

# 难治性高血压诊断更新与治疗进展

王聪水 余振球

**摘要** 难治性高血压(RH)是高血压的治疗难点。准确的诊断以及合理的药物治疗是控制难治性高血压的重要手段。血压控制不佳会加重心脏、脑、肾脏等靶器官损害,导致心血管事件的发生,积极有效地使血压达标、预防心脏、脑、肾脏的损害是高血压治疗的主要目的。本文从归纳总结 RH 的诊断更新、影响因素、治疗方式进展方面进行综述。

**关键词** 高血压 难治性高血压 诊断 治疗

**中图分类号** R544.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.050

难治性高血压(resistant hypertension, RH)又称顽固性高血压。其定义是在改善生活方式的基础上,应用合理足量 $\geq 3$ 种抗高血压药物(包括利尿剂在内)治疗1个月血压仍未达标,或者至少需要4种药物才能使血压达标<sup>[1]</sup>。由于RH的复杂性和难治性,国内外各高血压指南都针对其做出了明确的定义。2003年美国预防、检测、评估和治疗高血压委员会(JNC)第7次报告(JNC 7)界定,RH是指患者接受至少3种足够剂量降压药物(包括利尿剂)治疗后,仍不能使血压达标<sup>[2]</sup>。2008年AHA将需要4种降压药物才能使血压达标也归为RH<sup>[3]</sup>。2013年《难治性高血压诊断治疗中国专家共识》将在改善生活方式

的基础上,应用合理足量 $\geq 3$ 种抗高血压药物(包括利尿剂)治疗1个月血压仍未达标,或者至少需要4种药物才能使血压达标时,称为RH<sup>[1]</sup>。随着动态血压技术的发展,多个研究证实经诊室血压确诊的RH患者中白大衣现象突出。为了防止白大衣高血压(WCH)混淆临床医师诊疗,2016年法国RH管理指南将通过适当的生活方式和饮食、应用合适剂量降压药物包括利尿剂、肾素血管紧张素系统抑制剂和钙离子拮抗剂在内的3种降压药物4周以上,诊室血压和诊室外血压仍不达标定义为RH,并将使用4种降压药物血压达标患者排除在RH范围之外(表1)。

**表1 难治性高血压定义的进化**

内容	JNC 7 <sup>[2]</sup>	2008年AHA RH指南 <sup>[3]</sup>	2013年ESC/ESH 高血压指南 <sup>[4]</sup>	2013年RH 指南 <sup>[1]</sup>	法国RH管理 指南 <sup>[5]</sup>
服用3种合适足量降压药物(包括利尿剂)	√	√	√	√	√
达标血压(mmHg)	140/90	目标血压	140/90	目标血压	目标血压
或至少4种降压药物才能达标		√	√	√	
改善生活方式			√	√	√
药物使用>1个月				√	√
血压经诊室外测量确定					√

## 二、难治性高血压的发生率

由于RH发生率高低取决于入选条件、该人群的基础状态和诊疗水平,现代诊断学技术的进步可为确诊真性RH提供有力帮助。2011年《循环》杂志刊登的一项研究显示,RH发生率已经从1988~

1994年的15.9%升高至2005~2008年的28.0%<sup>[6]</sup>。在既往的RH临床研究中,研究者均以诊室血压为诊断标准,其中便包括了假性RH,白大衣高血压占主要部分。动态血压囊括24h内多次血压测量,可轻松辨别出白大衣高血压,在动态血压监测参与的实验中,白大衣高血压患者的比例令人惊讶。2016年法国RH管理指南便明确提出动态血压等诊室外血压测量在RH诊断中的必要性(表2,表3)。

作者单位:100029 首都医科大学附属北京安贞医院高血压科  
 通讯作者:余振球,教授,硕士生导师,电子信箱:yuzhenqiuz@ sina.cn

表 2 以诊室血压为诊断的 RH 发生率

地区	研究者	入选标准	调查高血压人口总数( <i>n</i> )	RH 比例(%)
美国	Egan 等 <sup>[6]</sup>	使用≥3 种降压药物后血压仍≥140/90mmHg	13375	28.0
中国	Ma 等 <sup>[7]</sup>	服用非洛地平 10mg + 最大剂量 ACEI/美托洛尔 50mg, 每天 2 次 + 氢氯噻嗪 25mg, 2 周后血压≥140/90mmHg	54590	1.9
西班牙	de la Sierra 等 <sup>[8]</sup>	使用≥3 种降压药物后血压仍≥140/90mmHg	68045	12.2
波兰	Prejbisz 等 <sup>[9]</sup>	使用≥3 种降压药物(包括 1 种利尿剂)后血压仍≥140/90mmHg	12375	24.7
意大利	Giannattasio 等 <sup>[10]</sup>	使用≥3 种降压药物后血压仍≥140/90mmHg	8299	17.4

