

H 型高血压患者血压晨峰现象与早期肾功能损害的关系

刘宗涛, 刘涛, 谢丹, 汪志新, 崔跃, 魏莱, 余敏, 黎鹏飞
(武汉市红十字会医院心血管内科, 湖北 武汉 430015)

摘要:目的 探讨具有晨峰现象的 H 型高血压与早期肾功能损害关系。方法 选择已确诊 H 型高血压[同型半胱氨酸(Hcy) $\geq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]者共 210 例, 对这些患者行 24 h 动态血压监测(ABPM), 根据监测结果将患者分为晨峰组(108 例)和非晨峰组(102 例), 检测各组受试者血清胱抑素 C 水平以及尿 β_2 -微球蛋白的含量, 同时检测一般生化指标。结果 晨峰组 24 h 平均收缩压[(155.7 $\pm$ 14.6) mmHg]、白昼平均收缩压[(160.4 $\pm$ 15.5) mmHg]、夜间平均收缩压[(147.7 $\pm$ 16.5) mmHg]、收缩压晨峰[(35.4 $\pm$ 7.2) mmHg]、尿 β_2 -微球蛋白[(1.11 $\pm$ 0.31) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$]及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C[(1.86 $\pm$ 1.04) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$]均高于非晨峰组($P < 0.05$)。结论 H 型高血压患者中具有血压晨峰者较非血压晨峰者更易出现早期肾功能损害。

关键词: H 型高血压; 血压晨峰; 早期肾损害

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.027

Relationship between morning blood pressure surge phenomenon in patients with type H hypertension and the early renal damage

LIU Zongtao, LIU Tao, XIE Dan, WANG Zhixin, CUI Yue, WEI Lai, YU Min, LI Pengfei

(Department of Vasculocardiology, The Red Cross Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430015, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between morning blood pressure surge (MBPS) phenomenon in patients with type H hypertension and the early renal damage. **Methods** Two hundred and ten cases of type H were selected (Hcy $\geq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), who were assigned into the MBPS group with 108 patients and non-MBPS group with 102 patients according to the monitoring results. The serum cystatin C and urinary beta 2- microglobulin and the general biochemical indexes were detected. **Results** The 24-hour mean systolic blood pressure [(155.7 $\pm$ 14.6) mmHg], daytime average systolic blood pressure [(160.4 $\pm$ 15.5) mmHg], nighttime average systolic blood pressure [(147.7 $\pm$ 16.5) mmHg], morning peak systolic blood pressure [(35.4 $\pm$ 7.2) mmHg], urine beta 2- microglobulin [(1.11 $\pm$ 0.31) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$] and Cys-C [blood (1.86 $\pm$ 1.04) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$] in MBPS group were higher than those of non-MBPS group ($P < 0.05$). **Conclusions** Of patients with type H hypertension the ones who have morning blood pressure surge were more likely to have early renal damage than those who did not have morning blood pressure surge.

Key words: H-type hypertension; Morning blood pressure surge; Early renal damage

高血压已经成为我国的常见病多发病, 从 2014 年的统计结果来看患病人数已达 2.7 亿^[1], 血清高同型半胱氨酸(Hcy)的研究结果显示它与高血压有强烈协同作用, 直接导致心血管疾病风险加大。研究者将 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的高血压命名为 H 型高血压^[2]。据报道, H 型高血压约占中国成人高血压的 75%^[3]。未经治疗的高血压患者中, 清晨时段收缩压平均升高 15 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 甚至可上升 70 mmHg, 这种现象被称为“血压晨峰”^[4-5]。近些年许多学者对这一现象进行研究, 发现具有晨峰现象的高血压患者靶器官损害程度要较其他高血压患者更加严重^[6]。但对于 H 型高

