维普资讯 http://www.cqvip.com

20-24

(7)

NIDDM患者24小时动态血压与尿白蛋白排泄率的关系

第二临床学院内分泌科 刘东方* 严钟德 沈鼎明 庞久高

提 要 本研究测定了68例NIDDM患者及36例健康对照的血糖、血脂、HbA1C、24h动态血压及白天、夜间尿白蛋白排泄率(UAER)。将NIDDM患者按24h UAER均值分成正常尿白蛋白组、微白蛋白尿组及临床肾病组。我们发现尿白蛋白正常的NIDDM患者虽然偶测血压与健康对照可比，但其动态收缩压24h及夜间均值已较健康对照升高，且与相应的UAER显著相关。随肾病程度的加重，血压、心率逐渐增加，其昼夜变异率逐渐减小，血压与UAER的相关性越来越密切。多元逐步回归分析显示血压、HbA_1C、病程是对UAER有显著作用的因素。本研究说明血压升高在NIDDM患者糖尿病肾病(DN)始发机制及其发展过程中起重要作用。

关键词 NIDDM; 动态血压; DN
中国分类号 R587.1

DN的发病机制是多因素共同作用的结果，已知其与代谢紊乱密切相关，但血压升高和自主神经病变(AN)在其中所起作用尚不清楚。胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)患者偶测血压的升高常发生在微白蛋白尿出现之后[1]，且大量研究表明肾功能异常亦可引起血压升高。因此，血压的升高有可能是DN的结果或只加重了肾损而不是DN的促发因素。但偶测血压不及动态血压(AMBP)准确、灵敏[2,3]，且NIDDM患者多是成年起病，常伴有高血压，NIDDM患者血压的升高和DN的关系可能不同于IDDM患者[4]。本研究采用同步的AMBP监测，昼夜UAER测定探讨血压在NIDDM患者DN发生发展中的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象和方法

1.1.1 健康对照组(H组) 36例，男女各18例，其血糖、HbA1C、血脂、UAER均正常，无心、肺、肾及其它慢性疾病史，平均年龄56.31±10.30岁，体重指数(BMI) 21.90±2.81kg/m²。

1.1.2 糖尿病(DM)组 68例，男32例，女36例，按WHO诊断标准确诊为NIDDM，且患者没有心脏、肺部、原发性高血压及其它肾、输尿管疾病，无急性代谢紊乱，除口服降糖药及注射胰岛素外，未服用任何影响血压、心率、心功能及UAER的药物，平均年龄57.69±9.75岁，BMI为22.43±2.83kg/m²，平均病程5.97±5.61年。NIDDM患者的年龄、BMI与H组具有可比性($P>0.05$)。将NIDDM患者按24小时平均UAER[6]分成三组:UAER<20μg/min为正常尿白蛋白组(N组)，共30例;UAER在20～200μg/min为微白蛋白尿组(M组)，共26例;UAER>200μg/min为临床肾病组(C组)，共12例。三组患者年龄、BMI、血脂无显著差异($P>0.05$)，而患者的病程、HbA1C、视网膜病变率、高血压家族史率逐渐增加，三组间差异有显著性($P<0.05$)。

1.2 标本收集

受试者过夜禁食于次晨8:00Am空腹安静状态下抽取静脉血6ml用作血糖、HbA1C和血脂测定，当日用加有适量防腐剂甲苯的干净容器收集白天(7:00～Am 10:00Pm)和夜间(10:00Pm～7:00Am)尿液。尿液定量混匀后各取白天、夜间尿液2ml送检。尿液贮存于－20℃以下，一月以内检测。

1.3 测定方法

1.3.1 尿白蛋白水平测定 用放免法，药盒由中国原子能

*女，1968－10年生，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 NIDDM患者动态血压、心率及其Δ(d－n)%随肾病程度的变化

