

难治性高血压的研究进展

廖 莉

湖南省沅江市人民医院心内科 湖南沅江 413100

摘要: 难治性高血压 (refractory hypertension, RfHT) 是一种抗高血压治疗失败的极端表型, 尽管使用了至少5种抗高血压药物, 包括长效利尿剂和醛固酮受体拮抗剂, 但血压 (blood pressure) 水平仍不受控制。2012年提出RfHT是顽固性高血压 (resistant hypertension, RHT) 的一个分支, 但是目前国内RfHT和RHT两个概念在交叉使用。相对于RHT患者, RfHT患者的预后更差, 心血管和肾脏不良结局和死亡率的风险更高。因此, 识别、诊断RfHT个体、制定相应的干预措施非常重要。

关键词: 难治性高血压; 顽固性高血压; 患病率; 临床特征; 预后

引言

高血压是一种主要的慢性疾病, 是导致患者心血管 (CV) 死亡的高危因素之一。根据2019年世卫组织全球卫生观察站数据, 全球有11.3亿人受到高血压的影响^[1]。最新中国高血压年会调查数据显示, 我国高血压患者高达3.3亿, 预估计2025年, 全球范围内的高血压患者数将持续增加到15.6亿^[2]。顽固性高血压 (resistant hypertension, RHT) 这一概念沿用了近50年, 是一种特殊类型的高血压, 指使用了 ≥ 3 种不同类别的最佳剂量的降压药 (包括利尿剂), 但未能控制高血压 ($BP \geq 140/90$ mmHg)。通常的三药联合治疗方案包括肾素-血管紧张素系统抑制剂、钙通道阻滞剂和噻嗪类或噻嗪类利尿剂。2008年《美国心脏协会关于顽固性高血压的科学声明》对定义进行了扩展, 现在还包括使用 ≥ 4 种药物的可控高血压 ($BP < 140/90$ mmHg) 患者, 即可控RHT^[3]。RfHT是抗高血压治疗失败的一种极端表型 (an extreme phenotype), Acelajado MC等在2012年提出RfHT是RHT的一个单独的亚型^[4]。RfHT与年轻、非洲血统、肥胖、高血压介导的器官损伤和临床心血管疾病有关, 常伴糖尿病和阻塞性睡眠呼吸暂停等合并症。其生理病理机制可能涉及交感神经过度活动, 而非容量超载。从国内文献来看, 而在过去甚至现在, 国内对于RfHT与RHT两个定义的一直交替使用, 只有极少的文献把RfHT与RHT进行区分^[5-6], 因此本文旨在对RfHT定义, 发病率, 临床特征, 治疗, 预后等进行综述。

一、RfHT定义

2012年阿拉巴马大学伯明翰高血压诊所对304名RHT患者进行了回顾性分析, 首次将RfHT描述为与RHT不同的一种表型, 定义为在至少6个月的随访期内, 至少3次到专门的高血压诊所就诊, 进行“最大剂量/最大耐受剂量”的药物治疗, 但仍未能控制办公室血压 ($\geq 140/90$ mmHg), 事实上, 这些RfHT患者平均使用了6种抗高血压药物^[4]。自此, RfHT的定义随着研究的不断发展而完善。Buhnerkempe MG等定义为包括使用 ≥ 5 种不同类别 (包括利尿类药物在内) 的抗高血压药物未能控制血压^[7]; Dudenbostel T等对RfHT做了更为严格的定义, 即使用了5种以上不同类型的降压药物, 包括长效噻嗪类或类噻嗪类利尿剂 (如氯噻酮或吲达帕胺) 和醛固酮激素受体拮抗剂 (如螺内酯或依普利酮), 血压控制失败^[8-9]。

因此, 将患者分类为RHT或RfHT主要是满足下面三个条件: 所有的降压药都是按最大或最大耐受剂量开的; 病人坚持服用所有的药物; 排除白大衣效应^[10]。

二、发病率

根据文献报道, RfHT患病率在一般高血压患者中为0.5%至4.3%, 在顽固性高血压 (RHT) 患者中为3.6%至51.4%^[11]。在2012年提出RfHT的回顾性研究中, 304例RHT患者, RfHT的患病率为9.5% (29例)^[4]。随后大量研究评估了其他临床环境中的RfHT患病率。在Calhoun DA等报道的一项14809名接受治疗的高血压患者的研究中, 78名 (0.5%) 患者诊断为RfHT; 在其2144例RHT患者中, RfHT患病率为3.6%; 在其187例服用

