【临床研究】

糖基化终末产物与高血压靶器官损害的关系研究

刘常远[1,2]，常桂丽[1,2]，李明春[1,2]，胡　哲[1,2]，操群安[1,2]，陈　静[1,2]，初少莉[1,2]，陈　歆[1,2]*
（1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科，上海 201801；2. 上海市高血压研究所，上海 200001）

摘要：目的 探究血浆糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）与颈 - 股脉搏波传导速度（carotid-femoral pulse wave velocity，cf-PWV）及尿微量白蛋白 / 肌酐（albumin/creatinine ratio，ACR）的关系。**方法** 研究对象为至上海交通大学医学院附属瑞金医院进行动态血压监测的患者。通过问卷调查采集高血压患者的一般情况及既往病史，使用欧姆龙上臂式血压计（HEM-7051）测量患者肱动脉血压，采集空腹血测定患者总胆固醇、三酰甘油及空腹血糖等各项生化指标，通过酶联免疫吸附法测定血浆 AGEs 水平。以尿 ACR 及 SpygmoCor 软件测定的 cf-PWV 作为高血压靶器官损害的指标。**结果** 175 例研究对象平均年龄（51.23±11.38）岁，其中男性 78 例，占比 44.57%。男性血浆 AGEs 水平高于女性［(7.80±6.37)μg/ml *vs*（4.41±3.62）μg/ml，$P < 0.001$］；在靶器官损害方面，男性尿 ACR 水平低于女性［(1.18±0.70)mg/mmol *vs*（2.10±2.17）mg/mmol，$P < 0.001$］；cf-PWV 无显著差异（$P = 0.27$）。未校正相关危险因素前，血浆 AGEs 水平与空腹血糖（$r = 0.163$，$P = 0.030$）、血肌酐（$r = 0.219$，$P = 0.003$）、尿 ACR（$r = 0.150$，$P = 0.046$）呈正相关，与高密度脂蛋白胆固醇（$r = -0.206$，$P = 0.006$）呈负相关，与 cf-PWV 未见明显相关性（$r = 0.101$，$P = 0.182$）。进一步通过多元逐步线性回归分析发现，在校正相关危险因素后，血浆 AGEs 水平每升高 1 μg/ml，尿 ACR 增加 2.2%（$P = 0.023$）；而 cf-PWVP 改变无统计学意义（$P = 0.738$）。**结论** 血浆 AGEs 水平是尿 ACR 的独立危险因素。

关键词：糖基化终末产物；颈 - 股脉搏波传导速度；尿微量白蛋白 / 肌酐
中图分类号：R544.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)12-1279-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.006

Study on association between advanced glycation end products and target organ damages in hypertensive patients

LIU Changyuan[1,2], CHANG Guili[1,2], LI Mingchun[1,2], HU Zhe[1,2], CAO Qunan[1,2], CHEN Jing[1,2], CHU Shaoli[1,2], CHEN xin[1,2]*
(*1. Department of Hypertension, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201801, China; 2. Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai 200001, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the association between plasma advanced glycation end products (AGEs) and carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and urine albumin/creatinine ratio (ACR) in adults with hypertension. ***Methods*** The study subjects were patients who went to Ruijin hospital, Shanghai Jiao Tong university school of medicine for ambulatory blood pressure monitoring. The general condition and medical history of the hypertensive patients were collected through questionnaire survey, the brachial artery blood pressure was measured by Omron upper arm sphygmomanometer (HEM-7051), fasting blood was collected to determine biochemical indexes, including total cholesterol, triacylglycerol, and fasting blood glucose, and plasma AGEs concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Urine ACR and cf-PWV measured by SpygmoCor software were used as indicators of target organ damage in hypertension. ***Results*** The mean age of the 175 subjects was (51.23±11.38) years old, of which 78 were