	正常尿白蛋白组(N)	微白蛋白尿组(M)	临床肾病组(c)	P		
				N:M	C:N□	□C:M
动态SBP						
①24h	2.078±0.055	2.166±0.031	2.248±0.059	<0.01	<0.01	<0.01
②白天	2.090±0.054	2.173±0.032	2.255±0.053	<0.01	<0.01	<0.01
③夜间	2.064±0.032	2.151±0.043	2.236±0.077	<0.01	<0.01	<0.01
④Δ(d－n)%	0.024±0.032	0.019±0.031	0.005±0.036	<0.01	<0.01	<0.01
动态DBP						
①24h	1.861±0.048	1.902±0.034	1.914±0.033	<0.01	<0.01	>0.05
②白天	1.870±0.050	1.910±0.034	1.921±0.037	<0.01	<0.01	>0.05
③夜间	1.842±0.051	1.881±0.033	1.905±0.063	<0.01	<0.01	>0.05
④Δ(d－n)%	0.028±0.026	0.022±0.022	0.019±0.038	<0.01	<0.01	>0.05
动态HR						
①24h	1.876±0.056	1.907±0.048	1.929±0.033	<0.05	<0.01	>0.05
②白天	1.902±0.053	1.924±0.042	1.943±0.032	<0.05	<0.05	>0.05
③夜间	1.827±0.072	1.875±0.066	1.907±0.032	<0.01	<0.01	>0.05
④Δ(d－n)%	0.056±0.026	0.042±0.024	0.034±0.034	>0.05	<0.05	>0.05

研究所提供，结果以μg/min表示。批内差异6.7%±1.2%，批间差异10.3%±1.8%。分别测定受试者白天和夜间的UAER并算出24h平均UAER及昼夜变异率[<(d－n)%]即[(白天－夜间)÷白天值]×100%。

1.3.2 动态血压测定 留尿当日行同步动态血压监测(型号TM—2420/TM—2020，产地日本)。监测仪由经过训练的专业技术人员安置，调试，每半年校正一次。血压单位mmHg(约0.133kPa)。研究前后动态血压装置所测血压与水银柱相比，变异小于5mmHg。血压测定时间设置为7:00～22:00 30min测压一次，22:00～7:00为1h测压一次。分别算出白天、夜间、24h平均血压、心率及其Δ(d－n)%。

1.4 统计处理

文中数据均经正态性检验或方差齐性检验。两组间比较用t检验或t'检验，多组间比较用方差分析(F检验和q检

表2 健康对照及三组NIDDM患者各时段血压、心率均值与相应UAER的相关系数

	健康对照(H)	正常尿白蛋白组(N)	微白蛋白尿组(M)	临床肾病组(C)
动态SBP				
①24h	0.33(>0.05)	0.401(<0.05)	0.448(<0.01)	0.778(<0.001)
②白天	0.325(>0.05)	0.409(<0.05)	0.469(<0.01)	0.814(<0.001)
③夜间	0.307(>0.05)	0.421(<0.05)	0.499(<0.01)	0.822(<0.001)
④Δ(d－n)%	−0.258(>0.10)	0.410(<0.05)	0.637(<0.0005)	0.886(<0.0005)
动态DBP				
①24h	0.312(>0.05)	0.344(>0.05)	0.361(<0.05)	0.839(<0.0005)
②白天	0.325(>0.05)	0.309(>0.10)	0.349(<0.05)	0.784(<0.0025)
③夜间	0.301(>0.05)	0.444(<0.02)	0.412(<0.025)	0.865(<0.0005)
④Δ(d－n)%	0.201(>0.20)	0.195(>0.10)	0.470(<0.01)	0.649(<0.025)
动态HR				
①24h	0.310(>0.05)	0.312(<0.05)	0.461(<0.01)	0.711(<0.005)
②白天	0.298(>0.05)	0.212(>0.10)	0.456(<0.01)	0.652(<0.025)
③夜间	0.306(>0.05)	0.265(>0.05)	0.305(>0.05)	0.551(<0.05)
④Δ(d－n)%	−0.201(>0.20)	0.011(>0.25)	0.261(>0.05)	0.275(>0.10)

