

·临床研究·

糖尿病高血压者尿儿茶酚胺与动态血压的关系^①

肖海鹏 廖 瑛 单济川 余斌杰

(中山医科大学附属第一医院内分泌研究室; 广州, 510080)

摘要 目的: 探讨 2 型糖尿病高血压者尿儿茶酚胺(UCA)与动态血压(ABP)的关系。方法: 用 HPLC-ECD 测定 30 例糖尿病高血压者(HDM 组)及 25 例糖尿病血压正常者(NDM 组)UCA 浓度[$c(\text{UCA})$] 昼夜 UCA 包括去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、多巴胺(DA), 同时监测 24 h ABP。结果: HDM 与 NDM 2 组间以及血压昼夜节律反转($n = 10$)与非反转者($n = 43$)间日、夜及 24 h 尿的 NE、E 水平均无显著差异, UCA 与 24 h ABP 指标间亦无显著相关, 而尿白蛋白排泄率(r_{uae})则 HDM 组显著高于 NDM 组, 血压节律反转者高于非反转者; HDM 组日 DA、24 h DA 均显著低于 NDM 组, 且日、夜及 24 h DA 与 r_{uae} 呈显著负相关。结论: 交感神经肾上腺髓质系统活性在糖尿病高血压的发病及血压昼夜节律异常的产生机制中似不占主导地位, 而糖尿病肾病可能起重要作用; 外周 DA 水平降低有可能参与糖尿病高血压及肾变病的发病。

关键词 糖尿病, 非胰岛素依赖型/代谢; 儿茶酚胺类/代谢; 血压; 白蛋白尿/代谢

中图分类号 R 587.1

THE RELATIONSHIP OF URINARY CATECHOLAMINES EXCRETION TO AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSIVE TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Xiao Haipeng Liao Ying Shan Jichuan Yu Binjie

(Research Unit of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Abstract Objective: To study the relationship of urinary catecholamines excretion to ambulatory blood pressure in type 2 diabetic patients. **Methods:** Daytime and nighttime urinary catecholamines [$c(\text{UCA})$] including norepinephrine(NE), epinephrine(E) and dopamine(DA) were determined by HPLC-ECD in 30 hypertensive(HDM group) and 25 normotensive diabetic (NDM group) subjects. 24 h ambulatory blood pressure(ABP) profiles were recorded on the same day while urine samples were collected. **Results:** Daytime NE and E, nighttime NE and E, 24 h NE and E in HDM group did not differ from NDM group. Similar results were obtained between subjects with paradoxical blood pressure rhythm ($n = 10$) and the remaining patients ($n = 43$). Canonical analysis showed no significant correlation between variables of UCA and indexes of 24 h ABP setting. However, urinary albumin excretion rate (r_{uae}) was significantly increased in HDM group than in NDM group. U_{AER} was also increased in subjects with paradoxical blood pressure rhythm compared with the remaining patients. Another finding of this study showed that daytime DA and 24 h DA were significantly lower in HDM group than in NDM group. Linear correlation analysis showed that daytime, nighttime and 24 h DA were obviously correlated with r_{uae} in all participants. **Conclusions:** Sympathoadrenomedullary systems seem to have little significant contribution to the pathogenesis of diabetic hypertension and dysregulation of circadian rhythm of blood pressure. Diabetic nephropathy might play an important role. Decreased peripheral DA might be involved in the genesis of diabetic hypertension and diabetic nephropathy.

Subject headings diabetic mellitus, non-insulin dependent/metabolism; catecholamines/metabolism; blood pressure; albuminuria/metabolism

目前国内外对交感神经肾上腺髓质系统在糖尿病高血压发病机制中的作用和地位研究尚少,报道亦不一致^[1~5]。Peters^[4]新近的研究显示,1型糖尿病患者夜间血压的升高与交感神经肾上腺髓质活性增加有关。为了解2型糖尿病高血压者尿儿茶酚胺(UCA)改变与动态血压(ABP)的关系,我们对2型糖尿病伴或不伴高血压者昼夜2个时间段UCA进行测定,同时监测24h ABP,以探讨其彼此间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本院内分泌科住院的2型糖尿病伴或不伴高血压者。糖尿病(DM)诊断及分型按1985年WHO标准,高血压诊断按1978年WHO标准[高压 $\geq 21.3/12.7$ kPa(160/95 mmHg)]。按是否伴高血压分为2组:①糖尿病血压正常组(NDM组)25例,男10例,女15例,年龄44~75岁,均数 \pm 标准差为(57.72 \pm 8.32)岁。②糖尿病高血压组(HDM组)30例,男13例,女17例,年龄42~80岁,均数 \pm 标准差为(61.43 \pm 7.59)岁,依病史、临床及生化检查排除继发性高血压。2组患者年龄、性别、体重指数(BMI)、DM病程(DMC)、血糖控制程度相匹配,均无明显心、脑、肝、肾并发症。受试者测试日避免剧烈体力活动与情绪波动,禁烟、酒及咖啡,清晨6:00起床,晚上10:00休息。

