

维持性血液透析患者难治性高血压相关危险因素分析

曹欢¹, 张承宁², 盛燕辉¹, 孔祥清¹, 孙伟^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院心内科, ²肾内科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:从普通血液和生化指标中寻找与维持性血液透析患者难治性高血压(treatment resistant hypertension, TRH)相关的危险因素,为透析患者的高血压治疗提供帮助。方法:2009年12月—2015年6月在南京医科大学第一附属医院行规律血液透析的高血压患者174例,其中病例组TRH患者69例,对照组非TRH患者105例。采用Logistic回归分析,寻找与TRH相关的危险因素。结果:两组患者性别、肌酐水平和透析时长上差异无统计学意义。病例组平均年龄、尿酸、血白细胞、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)和腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)水平均显著低于对照组;而病例组血清钙和白蛋白(albumin, ALB)显著高于对照组。单因素Logistic回归显示:年龄<40岁(OR:3.350, $P=0.010$)、GGT<20 U/L(OR:2.554, $P=0.024$)、 $10 \text{ U/L} \leq \text{AST} < 15 \text{ U/L}$ (OR:2.499, $P=0.011$)、ADA<12 U/L(OR:2.259, $P=0.044$)是透析患者TRH的危险因素;ALB<41 g/L是保护因素(OR:0.298, $P=0.002$)。逐步法多因素Logistic回归分析显示:ALB水平与TRH呈正相关(OR:1.130, $P=0.002$), ADA水平与TRH呈负相关(OR:0.900, $P=0.027$)。结论:年龄<40岁、血清GGT<20 U/L、 $10 \leq \text{AST} < 15 \text{ U/L}$ 和ADA<12 U/L是维持性血液透析患者TRH的危险因素,而血清ADA降低和血清ALB升高是TRH的独立危险因素。

[关键词] 血液透析;难治性高血压;危险因素

[中图分类号] R544.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)09-1188-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170924

Risk factors for treatment resistant hypertension in continuous hemodialysis patients

Cao Huan¹, Zhang Chengning², Sheng Yanhui¹, Kong Xiangqing¹, Sun Wei^{1*}

(¹Department of Cardiology, ²Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To identify risk factors associated with treatment resistant hypertension (TRH) and easily detectable through routine blood tests in chronic kidney disease (CKD) patients, who received hemodialysis. **Methods:** One hundred and seventy-four CKD patients with hypertension receiving hemodialysis between December 2009 and June 2015 were enrolled in this study. Of these patients, 69 patients had TRH; the other 105 patients had not. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to assess risk factors associated with TRH. **Results:** In our study population, the gender distribution, serum level of creatinine and hemodialysis duration were comparable between two groups. The mean age, serum levels of uric acid (UA), white blood cell numbers, aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT) and adenosine deaminase (ADA) were lower in the case group than those in the control group. The serum level of calcium and albumin (ALB) was higher in the case group than that in the control group. Age younger than 40 (OR: 3.350, $P=0.010$), GGT less than 20 U/L (OR: 2.554, $P=0.024$), $10 \leq \text{AST} < 15 \text{ U/L}$ (OR: 2.499, $P=0.011$), and ADA less than 12 U/L (OR: 2.259, $P=0.044$) were positively correlated with TRH. Meanwhile, serum level of ALB less than 41 g/L (OR: 0.298, $P=0.002$) was negatively correlated with TRH. Stepwise multi-variate logistic regression showed that ALB was positively (OR: 1.130, $P=0.002$) and ADA was negatively (OR: 0.900, $P=0.027$) correlated with TRH. **Conclusion:** The younger age (<40 years) and lower serum level of GGT (<20 U/L), AST ($10 \text{ U/L} \leq \text{AST} < 15 \text{ U/L}$) and ADA (<12 U/L) are risk factors, and serum levels of ADA decreasing and ALB increasing are independent risk factors for TRH in hemodialysis patients.