维普资讯 http://www.cqvip.com

验)，计数资料用x^2检验。各指标间用直线相关分析或多元逐步回归分析。数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，文中UAER、血压、心率均经对数转换或以几何均数表示，Δ(d－n)%行lg(1＋x)转换。

2 结果

2.1 三组NIDDM患者动态血压、心率及其Δ(d－n)%情况

由表1可见，由N组、M组到C组各时段收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率均值有不断增加的趋势，三组间以动态SBP差异最显著，次为动态DBP和动态HR。

2.2 H组与N组动态、偶测血压、心率及UAER比较

N组与H组之间偶测血压、心率及24h动态DBP、心率及UAER均值并无显著差异($P>0.05$)，但24h动态SBP均值N组已较H组升高，且差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步分析表明主要是其夜间均值升高，H组2.151±0.049；N组2.064±0.060($P<0.05$)。

2.3 H组与三组NIDDM患者各时段血压、心率与相应的UAER行相关分析。

表2表明，H组各时段血压、心率及其Δ(d－n)%与相应的UAER并不相关；N组各时段动态SBP、夜间动态DBP、24h动态HR均值、动态收缩压Δ(d－n)%与UAER均相关。M组患者除夜间动态HR及其Δ(d－n)%外各因素与UAER均相关，而C组患者除动态AHR的Δ(d－n)%外其余因素与UAER密切相关。NIDDM患者动态SDP、动态DBP、动态HR与UAER的相关性由N组、M组、C组越来越密切。

2.4 各因素与UAER24小时均值行相关分析

表3可见除年龄、偶测DBP、偶测心率、BMI外其余因素均与UAER 24h均值密切相关。相关性较好的是24hSBP均值、HbA1C、24hDBP均值，24h心率均值及病程。

2.5 多元逐步回归分析

将上述与UAER相关的因素纳入多元逐步回归分析，当F＝36.87，R＝0.70时筛选出对UAER有显著作用的因素。由表4可见血压、HbA1C、病程是对UAER有显著作用的因素。

表3 68例NIDDM患者各因素与24hUAER均值直线相关分析

相关因素X:Y	相关系数r	P
年 龄	0.200	>0.05
病 程	0.399	<0.025
BMI	0.196	>0.05
HbA_1C	0.576	<0.0005
HDL－C	－0.348	<0.0025
LDL－C	0.383	<0.001
偶测SBP	0.373	<0.001
偶测DBP	0.197	>0.05
偶测心率	0.183	>0.05
24hSBP均值	0.737	<0.0005
24hDBP均值	0.563	<0.0005
24h心率均值	0.458	<0.0005

表4 各变量与UAER的多元逐步回归分析结果

	β	SE	P	标化β
24hSBP	4.52	0.83	0.0001	0.05
24hDBP	1.82	1.22	0.10	0.13
病 程	0.05	0.02	0.01	0.21
HbA_1C	0.19	0.10	0.06	0.15

3 讨论

DN是DM常见并发症和主要死因之一，明确它的发病机理，对DN的预防治疗具有重要指导意义。高血压是DM尤其是DN的常见并发症，目前高血压和临床DN的关系已见报道[1]，但对未发展到临床DN的NIDDM患者尤其是尿白蛋白水平正常的NIDDM患者血压变化报道甚少。本研究通过病史、体检、特殊检查结合眼底检查排除其它肾病可能性后，采用UAER作为DN的程度判断指标，结合同步的AMBP监测，研究AMBP在NIDDM患者DN发生、发展中的作用。