1.2 研究方法

1.2.1 24h ABP监测 受试者上午8:00~9:00开始佩带动态血压监测仪(Accutracker II,美国Stech公司),进行24h ABP监测。监测频率于上午8:00至晚上10:00为每半小时1次,晚上10:00至翌晨8:00为每小时1次。监测当天记录受试者日常生活及起居情况,监测次数不少于额定次数80%的血压数据才予以分析。

1.2.2 UCA测定 ABP监测当日分日夜2个时间段(6:00~18:00, 18:00~翌晨6:00)留尿,尿液用盐酸防腐。收集后测每段尿量并取5 mL。用高效液相色谱-电化学(HPLC-ECD)法^[6]测定昼夜浓度 c (UCA),包括去甲肾上腺素(NE),肾上腺素(E),多巴胺(DA)。NE、E、DA的批内变异系数分别为2.46%、5.06%和4.24%,批间变异系数分别为5.49%、7.19%和5.04%。

1.2.3 尿白蛋白排泄率(r_{uae})及生化指标测定 准确留取过夜尿(22:00~6:00)共8h,用放射免疫分析法(RIA)测定尿白蛋白(药盒由山东潍坊

3V公司提供),计算每分钟 r_{uae} ,批内及批间变异系数分别为2.52%和4.60%。

1.3 数据处理与统计

1.3.1 数据处理 24h平均收缩压 p (24h MSP)及舒张压 p (24h MDP),白天平均收缩压 p (dMSP)及舒张压 p (dMDP)、夜间平均收缩压 p (nMSP)及舒张压 p (nMDP)均采用ACCU-TRACKER II数据分析系统处理。昼夜收缩压差值百分率(ΔS_{BP})及舒张压变化差值百分率(ΔD_{BP})按下列公式计算:

$$\Delta S_{\text{BP}} = \frac{p(\text{dMSP}) - p(\text{nMSP})}{p(\text{dMSP})} \times 100\%$$

$$\Delta D_{\text{BP}} = \frac{p(\text{dMDP}) - p(\text{nMDP})}{p(\text{dMDP})} \times 100\%$$

1.3.2 统计处理 采用SPSS For Windows 6.0统计软件。正态分布资料的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布资料的数据则用中位数(范围)表示。2组间均值的比较采用 t 或 t' 检验,中位数的比较用中位数检验法。用典则相关法分析UCA与ABP各组指标间的相关关系,双变量的相关分析则用直线相关分析法,多因素相关分析用logistic回归模型。

2 结果

2.1 NDM与HDM ABP比较

结果见表1:①HDM组24h、白天及夜间平均收缩压及舒张压均显著高于NDM组($P < 0.01$)。②2组均存在昼夜节律异常(ΔS_{BP} 及 ΔD_{BP} 均 $< 10\%$,正常人 $\Delta S_{\text{BP}} > 10\%$),但2组间无显著性差异。

2.2 DNM与HDM昼夜UCA改变

结果见表2:①2组间日NE及E(dNE、dE)、夜NE及E(nNE、nE)、24h尿NE及E总量(TNE、TE)均无显著性差异。②HDM组日及24h DA总量(dDA及TDA)均显著低于NDM组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),但夜DA(nDA)2组间无显著性差异。

2.3 血压昼夜节律反转与非反转者UCA的改变

鉴于NDM与HDM2组患者均存在血压昼夜节律异常,为了解血压昼夜节律异常者UCA的改变,我们按血压昼夜变化差值重新分为2组:血压昼夜节律反转组($\Delta S_{\text{BP}} < 0\%$ 及 $\Delta D_{\text{BP}} < 0\%$)10例。非反转组(ΔS_{BP} 及 $\Delta D_{\text{BP}} \geq 0\%$)43例(另2例不满足分组条件)。比较2组昼夜UCA,结果在表3中