[Key words] hemodialysis; treatment resistant hypertension; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(09): 1188-1192]

[基金项目]江苏省六大人才高峰项目(B类 2015-WSN-029)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: weisun7919@outlook.com

高血压是尿毒症患者最常见的心血管并发症之一^[1]。难治性高血压(treatment resistant hypertension, TRH)在维持性血液透析患者中约占 5%,由于其药物治疗效果差,临床处理十分棘手^[2]。维持性血液透析患者 TRH 病因复杂,其具体机制目前还不十分清楚^[3]。本研究旨在对维持性透析合并 TRH 的血液生化学等临床最简单易查的指标进行分析,寻找血常规和生化指标中与 TRH 有关的危险因素,为提高血液透析患者 TRH 诊治水平提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

TRH 定义:至少 3 种抗高血压药(包含利尿剂)治疗持续 3 个月以上,仍不能将收缩压和舒张压分别控制在 140/90 mmHg 以下,并且透析前血压 \geq 140/90 mmHg,透析后平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)与透析前相比下降 $<2.5\%$ 或升高。选取 2009 年 1 月—2015 年 6 月在本院血液净化中心行维持性血液透析治疗的尿毒症合并高血压患者共 174 例,其中病例组为 TRH 患者 69 例,对照组为需要药物治疗的非 TRH 高血压患者 105 例。每位患者均行常规血液透析。排除因透析不充分导致水钠潴留而引起的高血压。

1.2 方法

按照上述 TRH 定义筛选患者,从电子病历和临床检验系统中获取患者的基本资料与血常规、血生化结果。采用回顾性病例对照研究方法,比较性别、年龄、透析时间、合并基础疾病情况等,按照病例血常规和生化指标情况,结合临床标准进行分层,分析血液生化指标与 TRH 之间的相关性,寻找危险因素。

1.3 统计学方法

分类资料采用频率和百分比表示,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。分类资料采用 Pearson 卡方检验,由于本组资料部分数据分布不符合正态分布或方差不齐,故计量资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。单因素和多因素 Logistic 回归分析用于评价 TRH 相关危险因素。统计软件采用 SAS version 9.2, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线临床资料与生化指标比较

病例组患者的平均年龄显著低于对照组,透析前血压显著高于对照组,而尿酸水平低于对照组。两组性别、规律透析时长、肌酐与尿素氮水平、以及

合并糖尿病或肝炎的比例均相似,差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。血常规检查中,仅病例组的平均白细胞计数低于对照组(表 2)。血生化指标中,病例组的血清钙水平、血清白蛋白(albumin, ALB)高于对照组,差异有统计学意义。而天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转氨酶(gamma glutamyl transferase, GGT)和腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)水平低于对照组,差异有统计学意义,其余指标两组间差异无统计学意义(表 2)。

表 1 入选患者基线资料

Table 1 Baseline characteristics of the enrolled patients

指标	病例组 (n=69)	对照组 (n=105)	P 值
年龄(岁)	49.36 \pm 14.84	55.07 \pm 14.07	0.009
男[n(%)]	41(59.42)	50(47.62)	0.163
规律透析时间(年)	6.70 \pm 3.57	6.60 \pm 3.83	0.783
收缩压(mmHg)	162.97 \pm 15.75	128.28 \pm 10.79	<0.001
舒张压(mmHg)	95.35 \pm 13.69	78.21 \pm 9.51	<0.001
心率(次/min)	80.14 \pm 9.76	83.35 \pm 14.11	0.289
肌酐(μ mol/L)	772.29 \pm 246.64	744.31 \pm 248.75	0.380
尿素氮(mmol/L)	18.31 \pm 6.97	19.82 \pm 7.35	0.149
尿酸(μ mol/L)	321.37 \pm 103.42	364.81 \pm 117.39	0.031
合并疾病[n(%)]			
糖尿病	12(17.39)	20(19.05)	0.843
乙型/丙型肝炎	7(10.14)	19(18.10)	0.193

2.2 TRH 危险因素分析

采用单因素 Logistic 回归分析显示(表 3),年龄 <40 岁(OR:3.350, 95% CI:1.329~8.446, $P=0.010$)、GGT <20 U/L(OR:2.554, 95% CI:1.129~5.777, $P=0.024$)、 $10 \text{ U/L} \leq \text{AST} < 15 \text{ U/L}$ (OR:2.499, 95% CI:1.232~5.071, $P=0.011$)、ADA $<12 \text{ U/L}$ (OR:2.259, 95% CI:1.023~4.987, $P=0.044$)是透析患者 TRH 的危险因素。ALB $<41 \text{ g/L}$ 是透析患者 TRH 的保护性因素(OR:0.298, 95% CI:0.140~0.631, $P=0.002$)。因样本量较少,选择单因素回归有统计学意义指标(年龄、GGT、AST、ALB)进行逐步法多因素 Logistic 回归分析,结果表明(表 4):ALB 水平与 TRH 呈正相关($P=0.002$),ADA 水平与 TRH 呈负相关($P=0.027$)。