血压的晨峰现象与靶器官损害的关系报道少见。本文对 210 例 H 型高血压患者进行 24 h 动态血压监测(ABPM)并测定其尿 β_2 -微球蛋白及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cys-C) 水平, 探讨 H 型高血压患者血压晨峰与早期肾功能损害的相关性, 为更好地保护靶器官提供理论依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 7 月—2016 年 7 月于武汉市红十字会医院心血管内科住院的高血压患者, 所有患者都经临床诊断确诊为原发性高血压, 根据测定 Hcy 的水平, 选取 H 型高血压患者 210 例(血浆 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 其中男性 107 例, 女性 103 例, 年龄 40 ~ 75 岁, 平均年龄 (66.4 $\pm$ 5.8) 岁, 病程 (9.5 $\pm$ 5.7) 年。本研究经武汉市红十字会

医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准 (1)原发性高血压:收缩压 ≥ 140 mmHg,和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,这是对于没有应用降压药物者非同日3次测量血压所得值。对于已经应用药物的明确高血压诊断患者即使低于上述血压标准也予诊断;(2)H型高血压:已确诊为高血压,并且检测 Hcy 水平超过 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,达到这一标准即可入选;(3)血压晨峰:通过动态血压监测获得患者夜间睡眠时收缩压最低值,同时取其前后两次收缩压值,将三个数值取平均值,获得夜间睡眠时最低平均收缩压值,另外通过监测获得清醒后2 h内平均收缩压值,“睡眠-谷”晨峰值=清醒后2 h内平均收缩压值-睡眠时最低平均收缩压值,也可以通过这种方法明确舒张压晨峰变异情况。将收缩压晨峰变异 $>28\text{ mmHg}^{[5]}$ 的高血压患者定义为晨峰组($n=108$),而收缩压晨峰变异 $\leq 28\text{ mmHg}$ 的高血压患者为非晨峰组($n=102$)。

1.3 排除标准 (1)继发性高血压,如库欣综合征,甲亢、肾动脉狭窄、嗜络细胞瘤、呼吸睡眠暂停综合征等引起的继发性高血压;(2)严重肝肾疾病、严重贫血、内分泌及代谢疾病(如糖尿病、痛风)、泌尿系感染、肿瘤以及慢性心功能不全(NYH分级Ⅲ级或以上)、严重心律失常、先天性心脏病及瓣膜疾病;(3)尿常规检查尿蛋白阳性、血肌酐升高;(4)精神障碍、智力障碍、言语障碍等不能配合调查者以及排除酗酒、外伤、手术等。

1.4 观察指标及检测方法

1.4.1 一般临床资料 收集受试者性别、年龄、身高、体质量情况,计算体质量指数(BMI),测量静息心率、血压水平等一般资料。

24 h ABPM 测量方法:受试对象均于早晨9:00在左上臂佩带时间设定统一的美国伟伦 ABPM-6100 无创性便携式动态血压监测仪至次日9:00,白昼6:00~22:00 每30 min 监测1次,夜间测量每小时进行1次,从22:00开始直至次日凌晨6:00,在监测过程中患者可以维持原有日常活动,记录清醒时间,尽可能减少剧烈活动。通过相关监测仪器记录所有血压变化情况,利用计算机对于有效记录超过90%以上的血压情况进行自动分析,判断患者24 h血压变化状况,分析白天和夜间血压波动状况,绘制出血压波动图形。医生可通过动态监测结果获得患者清醒后2 h内收缩压平均值,通过计算机测得夜间睡眠最低平均收缩压,另外还包括24 h 血压测量结果以及昼夜脉压情况。

