

现代高血压诊疗进展 与临床实践

(下) 郭青榜等◎编著

现代高血压 诊疗进展与临床实践

(下)

郭青榜等◎编著

第六章 顽固性高血压

第一节 顽固性高血压的病理生理及病因

一、病理生理及病因

顽固性高血压的病因复杂多样,有些原因尚不清楚,病理生理也较复杂。病人由于在高血压早期缺乏治疗或不适当的治疗,经历一个从轻度高血压到中、重度高血压的进展过程。大小动脉重构促进高血压的进展和并发症的发生,血管重塑是顽固性高血压的病理基础,大小动脉重塑促进高血压进展和靶器官损害。

有学者认为高血压时小动脉结构变化可能有两种形式:①向心性发育重构,即血管外层和管腔减小、中层/管腔比值增加、中层的截面积不变;②肥厚性重构,即中层厚度侵犯管腔内,导致中层截面积和中层/管腔比值的增加。高血压时,在血管细胞增生、凋亡、炎症和纤维化等复合作用下,增加细胞基质整联蛋白和改变血管的几何形状,以致血管结构改变。基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂之间的平衡失调可以促进胶原更新和细胞外基质改变,促进血管重构。长期血管收缩可以诱导血管平滑肌细胞围绕小血管腔排列,使收缩血管的结构被包埋,小血管重构的早期是一种适应性的过程,但最终变为适应不良和失代偿,促进高血压并发症的产生。

在长期治疗的高血压病人中,靶器官损害与血压不能有效地控制有关。一组临床观察显示与血压控制的高血压病人比较,顽固性高血压病人左心室肥厚增加(40% vs 12%, $P < 0.01$),颈动脉内膜中层厚度增加,颈动脉斑块增加(65% vs 32%, $P < 0.05$),眼底视网膜病变Ⅱ和Ⅲ级(73%和5% vs 38%和0%, $P < 0.01$),白蛋白尿增加[(22±32)mg/24h vs (11±13)mg/24h, $P < 0.01$]顽固性高血压是一个与靶器官损害有关的临床状态。有时互为因果,例如顽固性高血压会引起主动脉夹层,如果主动脉夹层是b型,由于夹层在左锁骨下动脉开口远端以下的部位容易累及肾动脉开口,从而可以导致血压进一步升高,更加难治。

高血压发病机制十分复杂,中枢神经系统功能紊乱导致交感神经递质释放,肾素-血管紧张素系统异常激活,均可以引起血管强烈收缩升高血压和血管重构。国内有学者发现,39例顽固性高血压病人血液中抗AT₂-受体抗体阳性率为46.2%,血管紧张素Ⅱ增高占46.2%,抗ATV受体抗体阳性或血管紧张素Ⅱ增高两者总检出率为82.1%;在普通高血压病人中抗AT₁-受体抗体检出频率仅为10.5%,说明抗体产生可能继发于血管损害,血管紧张素Ⅱ和抗AT₁

受体抗体均参与高血压的发病过程。临床观察发现,59例顽固性高血压分别加用氟沙坦 50mg(ARB组)和依拉普利 10mg(ACEI组)治疗,其中32例随访6个月,ARB组($n=18$)平均血压下降值在 (12.8 ± 4.3) mmHg,ACEI组($n=14$)平均血压下降值为 (7.2 ± 3.5) mmHg ($P_{269} < 0.05$);以末次血压测定平均动脉压控制在 106.7 mmHg 为标准,血压控制率在 ARB 组为 83.3%,ACEI 组为 28.5%。上述资料显示,高血压的发生发展与神经内分泌异常、自身免疫应答有关。

过去人们对顽固性高血压的原因曾做过不少的研究。Mcalister 等认为,顽固性高血压的原因有如下几种:误诊的假性顽固性高血压,不服从药物治疗,不易被确定的继发性高血压,容量超负荷、肥胖、吸烟、过量饮酒以及睡眠呼吸暂停综合征,还有药物的干扰作用,不适当的抗高血压药物搭配等。Yakalevitch 和 Black 对第三级医疗机构中的顽固性高血压患者的分布、各种原因百分比进行了研究,回顾分析了 1996 年 1 月 1 日到 1998 年 12 月 31 日期间首次就诊病人的临床资料记录,对符合顽固性高血压标准的病人,检查他们的治疗是否合理,是否有继发高血压的出现,病人是否服从治疗,干扰因素、药物相互作用、办公室高血压和其他潜在性顽固性高血压的原因。其结果是,在 436 例高血压患者中有 91 例多次就诊均符合顽固性高血压标准,占 20.9%。其中医疗方式不合理者为 39 例;药物治疗不能耐受者 13 例;治疗前未诊断出来的继发性高血压患者 10 例;白大衣高血压患者 10 例;不顺从治疗者 9 例;精神原因 7 例;干扰药物所致 2 例;药物相互影响 1 例。该研究证明,顽固性高血压在第三级医疗单位中是很常见的一种;医疗方式不合理也是一个常见的原因。学者所在高血压科住院病人中约 30% 的顽固性高血压由焦虑、抑郁引起,所以在大量顽固性高血压患者中,细致分析原因常常容易使血压控制并保持疗效。