表 3 以动态血压为诊断的 RH 发生率情况

研究者	入选标准	调查高血压人口总数( <i>n</i> )	RH 比例/人数	真性 RH 比例(%)	白大衣 RH 比例(%)
Muxfeldt 等 <sup>[11]</sup>	使用≥3 种降压药物后血压仍≥140/90mmHg	-	497	63.0	37.0
de la Sierra 等 <sup>[8]</sup>	使用≥3 种降压药物后血压仍≥140/90mmHg	8295	14.80	62.5	37.5
Brambilla 等 <sup>[12]</sup>	使用≥3 种降压药物后血压仍≥140/90mmHg	1312	32.24	60.0	23.2

### 三、难治性高血压的危害

RH 不仅具有血压顽固性的特点,而且容易合并靶器官损害,心、脑血管和肾脏疾病患病率增加的特点。一项西班牙的临床试验发现在 513 例真性 RH 患者中,有 65.7% 合并向心性肥胖,38.6% 合并糖尿病,63.7% 合并代谢综合征,左心室肥厚和左心房增大的比例分别占 57.1% 和 10.0%, 另外有 46.6% 的患者发现微量白蛋白尿<sup>[13]</sup>。Daugherty 等进行了一项大规模的临床试验,205750 例高血压患者经过 3.8 年的随访,发现 1972 例(11%)患者发展为慢性肾脏疾病,344 例患者死亡,234 例发生心脑血管事件,90 例发生非致死性心肌梗死,91 例发生脑卒中,53 例发生充血性心力衰竭,回归分析结果显示,RH 与死亡、心肌梗死、脑卒中、慢性肾脏疾病密切相关<sup>[14]</sup>。以上结果提示,RH 患者心脑血管事件的发生率和病死率较可控高血压患者明显提高。

### 四、难治性高血压的病因

常见继发性高血压有低通气睡眠呼吸暂停综合征、原发性醛固酮增多症、肾实质性高血压、肾血管性高血压、主动脉狭窄、甲状腺疾病、嗜铬细胞瘤,并应警惕因精神心理因素所导致的 RH,对疑似继发性高血压的患者,应该做相应的检查进行诊断和鉴别诊断。

1. 高血压肾损害:长期高血压导致肾脏功能减低,肾小管硬化、肾小球滤过率降低致血管阻力增加,加重高血压。这种患者初期表现为夜尿增多,而后可能出现蛋白尿。持续蛋白尿会加重肾功能恶化和 RH,导致恶性循环。

2. 服用影响血压的药物:影响血压的药物有非甾

体类抗炎药、糖皮质激素、口服避孕药、减肥药、甘草、抗抑郁药、环孢素、麻黄素、兴奋剂等。如果患者服用疑似影响血压的药物,在允许的前提下停用药物可鉴别患者血压难控是否由药物引起。

3. 少见的遗传性高血压:随着基因诊断的发展和推广,许多不知原因的 RH 也得到了诊断。包括 Liddle 综合征、糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症、表型性盐皮质激素增多症、盐皮质激素受体突变、Gordon 综合征和先天性肾上腺增生等。这些继发性高血压疾病的发现年龄大多在青少年期,不排除老年人基因突变的可能,并且上述基因病大多有特异的治疗方式,使得更多的 RH 患者得到有效治疗。

### 五、难治性高血压的治疗

1. RH 受许多因素影响:影响血压难以达标的因素较多,包括患者的不良生活方式、依从性差、药物治疗的不足或不规范等多方面。在 RH 治疗之前应排除各种假性 RH。(1) 测量误差和假性高血压:血压测量不准确导致假性 RH。血压测量者应 30min 内禁止吸烟、饮咖啡和茶,安静休息 5~10min、并排空膀胱。袖带应适合,肥胖的患者应使用较宽的袖带,而儿童患者应使用较小的袖带,研究显示太小的袖带可使误差血压比真实血压高 >15mmHg。而广泛动脉钙化和硬化可使袖带血压偏高,这种情况多见于老年患者和动脉硬化严重者,他们没有或者很少有靶器官损害,但是血压很高。(2) 生活方式未得到改善:高盐饮食、大量吸烟、肥胖、焦虑抑郁、过度饮酒等普遍存在。2014 年中国心血管病报告调查中国 15 岁以上烟民有 3.56 亿,被动吸烟者有 7.38 亿,人群超重率为 30.6%,肥胖率为 12.0%<sup>[15]</sup>。调查发现我国人均

