

难治性高血压影响因素的病例对照研究

刘锋^{1,2}, 胡红娟³, 王佳洁⁴, 田国平⁴, 余振球⁵, 匡泽民⁵

(1. 中南大学公共卫生学院, 湖南省长沙市 410008; 2. 南华大学公共卫生学院, 湖南省衡阳市 421001;

3. 湖南环境生物技术学院, 湖南省衡阳市 421001; 4. 南华大学第二临床学院, 湖南省衡阳市 421001;

5. 首都医科大学附属北京安贞医院, 北京市 100029)

[关键词] 难治性高血压; 危险因素; 病例对照研究

[摘要] **目的** 通过病例对照研究的方法探讨难治性高血压(RH)的相关危险因素。**方法** 连续收集服用包括利尿剂在内 3 种不同降压药物的高血压住院患者 247 例。根据 24 h 动态血压监测结果来筛选 RH; 247 例患者分成两组: RH 组 112 例, 非 RH 组 135 例。记录一般资料及空腹血糖、餐后 2 小时血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、血尿酸、血尿素氮, 用彩色超声测量研究对象的左心室舒张期末室间隔厚度 (IVST)。用描述分析、*t* 检验、卡方检验、Logistic 回归等统计学分析方法对两组数据进行分析。**结果** RH 组、非 RH 组体质指数、血肌酐、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、估算肾小球滤过率 (eGFR)、IVST 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。校正性别、年龄、体质指数和病程后, Logistic 回归分析和 ROC 曲线分析显示, IVST、平均动脉压 (MAP)、eGFR 对血压控制有较好的预测度, 其中 IVST 对血压控制的预测最强, 曲线下面积 (AUC) 为 0.663; 其次是 MAP, AUC 为 0.600; 再其次是 eGFR, AUC 为 0.418。**结论** IVST、MAP、eGFR 是难治性高血压的危险因素。了解难治性高血压患者的危险因素有助于临床更好地减少靶器官的损害, 提高患者的生活质量。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Influence Factors of Resistant Hypertension: A Case-control Study

LIU Feng^{1,2}, HU Hong-Juan³, WANG Jia-Jie⁴, TIAN Guo-Ping⁴, YU Zhen-Qiu⁵, and KUANG Ze-Min⁵

(1. School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China; 2. School of Public Health, Uni-

versity of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang,

Hunan 421001, China; 4. The Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;

5. Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] Resistant Hypertension; Risk Factor; Case-control Study

[ABSTRACT] **Aim** To explore risk factors of resistant hypertension (RH) via the method of case-control.

Methods 247 cases of hospitalized patients with hypertension taking three different antihypertensive drugs including diuretics was observed. RH was selected according to the 24 h dynamic blood pressure monitoring. 247 patients were divided into two groups: 112 cases in RH group, 135 cases in non RH group. General data, fasting blood glucose (FBG), 2 hours postprandial blood glucose (2hPBG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), serum creatinine (SCr), blood uric acid (BUA) and blood urea nitrogen (BUN) were recorded. Left ventricular end-diastolic interventricular septal thickness (IVST) was measured by color ultrasound. Description analysis, chi-square test, t test and Logistic regression statistical analysis method were used to analyze the data. **Results** Body mass index (BMI), SCr, TG, TC, HDL, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and IVST had significant difference between RH group and non RH group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After correction of gender, age, BMI and disease duration, Logistic regression analysis and ROC curve analysis showed that IVST, mean arterial pressure (MAP) and eGFR had good predictability on blood pressure control, IVST was the strongest, the area under curve (AUC) of IVST, MAP, and eGFR was 0.663, 0.600 and 0.418 respectively. **Conclusions** IVST, MAP and eGFR are

[收稿日期] 2013-05-09

[修回日期] 2013-06-10

[作者简介] 刘锋, 在读博士研究生, 研究方向为社会医学与卫生事业管理、心血管药理, E-mail 为 12095569@qq.com。胡红娟, 在读博士研究生, 研究方向为心血管疾病的发病机制。通讯作者匡泽民, 医学博士, 副主任医师, 研究方向为高血压个体化诊断与治疗、心血管药理, E-mail 为 kzmkk@foxmail.com。

risk factors for resistant hypertension. Understanding the risk factors in patients with RH can help to reduce damage of target organ and improve the life quality of patients.

