

H 型高血压与冠心病合并慢性心力衰竭患者肾功能不全的关系

郑卫峰, 王晓阳, 张守彦

(郑州大学附属洛阳市中心医院心内科, 河南省洛阳市 471000)

[关键词] H 型高血压; 慢性心力衰竭; 肾小球滤过率; 肾功能不全

[摘要] 目的 探讨冠心病合并慢性心力衰竭(CHF)患者中 H 型高血压与肾功能不全(RI)的关系。方法 选取自 2011 年 1 月至 2013 年 7 月我院收治的 100 例冠心病合并高血压和 CHF 的患者为研究对象,所有入选者均合并有肾功能不全。所有入选者均行心脏彩超检查,测定左心室射血分数(LVEF),同时测定入院时血浆脑钠肽(BNP)和血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平,并用改良的 MDRD 公式计算估算的肾小球滤过率(eGFR)。根据 Hcy 水平将所有患者分为 H 型高血压组(Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 59$)和单纯性高血压组(Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 41$),比较两组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、LVEF、BNP、心功能分级及 eGFR。再以 eGFR 水平将所有患者分为不同的肾功能状态组,其中 CKD 1 期 19 例,2 期 17 例,3 期 35 例,4 期 29 例,比较四组间 H 型高血压患者比例、LVEF、BNP 及 Hcy 水平。以所有患者的年龄、性别、BMI、是否吸烟、是否合并糖尿病、是否为 H 型高血压等指标为自变量,以 eGFR 为因变量,采用多因素 Logistic 回归分析筛选发生肾功能不全的危险因素。结果 H 型高血压组 BNP 显著高于单纯性高血压组,LVEF 显著低于单纯性高血压组,eGFR 显著小于单纯性高血压组($P < 0.05$);不同肾功能状态分组中,CKD 分期越高,H 型高血压患者所占比例、Hcy 及 BNP 水平显著增加,LVEF 显著降低;多因素 Logistic 回归分析显示,在冠心病合并 CHF 的患者中 H 型高血压为发生肾功能不全的危险因子。结论 在冠心病合并 CHF 的患者中,H 型高血压与肾功能不全的发生密切相关,且可以作为该类患者发生肾功能不全的危险预测因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship of H-type Hypertension and Renal Insufficiency in Coronary Heart Disease Patients with Chronic Heart Failure

ZHENG Wei-Feng, WANG Xiao-Yang, and ZHANG Shou-Yan

(Department of Cardiology, Luoyang Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China)

[KEY WORDS] H-type Hypertension; Chronic Heart Failure; Glomerular Filtration Rate; Renal Insufficiency

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the relationship between H-type hypertension and renal insufficiency in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF). **Methods** 100 CHD patients with both hypertension and CHF were chosen in our hospital from January 2011 to July 2013. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured with echocardiography and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the simplified modification of diet in renal disease (MDRD) equation in all these patients. Brain natriuretic peptide (BNP) and plasma homocysteine (Hcy) were tested when they were first enrolled. According to Hcy level, all the patients were divided into two different groups: H-type hypertension group (Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 59$) and simple hypertension group (Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 41$). Age, gender, body mass index (BMI), LVEF, BNP, eGFR and classification of cardiac function were compared between the two groups. Then all patients' eGFR were evaluated and classified into different stages according to chronic kidney disease (CKD) progression, from CKD1 to CKD4, and the percentage of H-type hypertension, LVEF, BNP, Hcy level were all compared between the four different groups. Finally in order to identify the risk factor of renal insufficiency in patients with CHD and CHF, Logistic regression analysis modal was established with the dependent variable-eGFR, and the independent variables, like age, gender, BMI, smoking, diabetes, H-type hypertension. **Results** Between the H-type hypertension and simple hypertension groups, there were significant differences of BNP,

[收稿日期] 2013-12-23

[作者简介] 郑卫峰, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为高血压与冠心病、心脏起搏器与电生理, E-mail 为 834883830@QQ.com。王晓阳, 硕士, 主任医师, 主要研究方向为心脏重症医学、心脏介入治疗, E-mail 为 13461028321@163.com。张守彦, 博士后, 主任医师, 主要研究方向为心脏介入治疗, E-mail 为 zsydoctor@162.com。

LVEF and eGFR level ($P < 0.05$). Between different CKD stages, the higher the stages were, the higher the percentage of H-type hypertension and the Hcy level could be, also the worse the cardiac function could become. Multiple Logistic regression analysis indicated that, in addition to age and diabetes, H-type hypertension was a risk factor for renal insufficiency in patients with CHD and CHF. **Conclusion** H-type hypertension was closely related to renal insufficiency in patients with CHD and CHF, and could be a risk factor to predict the occurrence of renal insufficiency in this kind of patients.