≥5种降压药物的高血压患者中,41.7%发生RfHT,其中只有18%的患者使用醛固酮激素受体拮抗剂,3.9%的患者使用氯他立酮^[12]。在Armario P等报道的一项70,997名接受治疗的高血压患者研究中,其中1.4%患有RfHT;其中11972名RHT患者中,RfHT发病率为7.9%^[13]。Cao G等报道的国内一项1455名接受治疗的高血压患者研究中,RfHT的患病率为0.8%,在182名RHT患者中患病率为6.6%^[14]。根据美国国家健康和营养检查调查(NHANES)的数据,在接受治疗的高血压患者中,RfHT的患病率为0.6%,在顽固性高血压患者中,患病率为6.2%。当使用2017年ACC/AHA指南提出的较低血压临界值时,RfHT的患病率分别上升至0.8%和6.8%^[7]。

三、临床特征与并发症

在Calhoun DA报道的一项美国30,239人参与的REGARDS队列分析中,非洲裔美国人、男性、生活在卒中带、较高的体重指数、较低的心率、较低的肾小球滤过率、蛋白尿、糖尿病、卒中和冠心病史与难治性高血压相关,与RHT相比,RfHT在非洲裔美国人患病比例增加3.00,蛋白尿增加2.22,糖尿病增加2.09,并且冠心病和中风的10年Framingham评分中位数更高^[12]。在ArmarioP等报道的研究中,RfHT与男性、黑人、肥胖以及心血管和肾脏病变的高发生率有关。与RHT患者相比,RfHT更年轻,男性发病率更高,排除年龄和性别之后,靶向器官损伤,心血管疾病患者的发病率更高^[13]。来自NHANES数据库的数据显示RfHT与年龄增长、家庭收入低、黑人有关,也与慢性肾病、蛋白尿、糖尿病、既往中风和冠心病有关^[7]。

RfHT比非难治性RHT更容易发生脏器损伤,例如左心室肥大,肾小球滤过率低,蛋白尿增加,慢性肾脏损伤。RfHT患者的临床心血管疾病(CVD)患病率更高,尤其是冠状动脉疾病和中风^[15]。与非难治性RHT相比,RfHT患者更常发生2型糖尿病和严重阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA),并且男性患者更常见^[16]。

四、病理生理学机制

RHT主要是体积依赖性的,由醛固酮增多症和钠摄入量增加等不同机制引起的液体潴留过量在其生理病理中起主要作用^[17]。由于RfHT被认为是RHT中最严重的表型,因此研究者们推测RfHT与RHT可能具有共同的生理病理机制。然而,研究表明,RfHT的生理病理机制与RHT中过多的液体潴留无关,可能具有神经源性通路,特别是与交感神经过度活动有关,是抗高血压治

疗失败的主要原因。在最初提出RfHT的回顾性研究中,RfHT患者的静息心率和24小时心率更高,特别是在夜间。与RHT相比,RfHT出现心率变异性更低,尿肾上腺素水平和全身血管阻力更高,表明RfHT的交感神经活动可能高于RHT。随后研究证实RfHT患者非容量过载以及交感神经过度活跃,其中在Dudenbostel T的研究中,RfHT患者与RHT患者血清和24小时尿醛固酮排泄量、血清脑钠肽(BNP)、24 h尿钠排泄量没有差异^[18]。Velasco A等进一步证实RfHT和RHT个体之间心内磁共振成像测量的体积为相似^[19],表明持续的液体潴留不是导致RfHT的主要原因。

五、治疗及预后

根据RfHTN的定义,目前仍无有效的治疗方法,患者使用了所有或几乎所有可用的抗高血压药失效。由于交感神经系统活性的增加在RfHT的病理生理学中起重要作用,因此应用有效的抗交感神经药物,将是抑制交感神经过度活跃的理想治疗方法。有报道应用利血平(一种强效抗交感神经药物)治疗4周后,动态血压显著降低^[20]。但缺点是这类药物有镇静、口干、勃起功能障碍等不良反应;因此RfHTN的有效治疗依赖于开发更有效和耐受性更好的抗交感神经化合物。

压力反射激活疗法(BAT)利用脉冲发生器产生的电脉冲来降低交感神经系统活性,促进迷走神经活动,导致动脉血管扩张和降低心率,但是该操作在装置植入期间的神经损伤。因此虽然BAT能快速减小BP幅度,其需要考虑其安全性。持续气道正压通气(CPAP)治疗伴有中重度OSA的RfHT患者3个月后降低血压。肾神经去神经术治疗疗效仍存在争议,三项大型多中心试验的结果相互矛盾。Symplcity HTN 1和2试验显示血压降低^[21-22],而Symplcity HTN-3试验显示患者血压无显著降低^[23]。有文献报道肾交感神经去支配可能对糖尿病RfHT患者有效^[24]。

关于预后的报道比较少,最近有2篇关于RfHT与RHT预后的纵向研究。其中Cardoso CRL等应用多因素Cox分析检查RfHT的诊断与心血管事件(CVE)、主要不良CVE、心血管和全因死亡率之间的关系。与非难治性高血压患者相比,RfHT患者发生所有不良结局的风险明显更高,调整后的风险比从1.5(全因死亡率)到2.1(中风)不等^[25]。Buhnerkempe MG等报道RfHT在心血管(风险比2.7)和肾脏(风险比1.7)预后明显较差^[26]。