即使病人坚持规律地接受合理抗高血压药物治疗,也有许多因素影响抗高血压治疗效果而表现为疗效不佳,比如老年、肥胖与各种引起血压升高的因素一起抵抗高血压的治疗。横断面研究发现,仅依靠药物治疗降血压的患者越来越多,而忽视了非药物治疗,如限盐、戒烟、限酒、控制体重、运动、心理放松等。有学者曾经对一些顽固性高血压进行低钠治疗临床观察,严格限制每日盐的摄入在 3g 以下,把每天进食的各种食物中的含盐量统统计算在内(如黄瓜、白菜、牛奶、豆浆、米饭等甚至馒头也不能吃,因馒头中含碳酸氢钠)低盐饮食数天后降压药可以全停用。流行病学资料也证明,在原始部落中几乎无高血压,因部落的人群与外界隔绝无法获得盐。认真地做好非药物治疗可以收到意想不到的疗效。Yuji 等研究发现,年龄与顽固性高血压有一定的关系,年龄越大高血压越难治,所以高龄也与血压难以控制有关。在研究用降压药及降脂药阻止对心脏损害的实验中发现,收缩压控制不良是常见的引起治疗抵抗的原因。而且随着年龄增大,收缩压越来越不好控制,顽固性高血压往往呈现出收缩压更加难于控制。1995 年,一项对 91 例顽固性高血压患者分析发现 83 例可找出原因,其中治疗不当者占 43%,对药物不能耐受占 14%,继发性高血压占 11%,顺应性差占 10%,精神因素占 8%,酗酒者占 2%,白大衣高血压占 2%,药物相互作用占 1%,仅有 9% 属原因不明者。学者总结顽固性高血压 600 余例的病因,治疗不当占 30%,药物不能耐受占 11%,继发性高血压占 30%~40%,精神心理因素占 10%~20%,大量吸烟、酗酒占 3%~5%,白大衣高血压占 8%,同时服用影响降压效果药物的占 3%。

诊断顽固性高血压前,必须先排除假性顽固性高血压。假性顽固性高血压主要包括:血压测量技术的落后导致血压测量不准确、病人顺应性差、白大衣高血压等。不规范的血压测量可以造成假性血压升高,常见有以下一些错误:袖带大小不合适,如上肢粗大者使用了普通袖带;袖带置于有弹性阻力的衣服(如毛线衣)外面;放气速度过快;听诊器体件置于带内;在听诊器胸件上向下用力较大。测量前未静坐、血压计袖带过小是假性高血压中最常见的原因。因此,血压测量应遵循高血压治疗指南规定的条件和操作步骤。正确的血压测量应该在患者安静休息 5 分钟后,使其手臂与心脏在同一水平位置,选择尺寸合适的袖带,同时测压前应避免吸烟和喝咖啡。病人治疗顺应性差是假性顽固性高血压的主要原因,回顾分析表明,新诊断的高血压患者大约 40% 在 1 年内中断了治疗。在一项 5~10 年的随访中,少于 40% 的患者在坚持处方用药。依从性差在社区医疗的初诊患者比在专科医生处显得更为普遍。国外一项高血压专科诊所的回顾分析显示,顺应性低下只占所研究患者中的 16%。另外,诊所环境等引起白大衣效应也能造成血压假性升高。白大衣高血压指由于环境、心理因素的影响导致诊室血压升高,而诊室外血压可正常,它在顽固性高血压患者亦常见,此时,患者在家或 24h 动态血压监测获得的血压数值比在医院获得的数值要低,且更具有参考价值。一些表现为顽固性高血压的老年患者,可能由于严重的动脉粥样硬化和钙化可导致血压测量不准确,一般可通过 Osier 试验辅助诊断,即将袖带充气使压力超过收缩压 20mmHg 以上,若仍能触及桡动脉搏动则提示假性高血压可能,此种情况下可确定实际血压水平,通过桡动脉穿刺直接测压来排除假性高血压。