1.4.2 生化指标 所有纳入对象均于纳入次日由专业护士抽取清晨空腹静脉血5 mL于肝素抗凝的真空采血管内,经过 $3\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 低速离心后分离上层血清(离心机半径15 cm), $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备存。血清胱抑素C测定采用免疫比浊法,试剂盒由德国罗氏医疗有限公司提供,其批内变异系数 $<4.4\%$,批间变异系数 $<5.1\%$ 。利用全自动分析仪进行测定,所有操作都严格按照说明书进行,由专业人员完成,确保操作过程规范无误。对所有患者进行常规清晨空腹生化检查,观察血糖、血脂情况,其中血脂包括三酰甘油(TG)和胆固醇,同时测量血离子及肝肾功能、Hcy。尿 β_2 -微球蛋白的检测是留取晨尿20 mL,方法为免疫比浊法,采用德国罗氏医疗有限公司的试剂及标准品,在罗氏医疗有限公司 Modulap + ip800 全自动生化分析仪上进行检测,质控符合国家标准。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS18.0 软件分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,计数资料组间比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料的比较 两组患者的一般情况(包括年龄、吸烟、饮酒、BMI、病程)以及一般生化指标[如空腹血糖、Hcy、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、TG、血肌酐(SCr)及尿素氮]相比较,均差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表1。

2.2 两组动态血压监测指标 将晨峰组与非晨峰组进行对比,24 h 动态血压监测显示,晨峰组平均收缩压24 h、白昼、夜间、收缩压晨峰变异幅度均高于非晨峰组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组平均舒张压24 h、白昼、夜间、舒张压晨峰变异指标相比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表2。

2.3 两组尿 β_2 -微球蛋白及血清 Cys-C 浓度 晨峰组尿 β_2 -微球蛋白及血清 Cys-C 浓度明显高于非晨峰组,差异有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表3。

表3 两组尿 β_2 -微球蛋白及血清 Cys-C 水平比较/
($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1},\bar{x}\pm s$)

组别	例数	尿 β_2 -微球蛋白	血清 Cys-C
非晨峰组	102	0.32 ± 0.09	1.32 ± 0.95
晨峰组	108	1.11 ± 0.31	1.86 ± 1.04
t 值		26.660	3.922
P 值		<0.001	<0.001

表 1 两组一般临床资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/	吸烟/	BMI/(kg·	病程/	饮酒/	Hcy/(μmol·
		男	女	(岁, $\bar{x}\pm s$)	(年, $\bar{x}\pm s$)	m ⁻² , $\bar{x}\pm s$)	(年, $\bar{x}\pm s$)	(年, $\bar{x}\pm s$)	
非晨峰组	102	50	52	68.4±3.5	18.2±4.5	23.4±4.7	8.4±3.9	10.5±2.1	13.7±2.6
晨峰组	108	57	51	68.2±4.2	18.5±3.9	23.7±3.8	8.5±4.8	10.4±2.5	14.0±2.5
$t(\chi^2)$ 值		(0.296)		0.373	0.606	0.510	0.165	0.313	0.852
P值		0.586		0.709	0.517	0.611	0.869	0.755	0.395

组别	SCr/(mmol·	尿素氮/(mmol·	空腹血糖/(mmol·	TC/(mmol·	HDL-C/(mmol·	LDI-C/(mmol·	TG/(mmol·
	L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)
非晨峰组	90.20±5.49	6.20±4.19	5.4±0.5	4.43±0.54	1.32±0.28	2.31±0.59	1.47±0.39
晨峰组	90.31±5.78	5.90±4.23	5.5±0.4	4.45±0.43	1.34±0.24	2.35±0.65	1.52±0.31
$t(\chi^2)$ 值	0.141	0.516	1.605	0.298	0.557	0.466	1.031
P值	0.888	0.606	0.110	0.766	0.578	0.642	0.304

表 2 两组动态血压监测指标的比较/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	平均收缩压			
		24 h	白昼	夜间	晨峰
非晨峰组	102	150.4±13.5	152.3±11.4	140.5±12.7	24.8±7.4
晨峰组	108	155.7±14.6	160.4±15.5	147.7±16.5	35.4±7.2
t 值		2.727	4.294	5.528	10.520
P值		0.007	<0.001	<0.001	<0.001

组别	平均舒张压			
	24 h	白昼	夜间	晨峰
非晨峰组	90.5±14.3	92.5±10.7	88.7±12.6	16.5±3.9
晨峰组	92.5±13.5	93.4±11.2	90.5±11.9	16.8±4.1
t 值	1.564	0.595	1.065	0.543
P值	0.119	0.553	0.288	0.588

