传导阻滞的风险[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(11): 1033-1042.
- [16] Cao K, Xu J, Shanguan Q, et al. Association of an inter-arm systolic blood pressure difference with all-cause and cardiovascular mortality: an updated meta-analysis of cohort studies[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 189: 211-219.
- [17] Zhou M, Gao Z, Chen F, et al. The inter-arm systolic blood pressure difference and risk of cardiovascular mortality: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(3): 317-324.
- [18] Chang Y, Kim J, Kim YJ, et al. Inter-arm blood pressure difference is associated with recurrent stroke in non-cardioembolic stroke patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12758.
- [19] Chang Y, Kim J, Kim MH, et al. Interarm blood pressure difference is associated with early neurological deterioration, poor short-term functional outcome, and mortality in noncardioembolic stroke patients[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(4): 555-565.
- [20] Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(3): e3502.
- [21] Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9819): 905-914.
- [22] Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, et al. The vital prognosis of subclavian stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(14): 1540-1545.
- [23] Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(7): 777-822.
- [24] Park SJ, Son JW, Park SM, et al. Relationship between inter-arm blood pressure difference and severity of coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 171-176.
- [25] Su HM, Lin TH, Hsu PC, et al. Association of interarm systolic blood pressure difference with atherosclerosis and left ventricular hypertrophy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e41173.
- [26] Aboyans V, Kamineni A, Allison M A, et al. The epidemiology of subclavian stenosis and its association with markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 266-270.

收稿日期: 2025-04-07 责任编辑: 罗晓惠