一旦确定为顽固性高血压,要首先查找原因,然后针对具体原因进行治疗。

(一) 治疗不当

是迄今为止最常见的原因,常由于医生不能合理地指导病人用药或病人不遵医嘱所造成的,也属于假性顽固性高血压的范畴。很多医生对降压药药理作用了解不够,不能合理选择药物,以及其联合用药的方案不合理,而且医生和患者对高血压危害和治疗态度在血压控制上也起很重要的作用。血压观察是终生和连续的过程,因此,自测血压是提高疗效的必不可少的环节。自测血压也能改善病人对药物的顺应性及病人对医疗处理的态度,连续记录的自测血压在顽固性高血压治疗中可提供给医生较为系统的血压变化趋势,对于调整药物控制血压下降速率极为重要。引起顽固性高血压另一个最常见原因就是容量超负荷。一项以前的研究表明,多于 2/3 的顽固性高血压患者伴有血浆容量负荷增高。在顽固性高血压患者,控制钠盐的摄入和增加对抗高血压利尿疗法的关注有助于达到理想的血压。但是许多患者不能耐受利尿剂的治疗,如不采用或不充分利用利尿药,导致容量负荷过重,也是影响抗高血压药物治疗最常见原因,但是如果长期尤其是过量利尿治疗,对于极少数病人血压也可以造成难治性升高,原因是长期大量利尿治疗可能导致肾素活性和儿茶酚胺分泌增加,反而会导致血容量增加和血管收缩。小剂量利尿剂长期应用不会引起交感神经系统的激活,常常可以加强降压效果。对于治疗不当导致顽固性高血压患者,大多需更改既往治疗方案,根据病人具体情况采用作用机制不同的降压药物合理地联合应用,或服用长效降压药并调整剂量及时间,几乎 90% 的患者可降至正常。

(二)对药物不能耐受及顺应性差

降压药的不良反应常常是病人中断治疗或频繁换药或采用不正确的疗法导致的。降压药物常见不良反应有:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)致干咳,钙通道阻滞剂(CCB)致踝部水肿、头痛、面红、牙龈增生等,受体阻滞剂及作用于中枢神经系统的药物有头晕和性功能障碍等。对降压药不良反应个体差异较大,少数患者具有比较灵敏的反应性,例如有些患者服半剂量 ACEI 即出现干咳,通过所在科观察多数干咳发生在用药 2 周后,也有很久甚至 1 年后出现干咳的病例。有些患者对多种药物均有反应,往往因服药过程中出现不良反应而中断治疗。与此相反,有不少原发性高血压平时毫无症状,服药后一旦出现不良反应,就误认为降压治疗不但无益反而有害,对终身服用降压药物更是顾虑重重,因此,没有充分认识高血压这个“沉默杀手”的危害性,常不服药或间断服药,造成血压难以控制。有学者在 5~10 年随访期间进行分析,对降压治疗依从性良好的患者比例不足 40%。在原发性高血压的治疗中,约 2/3 的顽固性高血压可归为治疗依从性差。引起患者不依从的常见原因有药物的不良反应、经济原因、治疗效果的怀疑、药物种类多、用法不一等。此外,由于缺乏高血压病的知识,认为疾病好转而停药、忘记服药、不知道高血压病需长期服药而造成治疗不规律,也有的患者采用一些疗效不能肯定的偏方、秘方。还有医源性因素如治疗方案太复杂等,也是导致血压波动和血压控制不理想的重要原因。