本研究证实NIDDM患者在微白蛋白尿出现之前，虽然偶测血压较健康对照并无增加，但AMBP较H组已有了一定程度的升高，主要为夜

维普资讯 http://www.cqvip.com

间血压升高。AMBP由于增加了测量次数，从而增加了结果的准确性。本研究说明AMBP监测可以发现轻度的、但有临床意义的血压升高。本研究还发现健康对照的AMBP水平与UAER是不相关的，而正常UAER的NIDDM患者其动态SBP却与UAER明显相关，随着肾病程度的加重，动态SBP与UAER的相关性越来越密切，这说明血压的轻度升高可能在NIDDM患者DN的始发机制中起重要作用，随着UAER的增加，肾脏对血压升高的易损性更进一步增加。既往研究并未发现IDDM的正常白蛋白尿患者动态血压较健康对照升高，亦未按不同UAER行AMBP和UAER的相关分析，也就无从了解血压对不同UAER水平患者肾脏的作用及其程度[3,4]。NIDDM患者由于起病年龄大、存在胰岛素抵抗等原因更易合并早期血压升高、甚至在发生NIDDM之前已存在高血压[4]。血压升高可通过引起肾血液动力学紊乱、增加肾血管硬化[6]等在DN发生发展中起重要作用。DM患者由于伴随的糖代谢紊乱和糖尿病自主神经病变(AN)损害了肾脏的血管舒缩功能，使肾前动脉阻力下降，在升高的同一血压水平下较正常肾脏更易受损[7,8]。正常肾脏具有良好的血管舒缩功能，在肾小球外循环血压波动情况下能保持正常的肾小球内压。高血糖导致糖基化终末期产物(AGES)形成和多元醇通路激活，引起肾前动脉阻力下降[7]。AN可引起肾交感缩血管效应进一步下降[8]。本研究发现随肾病程度的增加，HbA1C水平不断增加，这可能是AMBP与UAER相关性越来越好的原因之一。有关AN在其中的作用，本文未作详细探讨，但本研究发现心率随UAER增加而增加，静息性心动过速是AN的一个表现，这提示AN发生率随肾病程度的增加而增加。

本研究还发现NIDDM患者随肾病程度的加重和血压的升高，血压、心率的Δ(d－n)%却不断减少，N组患者动态SBP的Δ(d－n)%已显著低于H组。相关分析显示三组患者动态SBP的Δ(d－n)%以及M组、C组动态DBP的Δ(d－n)%与UAER的Δ(d－n)%呈显著相关。这说明DM患者夜间血压下降幅度减少，随着DN的发生发展，患者夜间血压下降幅度进一步减少，而且夜间血压与肾损害密切相关。目前DM患者夜间血压下降幅度减少的原因不明，推测与AN或肾病有关[9,10]。但N组和M组患者缺乏明显肾病，尤其是N组已存在夜间血压升高，所以估计其血压的Δ(d－n)%减少主要与AN有关，DM患者血压、心率Δ(d－n)%平行地下降支持AN是引起Δ(d－n)%下降的一个主要因素，但具体有待长程功率谱检查进一步证实。

本研究中三组患者的血脂水平无显著差异，但HbA1C由N组，M组到C组逐渐增加，且差异有显著性，故而HbA1C似可作为一个混杂因子影响血压与UAER的关系。但是本研究经过多元逐步回归分析的由表及里、去伪存真过程证实血压是是影响UAER的重要因素，并不因为HbA1C的引入而受影响。此外，多元回归分析也证实HbA1C、病程与UAER也显著相关。因此早期严格控制血糖、血压水平对延缓DN的发生发展必将起到重要作用。由于本研究中尿白蛋白水平尚正常的NIDDM患者已经出现有意义的血压升高，尤其是夜间血压升高，我们建议对NIDDM患者可以早期预防性地降压治疗。同时由于NIDDM患者肾脏对血压升高的易损性增加，NIDDM患者高血压的诊断标准和控制标准都宜较原发性高血压患者更低更严。有学者建议以白天大于135/85mmHg，夜间大于120/80mmHg作为DM患者血压超负荷的标准，但目前国内国际都尚未统一，有待进一步探讨。