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种严重的临床综合征,也是冠心病患者常见的并发症,它不仅表现为心脏功能衰退,还常常伴有肾脏功能异常,即心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS),是指心脏和肾脏之间存在复杂的交互影响,当其中一个器官对另一个器官的功能损害不能代偿时,形成恶性循环,最终导致两者共同的损害^[1],其可明显增加 CHF 患者死亡率。心肾综合征的发生机制极为复杂,治疗较为棘手,且预后不良,目前临床上尚无特异指标可用来预测它的发生。本研究通过对 100 例冠心病合并 CHF 患者心脏超声学及肾功能指标进行选择对比分析,初步探讨 H 型高血压与冠心病合并 CHF 患者肾功能不全的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本组患者 100 例,均为我院 2011 年 1 月至 2012 年 10 月收治的原发性高血压合并冠心病 CHF 的患者,所有入选者均合并肾功能不全。其中男 56 例,女 44 例,年龄 45.34 ± 2.61 岁。所有患者均符合 2009 ACC/AHA 成人 CHF 诊断标准^[2], 心功能分级依据 NYHA 心功能分级标准^[3]。入选标准:按照 WHO 制定的诊断标准,经临床表现、心电图、心肌酶学或冠状动脉造影确定冠心病的诊断。所有患者入院前均未服用过叶酸、维生素 B 族药物。高血压的诊断标准符合 2010 年《中国高血压防治指南》中原发性高血压诊断标准^[4]。冠心病诊断标准符合 WHO 关于冠心病的标准诊断。慢性肾功能不全诊断标准参照 2012 年肾脏病预后组织(KDIGO)发布的 CKD 指南的要求,并依照本指南标准将入选患者根据估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)分为不同的肾功能状态组,其中 CKD 1 期 19 例,2 期 17 例,3 期 35 例,4 期 29 例。排除标准:继发性高血压、恶性贫血、严重恶性疾病、营养不良、严重肝功能不全、单侧或双侧肾动脉狭窄、既往患有肾小球肾炎等原发性肾脏疾病、慢

性肾功能不全 5 期需透析治疗者、其他心脏疾患如原发性心肌病、肺源性心脏病、风湿性心脏瓣膜病及高血压性心脏病。

1.2 标本采集

受试者于入院第二天清晨空腹抽取肘静脉血,检测入院时血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平及肾功能指标。根据 Hcy 水平将所有患者分为 H 型高血压组($Hcy \geq 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 59$)和单纯性高血压组($Hcy < 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 41$)。

1.3 心脏彩色多普勒检查

采用美国飞利浦公司 5500 型心脏超声诊断仪,由经验丰富的医师完成,检测左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.4 冠状动脉造影

应用德国西门子血管造影机,行选择性冠状动脉造影,由两名经验丰富的医师对左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉进行判断。

1.5 eGFR 计算

采用改良 MDRD 方程计算 eGFR: $eGFR = 175 \times (\text{Scr})^{-1.234} \times (\text{年龄})^{-0.179} \times (0.79 \text{ 女性})$ 。eGFR $< 90 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 定义为肾功能不全。

1.6 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者在年龄、性别构成、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟、合并心律失常及合并糖尿病比较差异无统计学意义($P > 0.05$; 表 1)。

2.2 两组间 BNP、LVEF 及 eGFR 比较

H 型高血压组 BNP 水平显著高于单纯性高血压组, LVEF、eGFR 显著低于单纯性高血压组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 2)。

表 1. 两组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data in the two groups

分 组	H 型高血压组 (n = 59)	单纯性高血压组 (n = 41)	P 值
年龄(岁)	66.54 ± 5.05	64.59 ± 5.52	0.076
男性(例)	35(59%)	23(56%)	0.748
BMI(kg/m ²)	25.27 ± 2.82	24.49 ± 2.92	0.181
心功能 II 级(例)	24(41%)	28(71%)	0.004
心功能 III 级(例)	23(39%)	4(10%)	
心功能 IV 级(例)	12(20%)	9(22%)	
吸烟(例)	11(19%)	7(17%)	0.841
合并糖尿病(例)	6(10%)	4(9%)	0.946