食盐摄入量为 10.6g/d,东、中、西部依次增加<sup>[16]</sup>。生活方式不仅增加血压水平,也影响着降压药物的药效。(3)服药依从性差:由于 RH 患者服用药物多超过 3 种,服药次数增加和药物费用的增加都会大大降低服药依从性。研究者通过监测患者连续 90 天中实际服药的数量来评价依从性,发现 25% 的患者完全或部分未依从抗高血压药物治疗(完全不依从为 10.1%,部分依从性 14.9%),部分和完全不依从患者在后续的患者血压控制不足中比例达 28.8%<sup>[17]</sup>。Jung 等<sup>[18]</sup>分析了 375 例高血压患者,他们服用 4 种及以上降压药物均不能使血压达标,采用液相色谱-质谱法分析这些患者的尿液中抗高血压药物或其相应的代谢产物,排除白大衣高血压和继发性高血压,有 53% 的患者依从性差(30% 完全没有吃药,70% 为部分依从,这 70% 患者中有 85% 只服用了一半的药,可见患者服药依从性要远比想象的低。RH 患者需要 3 种及以上的药物控制血压,应尽量选择长效和复方制剂以提高患者依从性和全天的血压控制,综合考虑降压效果和药物经济负担,提高患者服药的依从性。(4)白大衣现象:白大衣高血压定义为诊室收缩压  $\geq 140\text{mmHg}$  和(或)舒张压  $\geq 90\text{mmHg}$ ,而家庭自测血压的收缩压及舒张压分别  $< 135\text{mmHg}$  和  $85\text{mmHg}$ ,或者 24h 动态血压监测平均收缩压及舒张压分别  $< 130\text{mmHg}$  和  $80\text{mmHg}$ 。白大衣高血压在 RH 很常见(表 3)。目前高血压诊疗是以诊室血压为基础的,白大衣高血压患者诊室测量血压高于实际血压,很容易给临床医生一种高血压控制不佳的假象,所以 RH 患者血压水平需结合诊室血压、24h 动态血压监测和家庭自测血压予以确定。

2. 药物治疗:(1)合理应用利尿剂:大部分 RH 患者都有一定的水钠潴留,利尿剂在减轻容量负荷的同时长期应用可扩张外周血管。大多数患者使用噻嗪类利尿剂或呋达帕胺就能达到良好的降压效果,慢性肾衰竭的患者应使用袢利尿剂控制血压。加服利尿剂或改变种类和用量能有效改善对 RH 的控制。PATHWAY-2 研究比较了安慰剂、螺内酯、比索洛尔和多沙唑嗪作为第 4 线药物对 RH 的降压作用,结果显示 12 周后螺内酯组降低血压  $8.7\text{mmHg}$ ,远高于其他组,该实验为 RH 用药提供了新思路<sup>[19]</sup>。(2)联合用药:高血压药物有钙离子拮抗剂、血管紧张素转换抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻断剂、利尿剂、 $\alpha$ 受体阻断剂、中枢降压药等。联合使用不同种类降压药物可从不同机制多个方面

降压,并且降压作用显著。指南推荐 RASI(ACEI 或 ARB)联合钙离子拮抗剂和利尿剂的三联治疗方案为主<sup>[5]</sup>。

3. 继发性高血压的治疗:研究发现继发性高血压在高血压患者中占 5%~10%,最常见的是阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征,其次是原发性醛固酮增多症、肾实质性和血管性高血压等<sup>[20]</sup>。有效治疗继发性高血压的原发疾病后,高血压可有明显缓解或得到治愈。对于打鼾者特别是合并动态血压显示夜间血压下降不良患者和肥胖者,应高度怀疑阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征。但是由于继发性高血压患者可能合并有原发性高血压,或者长期的血压增高已经造成了靶器官损害,继发性高血压去除后血压没有明显降低,所以高血压发现的初期应及时排除继发性高血压。

4. 根据时间治疗学给药:采用动态血压收集患者 24h 血压变异情况,根据血压的变异性给药。理想的降压药物,除具有良好的顺应性外,应能在 24h 内平稳降压,显著降低患者清晨血压,使高血压患者安全度过心脑血管事件高发时段;能够恢复患者正常的血压模式,降低血压变异性,有效保护靶器官功能。认识血压的节律性变化规律及其与心脑血管事件的关系,对临床上进行高血压的治疗具有重要的指导意义。