显示, 日、夜、24 h 尿 NE、E、DA 2 组间均无显著差异。

表 1 NDM 与 HDM 两组动态血压(ABP)比较

Table 1 Comparisons of ABP profiles between NDM and HDM group [p_b /kPa, ΔS_{BP} or ΔD_{BP} (%)]

	NDM ($n = 25$)	HDM ($n = 30$)	P
$p(24\text{ h MSP})$	15.51 ± 1.52	18.49 ± 1.87	0.0001
$p(24\text{ h MDP})$	9.43 ± 0.80	10.52 ± 1.19	0.0003
$p(\text{dMSP})$	15.72 ± 1.47	18.56 ± 2.00	0.0001
$p(\text{dMDP})$	9.40 ± 0.78	10.68 ± 1.16	0.0001
$p(\text{nMSP})$	14.91 ± 1.87	17.92 ± 2.54	0.0001
$p(\text{nMDP})$	8.93 ± 0.83	10.02 ± 1.46	0.0011
ΔS_{BP}	$4.69(-38.53 \sim 15.04)$	$2.90(-53.50 \sim 30.43)$	0.4777
ΔD_{BP}	$5.60(-5.56 \sim 14.71)$	$6.44(-11.39 \sim 25.71)$	0.7352

表 2 NDM 与 HDM 两组昼夜尿儿茶酚胺(UCA)比较

Table 2 Comparisons of diurnal UCA between NDM and HDM group [$c(\text{UCA})/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]

	NDM ($n = 25$)	HDM ($n = 30$)	P
12 h dNE	0.25 ± 0.19	0.18 ± 0.13	0.1146
dE	0.19 ± 0.11	0.18 ± 0.17	0.8002
dDA	0.98 ± 0.39	0.65 ± 0.37	0.0018
nNE	0.19 ± 0.15	0.15 ± 0.09	0.2397
nE	0.17 ± 0.16	0.17 ± 0.12	0.9916
nDA	0.92 ± 0.39	0.87 ± 0.42	0.6542
24 h TNE	0.44 ± 0.33	0.33 ± 0.17	0.1351
TE	0.36 ± 0.25	0.35 ± 0.24	0.8916
TDA	1.90 ± 0.70	1.52 ± 0.67	0.0432

表 3 血压昼夜节律反转与非反转者 UCA 的改变

Table 3 Comparisons of UCA between patients with or without paradoxical blood pressure rhythm [$c(\text{UCA})/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]

	paradoxical ($n = 10$)	non-paradoxical ($n = 43$)	P
12h dNE	0.13 ± 0.06	0.22 ± 0.17	0.088
dE	0.20 ± 0.19	0.18 ± 0.13	0.629
dDA	0.67 ± 0.29	0.84 ± 0.43	0.256
nNE	0.14 ± 0.10	2.46 ± 1.05	0.426
nE	0.14 ± 0.12	0.17 ± 0.15	0.517
nDA	0.76 ± 0.35	0.93 ± 0.41	0.232

2.4 NDM 与 HDM 及血压节律反转与非反转者 r_{UAE} 的改变

NDM 与 HDM 2 组肾功能均正常, 但 HDM 组 r_{UAE} 显著高于 NDM 组[r_{UAE} 中位数分别为 34.05

$\mu\text{g}/\text{min}$ (1.22 ~ 153.34 $\mu\text{g}/\text{min}$)及 19.31 $\mu\text{g}/\text{min}$ (0.5 ~ 29.13 $\mu\text{g}/\text{min}$), $P < 0.001$]。血压昼夜节律反转与非反转组间肾功能也无差异, 但反转组的 r_{UAE} 高于非反转组[r_{UAE} 中位数分别为 35.20 $\mu\text{g}/$

min, (7.37~153.34 $\mu\text{g}/\text{min}$)及 25.09 $\mu\text{g}/\text{min}$, (0.50~120.36 $\mu\text{g}/\text{min}$), $P=0.062$]

2.5 所有受试者 UCA 与 24 h ABP 的相关性

对所有受试者的 3 组变量: ①(dNE、dE、dDA)与(dMSP、dMDP、 ΔS_{BP} 、 ΔD_{BP}); ②(nNE、nE、nDA)与(nMSP、nMDP、 ΔS_{BP} 、 ΔD_{BP}); ③(TNE、TE、TDA)与(24 h MSP、24 h MDP)分别进行典则相关分析, 结果显示: 3 组变量最大的典则相关系数分别为 0.4753、0.4377、0.2880, 但 P 值均 > 0.05 , 即 UCA 与 24 h ABP 各指标间均无显著相关。校正了年龄、性别、BMI、DMC、血糖等因素后, logistic 多元回归分析亦未见高血压与 UCA 有关 ($P > 0.05$)。