3 讨论

水盐负荷过多引起的高容量被认为是大多数维持性血液透析患者高血压的主要原因,然而约 49% 的患者尽管经过透析去除了水分,其血压仍无法恢

表2 血常规和生化指标比较

Table 2 Comparison of routine blood test and biochemical indexes between two groups

指标	病例组 (n=69)	对照组(n=105)	P值
白细胞($\times 10^9$ 个/L)	5.59 \pm 1.49	6.46 \pm 2.57	0.042
红细胞($\times 10^{12}$ 个/L)	3.48 \pm 0.71	3.30 \pm 0.81	0.108
血红蛋白(g/L)	102.54 \pm 20.30	98.18 \pm 23.41	0.220
血小板($\times 10^9$ 个/L)	169.67 \pm 53.51	167.21 \pm 66.37	0.527
钾 K ⁺ (mmol/L)	4.62 \pm 0.66	4.55 \pm 0.74	0.604
钠 Na ⁺ (mmol/L)	139.39 \pm 2.60	139.19 \pm 3.11	0.577
氯 Cl ⁺ (mmol/L)	99.60 \pm 3.04	98.98 \pm 10.55	0.669
钙 Ca ²⁺ (mmol/L)	2.51 \pm 0.24	2.43 \pm 0.32	0.048
磷 Pi ⁺ (mmol/L)	1.93 \pm 0.58	1.84 \pm 0.53	0.134
酶 Mg ²⁺ (mmol/L)	1.03 \pm 0.18	1.07 \pm 0.21	0.734
葡萄糖 (mmol/L)	4.84 \pm 2.71	4.99 \pm 1.78	0.259
总蛋白 (g/L)	67.79 \pm 6.60	66.61 \pm 7.42	0.233
ALB(g/L)	39.45 \pm 4.39	36.61 \pm 4.75	0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.70 \pm 1.71	1.83 \pm 1.37	0.597
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	15.12 \pm 25.69	14.71 \pm 13.13	0.328
AST(U/L)	15.05 \pm 9.95	18.14 \pm 13.64	0.019
乳酸脱氢酶(U/L)	184.17 \pm 46.25	204.03 \pm 80.41	0.149
GGT(U/L)	31.39 \pm 39.07	43.26 \pm 54.21	0.031
ADA (U/L)	12.11 \pm 3.43	14.66 \pm 6.98	0.006
碱性磷酸酶(U/L)	334.58 \pm 409.33	352.13 \pm 389.83	0.712
脂蛋白 a(mg/L)	282.65 \pm 274.79	286.23 \pm 223.16	0.347
肌酸激酶(U/L)	58.02 \pm 33.33	102.70 \pm 231.99	0.587
羟丁酸脱氢酶(U/L)	117.25 \pm 28.08	126.93 \pm 52.61	0.472
胱抑素 C(mg/L)	8.58 \pm 2.00	8.15 \pm 2.23	0.449
总胆红素(μ mol/L)	6.32 \pm 2.51	7.09 \pm 4.51	0.821
直接胆红素(μ mol/L)	2.32 \pm 1.42	2.68 \pm 2.56	0.622
间接胆红素(μ mol/L)	4.00 \pm 1.40	4.40 \pm 2.46	0.879
总胆固醇(mmol/L)	4.25 \pm 1.25	4.42 \pm 1.44	0.528
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.06 \pm 0.31	1.07 \pm 0.31	0.664
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.78 \pm 0.96	2.83 \pm 1.03	0.864
视黄醇结合蛋白 (U/L)	134.43 \pm 47.97	124.08 \pm 44.10	0.147