5. 通过改善氧化应激和胰岛素抵抗减轻靶器官损伤:RH 患者多合并胰岛素抵抗,而在一项临床试验中发现,合并胰岛素抵抗的新近诊断的高血压患者中,谷胱甘肽过氧化物酶的水平是明显高于对照组(正常血压组)的<sup>[21]</sup>。另外有研究认为,高血压患者的心血管氧化应激比正常人高,抑制氧化应激可以起到保护血管内皮,改善血管重构的作用<sup>[22]</sup>。这些研究也提示可以通过抗氧化应激的方法改善胰岛素抵抗和血管重构,减轻靶器官损害,从而为 RH 的治疗提供新的思路。

6. 介入治疗:肾动脉交感神经射频消融术、颈动脉窦刺激器和深部脑刺激治疗为代表的有创性治疗逐渐引起人们的关注,但是以 Symplicity HTN-3 为代表的大型肾交感神经射频消融术显示,半年随访后,与药物治疗相比没有更好的降压效果<sup>[23]</sup>。2014 年英国对 RDN 治疗 RH 发表共识,建议停止相关研究。由于介入手术治疗目前还处于研究阶段,长期的效果和不良反应未知,临床应用需谨慎。

综上所述,RH 通常合并多种严重靶器官损害,

存在更高的心血管事件发生风险,是临床医师的挑战。但临床上多存在假性 RH,如白大衣高血压、生活方式未得到改善、服药依从性和药物配伍不规范、不科学等。确定真性 RH 和合理用药是目前治疗 RH 的先决条件,应用利尿剂、高血压药物进行合理搭配都有助于 RH 血压控制。血压长期有效控制是每一位高血压患者追求与努力的理想目标,医师、患者和家属要从上述方面着手,控制棘手的 RH。

#### 参考文献

- 1 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2013, 4: 321 - 326
- 2 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure[J]. Hypertension, 2003, 42(6): 1206 - 1252
- 3 Calhoun DA, Jones D, Textor S, *et al.* 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[J]. Hypertension, 2008, 51(6): 1403 - 1419
- 4 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2013, 34(28): 2159 - 2219
- 5 Denolle T, Chamontin B, Doll G, *et al.* Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology[J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(11): 657 - 663
- 6 Egan BM, Zhao Y, Axon RN, *et al.* Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008[J]. Circulation, 2011, 124(9): 1046 - 1058
- 7 Ma W, Zhang Y. Low rate of resistant hypertension in Chinese patients with hypertension: an analysis of the HOT - CHINA study[J]. J Hypertens, 2013, 31(12): 2386 - 2390
- 8 de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, *et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring[J]. Hypertension, 2011, 57(5): 898 - 902
- 9 Prejbisz A, Kloczek M, Gąsowski J, *et al.* Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol - Fokus study[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(4): 249 - 259
- 10 Giannattasio C, Cairo M, Cesana F, *et al.* Blood pressure control in Italian essential hypertensives treated by general practitioners[J]. Am

- J Hypertens, 2012, 25(11): 1182 - 1187
- 11 Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(12 Pt 1): 1534 - 1540
- 12 Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP - CARE study[J]. J Hypertens, 2013, 31(10): 2018 - 2024
- 13 Armario P, Oliveras A, Hernández DRR, *et al.* Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension[J]. Med Clin (Barc), 2011, 137(10): 435 - 439
- 14 Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, *et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients[J]. Circulation, 2012, 125(13): 1635 - 1642
- 15 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, 7: 627 - 629
- 16 颜流霞, 徐建伟, 张梅, 等. 2010 年我国家庭人均自报食盐消费情况分析[J]. 中国健康教育, 2014, 5: 387 - 389
- 17 Tomaszewski M, White C, Patel P, *et al.* High rates of non - adherence to antihypertensive treatment revealed by high - performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (HPLC - MS/MS) urine analysis[J]. Heart, 2014, 100(11): 855 - 861
- 18 Jung O, Gechter JL, Wunder C, *et al.* Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis[J]. J Hypertens, 2013, 31(4): 766 - 774
- 19 Williams B, MacDonald TM, Morant S, *et al.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug - resistant hypertension (PATHWAY - 2): a randomised, double - blind, crossover trial[J]. Lancet, 2015, 386(10008): 2059 - 2068
- 20 Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen[J]. Eur Heart J, 2014, 35(19): 1245 - 1254
- 21 Dahal K, Kunwar S, Rijal J, *et al.* The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta - analysis of randomized and nonrandomized studies[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(11): 1376 - 1385
- 22 Petramala L, Violi F, Letizia C. Aldosterone - induced oxidative stress: a potential mechanism of aldosterone autonomy in primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2014, 32(11): 2281
- 23 Bakris GL, Townsend RR, Liu M, *et al.* Impact of renal denervation on 24 - hour ambulatory blood pressure: results from simplicity HTN - 3[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(11): 1071 - 1078

(收稿日期: 2016 - 11 - 13)

(修回日期: 2016 - 11 - 18)