表 2. 两组 BNP、LVEF 及 eGFR 比较

Table 2. Comparison of BNP, LVEF and eGFR in the two groups

项 目	H 型高血压组 (n = 59)	单纯性高血压组 (n = 41)	P 值
BNP(ng/L)	2956.1 ± 1406.7	1389.3 ± 1274.3	0.00
LVEF	37.92% ± 3.83%	41.39% ± 4.06%	0.00
eGFR(mL/min · 1.73 m ²)	52.18 ± 5.66	69.30 ± 5.65	0.044

2.3 不同肾功能不全的 H 型高血压患者 LVEF、BNP 和 Hcy 比较

随着 CKD 分期增加, H 型高血压患者 Hcy 和 BNP 水平显著增加, LVEF 显著降低($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. 不同肾功能不全的 H 型高血压患者 LVEF、BNP 和 Hcy 比较

Table 3. Comparison of LVEF, BNP, Hcy in H-type hypertension patients with different renal insufficiency

分 组	例数	LVEF	BNP(ng/L)	Hcy(mmol/L)	H 型高血压(例)
CKD 1 期	19	41.00% ± 2.73%	894.9 ± 560.8	11.60 ± 5.26	2(10.52%)
CKD 2 期	17	37.56% ± 3.36% ^a	1953.1 ± 743.3 ^a	13.68 ± 5.44 ^a	4(11.76%) ^a
CKD 3 期	35	36.11% ± 2.47% ^a	2865.0 ± 621.2 ^{ab}	17.05 ± 5.58 ^{ab}	29(82.86%) ^{ab}
CKD 4 期	29	34.50% ± 0.08% ^{abc}	4024.9 ± 221.0 ^{abc}	19.08 ± 5.87 ^{abc}	24(82.75%) ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与 CKD 1 期组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 CKD 2 期组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 CKD 3 期组比较。

2.4 多因素 Logistic 回归分析

将年龄、性别、BMI、吸烟、糖尿病、H 型高血压等指标为自变量作为肾功能不全的备选危险因素, 以发生肾功能不全为因变量, 采用多因素 Logistic 回归分析进行筛选, H 型高血压进入回归方程, 结果显示 H 型高血压是发生肾功能不全的危险因素($P < 0.05$; 表 4)。

表 4. 肾功能不全的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multi-variable Logistic regression analysis of the renal insufficiency

危险因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
H 型高血压	2.441	0.838	8.474	0.004	11.481	2.220 ~ 59.381
糖尿病	0.428	0.136	9.17	0.002	1.5	1.125 ~ 1.955
年龄	0.645	0.194	9.97	0.018	1.8	1.235 ~ 1.968

3 讨 论

CHF 为冠心病发展的终末阶段, 其死亡率高, 预后不良, 尤其合并肾功能不全的患者预后较差, 治疗比较棘手, 因此, 对冠心病合并心力衰竭患者发生肾功能不全的早期预防具有较高临床价值。国内外研究发现高 Hcy 是慢性心力衰竭的一个主要参与因素。Rosenberger 等^[5]报道在小鼠模型中高

Hcy 可导致左心室心肌重构, 引起左心室收缩功能受损。Hcy 水平升高可增加细胞外基质金属蛋白酶活性, 导致心肌肥大和心肌组织损伤, 加剧心肌纤维化, 导致左心室心肌重构, 最终导致心力衰竭和增加心衰患者的心血管事件危险^[6]。而高血压患者可通过细胞间黏附分子 1 蛋白的表达增加及其所介导的炎症反应引起左心室肥厚, 导致心力衰竭的发生^[7]。伴有 Hcy 增高的原发性高血压, 称为“H 型”高血压。研究表明脂质代谢、内皮损伤及炎症反应是动脉粥样硬化形成的关键环节, 而炎症反应又可导致内皮酯酶等血脂成分的异常表达, 导致动脉硬化的发展^[8]。炎症在动脉硬化的发生中占有重要地位, H 型高血压为高血压与高 Hcy 的叠加, 两者对血管内皮细胞的损伤互相促进, 互相协同, 通过局部和全身炎症反应加重损伤血管内皮细胞, 导致冠状动脉病变发生发展, 加重心肌缺血, 导致心肌重构, 引起心力衰竭发生, 引起肾灌注不足, 导致肾功能受损。本研究发现, H 型高血压组 BNP 水平显著高于单纯性高血压组, LVEF 显著低于单纯性高血压组, 这提示 H 型高血压可引起或加重慢性心力衰竭, 造成左心室射血分数降低, 肾灌注不足, 最终引起心肾综合症的发生。本研究同时发现, 肾功能不全的严重程度与心功能状态具有相关