收稿日期：2023-09-28
作者简介：刘常远，主治医师，研究方向：心血管疾病的诊治。
通讯作者：陈歆，主任医师，研究方向：心血管疾病的诊治。
基金项目：上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20204Y0001)；瑞金医院北部院区院级课题项目(2020ZY21)

male (44.57%), accounting for 44.57%. The plasma AGEs level was higher in males compared to females [(7.80±6.37) μg/ml *vs* (4.41±3.62) μg/ml, $P<0.001$]. In terms of target organ damage, urinary ACR level in males was lower compared to females [(1.18±0.70) mg/mmol *vs* (2.10±2.17) mg/mmol, $P<0.001$]. There was no significant difference in cf-PWV ($P=0.27$). Before adjusting for related risk factors, plasma AGEs concentrations were positively correlated with fasting glucose ($r=0.163$, $P=0.030$), blood creatinine ($r=0.219$, $P=0.003$), and urinary ACR ($r=0.150$, $P=0.046$), and negatively correlated with high density lipoprotein cholesterol ($r=-0.206$, $P=0.006$). There was no significant correlation with cf-PWV ($r=0.101$, $P=0.182$). Multivariate stepwise linear regression analysis revealed that after adjustment for relevant risk factors, urinary ACR increased by 2.2% for each 1 μg/ml increase in plasma AGEs ($P=0.023$). There was no significant change in cf-PWVP ($P=0.738$). ***Conclusions*** Plasma AGEs concentration is an independent risk factor for the urinary ACR.

Key words: advanced glycation end product; carotid-femoral pulse wave velocity; urinary albumin/creatinine ratio

高血压是目前我国常见的一种慢性心血管疾病。根据 WHO 发布的全球高血压报告，我国 30 ～ 79 岁人群高血压患病率为 27%，治疗率为 39%，控制率仅为 16%[1]。高血压导致的相关靶器官损害也是多种脑血管疾病、心脏疾病及肾脏疾病发生及其患者死亡的重要的危险因素[2—3]。据统计，50% 的脑卒中、心脏疾病的发生及其患者死亡都与高血压有关[1]。因此，早期发现高血压并及早治疗、有效识别高血压早期的靶器官损害，对于预防心脑血管事件的发生至关重要。

糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）是脂质、蛋白质及核酸等大分子物质代谢过程中产生的一组稳定的终末产物，这些大分子物质的游离氨基在非酶催化条件下与还原糖的醛基经过一系列反应生成 AGEs[4—5]。AGEs 的来源包括体内生成及外部摄入，即部分可以在体内代谢产生，少部分还可通过吸烟或饮食摄入[6]。上海市高血压研究所团队在之前的人群队列研究中发现血浆 AGEs 水平与年龄呈正相关，同时随总胆固醇 / 高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）比值升高而升高[7]，且与压力放大指数、动脉搏脉搏波反射和动脉硬化有关[7—8]，但仅在特定人群中有关联。在后续人群研究中发现这种相关性仅在糖尿病（diabetes mellitus，DM）前期或 DM 患者中明显[9]。同样有学者在 1 型 DM 患者中发现血浆 AGEs 水平与蛋白尿相关[10]。

目前，血浆 AGEs 水平与动脉硬化及蛋白尿关系的研究结果不统一，且大多数有意义的相关性仅在特定的部分人群中证实。而血浆 AGEs 水平能否作为大多数普通人群或尚未发生明显心、肾损害患者的早期指标尚未明了。本研究拟利用无合并症的普通高血压患者，探究血浆 AGEs 水平与颈 - 股脉搏波传导速度（cervical femoral pulse wave conduction velocity，cf-PWV）及蛋白尿的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2021 年 1 月至 2022 年 12 月于上海交通大学医学院附属瑞金医院进行 24 h 动态血压监测 175 例患者。纳入标准：①年龄 18 ～ 70 岁。②近 2 周内未服用降压药物或已服用单种或两种（钙离子通道阻断剂或肾素血管紧张素系统抑制剂）降压药物 2 周以上。③同意参加试验并签署知情同意书，且依从性良好。排除标准：①疑似或已证实的继发性高血压。②既往已诊断 DM 或高脂血症，正在服用降糖药物或降脂药物者。③因其他疾病必须使用可能影响血压的药物。④近 6 个月内发生脑卒中、心肌梗死及心力衰竭等心脑血管疾病。⑤有心房颤动或频发心律失常病史。⑥肝功能检查结果（谷草转氨酶、谷丙转氨酶、胆红素≥正常上限 2 倍，或血肌酐≥ 176 μmol/L，或血钾≥ 5.5 mmol/L）。⑦妊娠期或哺乳期女性。⑧合并其他不适合参加研究的疾病。⑨正在参与其他临床研究。实验方案由上海交