难治性高血压是临床经常遇到的问题,随着经济社会的发展、人口的老龄化和超重人群的增多,发病率也呈逐年增长的趋势^[1]。血压若长期得不到有效控制,必将增加心血管的风险。难治性高血压(resistant hypertension, RH)又称顽固性高血压,通常是指在改善生活方式的基础上,应用了包括利尿剂在内、合理搭配不同机制的降压药物(至少3种)后,在足剂量、足疗程的情况下,仍不能控制血压在目标血压水平,或至少需要4种药物才能使血压控制达标^[2]。由于此类患者通常合并其他心血管危险因素,如肥胖、睡眠呼吸暂停综合征、糖尿病等,因而可能会增加脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、肾功能衰竭等并发症的发生风险,因而RH的防治也越来越受到重视。本文通过对RH患者和非RH患者的对照研究,探讨难治性高血压的危险因素,有助于临床治疗中更好地减少靶器官的损害,提高患者的生活质量,为RH患者的防治提供可行依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续收集2011年10月至2012年10月住院的服用包括利尿剂在内3种不同种类降压药物的高血压患者247例,要求患者个人资料齐全。根据24h动态血压监测的结果,即24h平均血压 $>130/80$ mmHg,和/或白昼平均血压 $>135/85$ mmHg,和/或夜间平均血压 $>120/70$ mmHg来筛选难治性高血压^[3]。最终,确诊RH患者112例作为研究组(RH组),其余135例非RH作为病例对照组(非RH组);两组患者男女比例相当。同时排除了继发性高血压患者、主要临床资料不全者以及分类不明确者、服用少于3种降压药物未达标者。

1.2 资料收集

收集患者的一般资料,包括年龄、性别、身高、腹围、体重、高血压病程,并计算体质指数(body mass index, BMI): $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m}^2)$ 。

1.3 生物化学指标检测

检测的生物化学指标包括:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、

低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿酸(blood uric acid, BUA)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)根据MDRD公式^[4]计算: $eGFR = 186 \times \text{血肌酐} - 1.154 \times \text{年龄} - 1.154 \times [\text{女性} \times 0.742] \times [\text{中国人} \times 1.233]$;用彩色超声波测量研究对象的左心室舒张期末室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)。

1.4 动态血压检测

采用美国太空实验室90217型ABPM仪测定24h动态血压(9:00至次日8:59),日间间隔15~20 min,夜间间隔30 min,自动充气测定,测定成功率均 $\geq 80\%$ 。根据《中国高血压防治指南2010》,动态血压正常值设为平均收缩压/舒张压为130/80 mmHg以下。

1.5 统计学分析

运用SPSS 19.0软件建立数据库并进行统计分析,定量资料样本比较采用 t 检验,分类资料采用卡方检验,并应用Logistic回归模型进行危险因素分析,计算各研究因素与高血压的关联强度(OR值及其95% CI),检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况比较

247例研究对象,年龄20~82岁,平均 55.16 ± 13.59 岁,其中男性116例,女性131例。RH组、非RH组性别($\chi^2 = 0.378, P = 0.589$)、高血压病程、FPG、2hPBG、LDLC、BUA、BUN差异无统计学意义, BMI、TG、TC、HDLC、SCr、eGFR、IVST差异有统计学意义(表1)。

2.2 难治性高血压的危险因素分析

根据文献及临床将所有认为有影响的因素作为变量同时进入回归模式,应用Logistic回归分析了难治性高血压的危险因素,结果见表2;校正性别、年龄、BMI和病程后,应用逐步回归分析,结果见表3。

2.3 ROC曲线分析

通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线),比较各因素对24h血压均值控制的预测度,结果显示IVST、平均

动脉压(mean arterial pressure, MAP)、eGFR 对血压控制有较好的预测度,且有统计学意义;其中 IVST 对血压控制的预测最强,曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.663,其次为 MAP, AUC 为 0.600,再其次为 eGFR, AUC 为 0.418(图 1、表 4)。

表 1. RH 组和非 RH 组各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of different index in RH group and non RH group ($\bar{x} \pm s$)

指标	RH 组 (n=112)	非 RH 组 (n=135)	t 值	P 值
年龄(岁)	53.32 ± 1.29	55.34 ± 1.24	1.119	0.264
高血压病程(年)	17.34 ± 0.97	15.37 ± 0.99	1.428	0.155
BMI(kg/m ²)	28.31 ± 0.40	27.25 ± 0.32	-2.080	0.039
FPG(mmol/L)	6.18 ± 0.19	6.14 ± 0.15	-0.185	0.854
2 hPBG(mmol/L)	8.64 ± 0.42	8.59 ± 0.45	-0.072	0.943
TG(mmol/L)	2.40 ± 0.14	1.97 ± 0.11	-2.607	0.010
TC(mmol/L)	4.91 ± 0.11	4.53 ± 0.09	-2.402	0.016
HDLC(mmol/L)	1.01 ± 0.03	1.13 ± 0.03	0.235	0.004
LDLC(mmol/L)	2.97 ± 0.07	2.91 ± 0.08	-0.536	0.907
SCr(mmol/L)	99.69 ± 5.24	90.79 ± 3.64	-2.251	0.025
BUA(μmol/L)	397.69 ± 8.30	391.08 ± 8.34	0.392	0.696
BUN(mmol/L)	6.72 ± 0.20	6.65 ± 0.22	0.230	0.818
eGFR(mL/min)	79.76 ± 2.42	86.99 ± 1.85	2.528	0.012
IVST(mm)	11.51 ± 0.15	9.22 ± 0.34	-5.687	0.000

