

· 老年人心肾疾病专栏 ·

高血压与肾脏病

李 卓, 刘双信, 史 伟

(广东省人民医院肾内科, 广东省医学科学院, 广州 510080)

【摘 要】 高血压是全世界主要的公众健康问题之一, 是心力衰竭及终末期肾病的独立危险因素。慢性肾脏病同样是全球性的健康问题, 具有较高的发病率和病死率, 因此给社会带来了沉重的经济负担。大量研究表明, 高血压是导致肾脏病的原因, 也是肾脏病的结果。微量白蛋白尿是高血压肾损害的早期指标, 严格的血压控制可减少蛋白尿, 延缓肾脏病的进展。本文对这两种疾病的发病率、危险因素、相互关系、治疗等方面进行了综述。

【关键词】 高血压; 慢性肾脏病; 治疗

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00003

Hypertension and kidney disease

LI Zhuo, LIU Shuangxin, SHI Wei

(Department of Nephrology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080)

【Abstract】 Hypertension, a major public health problem, is an independent risk factor for heart failure and end stage renal disease. Chronic kidney disease, also a global health problem, brings huge economic burden to society because of its high morbidity and mortality. A large number of studies have indicated that hypertension is the cause, as well as a consequence of kidney disease. Microalbuminuria has been proved to be a marker of hypertensive renal disease in early stage. Tight blood pressure control can reduce proteinuria and delay the progression of renal disease. In this paper, we reviewed the morbidity, risk factors, interaction, and therapy of these two diseases.

【Key words】 hypertension; chronic kidney disease; therapy

高血压是全世界主要的公众健康问题之一, 可引起心脏、血管、肾脏、脑、眼等多器官的损伤, 甚至心力衰竭及终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD), 成为全球导致死亡的首要原因。据报道, 目前我国高血压患者已接近 2 亿; 预计到 2025 年, 全球将有 10 亿高血压患者^[1]。

慢性肾脏病同样是全球性的健康问题, 不仅有较高的发病率和病死率, 还给社会带来了沉重的经济负担。糖尿病、高血压、人口老龄化和透析技术的改进和普及等原因使得 ESRD 患者人数也在不断增加。高血压既是肾脏病的原因, 也是肾脏病的结果。大量研究表明, 高血压和肾脏病在各自的发生、发展中互为危险因素。本文主要从这两种疾病的发病率、危险因素、相互关系、治疗等方面进行描述。

1 发病率

2007 年国际肾病学学会发起的一项公众调查包括了来自中国、蒙古、尼泊尔的共 11394 名参与者,

其中肾小球滤过率估算值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者在各中心所占比例为 7.3%~14.0%; 蛋白尿为 ($\geq +$) 2.4%~10.0%; 高血压为 26%~36%; 糖尿病为 3%~8%; 肥胖[体质指数 (body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$] 为 2%~20%; 预测 5 年心血管事件风险 $\geq 10\%$ 的为 20%~89%^[2]。60 岁以上人群高血压的发病率则高达 60%~80%, 尽管这部分患者早期诊断和治疗率高于其他人群, 但得到控制的比例却远低于 18~39 岁的人群 ($P < 0.001$) 和 40~59 岁的人群 ($P = 0.008$)^[3]。在一项调查中, 高血压患者合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 高达 46.9%^[4]。

肾脏早期评估计划 (Kidney Early Evaluation Program, KEEP) 筛选 100 000 名受试者, 结果发现 CKD 患者达 28.7%, 且大部分为 CKD 3 期^[5]。另一项调查则显示, 在 CKD 患者中合并高血压者高达 72.6%^[6], 透析患者中高血压发生率甚至达到了 90%^[7]。