通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会批准。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 一般资料

由经过训练的专科医生进行详细的问卷调查，收集研究对象的既往病史、吸烟、饮酒及用药情况等，然后测量受试者身高和体质量，身高的读数近似到 0.5 cm，测量体质量时要求患者脱掉外衣、鞋子。体质量指数（body mass index，BMI）＝体质量 / 身高 ^{2}，BMI ≥ 28.0 kg/m^2 定义为肥胖。

1.3 血浆 AGEs 检测

抽取患者空腹静脉血样，应用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）法测定血浆 AGEs 水平。试剂盒由华美生物公司生产，试剂盒内及盒间变异系数分别为 9.9% 和 10.9%，按照其操作说明进行标准化操作。

1.4 血压测量

由有经验的内科医生进行血压测量。受检者坐位休息至少 5 min 后，采用经过国际标准验证的电子血压计（欧姆龙 HEM-7051）测量患者坐位、非优势臂血压，连续测量 3 次，每次测量间隔 1 min，取 3 次血压读数的平均值进行统计分析 [11]。

1.5 实验室检查

受检者检验前晚 10 点后禁食，空腹过夜后抽取肘静脉血 20 ml，离心力 111 g，4 ℃离心分离血清、血浆，用于生化检查，使用日本东芝全自动生化分析仪检测空腹血糖、血清总胆固醇、三酰甘油、HDL-C 及低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）。其他指标包括血肌酐、血尿酸。采集清晨中段尿行尿常规检测，通过免疫化学法测定尿微量白蛋白及肌酐，并计算尿微量白蛋白 / 肌酐（albumin/creatinine ratio，ACR），所有检测均在标准实验室进行。

1.6 Cf-PWV 测量

患者平卧休息 10 ～ 15 min 后，由经过培训的技术员采用平面张力法进行 cf-PWV 测定及相关分析。嘱受检者在测量前 2 h 内不得饮酒、吸烟、饮用含咖啡因的饮料或进行剧烈运动。通过高保真 Milar 探头记录脉搏波，采用 SpygmoCor 软件（澳大利亚 AtCor 医疗公司）进行分析。

受检者在休息 10 ～ 15 min 后，首先使用软尺测量受试者颈动脉搏动点至股动脉搏动点之间的体表距离。压力波的传播距离为胸骨上凹至股动脉搏动点距离胸骨上凹到颈动脉搏动点的距离。操作者记录受试者右侧颈、股动脉脉搏波（各部位需连续测量 12 s）。同时使用体表电极记录 II 导联心电图波形，软件会自动计算从心电图 R 波的波峰到颈动脉、股动脉脉搏波波谷的时间，分别记为时间差值 T_1 和时间差值 T_2。两个波形底部的时间差即为从颈动脉到股动脉压力波的传导时间。然后由软件通过公式计算 cf-PWV，具体如下：cf-PWV ＝体表距离 /（T_2 － T_1）。

1.7 统计学方法

使用 SAS9.2 软件进行数据管理和统计分析。对于符合正态分布的数据，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，非正态分布数据以中位数（四分位数间距）表示；计数资料以 n(%) 表示。数值变量比较采用 t 检验或非参数秩和（Mann-Whitney U）检验，组间率的比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。相关性分析采用 Person 相关计算。使用逐步线性回归分析在校正相关变量后可能存在的相关关系。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

175 例受检者平均年龄（51.23±11.38）岁，其中男性 78 例，占比 44.57%。与女性相比，男性具有较高的身高和体质量、BMI、肥胖、吸烟和饮酒、舒张压、空腹血糖、三酰甘油、血尿酸及血肌酐水平，较低的年龄及 HDL-C 水平，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$），在收缩压、心率、总胆固醇及 LDL-C 方面无显著差异（$P > 0.05$），详见表 1。

在血浆 AGEs 水平方面，男性高于女性，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；在靶器官损害方面，男

性尿 ACR 低于女性，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；在 cf-PWV 方面差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 1。