3 讨论

正常人每天血压具有一定波动性,标准血压呈现昼夜节律变化,在一天中两个时间血压相对较高,而夜间血压相对较低,呈现出“两峰一谷”的状态,因而也被人形象地称为“杓型”血压,正常情况下夜间 2:00~3:00 处于低谷,凌晨迅速上升,上午 6:00~8:00 和下午 16:00~18:00 出现两个高峰,此后逐渐下降。近些年来许多研究者发现血压变异情况与人体靶器官损害具有一定联系,当血压出现异常变异时对靶器官将会造成严重损伤,这种伤害程度远超过普通高血压,并且远期预后较差^[7]。目前学者的研究显示^[8],晨峰现象将会导致人体出现严重并发症。高血压本身就是一种对机体危害严重的慢性疾病,往往会引起心、脑、肾等靶器官损害,但是具有晨峰现象的高血压造成的这种损害更加严重,甚至会影响患者远期预后,同时更容易导致血栓性事件,统计结果显示这类高血压更容易造成患者急性心肌梗死发作,同时脑卒中的风险也大幅度增加。在高血压疾病患者中肾脏损害也比较

多见,但是这是一个缓慢的过程,如果早期发现肾功能异常,及时进行干预,将会使这种损害尽可能降低,这将有助于缓解患者病情,提高生活质量,临床意义确切。肾脏具有一定代偿功能,当肾损害不严重时常规检查尿素氮和肌酐有可能是正常,结果显示当肾功能检查时出现尿素氮升高,就意味着有超过一半的肾单位出现损害,如果肌酐也出现升高,那么肾小球就已经丧失大部分功能,肾脏滤过功能已发生严重问题。因此常规肾功能化验检查并不能够很灵敏地反映早期肾损害情况,即使属于正常值范围也不能够说明肾脏功能没有问题。

尿 β₂-微球蛋白来源于有核细胞,仅为 11 800 的分子量使其能够自由进入血液循环,在透过细胞膜时,所受限制较少。尿 β₂-微球蛋白在肾小球中被滤过后进入原尿,通过近曲小管重吸收作用又被回吸收回血液,另外也可以利用降解作用而进入血液循环。因此在终尿中很难检测到尿 β₂-微球蛋白存在。但是当肾小管内皮遭受损害时,重吸收功能将会大幅度下降,而肾脏重吸收功能主要在近曲小

管,这些物质如果不能被重吸收将会进入终尿,因此可通过尿液检查发现它的存在。当肾脏早期受损时就可能导致这一指标升高,是一种反映肾脏病变的敏感指标,早期即可发现,并且变化明显,因此可以成为诊断的一项重要指标^[9]。高血压引起的肾损害发展较慢,损害早期时肌酐及尿素氮水平不会出现明显变化,但 β_2 -微球蛋白会迅速出现异常,它的升高直接反映肾脏损害情况,因此可以对高血压的损害进行评估,准确了解肾脏情况。

胱抑素 C 也来自于有核细胞,同样也广泛存在于人体当中,年龄及性别对它的分泌不会产生明显影响,排泄也不会受到饮食等干扰,外部因素对它不会产生影响故而该物质相对稳定^[10]。胱抑素 C 分子量较小容易透过肾小球而进入原尿当中,加之其等电点高的特点因而不受电荷屏障影响,这些都有助于它的滤过。与 β_2 -微球蛋白相似它同样在肾小管重吸收,由于吸收完全并分解使它在正常人终尿中不能够被大量检测到,肾小管不分泌胱抑素 C。当肾小球功能出现异常时,血清中的胱抑素 C 浓度即可升高,它能够直接反映肾小球病变情况,作为内源性标志物它既敏感又可靠^[11-12]。关于胱抑素 C 的研究国内外早已展开,诸多结果显示它与肾小球滤过率明显相关,两者呈现负相关。它可以在肾小球功能出现早期改变时就明显升高,敏感度高于肌酐及尿素氮,并且能够很好反映肾小球功能变化情况,当功能进一步下降时其浓度升高情况也有所增强^[13]。故尿 β_2 -微球蛋白及血清 Cys-C 可反映早期肾损害程度,亦是评价心血管危险性的理想指标^[14]。