2.6 所有受试者 UCA 与生化指标的相关性

dNE 及 TNE 均与年龄呈显著正相关 (r 分别为 0.3319、0.2713, $P < 0.05$); dDA、nDA 及 TDA 均与 r_{UAE} 呈显著负相关 (r 分别为 -0.3795、-0.3111、-0.3959, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

2.7 所有受试者 24 h ABP 与生化指标的相关性

24 h MSP、dMSP、nMSP 与年龄呈显著正相关 (r 分别为 0.470、0.4120、0.3869, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 24 h MSP、24 h MDP、dMSP、dMDP 均与 BMI 呈显著正相关 (r 分别为 0.3136、0.3751、0.3434、0.3773, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 24 h MSP 与 U_{AER} 亦呈正相关 ($r = 0.588$, $P = 0.059$)。

3 讨论

3.1 交感神经肾上腺髓质活性在糖尿病高血压发病中的作用

糖尿病高血压的发病机制尚未明了。近有研究表明, 交感神经肾上腺髓质机能异常导致的儿茶酚胺分泌增加在糖尿病高血压发病中可能占一定的地位^[3,4], 但亦有报道, 糖尿病伴或不伴高血压者, 儿茶酚胺的分泌并无差异^[1,2]。这些研究, 大多采用测定血浆儿茶酚胺来反映外周交感神经及肾上腺髓质活性, 因受静脉穿刺、情绪波动等许多因素影响, 且只能反映瞬间的儿茶酚胺水平, 很可能造成研究结果不一。UCA 测定可避免以上缺点, 能更准确地评价交感神经肾上腺髓质机能状况^[7]。分昼夜 2 个时间段留尿, 既照顾到受试者的生活习惯, 又考虑能反映儿茶酚胺分泌的节律性及与 ABP 昼夜变化的关系。研究表明, 糖尿病高血压

压者与糖尿病血压正常者比较, 2 者日、夜及 24 h 尿的 NE 和 E 均无显著差异, 且日、夜 NE 和 E 水平与 24 h ABP 各指标间均无显著相关。结果与 Christense 及 Beretta-piccoli 等^[1,2]的报道相似。Brown 等^[8]曾分别测定了 134 名原发性高血压及正常人 24 h 尿 NE 及 E 水平, 发现 2 组 24 h 尿 NE 及 E 均无显著性差异, 且在高血压者中, 尿 NE 及 E 水平与血压无显著相关。本研究血压昼夜节律反转与非反转者日、夜、24 h 尿 NE、E、DA 均无显著性差异, 提示 2 型糖尿病者血压昼夜节律的异常与交感神经肾上腺髓质活性的改变无明显的关系, 由此看来, 交感神经肾上腺髓质活性的改变在糖尿病高血压及血压昼夜节律异常的发生中似不占主导地位。近有研究发现, DM 者体内可交换钠平均增加 10%, 伴肾病变者增加更为显著, 且与收缩压或平均动脉压呈显著正相关, 限钠或利尿剂治疗可使血压恢复正常, 因此认为钠潴留、糖尿病肾病变在糖尿病高血压发病中起主导作用^[5,9]。Feldt-Rasmussen 等^[9]尚发现, 糖尿病肾病者血浆 NE 水平降低, 且儿茶酚胺水平与血压及心率变异(心率变异为反映自主神经病变的一个较敏感指标)之间均无显著相关。本组资料亦显示糖尿病高血压者的 r_{UAE} 显著高于血压正常者, 血压昼夜节律反转者的 r_{UAE} 亦高于非反转者, 而且随 r_{UAE} 增加, 2 型糖尿病者 24 h MSP 呈增高趋势 ($r = 0.2588$, $P = 0.059$), 提示糖尿病肾病变在糖尿病高血压以及血压昼夜节律异常的发生中起重要的作用。钠潴留尚可使糖尿病者对 NE、血管紧张素 II 等血管加压物质的反应性明显增加(有血管病变时更为显著), 进而致血压升高^[5]。所以, 尽管本研究显示糖尿病伴或不伴高血压 2 组间尿 NE 及 E 无显著差异, 但亦不排除糖尿病高血压者由于血管病变相对较重(r_{UAE} 明显增加), 对 NE 及 E 的血管反应性增加而致血压升高的可能性。既往研究均较少报道糖尿病和(或)高血压者血或尿多巴胺(DA)的改变及其意义。本组资料中糖尿病高血压者日间和 24 h 尿 DA 均明显低于血压正常者, 且日、夜及 24 h 尿 DA 水平与 r_{UAE} 呈显著负相关。由于 DA 可扩张肾血管、增加肾血流, 故我们推测, 外周 DA 减少有可能参与糖尿病高血压和(或)糖尿病肾病的发病。但也有认为, DA 与原发性高血压发病机制的关系不大, 血浆水平在高血压者与正常人间未见明显差别^[10]。因此, 对 DA 在 2 型糖尿病高血压发