2.2 血浆 AGEs 水平与各指标的相关性

计算血浆 AGEs 水平与各指标的相关性，发现血浆 AGEs 水平与空腹血糖（$r = 0.163$，$P = 0.030$）、血肌酐（$r = 0.219$，$P = 0.003$）及尿 ACR（$r = 0.150$，$P = 0.046$）呈正相关，与 HDL-C 呈负相关（$r = -0.206$，$P = 0.006$），与 cf-PWV 相关性不显著（$r = 0.101$，$P = 0.182$），详见图 1；与年龄、收缩压、舒张压、心率、BMI、血肌酐、总胆固醇、三酰甘油、HDL-C 及 LDL-C 相关性均未达到显著差异（$P > 0.05$）。

2.3 多元线性回归分析血浆 AGEs 水平与 cf-PWV 及尿 ACR 的关系

在靶器官损害方面，通过多元逐步线性回归分析探索可能的影响因素，以 cf-PWV 为因变量，纳入年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI、收缩压、舒张压、心率（＋10 次 /min）、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、血肌酐及尿酸，以 $P \leqslant 0.10$ 为进入排除标准。发现年龄每增加 1 岁，cf-PWV 增加 38.2%（$P < 0.001$）；收缩压每增加 1 mmHg，cf-PWV 增加 3.4%（$P < 0.001$）；心率每增加 10 次 /min，cf-PWV 增加 37.1%（$P < 0.001$）；血浆 AGEs 水平升高 1 μg/ml，cf-PWV 改变未达到统计学意义（$P = 0.738$）。

以尿 ACR 为因变量，同样纳入以上危险因素进行多元逐步线性回归分析。发现血肌酐每升高 1 μmol/L，尿 ACR 增加 1.9%（$P = 0.019$），血浆 AGEs 水平每升高 1 μg/ml，尿 ACR 增加 2.2%（$P = 0.023$），详见表 2。

3 讨论

本研究显示，血浆 AGEs 水平与空腹血糖、血

表 1 患者一般资料

Table 1 The baseline characteristics of the patients

变量	总体（n=175）	男性（n=78）	女性（n=97）	$t/\chi^2/Z$值	P值
年龄/岁	51.23±11.38	49.09±12.46	53.07±10.13	−2.335	0.021
身高/cm	164.95±7.88	171.35±6.08	159.75±4.70	14.186	<0.001
体质量/kg	67.56±12.38	75.70±11.81	60.93±8.20	9.711	<0.001
BMI/kg·m^{-2}	24.69±3.18	25.74±3.44	23.84±2.67	4.106	<0.001
肥胖/n（%）	24（13.71）	17（21.79）	7（7.22）	7.613	0.006
饮酒/n（%）	31（17.71）	27（34.62）	4（4.12）	28.067	<0.001
吸烟/n（%）	26（14.86）	25（32.05）	1（1.03）	33.377	<0.001
收缩压/mmHg	134.46±14.40	132.54±12.53	136.00±15.63	−1.525	0.129
舒张压/mmHg	83.15±10.34	85.88±9.75	80.97±10.33	3.081	0.002
心率/次·min^{-1}	67.12±9.23	67.08±9.43	67.02±9.12	0.040	0.968
空腹血糖/mmol·L^{-1}	5.25±0.63	5.36±0.59	5.16±0.65	2.145	0.033
三酰甘油/mmol·L^{-1}	1.42（1.02）	1.68（1.34）	1.25（0.84）	−3.666	0.029
总胆固醇/mmol·L^{-1}	5.54±1.04	5.46±1.06	5.61±1.03	−0.956	0.341
HDL-C/mmol·L^{-1}	1.47±0.37	1.30±0.32	1.61±0.36	−6.130	<0.001
LDL-C/mmol·L^{-1}	3.34±0.94	3.31±0.96	3.37±0.94	−0.403	0.687
血尿酸/μmol·L^{-1}	325.14±78.04	374.82±66.16	286.16±63.79	8.989	<0.001
血肌酐/μmol·L^{-1}	75.27±17.14	89.00±13.42	64.14±10.72	13.625	<0.001
血浆AGEs/μg·ml^{-1}	6.04±5.34	7.80±6.37	4.41±3.62	4.679	<0.001
cf-PWV/m·s^{-1}	7.96±1.30	7.85±1.26	8.07±1.33	−1.104	0.271
尿ACR/mg·mmol^{-1}	1.77±2.07	1.18±0.70	2.10±2.17	−3.620	<0.001