结论

难治性高血压是抗高血压治疗极端失败的一种独特表型，其患病率、临床特征、生理病理和预后与顽固性高血压截然不同。特别是，RfHT患者的预后明显比非难治性RHT患者差，发生肾脏和心血管不良事件的风险明显更高，甚至可能死亡，因此迫切需要辨别这些高危患者，提出个体治疗策略。

参考文献

- [1]WHO. Global Health Observatory [Online]. https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/. Accessed April 11, 2019.
- [2]蓝林飞, 李宗祥, 漆秦可, 刘一平.运动对顽固性高血压患者降压效果的Meta分析[J].福建体育科技, 2023, 42(1): 37-44.
- [3]Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. 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. *Circulation*. 2008 Jun 24;117(25):e510-26.
- [4]Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Jan;14(1):7-12.
- [5]刘国树.顽固性高血压定义的演变[J].中国药物应用与监测, 2016, 13(6): 329-332.
- [6]朱瑶瑶, 林忠伟.顽固性高血压的发病机制和治疗进展[J].实用医学杂志, 2020, 36(12): 1689-1692.
- [7]Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, Al-Akchar M, Nolasco Morales CE, Calhoun DA, Flack JM. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019 Sep;37(9):1797-1804.
- [8]Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016 Jun;67(6):1085-92.
- [9]Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure. *Can J Cardiol*. 2016 May;32(5):603-6.
- [10]Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun D, Oparil S. An Update on Refractory Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2022 Jul;24(7):225-234.
- [11]Bacan G, Ribeiro-Silva A, Oliveira VAS, Cardoso CRL, Salles GF. Refractory Hypertension: a Narrative Systematic Review with Emphasis on Prognosis. *Curr Hypertens Rep*. 2022 Apr;24(4):95-106.
- [12]Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, Howard G, Safford MM, Muntner P. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014 Mar;63(3):451-8.
- [13]Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR, Gorostidi M, Segura J, Ruilope LM, Dudenbostel T, de la Sierra A. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 7;6(12):e007365.
- [14]Cao G, Chen C, Lin Q, Chen Y, Zhen Z, Zou Y, Liu J, Wu M, Wang R, Liu M, Zhao C, Lu S, Ng MY, Tse HF, Yiu KH. Prevalence, clinical characteristics and echocardiography parameters of non-resistant, resistant and refractory hypertension in Chinese. *Postgrad Med*. 2017 Mar;129(2):187-192.
- [15]Sarfro FS, Akassi J, Adamu S, Obese V, Agbenorku M, Ovbiagele B. Frequency and factors linked to refractory hypertension among stroke survivors in Ghana. *J Neurol Sci*. 2020 Aug 15;415:116976.
- [16]Navarro-Soriano C, Mart í nez-Garc í a MA, Torres G, Barb é F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, Cambriles TD, Somoza M, Masa JF, Gonz á lez M, Mañas E, de la Peña M, Garc í a-R í o F, Montserrat JM, Muriel A, Oscullo G, Olmos LF, Garc í a-Ortega A, Calhoun D, Campos-Rodriguez F; Spanish Sleep Network. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: a Pragmatic Longitudinal Study. *Hypertens Res*. 2019 Nov;42(11):1708-1715.
- [17]Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN,

Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 9;168(11):1159–64.

[18]Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2015 Jul;66(1):126–33.

[19]Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapudi P, Dudenbostel T, Arora G, Judd EK, Prabhu SD, Lloyd SG, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension Is not Attributable to Intravascular Fluid Retention as Determined by Intracardiac Volumes. *Hypertension*. 2018 Aug;72(2):343–349.

[20]Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Reserpine Substantially Lowers Blood Pressure in Patients With Refractory Hypertension: A Proof-of-Concept Study. *Am J Hypertens*. 2020 Aug 4;33(8):741–747.

[21]Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):622–9.

[22]Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP.

Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014 Jul;35(26):1752–9.

[23]Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1393–401.

[24]Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Manukyan MA, Ripp TM, Zyubanova IV, Lichikaki VA, Sitkova ES, Gusakova AM, Baev AE. Refractory and Resistant Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Different Response to Renal Denervation. *Kardiologiia*. 2021 Mar 9;61(2):54–61.

[25]Cardoso CRL, Salles GF. Refractory Hypertension and Risks of Adverse Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Resistant Hypertension: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep;9(17):e017634.

[26]Buhnerkempe MG, Prakash V, Botchway A, Adekola B, Cohen JB, Rahman M, Weir MR, Ricardo AC, Flack JM. Adverse Health Outcomes Associated With Refractory and Treatment-Resistant Hypertension in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Hypertension*. 2021 Jan;77(1):72–81.