参考文献

1.Mathiesen ER, et al. Diabetes 1990;39:245
2.Hansen KW, et al. Kidney Int, 1994;45(supply 45):134
3.Benhamou PY, et al. Diabetes Care, 1992;15:1614
4.Ferranini E, et al. N Engl J Med, 1987;317:350
5.Mogencen CE. Kidney Int, 1987;31:67
6.Neugarten J, et al. Kidney Int, 1982;22:257
7.Winegrad AI. Diabetes, 1987;36:396
8.Barinov EF, et al. Biul Egsp Biol Med 1989;107:283
9.Spallone V, et al. Diabetes, 1993;42:1745
10.Spallone V, et al. Diabetes Care, 1994;17:578

(收稿日期 1998－05－04)

维普资讯 http://www.cqvip.com

Relationship between ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion rate in NIDDM

Liu Dongfang, et al
Department of endocrinology, the second college of clinical medicine

The blood sugar、plasma lipids、HbA1C、ambulatory blood pressure (AMBP) were measured on 68 NIDDM patients and 36 healthy controls. The patients were divided into three groups according to the 24hour mean urinary albumin excretion rate (UAER):the normoalbuminric group、the microalbuminric and the clinical diabetic nephropathy group. We found that the increase of AMBP preceded the abnormalities of UAER in NIDDM. When the severity of nephropathy was increased、the AMBP、ambulatory heart rate (AHR)were higher. their percentages of day.night changes were lower, and these factors were more significantly related to UAER . Multiple linear regression suggested that blood pressure、HbA1C and duration of disease were significantly related to UAER. Our study demonstrate that the elevated blood pressure plays an important role in initiation and progression of DN

KEY WORDS NIDDM; AMBP; DN

24-27

(8)

微囊化垂体瘤细胞移植的实验研究

R736.4
R73-352

临床学院神经外科 谢延风* 郑履平

提 要 本实验企图通过移植前的垂体GH腺瘤细胞培养，测定培养液及移植鼠术前、后血中的垂体激素水平和对移植后微囊化的GH腺瘤细胞的光、电镜观察，了解经微囊化后的GH腺瘤细胞是否能存活并正常分泌GH，是否会在受体动物中造成高催乳素(PRL)血症以及微囊包膜完整性能维持多久。结果发现：移植术后12周，微囊化的GH腺瘤细胞存活良好并具分泌功能，大多数微囊包膜结构仍然完整，术前体外GH腺瘤细胞培养液中，PRL浓度相当高，但移植后动物血中PRL和GH浓度与术前无显著性差异。提示微囊化的GH腺瘤细胞，在选择性垂体移植中作为供体来源的前景良好。

垂体肿瘤

关键词 微囊包膜; 免疫隔离; 垂体移植; 细胞培养
中图分类号 R617; R651.13

本实验旨在观察微囊膜在受体内的完整期，移植物的功能存活情况和有无高催乳素血症发生，为今后临床应用提供借鉴。

1 材料和方法

1.1 供体选择 选择有典型肢端肥大症表现，血中生长激素显著升高、头颅CT扫描或MRI提示垂体腺瘤，并经术后病理检查证实为垂体GH腺瘤的患者。将其术中被切下的垂体腺瘤在体外进行肿瘤细胞培养，筛选出所需的GH腺瘤细胞作为供体。

1.2 受体来源 实验动物选用重庆医科大学实验动物中心健康雌性Wistar大鼠共25只。

1.3 体外瘤细胞培养 将手术中取出的6例垂体腺瘤组织立即放入1640培养液中，在无菌条件下，采用机械刮取法分离肿瘤细胞，离心、计数。每一培养瓶内种植1×10^7个细胞，并加入含10%小牛血清的1640培养液10ml。置37℃、含

* 男，1965－02出生，主治医师