表 2. 难治性高血压的单因素 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of statistical single factor for RH patients

因素	参数估计	Wald χ^2	SE	P 值	OR 值	95% CI
TG	0.008	4.387	0.004	0.036	1.008	1.001 ~ 1.016
TC	0.023	4.931	0.010	0.026	1.023	1.003 ~ 1.043
SCr	0.226	5.467	0.097	0.019	1.254	1.037 ~ 1.516
eGFR	-0.015	6.024	0.006	0.014	0.985	0.973 ~ 0.997
IVST	0.350	20.421	0.077	0.000	1.419	1.219 ~ 1.651

表 3. 难治性高血压的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of statistical multiple factor for RH patients

因素	参数估计	Wald χ^2	SE	P 值	OR 值	95% CI
常数	-3.238	2.287	2.141	0.013	0.039	-
eGFR	-0.015	4.208	0.007	0.040	0.985	0.972 ~ 0.999
IVST	0.236	14.297	0.062	0.000	1.266	1.120 ~ 1.431

表 4. 各因素 ROC 曲线下面积分析

Table 4. Area analysis of ROC curve in multiple factors

因素	AUC	P 值	95% CI
IVST	0.663	0.000	0.596 ~ 0.730
MAP	0.600	0.038	0.487 ~ 0.621
eGFR	0.418	0.026	0.347 ~ 0.489

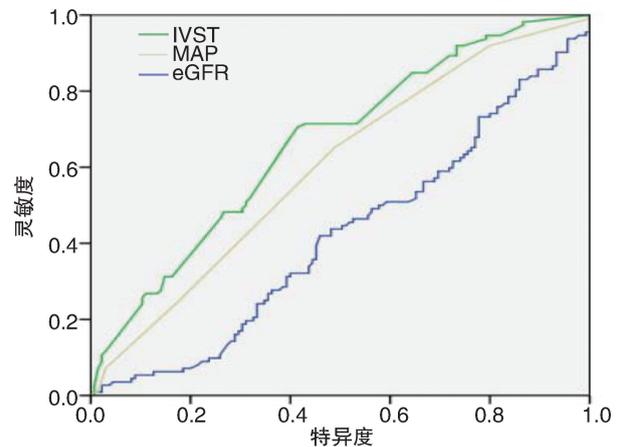


图 1. 各因素对 RH 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of multiple factors in RH

3 讨论

高血压是最常见的慢性病,我国人群高血压患病率呈增长态势,每 10 个人当中就有 2 人患高血压^[3]。根据临床试验和观察性研究所得的数据表明,难治性高血压患病率已达到高血压人群的 10% ~ 35%,且有上升趋势^[5-7],据此推算 RH 并不少见。由于血压难以控制,进一步增加了靶器官损害的可能性,例如左心室肥厚、血管内膜增厚、蛋白尿以及其他心血管事件等。本文通过收集 112 例难治性高血压患者和 135 例非难治性高血压患者资料进行病例对照研究,来探讨难治性高血压可能的危险因素。

目前更多倾向于认为,生活方式及患者自身的因素对难治性高血压的影响更大,例如年龄、BMI、血脂水平等^[1]。本次研究发现 RH 患者与非 RH 患者相比,在 BMI 上的差异有统计学意义。肥胖问题日益成为当今社会的一个大的公共卫生问题,且肥胖与很多疾病相关。肥胖被认为与难治性高血压高度相关,肥胖可以通过多种机制来影响血压水平,例如胰岛素抵抗/高胰岛素血症、钠排泄受损、肾素-血管紧张素系统的激活、阻塞性睡眠呼吸暂停以及相关活性分子的减少等^[8]。本研究发现 RH 组与非 RH 组 SCr、TG、TC、HDLC 差异有统计学意义,这与 Hernandez 等^[9]的研究结果基本一致。本次研究还发现 eGFR 与难治性高血压密切相关,因为 eGFR 越低,肾功能越差,反映血压增高对血管内皮损害和肾脏的损害越严重,因而血压也就更难以控制,这与国内冯强等^[10]研究结果相一致。国内外研究还发现,高血压患者伴有不同程度的靶器官损伤,其中之一是肾脏的早期损害^[11,12]。以往临床常以血肌酐、尿素氮、尿蛋白定性作为肾脏损害的指