2 危险因素

高血压肾硬化的危险因素包括长期严重的高血压、有高血压肾损害家族史、微量蛋白尿、糖尿病及左室肥厚。高血压伴糖尿病已经成为欧美国家ESRD的主要病因。蛋白尿是影响高血压性肾硬化的重要因素,高于正常的微量蛋白尿即提示肾小球的高灌注,并预测着肾功能的减退,已经成为高血压肾损害的早期筛查指标。据2010年Toto等^[8]报道,高血压肾硬化患者的BMI与尿总蛋白及尿白蛋白排泄相关,尤其对于年轻患者更明显。总之,高血压与蛋白尿已成为判断肾脏疾病预后的重要因素。有CKD高危风险的患者需要每年检查血糖、血压、尿常规、微量白蛋白尿、血清肌酐和肾功能等。然而,目前国内仍有不少医师在对患者进行门诊定期体检时忽略了尿常规这一简单却意义重大的检查,而更重视血液检查的结果,这一倾向可能导致患者错过了早期发现和诊断慢性肾脏病、并给予早期干预的时机。

3 高血压与肾脏病的关系

肾脏病与高血压之间的联系是很复杂的,高血压可以是肾脏病的原因或结果。未控制的高血压会加速肾脏的恶化,肾脏病的进展则可能导致血压更加难以控制,甚至表现为顽固性高血压。而顽固性高血压患者与一般高血压患者相比,靶器官损伤机率明显增加,尤其增加了肾脏疾病或心血管事件的风险。血管紧张素拮抗剂氯沙坦减少非胰岛素依赖型糖尿病终点研究(Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin Antagonist Losartan, RENAAL)发现,在基线血压的基础上每增加10mmHg(1mmHg=0.133kPa),发生ESRD或死亡风险增加11%^[9]。严格控制血压能减少微量白蛋白及蛋白尿,从而延缓肾脏病的进展。不论在糖尿病或非糖尿病的临床研究中均发现,血压的控制对肾脏保护是有益的^[10,11]。打断高血压与肾脏病的恶性循环,将减少ESRD的发生。

4 透析患者的高血压

高血压是透析患者的一个主要问题,是尿毒症患者心血管死亡的一个危险因素。透析患者高血压的原因是多因素的,包括容量过多、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活、交感神经系统的激活、内皮来源的缩血管物质的增加、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的使用、动脉钙化及原发性高血压。由于血

压与心血管事件呈U形曲线关系,在最高及最低血压的人群中都有较高的死亡率,透析患者的血压控制目标是有争议的。在对5000名患者平均随访2.9年中Zager等^[12]发现,最低死亡率的患者人群是那些透析前收缩压在150~159mmHg之间的患者。但是,还需要进一步的研究以确定最佳的血压靶目标。透析患者高血压的治疗包括控制水容量、延长透析时间或增加透析次数以及选择合适的降压药物。

5 高血压与肾脏病的治疗

5.1 目标和策略

高血压与肾脏病的治疗同样密切相关。除了控制血压、延缓肾功能的下降以外,全面的治疗目标还应包括减少心脑血管、肾脏及全因死亡等事件。对危险因素的控制可以延缓CKD和心血管疾病的进展。美国预防检测评估与治疗高血压全国委员会第七次报告(The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7)和美国肾脏基金会-临床实践指南(The National Kidney Foundation-Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-DOQI)指出,CKD患者作为一类高危人群要求强化血压控制,以达到小于130/80mmHg的血压目标值。糖尿病或CKD高危患者,高血压控制的靶目标为130/80mmHg;24小时尿蛋白大于1g患者,血压靶目标应为125/75mmHg。防止高血压肾硬化具体有以下措施:(1)定期监测血压,尤其对于糖尿病患者、有高血压的家族史、高血压的心力衰竭、高血压肾硬化患者;(2)饮食控制;(3)轻度的高血压即开始治疗;(4)确定高血压治疗靶目标;(5)使患者能耐受及承担其费用等。

然而,尽管治疗高血压的花费非常大,实际上在糖尿病、CKD、冠心病等患者中血压的达标率仅接近50%,CKD患者中即使给予3种药物联合应用,仍有85%的患者未能达标。其原因可能是医师不积极、患者不配合、药物应用不合理等^[1]。因此,在最初患者就诊时,临床医师即需要了解病史、测量血压,完善体格检查、实验室检查,评估危险因素和已经存在的靶器官损伤,进而指导药物的选择、治疗强度及随访就诊的密度。