复正常,少数人始终维持在很高的状态,成为 TRH^[4-5]。目前一般认为,TRH 的主要机制可能是容量-肾素失衡,这类患者存在肾素-血管紧张素-醛固酮系统的异常增强^[6],应用血管紧张素受体 1 阻滞剂有利于血压的控制^[7]。

本研究发现年龄<40岁是透析患者发生 TRH 的危险因素,TRH 更多出现在年龄较低的患者中。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性与年龄呈反比,本研究发现透析患者中,肾素系统的激活可能是 TRH 发生的重要原因。在透析患者 TRH 中应用肾素抑制剂或血管紧张素受体 1 阻滞剂可能对血压

控制有较大帮助^[8]。另外,与老年患者相比,年轻患者的交感活性可能相对较高,异常增高的交感活性可能也是 TRH 在年轻患者中比例较高的原因之一。

血清 GGT 是酒精性肝损伤的标志物之一,人群研究证实 GGT 也是氧化应激的重要血清标志物。在普通人群中,GGT 水平与高血压的发生呈正相关^[9-10]。1 项维持性血液透析患者的随访研究发现,较高的 GGT 水平是独立于肝脏病变和肝功能的全因死亡的预测因子,但拥有较高水平 GGT(>28 U/L)的透析患者舒张压水平反而更低^[11]。本研究发现相对低水平的 GGT(<20 U/L) 是规律透析患者 TRH 的危险因

表 3 TRH 相关危险因素的单因素 Logistic 回归分析
Table 3 Associated risk factors for TRH via univariate Logistic regression analysis

指 标	OR	95% CI	P 值
年龄(岁)			
<40	3.350	1.329~8.446	0.010
≥40~50	1.803	0.791~4.108	0.161
≥50~60	1.815	0.777~4.239	0.169
≥60*	1	-	-
GGT (U/L)			
<20	2.554	1.129~5.777	0.024
≥20~45	1.179	0.499~2.783	0.708
≥45*	1	-	-
ALB (g/L)			
<35	0.274	0.125~0.602	0.001
≥35~41	0.298	0.140~0.631	0.002
≥41*	1	-	-
AST(U/L)			
<10	2.236	0.985~5.078	0.054
≥10~15	2.499	1.232~5.071	0.011
≥15*	1	-	-
ADA(U/L)			
<12	2.259	1.023~4.987	0.044
≥12~15	1.325	0.568~3.091	0.516
≥15*	1	-	-

* 为 Logistic 回归参考值分层。

表 4 TRH 相关危险因素的逐步多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Associated risk factors for TRH via stepwise multi-variate Logistic regression analysis

指标	OR	95% CI	P 值
ALB	1.130	1.046~1.222	0.002
ADA	0.900	0.819~0.988	0.027

素,提示 GGT 介导的氧化应激可能不是透析患者 TRH 的主要原因。ADA 是一种与机体细胞免疫活性有重要关系的核酸代谢酶,ADA 水平下降提示机体免疫功能相对低下。ADA 水平升高与妊娠高血压、糖尿病相关^[12],高血压动物的淋巴细胞 ADA 水平升高,提示免疫反应参与高血压发生^[13]。较早的 1 项动物实验发现抑制 ADA 仅能降低老年高血压大鼠的血压,对年轻高血压大鼠没有作用^[14]。本研究,单因素和多因素回归分析均显示 ADA 水平升高与 TRH 呈负相关,是 TRH 的危险因素,提示在透析患者 TRH 中 ADA 的下降或许是机体过度代偿的一种表现。

在血液透析患者中,血清 ALB 水平常常作为反映营养状态或炎症水平的指标。透析患者出现较低 ALB 水平的常见原因为营养不良和(或)较高的炎症水平。低蛋白血症是透析患者预后不佳的强预测因子^[15]。本研究中病例组的平均 ALB 水平高于对照组,但因 C 反应蛋白的数据不完整,无法正确判断病例组炎症水平是否较低,但可以推测炎症反应不是 TRH 发生的主要原因,这一结果与 GGT 的结果一致。ALB 与血浆渗透压水平相关,但在透析患者中,血浆渗透压除了与 ALB 水平相关,还与其氧化状态有关,相同水平的 ALB,氧化状态 ALB 产生的胶体渗透压显著高于非氧化状态 ALB^[16]。本研究结果显示 ALB 水平与 TRH 呈正相关,ALB 是 TRH 的独立保护因素。结合 GGT 结果,推测在本组 TRH 患者中氧化应激水平可能没有明显升高,因此相应的低 ALB 对应较低的胶体渗透压,使得有效循环血量减少,血压降低。