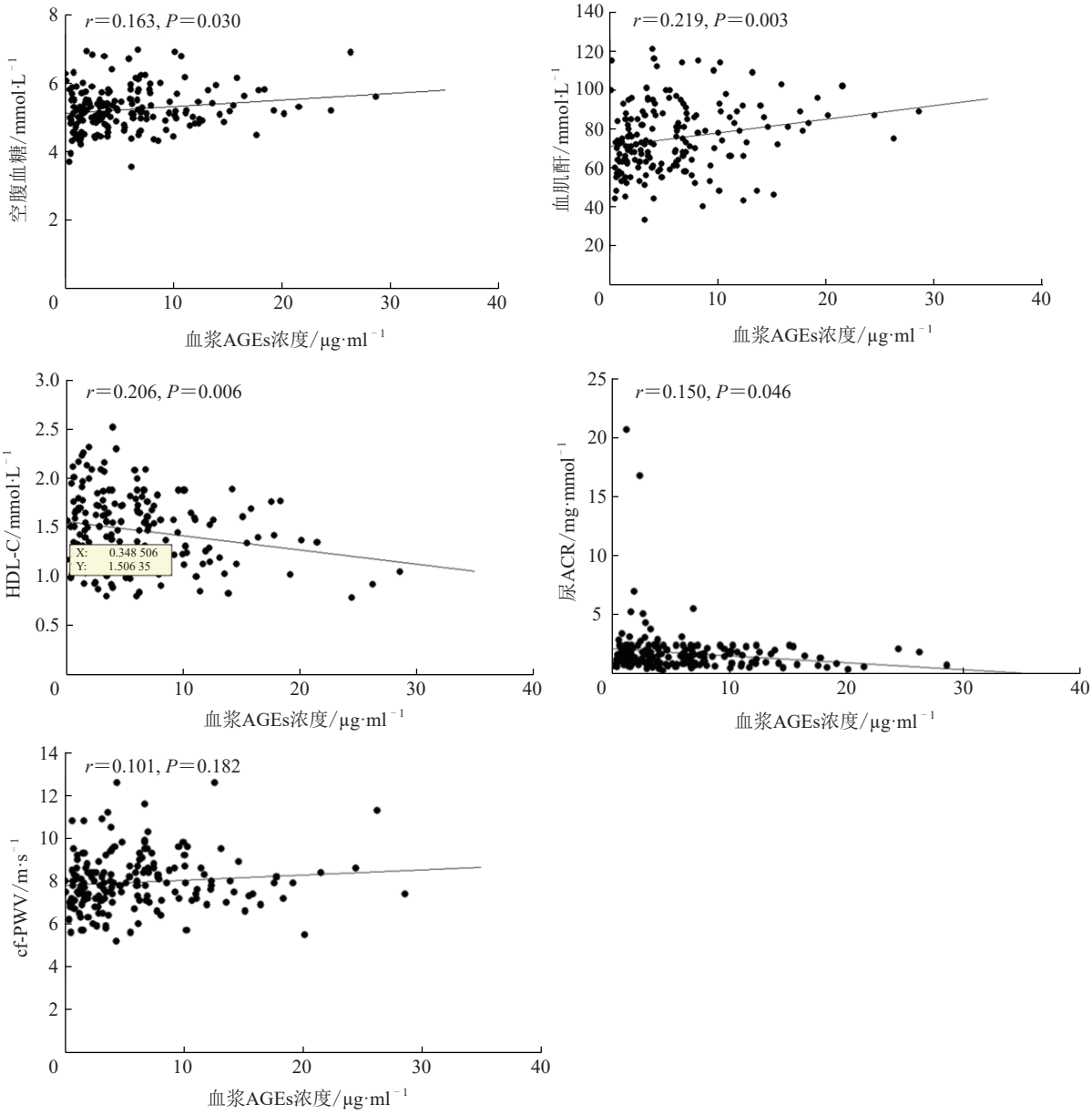


图 1　血浆 AGEs 水平与各指标相关性散点图

Figure 1　Scatter plots of the correlation between plasma AGEs concentration and other indicators