5.2 随访频率

美国高血压学会(American Society of Hypertension, ASH)建议在最初血压管理的2~4个月内,应频繁就诊直到达到血压控制的目标。大部分的治疗方案需要2~4周达到最大效果,所以要在此时间段

后进行及时评估和调整。

5.3 改变生活方式

改变生活方式包括戒烟、控制体质量、正确的饮食和体育锻炼等。通过生活方式的改变, 血压可至少下降 2~4 mmHg (酗酒者戒酒) 或 5~20 mmHg (肥胖患者减少 10 kg 体质量)^[13]。

5.4 降压药物

5.4.1 RAAS 受体阻滞或拮抗剂 已有大量研究证明, 高血压、糖尿病及 CKD 患者在相同的血压控制情况下, 与其他不直接影响 RAAS 的降压药物相比, 使用血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 可明显降低 ESRD 的发生率, 特别是对于有微量甚至大量蛋白尿的 CKD 患者来说, 效果更加明显。但是该作用在没有肾损害的非糖尿病患者是很轻微或可忽略的^[14], 这可能是因为, 在血压控制良好的情况下, 没有其他危险因素的这部分患者发展为肾功能不全的可能性较低。

对于 ACEI 与 ARB 两种药物的联合, 不同的研究有不同的结论。替米沙坦单用或与雷米普利联用全球终点研究 (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, ONTARGET) 发现, 两药联合对于高危患者未显示出明显益处, 还可能增加不良事件的发生。由于肾脏中血管紧张素和血管紧张素的水平要远远超过血液中的水平, 联合 ACEI 和 AT1 受体拮抗剂共同阻滞 RAS 达到降压、降微量白蛋白尿及蛋白尿比单用一种 RAS 阻滞剂的效果更好, 从这个观点来看, 可能对于有显性蛋白尿的 CKD 患者给予 ACEI 和 AT1 受体拮抗剂联合治疗的方案能带来益处, 当然在使用过程中要严密监测可能出现的不良事件。需要注意的是, 目前联合 ACEI 和 AT1 受体拮抗剂来延缓 CKD 的进展的证据仍是非常少的。使用单一一种 ACEI 或 AT1 受体拮抗剂联合其他降压药物, 如利尿

剂、CCB 或血管扩张剂以达到血压控制目标仍然是目前的最佳建议方案。

肾素抑制剂阿利克仑是 2010 年新上市的药物, 是美国 FDA 批准的首个直接抑制引起血压升高肾脏酶肾素的高血压治疗药物。2011 年 Siddiqi 等^[15]对 CKD 2~4 期的 20 名高血压患者进行对照研究, 发现此药可使血压明显下降。虽然研究证明了此药的强效降压作用, 但目前仍缺乏在 CKD 患者或心血管事件中疗效的可靠证据。

顽固性高血压患者使用醛固酮受体拮抗剂可增加降压效果。2011 年有文献报导了当慢性肾脏病患者 (CKD 2~3 期) 伴有顽固性高血压已给予多种药物 (利尿剂、钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂) 联合治疗而效果欠佳时, 给予低剂量的螺内酯 (25~50 mg/d) 可有效降低血压, 而较少发生高钾血症^[16]。

5.4.2 钙通道阻滞剂 (calcium blocker, CCB) 既往文献中提出, 对有蛋白尿的高血压患者给予非二氢吡啶类 CCB 药物 (non-dihydropyridine CCB, NDCCB) 可减少高达 30% 的蛋白尿, 而二氢吡啶类药物 (dihydropyridine CCB, DCCB) 则无此作用, 这可能是由于相较于 DCCB, NDCCB 可更明显降低血压, 而达到减少蛋白尿的效果。因此, 建议对糖尿病或非糖尿病的慢性蛋白尿肾病患者可单独使用 NDCCB 或与 RAAS 阻滞剂联用。