性,随着肾功能不全的加重,患者心功能 LVEF 降低,BNP 升高。

传统观念认为高血压可导致全身小血管病变,导致肾动脉和肾小球血管病变,引起肾小球滤过率降低,在动物模型实验中发现,通过 ox-LDL/HDL 比值能预测和反映 Hcy 诱导动脉硬化形成及进展程度^[9],我国学者研究发现,氧化应激及炎症反应可导致肾小球硬化和肾间质纤维化^[10],Fischer 等^[11]报道高同型半胱氨酸血症通过氧化应激诱导肾脏血管内皮功能障碍可引起肾功能障碍,使肾小球滤过率降低,导致心肾综合症的发生。肾功能的减退又可导致动脉硬化的发生,加重心肌缺血的发生^[12]。研究发现,左心室肥厚是慢性肾脏病患者常见的合并症,最终,心脏病变与肾脏疾病形成恶性循环,导致疾病的加重^[13]。国内研究报道 H 型高血压患者高 Hcy 与高血压的协同作用对系统的炎症反应导致血管损伤^[14]。本研究发现,H 型高血压组肾小球滤过率显著降低,提示 H 型高血压可通过局部和全身炎症反应加重损伤血管内皮细胞,最终导致肾脏血管损伤,导致肾小球滤过率降低,高血压与高 Hcy 在导致心肾综合症方面可能具有叠加效应。本研究发现,随着肾功能不全的加重,H 型高血压患者比例显著升高,表明 H 型高血压与肾功能不全严重程度具有相关性。

本研究中,Logistic 回归分析得到 H 型高血压是肾功能不全的危险因素,这提示高血压和 Hcy 水平是冠心病合并心衰患者发生肾功能不全的危险因素,对肾功能不全发生可能存在协同作用,相对单纯性高血压患者,伴有 H 型高血压的冠心病患者发生肾功能不全的风险明显增加。

本研究发现 H 型高血压与冠心病患者肾小球滤过率降低密切相关,H 型高血压是冠心病合并心衰患者发生肾功能不全的独立危险因素,治疗冠心病患者心功能不全时,积极治疗 H 型高血压,可能会降心肾综合症的发生率,改善患者的预后。

[参考文献]

[1] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52 (19): 1

527-539.

- [2] 2009 Guideline for Heart Failure by ACC/AHA Writing Committee. J Am Coll Cardiol, 2009, 53: 1-90.
- [3] 戴自英. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-743.
- [5] Rosenberger D, Gargoum R, Tyagi N, et al. Homocysteine enriched diet leads to prolonged QT interval and reduced left ventricular performance in telemetric monitored mice [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21 (7): 492-498.
- [6] 昌薇, 王祥贵, 雷健. 同型半胱氨酸对人血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 9 和基质金属蛋白酶抑制物 1 表达的影响[J]. 中国心血管病研究, 2005, 3 (12): 927-929.
- [7] 姚丽梅, 刘唐威, 曾志羽, 等. 辛伐他汀对大鼠肾血管性高血压左心室肥厚和细胞黏附分子 1 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23 (5): 21-25.
- [8] 刘立新, 魏广和, 张韶辉, 等. 内皮脂酶在动脉粥样硬化及冠心病中的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32 (1): 59-63.
- [9] 王菊, 王安宁, 孙炜炜, 等. 氧化低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值在同型半胱氨酸致 ApoE^{-/-} 鼠动脉粥样硬化中的意义[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23 (1): 18-21.
- [10] 王月芬, 叶山东. 吡格列酮对糖尿病降血糖之外的保护作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(6): 248-252.
- [11] Fischer PA, Dominguez GN, Cuniberti LA, et al. Hyperhomocysteinemia induces renal hemodynamic dysfunction: is nitric oxide involved [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14 (12): 653-660.
- [12] 郭太林, 朱鹏立, 林帆, 等. 非透析慢性肾脏病患者肾小球滤过率的评估值与脉硬化的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (10): 911-914.
- [13] 叶增纯, 张俊, 唐骅, 等. 甲状旁腺激素及动态收缩压对慢性肾脏病 3~5 期非透析患者左心室肥厚的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21 (5): 435-439.
- [14] 陈晷, 刘明江, 赖金川. H 型高血压与炎症的相关性分析[J]. 四川医学, 2010, 31 (9): 1 234-235.

(此文编辑 文玉珊)