本研究的不足之处在于是单纯的回顾性分析,因样本量较小,无法控制一些混杂因素,结果可能存在一定偏差,还有待较大样本的临床研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(3):441-451
- [2] 潘阳彬,万建新,崔 炯,等. 血液灌流对维持性血液透析患者难治性高血压短期治疗的观察[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(3): 269-270
- [3] Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003):1588-1598
- [4] Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D, et al. Hypertension in chronic hemodialysis patients: current view on pathophysiology and treatment[J]. *Clin Nephrol*, 2000, 53(3): 164-168
- [5] Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: report from the chronic renal insufficiency cohort study[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2):387-396
- [6] Shibasaki Y, Mori Y, Tsutumi Y, et al. Differential kinetics of circulating angiotensin IV and II after treatment with angiotensin II type I receptor antagonist and their plasma levels in patients with chronic renal failure[J]. *Clin Nephrol*, 1999, 51(2):83-91

- [7] 毛慧娟, 俞香宝, 何伟春, 等. 氯沙坦钾对慢性血透合并高血压患者的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2000, 20(4):313-314
- [8] Kuriyama S, Yokoyama K, Hara Y, et al. Effect of aliskiren in chronic kidney disease patients with refractory hypertension undergoing hemodialysis: a randomized controlled multicenter study[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(5):821-830
- [9] Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study[J]. Clin Chem, 2003, 49(8):1358-1366
- [10] Kim NH, Huh JK, Kim BJ, et al. Serum gamma-glutamyl transferase level is an independent predictor of incident hypertension in Korean adults [J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(6):402-409
- [11] Park WY, Koh ES, Kim SH, et al. Serum gamma-glutamyltransferase levels predict clinical outcomes in hemodialysis patients[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0138159
- [12] Leal CA, Leal DB, Adefegha SA, et al. Platelet aggregation and serum adenosine deaminase (ADA) activity in pregnancy associated with diabetes, hypertension and HIV [J]. Cell Biochem Funct, 2016, 34(5):343-350
- [13] Cardoso AM, Abdalla FH, Bagatini MD, et al. Swimming training prevents alterations in ecto-NTPDase and adenosine deaminase activities in lymphocytes from N^ω-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride induced hypertension rats[J]. J Hypertens, 2015, 33(4):763-772
- [14] Tofovic SP, Kusaka H, Li P, et al. Effects of adenosine deaminase inhibition on blood pressure in old spontaneously hypertensive rats[J]. Clin Exp Hypertens, 1998, 20(3):329-344
- [15] Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, et al. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality[J]. Am J Nephrol, 2012, 36(2):136-143
- [16] Michelis R, Sela S, Zeitun T, et al. Unexpected normal colloid osmotic pressure in clinical states with low serum albumin[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0159839

[收稿日期] 2017-02-08

参考文献著录原则和方法

- 1.为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃态度,以及读者提供有关信息的出处,应在论文的结论(无致谢段时)或致谢之后列出参考文献。
- 2.参考文献列出的一般应限于作者直接阅读过的、最主要的、发表在正式出版物上的文献。私人通信和未公开发表的资料,一般不宜列入参考文献,可紧跟在引用的内容之后注释或标注在当页的地脚。
- 3.参考文献著录应执行 GB7714-2005 的规定,建议采用顺序编码制。
- 4.顺序编码制的要求如下:
 - (1)在引文处按论文中引用文献出现的先后,用阿拉伯数字连续编序,将序号置于方括号内,并视具体情况把序号作为上角标,或作为语句的组成部分。如“张xx^[1]研究发现……”,“李xx等^[2]认为……”,“模型构建参考文献[3]”。
 - (2)参考文献的每条文献著录项目应齐全,著录格式为:
主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志]. 其他责任者. 版本项. 出版地:出版者, 出版年,引文页码[引用日期]. 获取和访问路径
 - (3)论文中若同一篇参考文献出现引用多次的情况,则不需重复著录,按参考文献首次出现的顺序标注上角即可。