本研究结果显示 H 型高血压晨峰组与非晨峰组患者的一般情况(包括年龄、吸烟、饮酒、体质量指数、病程)以及一般生化指标相比差异无统计学意义,但是晨峰组 24 h、白昼、夜间平均收缩压和收缩压晨峰变异幅度均高于非晨组,说明晨峰组患者血压处于高负荷水平,提示可能存在潜在的严重靶器官损害;进一步对患者肾功能损害指标测定发现晨峰组患者尿 β_2 -微球蛋白及血清 Cys-C 均高于非晨峰组,而血肌酐、尿素氮两组差异无统计学意义,提示晨峰组患者早期肾损害程度明显较非晨峰组严重。24 h 动态血压监测可以有效获知患者全天血压波动情况,确定是否有晨峰血压,根据确诊结果进行针对性治疗,调整药物用量,减少并发症发生,保护靶器官,对提高患者生存质量有确切帮助。

对所有患者进行尿 β_2 -微球蛋白及血清 Cys-C 检测,比较晨峰组患者与非晨峰组患者区别,结果显示前一组呈现明显增高趋势,这与其他学者研究

成果相一致,对这种现象进行分析,考虑与以下情况有关:(1)与动脉硬化有关^[15],这种血压波动可以使动脉硬化进一步加重,对肾动脉造成损害,后者血管病变进一步发展甚至出现狭窄,影响肾脏肾大血管血流供应,同时这种血压的高负荷水平对肾脏各级血管产生影响,加速许多小动脉硬化,缩小血管血流供应出现问题,通过这种作用导致肾脏发生病理改变,最终出现血流动力学异常;(2)肾缺血激发机体神经内分泌系统,肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统被激活,进一步加重肾血流障碍,导致肾损伤^[16];(3)血压高负荷水平可以导致血管内皮出现损害,损伤内皮激发相关系统,血管活性因子被释放出来,导致肾动脉收缩,这种机体保护性反应反过来对肾脏造成伤害,由于压力过高导致肾小球进一步损害,最终影响肾功能^[17],就有晨峰现象的血压往往能够造成内皮损害,并且这种损害程度较大,对肾功能伤害明显^[18],血压晨峰者更易受到伤害。可以看出血压晨峰对 24 h 平均收缩压、尿 β_2 -微球蛋白及血清 Cys-C 均有较大影响,提示血压晨峰可以通过加速动脉粥样硬化、激活 RAAS 系统、损害血管内皮机制促进早期肾损害。

综上所述,血压晨更容易造成早期肾功能损害,这也为临床医生提供新思路,在关注平均血压的同时要重视凌晨血压上升的变化程度,及时检测出具有血压晨峰现象者,选择合理的干预措施,有效避免和减少心、脑、肾等靶器官的损害。

参考文献

- [1] 隋辉,陈伟伟,王文.《中国心血管病报告 2014》要点介绍[J]. 中华高血压杂志,2015,23(7):627-629.
- [2] KANANI PM, SINKEY CA, BROWING RL, et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans[J]. Circulation, 1999, 100(11):1161-1168.
- [3] JACQUES P, ROSENBERG IH, SELHUB J, et al. Serum total Homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Am J Clin Nutr, 1999, 69(3):482-489.
- [4] KARIO K, PICKERING TG, U MEDA Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study[J]. Circulation, 2003, 107(10):1401-1406.
- [5] KANEDA R, KARIO K, HOSHIDE S, et al. Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(12 Pt 1):1528-1533.
- [6] METOKI H, OHKUBO T, KIKUYA M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study[J]. Hypertension, 2006, 47(4):149-154.