病机制中的作用尚有待进一步研究加以阐明。

3.2 糖尿病伴或不伴高血压者 UCA 及 ABP 与临床指标的关系

本组资料显示, dNE 及 24 h NE 与年龄呈正相关, 与文献报道相似^[11, 12]。提示年龄大, 血糖控制不良时交感肾上腺髓质的活性增加。临床上代谢控制不良的老年糖尿病患者, 心血管病发病率及死亡率增加是否与之有关, 值得作进一步的探讨。本研究尚发现, dMSP 及 nMSP 与年龄呈显著正相关; 24 h 及白天平均收缩压和舒张压与 BMI 呈显著正相关, 提示年龄大, 易合并动脉硬化及肥胖等可能是糖尿病患者发生高血压的重要危险因素^[13]。

参 考 文 献

- Christense N J. Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetes during fasting and after insulin administration. *Diabetes*, 1974, 23(1): 1
- Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Ziegler W, *et al*. Plasma catecholamines and renin in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr*, 1979, 57(6): 681
- Daly P A, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM, role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes care*, 1991, 14(3): 240
- Peters A, Gromeier S, Kohlmann T, *et al*. Nocturnal blood pressure elevation is related to adrenomedullary hyperactivity, but not to hyperinsulinemia, in nonobese normoalbuminuric type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(2): 507
- Weidmann P, Ferrare P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care*, 1991, 14(3): 220
- 廖 瑛, 单济川, 余斌杰. HPLC-ECD 检测尿儿茶酚胺方法的优化. *中山医科大学学报*, 1994, 15(3): 227
- Hjemdal P. Plasma catecholamines determinations; analytical problems and interpretation. *Copenhagen Munksgaard*, 1986, 17(1): 33
- Brown M J, Causon R C, Barnes V F, *et al*. Urinary catecholamines in essential hypertension; results of 24-hour urine catecholamine analyses from patients in the medical research council trial for mild hypertension and from matched controls. *Q J Med*, 1985, 57(6): 637
- Feldt-Rasmussen B, Mathiesen E R, Deckert T, *et al*. Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1987, 30(6): 610
- 张 琪. 交感神经系统的作用. 见: 刘力生, 龚兰生, 孔华宇, 主编. *临床高血压病学*. 天津: 天津科学技术出版社, 1990. 50~52
- Supiano M A, Linares O A, Smith M J, *et al*. Age-differences in norepinephrine kinetics; effect of posture and sodium-restricted diet. *Am J Physiol*, 1990, 259 (Endocrinol Metab22): E422
- Del Rio G, Baldini A, Carani C, *et al*. Adrenomedullary hyperactivity in type I diabetic patients before and during continuous subcutaneous insulin treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68(2): 555
- 史虹莉, 徐一甄, 沈稚舟, 等. 非胰岛素依赖型糖尿病患者高血压的多因素分析. *中华内分泌代谢杂志*, 1996, 12(3): 157

(1997-08-07 收稿 1997-12-03 修回)

简 讯

中山三院许庚教授获 1997 年度国家杰出青年科学基金资助

继 1996 年度颜光美教授获国家杰出青年科学基金资助, 实现我校第一个零的突破后, 1997 年度国家杰出青年科学基金评审委员会经认真严格评定后, 传来喜讯, 今年有 112 名杰出青年学者获资助(1996 年仅有 84 名)。我校附属三院耳鼻喉科许庚教授获基金资助 60 万元, 成为全国医学界获基金资助的 13 名中之一。

(冯世容)