标,实际上高血压患者尿常规阴性并不能排除肾脏病理性损害的存在。eGFR是根据SCr浓度、年龄等计算出来的指标,研究证实与常规的临床指标相比,更具说服力,且与GFR一致性非常好^[13]。eGFR作为反应肾脏功能的综合指标,对早期肾脏损害可能起到一定的预警作用。

高血压可引起严重的心、脑、肾脏等靶器官损害,其中以肾脏损害和左心室肥厚最常见,临床上常以血压高低来估测高血压对各靶器官的损害,但实际上血压水平在昼夜节律基础上受各种生理和精神因素的影响会产生明显波动;24 h动态血压监测能准确反应血压的动态变化规律,在预测靶器官损害方面明显优于诊室血压测量。血压长期持续增高可加重左心室后负荷,进而促进心室肥厚。本次研究发现IVST是难治性高血压难于控制的预测危险因素,RH组IVST高于非RH组,但其准确性还有待进一步研究。通常情况下认为,血压升高一般会导致心室壁的增厚(IVST增厚),IVST增厚反过来影响血压,两者相互作用;心室壁的增厚进一步增加了心血管事件的危险性。通过ROC曲线更易发现研究因素跟控制血压的关联,分析得出:IVST对难治性高血压难于控制的预测性最强,AUC达到了0.663;其次为MAP,AUC为0.600。研究发现MAP是高血压患者发生心血管事件的一个独立相关因素^[14],长期居高不下的血压可加重动脉硬化,引起心脏负荷增加,促使心室肥厚,冠状动脉供血下降,心室射血分数降低,心律失常,尤其是复杂性心律失常的出现势必增加,造成心、脑、肾等靶器官的损害。

目前RH的防治已成为一个重要的挑战,对其危险因素和预测因子的研究显得非常有必要。多位学者^[15-17]研究后指出,人们必须加强对难治性高血压的认识,通过24 h动态血压监测来有效评价RH患者,运用合理治疗方案甚至时间治疗学的方法力争使患者血压得到控制,以减轻心、脑、肾等靶器官的损害,从而进一步减少心血管事件的发生。

[参考文献]

[1] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment--a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research [J]. *Circulation*, 2008, 117 (25): e510-e526.

[2] Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension--its identification and epidemiology [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(1): 51-58.

[3] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.

[4] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17 (10): 2 937-944.

[5] Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008 [J]. *Hypertension*, 2011, 57 (6): 1 076-080.

[6] Massierer D, Oliveira AC, Steinhurst AM, et al. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 99(1): 630-635.

[7] Barochiner J, Alfie J, Aparicio LS, et al. Prevalence and clinical profile of resistant hypertension among treated hypertensive subjects [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2013, 35 (6): 412-417.

[8] Sarafidis PA. Epidemiology of resistant hypertension [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13(7): 523-528.

[9] Hernandez RR, Armario P, Martin-Baranera M, et al. Clustering of cardiovascular risk factors and prevalence of metabolic syndrome in subjects with resistant hypertension [J]. *Med Clin (Barc)*, 2006, 127(7): 241-245.

[10] 冯强, 张亮清, 王巨芳, 等. 顽固性高血压的多个危险因素研究 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(22): 6 544-548.

[11] Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006 [J]. *Hypertension*, 2009, 54(1): 47-56.

[12] 张少鑫, 万建新, 邹文博, 等. 原发性高血压患者血压变异性与早期肾损害 [J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20 (6): 565-569.

[13] 巩玲俊, 李刚, 牟杨, 等. 肾小球滤过率估测值评判老年高血压及2型糖尿病并发终末期肾病患者血红蛋白浓度的变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(5): 577-579.

[14] 高灵灵, 王彦, 王继光, 等. 难治性高血压住院患者的危险因素及靶器官受损分析 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(6): 524-527.

[15] 迟相林, 于永鹏, 耿传良. 对顽固性高血压的再认识 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(4): 412-416.

[16] 匡泽民, 黄志军, 袁洪, 等. 动态血压监测在难治性高血压诊治中的应用价值 [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(9): 728-730.

[17] 黄素兰, 田国平, 匡泽民, 等. 高血压时间治疗学研究进展 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7 (14): 6 565-568.