肌酐呈正相关，与 HDL-C 水平呈负相关。在高血压靶器官损害方面，血浆 AGEs 水平与尿 ACR 相关，即使在校正相关危险因素后，这种相关性依然存在；而血浆 AGEs 水平与 cf-PWV 未见明显相关性。

AGEs 为体内代谢产生的一种稳定的代谢产物，其血浆水平相对固定[4—5]。目前测定 AGEs 水平的方法主要有 2 种，一种是测定血浆中的 AGEs 水平，一种是通过皮肤荧光测定皮肤组织中的 AGEs 水平。但目前其测定的方法及参考范围并不统一。笔者采用 ELISA 法测定的研究人群中，血浆 AGEs 水平均值为 6.04 μg/ml，且男性高于女性，这与笔者团队之前在社区人群中的检测结果一致[7]，可能与男性患者吸烟比例较高有关。此外，通过皮肤荧光检测的组织 AGEs 水平男性亦高于女性[9]。在血浆

表 2 多元线性回归分析 AGEs 与 cf-PWVP 及蛋白尿的影响因素

Table 2 The factors affecting AGEs, cf-PWVP and proteinuria analyzed by multiple linear regression analysis

变量		β值	标准误	P值
cf-PWV	年龄	0.382	0.080	＜0.001
	收缩压	0.034	0.006	＜0.001
	心率	0.371	0.103	＜0.001
尿ACR	血肌酐	0.019	0.008	0.019
	AGEs	0.022	0.010	0.023

AGEs 的影响因素方面，笔者之前的社区研究结果显示，血浆 AGEs 水平与年龄、总胆固醇 /HDL-C 比值呈正相关，但本研究人群中未发现与年龄相关，这可能与本研究纳入对象相较于社区人群较年轻有关（51.2 岁 *vs* 56.2 岁）。而血浆 AGEs 水平与血糖呈正相关，这与目前大部分研究结果一致[9,12—14]，且皮肤组织中 AGEs 水平在正常血糖、DM 前期及 DM 患者中呈递增趋势[12]。这种相关性考虑与 AGEs 的形成过程有关，AGEs 是脂质、蛋白质及核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基经过一系列反应生成的。

在血浆 AGEs 水平与动脉硬化方面，本研究中未发现血浆 AGEs 水平与 cf-PWV 存在明显相关性。笔者之前针对社区人群的研究显示，血浆 AGEs 水平与 cf-PWV 在总体人群中相关性不显著（P = 0.62），而在＞ 70 岁的老年人群中呈现一定的相关性（P = 0.02）[7]。Birukov 等[12] 在 DM 及 DM 前期人群中进行的一项研究显示，通过皮肤荧光测定的组织 AGEs 水平与 cf-PWV 相关，皮肤荧光 AGEs 水平每升高 1 个单位，cf-PWV 增加 38%，且这种相关性在男性中更加明显。Alwash 等[15] 提出其可能作为孕前期女性发展为妊娠 DM 的预测因子。在一项纳入 218 例高血压患者的研究中，研究者采用检测血浆 AGEs 与皮肤荧光检测组织 AGEs 这两种方法，结果显示，血浆 AGEs 水平与 cf-PWV 相关，皮肤组织 AGEs 水平与 cf-PWV 无明显相关性[9]。提示这两种方法检测的 AGEs 水平虽有一定的相似性，但可能具有不同的临床意义。

在血浆 AGEs 水平与蛋白尿方面，本研究显示，血浆 AGEs 水平与尿 ACR 呈正相关，在校正相关危险因素后相关性依然存在。这与张云祥等[14] 在 DM 患者中进行的研究结果一致。同样的，我国学者叶帅等[13] 纳入 105 例 2 型 DM 患者开展研究，根据尿 ACR 分为无蛋白尿组、微量蛋白尿组及大量蛋白尿组，结果显示，与无蛋白尿组相比，微量蛋白尿及大量蛋白尿组皮肤组织 AGEs 水平明显升高，且皮肤 AGEs 与尿 ACR 显著相关（P ＜ 0.05），且在校正相关危险因素后，这种相关性依然存在，这与国外进行的相关研究结果一致[16—18]，提示其可作为 DM 肾病的独立预测因子。本研究排除 DM 前期 /DM 患者，但笔者也发现血浆 AGEs 与尿 ACR 相关，提示血浆 AGEs 与肾脏损害并不依赖于 DM，或者并不仅限于 DM，血浆 AGEs 水平升高可能是肾脏损害的早期预测因子。