不同并发症适用的降压药物如表 1 所示^[17]。

5.4.3 联合治疗 近年的研究资料显示, 2 种或以上不同机制的降压药物联合治疗高血压, 是 CKD 患者维持血压在 130/80 mmHg 以下的一个主要方法。推荐 ACEI/ARB、利尿剂、 β -受体阻断剂、血管扩张剂、或 CCB 类等药物的选择性联合。ACEI/ARB 与 CCB 联合治疗与传统的单用一种药物治疗相比, 有更明显的治疗效果。其他联合方案还包括 ACEI 联合利尿剂、ARB 联合利尿剂、3 种及 3 种以上药物联合, 均被证明可更有效地降低血压。

表 1 推荐用药
Table 1 Recommendatory drugs

并发症	利尿剂	β 受体阻滞剂	ACEI	ARB	CCB	ARA
心力衰竭	√	√	√	√		√
心肌梗死后		√	√			√
高冠心病风险	√	√	√		√	
糖尿病	√	√	√	√	√	
慢性肾脏病			√	√		
卒中	√		√			

注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂; CCB: 钙离子拮抗剂; ARA: 醛固酮受体拮抗剂

总之, 高血压与 CKD 及 ESRD 密切相关。严格控制血压将减少微量蛋白尿和 CKD 的发生及发展。对于 CKD 患者建议选择更低的血压靶目标。延缓 CKD 的进展, RAAS 受体阻滞剂与其他种类的降压药相比, 可带来更大的益处。近来的研究提示, 对 CKD 患者给予联合治疗可以更好的控制血压, 以延缓慢性肾脏病的进展, 从而达到综合防治的目标。

【参考文献】

- [1] Chrysant SG. Triple-drug, fixed-dose combinations for the treatment of hypertension: focus on olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2011, 47(3): 197-206.
- [2] Sharma SK, Zou H, Togtokh A, *et al*. Burden of CKD, proteinuria, and cardiovascular risk among Chinese, Mongolian, and Nepalese participants in the International Society of Nephrology screening programs[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(5): 915-927.
- [3] Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008[J]. *JAMA*, 2010, 303(20): 2043-2050.
- [4] Osafo C, Mate-Kole M, Affram K, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in hypertensive patients in Ghana[J]. *Ren Fail*, 2011, 33(4): 388-392.
- [5] Vassalotti JA, Li S, Chen SC, *et al*. Screening populations at increasing risk of CKD: The kidney early evaluation program(KEEP) and the public health problem[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(3 Suppl 3): S107-114.
- [6] Gjata M, Nelaj E, Collaku L, *et al*. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. Is pulse pressure an independent risk factor[J]? *Med Arh*, 2011, 65(1): 30-31.
- [7] Stompór T, Olszewski A, Kierzkowska I. Can we prolong life of patients with advanced chronic kidney disease: what is the clinical evidence[J]? *Pol Arch Med Wewn*, 2011, 121(3): 88-93.
- [8] Toto RD, Greene T, Hebert LA, *et al*. Relationship between body mass index and proteinuria in hypertensive nephrosclerosis: results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) cohort[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(5): 896-906.
- [9] Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, *et al*. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(13): 1555-1565.
- [10] Peterson JC, Adler S, Burkart JM, *et al*. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(10): 754-762.
- [11] Bakris GL, Williams M, Dworkin L, *et al*. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(3): 646-661.
- [12] Zager PG, Nikolic J, Brown RH, *et al*. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc[J]. *Kidney Int*, 1998, 54(2): 561-569.
- [13] Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, *et al*. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2—therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(5): 287-298.
- [14] Remuzzi G, Ruggenenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors[J]. *Lancet*, 2006, 368(9535): 555-556.
- [15] Siddiqi L, Oey PL, Blankestijn PJ. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(9): 2930-2934.
- [16] Abolghasmi R, Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22(1): 75-78.
- [17] Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults[J]. *Cardiol Clin*, 2010, 28(4): 609-622.

(编辑: 任开环)