本研究人群均为初发高血压患者，且排除 DM 及可能服用影响血浆 AGEs 水平药物的患者，混杂因素较少。但本研究也存在一些不足之处。首先，本研究为横断面研究，不能在因果关系上下结论，结论推广仍需慎重；其次，本研究样本量相对较小，可能在挖掘血浆 AGEs 水平与 cf-PWV 相关性方面存在效力不足，后续仍需要更多的前瞻性研究进行验证。

4 结论

综上，血浆 AGEs 水平与血糖密切相关。在高血压患者中，血浆 AGEs 水平与尿 ACR 相关，是其独立的危险因素，但后续仍需更大样本的前瞻性队列研究证实血浆 AGEs 水平在高血压靶器官损害中的预测价值，以期早期识别高危人群，并及早干预。

参考文献：

[1] Geneva: World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent killer[EB/OL]. [2023-09-20]. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372896/9789240081062-eng.pdf?sequence=1.

[2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36.

[3] Márquez DF, Rodríguez-Sánchez E, de la Morena JS, *et al*. Hypertension mediated kidney and cardiovascular damage and risk stratification: redefining concepts[J]. Nefrologia(Engl Ed), 2022, 42(5): 519-530.

[4] Naftaly A, Izgilov R, Omari E, *et al*. Revealing advanced glycation end products associated structural changes in serum albumin[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7(7): 3179-3189.

[5] Perrone A, Giovino A, Benny J, *er al*. Advanced glycation end products(AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3818196.

[6] Nie C, Li Y, Qian H, *et al*. Advanced glycation end products in food and their effects on intestinal tract[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62(11): 3103-3115.

[7] Huang QF, Sheng CS, Liu M, *et al*. Arterial stiffness and wave reflections in relation to plasma advanced glycation end products in a Chinese population[J]. Am J Hypertens, 2013, 26(6): 754-761.

[8] Huang QF, Sheng CS, Kang YY, *et al*. Central and peripheral blood pressures in relation to plasma advanced glycation end products in a Chinese population[J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(7): 430-435.

[9] Liu CY, Huang QF, Cheng YB, *et al*. A comparative study on skin and plasma advanced glycation end products and their associations with arterial stiffness[J]. Pulse(Basel), 2017, 4(4): 208-218.

[10] Tienhaara E, Falck AAK, Pokka TM, *et al*. The natural history of emerging diabetic retinopathy and microalbuminuria from prepuberty to early adulthood in type 1 diabetes: a 19-year prospective clinical follow-up study[J]. Diabet Med, 2022, 39(1): e14732.

[11] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.

[12] Birukov A, Cuadrat R, Polemiti E, *et al*. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a cross-sectional study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 110.

[13] 叶帅, 叶军, 陈明卫, 等. 皮肤晚期糖基化终末产物与2型糖尿病肾病的相关性[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(7): 797-800.

[14] 张云祥, 李海丽. 血清晚期糖基化终末产物、尿酸与2型糖尿病肾病病情进展的相关性研究[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(9): 1562-1565.

[15] Alwash S, McIntyre D, Mamun A. The pre-pregnancy fasting blood glucose, glycated hemoglobin and lipid profiles as blood biomarkers for gestational diabetes mellitus: evidence from a multigenerational cohort study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2023, 36(1): 2195524.

[16] Pal R, Bhadada SK. AGEs accumulation with vascular complications, glycemic control and metabolic syndrome: a narrative review[J]. Bone, 2023, 176: 116884.

[17] Bezen D, Vurgun E, Dursun H. Evaluation of urinary haptoglobin level as a biomarker of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(11): 3693-3698.

[18] Vazquez L, Vazquez Arreola E, Hanson RL, *et al*. Glycemic measures in childhood as predictors of future diabetes-related microvascular complications in an indigenous American population[J]. Diabetes Care, 2023, 46(9): 1659-1667.

(编辑：王 佳)