(三)继发性高血压

很多教科书及一些专著表述继发性高血压只占高血压人数的 5% 左右,而在一些高血压专科的学术文献中却达 10%~20%,确切的比例不详。资料显示在顽固性高血压中所占比例为 10%~30%,此类患者对降压药物的反应较差,常见的继发性原因包括肾脏器质性疾病、原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄、阻塞性睡眠呼吸暂停;不常见的原因有嗜铬细胞瘤、库欣综合征、甲状旁腺功能亢进、主动脉缩窄和颅内肿瘤等,其中以肾实质性高血压(包括慢性肾小球肾炎、结构性肾病、梗阻性肾病等)为最常见的继发性高血压,近年来在老年高血压患者中,由动脉粥样硬化所致的肾动脉狭窄和原发性醛固酮增多症和隐性甲状腺功能减退者越来越受到重视。近期的临床研究提示:①在未知原因的顽固性高血压患者中,阻塞性睡眠呼吸暂停的诊断率高达 83%,该病在男性患者中多见,影响血压的具体机制不明,可能与间断的低氧血症及上气道阻力增加导致交感神经系统兴奋性增强有关。②原发性醛固酮增多症在顽固性高血压中所占的比例要高于既往的认识,约为 20%,且很多患者血钾常在正常范围。③慢性肾脏疾病既是血压控制不佳的常见原因,也是其常见并发症,尽管应用平均 3 种不同的降压药物,但不足 15% 的患者血压控制在 130/80mmHg 以下的水平。④库欣综合征中 70%~90% 患者出现高血压,对靶器官的损害作用可能不仅是血压升高造成的。赛庚啶因可抑制垂体 ACTH 的分泌,降低血浆 ACTH 和皮质醇的水平长期治疗症状可好转。⑤肾动脉狭窄是老年患者最常见的继发性高血压病因,90% 的狭窄均由动脉粥样硬化造成。而学者所在科住院的顽固性高血压中约 30% 可查到继发性高血压的原因。可能系所采用的临床检查手段不同、检查的深度不同,临床观察当检查再深入一步时可能就发现了继发性高血压的线索。有学者曾诊断一例颈部的嗜铬细胞瘤,在查 MIBG 之前病人曾经做过颈部肿块的活检病理诊断为炎症,大多数人可能到此为止——属原发性高血压。但当我们进一步查 MIBG 和 FMN、FNMN 时均有阳性

发现,最后手术及病理和免疫组化均证实为嗜铬细胞瘤,术后血压完全正常——属继发性高血压。当患者血压明显升高并对多种治疗呈抵抗状态时,应首先排除各种继发性因素,例如肾动脉粥样斑块形成、慢性肾炎、肾盂肾炎、嗜铬细胞瘤及肾上腺疾病等。

较为常见的继发性高血压如下:

1. 肾实质性高血压

是最常见的一种继发性高血压,包括肾小球肾炎、肾盂肾炎、多囊肾、糖尿病肾病等。在肾小球肾炎中以局灶性肾小球硬化、膜增殖性肾小球肾炎、糖尿病肾病引起的高血压多见,占65%~75%。其次为膜性肾病、系膜增殖性肾炎、IgA肾病等,占35%~50%。有间质性肾炎病变约占35%。60%多囊肾病人有高血压。我们观察发现多囊肾患者80%有高血压。肾实质性高血压与原发性高血压不同,常呈顽固性恶性高血压,其主要发病机制也不同。由于水、钠平衡严重失调,常使交感神经激活,此在高血压早期尤其重要,同时还有某些神经激素参与肾素-血管紧张素系统的激活,去甲肾上腺素(NE)释放增加,自主神经功能逐步失调,使周围血管阻力增加。由于血压持续性升高,更加重了肾功能减退,形成“恶性循环”,这时常伴有眼底视网膜恶性病变(出血、渗出、视乳头水肿)以及全身血管病变的进一步恶化,导致容量负荷进一步增加,血压更加难以控制,慢性肾脏疾病(CKD)是血压难以控制的重要因素。在一项横断面研究中,大部分CKD患者(肌酐 $>1.6\text{mg/dl}$)尽管接受了平均3种降压药物治疗,能将血压控制在130/80mmHg以下的患者仅有15%。ALLHAT研究中,肌酐水平在 1.5mg/dl 以上的CKD患者是血压控制不满意的强有力的预测因素。

2. 肾血管性高血压

有1/3呈顽固性高血压。准确的诊断和正确的治疗是临床医生需要关注的问题。有下列情况时应进行肾动脉检查,筛查肾血管性高血压:

- (1)年龄 <20 岁或 >50 岁的严重高血压病患者。
- (2)对降压治疗效果不好或对ACEI的降压效果特别好者。
- (3)已有全身动脉粥样硬化或有多种危险因素者。
- (4)重度(Ⅲ~Ⅳ级)眼底改变者。
- (5)腹部肾动脉部位可听到血管杂音者,有相当多的病人腹部听不到血管杂音。
- (6)双肾体积或同位素双侧肾图有差异者,可进一步检查双肾动脉多普勒彩超或肾动脉造影。凡肾动脉狭窄 $>75\%$ 患者为了更好地控制血压,保护或改善肾脏功能,大多数患者宜接受经皮肾动脉成形术和支架置入治疗。既往资料认为,对青年高血压病人应主要考虑多发性大动脉炎及纤维肌性发育不良,而平时血压比较容易控制的老年人,突然出现顽固性高血压,则应考虑肾动脉粥样斑块所致的肾动脉狭窄。国内学者提出混合性高血压的概念,如在原发性高血压的基础上病人肾动脉出现粥样斑块所致的肾动脉狭窄,此时的肾动脉狭窄应是继发性血压进一步升高的继发因素,去除狭窄后血压会容易下降。所以病人原发、继发共存,应为混合型。尽管目前教科书中无此型分类,但有学者建议应添加此型分类。接受导管检查的高血压患者中,有20%以上存在单侧或双侧肾动脉狭窄(狭窄程度 $>70\%$),但这种程度的管腔狭窄对高血压的影响不详。顽固性高血压患者中肾动脉狭窄更为常见,尤其是老年患者。有一项研究发现,在 >50 岁至高血压中心就诊的患者中,有12.7%为继发性高血压,最常见的继发性

高血压是肾动脉狭窄,占 35%。90%以上的肾动脉狭窄为动脉粥样硬化所致,老年人、吸烟者、并存其他部位的动脉粥样硬化性疾病(特别是外周动脉疾病)不明原因的肾功能不全等因素提示患者可能存在肾动脉狭窄。有些双侧肾动脉狭窄患者可有反复发作的一过性肺水肿表现,若患者的心脏超声显示收缩功能良好时,应想到其是否存在肾动脉狭窄。双肾超声、磁共振血管显像(MRA)和 CT 血管显像等无创检查可用于筛查肾动脉狭窄。根据我们几年来对近 600 余例顽固性高血压临床观察,肾动脉狭窄发生率为 10%~20%,老年患者主要由动脉粥样硬化导致,而青年病人主要由多发性大动脉炎导致,少数为纤维肌性发育不良所致。青壮年男性有肾动脉粥样斑块发生,老年患者中发生率更高,占 30%以上。

3. 原发性醛固酮增多症

许多教科书或文献中描述顽固性高血压中约 5%为原发性醛固酮增多症,但现在越来越多的高血压专科医生及他们的文章中认为几乎达 20%,而原发性醛固酮增多症中有 30%为顽固性高血压。原发性醛固酮增多症包括肾上腺皮质球状带腺瘤及增生。随着诊断技术提高,如肾上腺静脉取血等方法开展,越来越多的增生型原发性醛固酮增多症被诊断,特发性增生与腺瘤之比上升到约 5:1。在早期为低肾素高容量类型的病例生理改变以后,由于“逸脱”现象许多原发性醛固酮增多症有正常甚至低血容量而且血压和容量不相关,相反容量与总周围阻力(TPR)之间明显负相关。研究发现血容量高的原发性醛固酮增多症常伴降压药物的抵抗。Brown 等对 28 例大多血容量增高或正常但 TPR 均升高的原发性醛固酮增多症伴顽固性高血压病人,加螺内酯(200mg/d)及 HCT(50~100mg/d)到原来的 3 种降压药物治疗方案中,结果发现 28 人血压全部降到正常,血容量明显下降[血压:(138±2)mmHg→(103±9)mmHg,血容量:(114±3)mmHg→(97±2)mmHg, P 均<0.01]。某些病人(如合并多囊肾或隐匿性肾炎)在应用较大剂量螺内酯时(320mg/d),肌酐由正常范围逐步升高达 200mmol/L 以上,减少剂量肌酐降到正常,表明大剂量螺内酯对疑有肾功能轻度减退患者应监测肾功能,需慎用。也可用阿米洛利(0~20mg/d)代替螺内酯,不良反应较少,但降压作用较弱。二氢吡啶类(CCB)如硝苯地平能比较有效地降压,但疗效不及利尿剂,与螺内酯两者合用并无明显协同降压作用。有学者建议当临床证实为原发醛固酮增多症后,首选连续服用保钾利尿剂降压 3 个月以上,不但纠正低血钾等代谢异常,而且常无需服多种其他类降压药,切除术中输液后不会引起血压升高。由于术后 3 个月常出现醛固酮异常降低,注意术后高血钾,必要时继续服用呋塞米 80~160mg/d。在特发性增生中某些病例在增大的肾上腺中包含结节状微腺瘤,通过计算两例在 ACTH 负荷 0.25mg 静脉滴注下测定患侧肾上腺取血(AVS)的醛固酮/皮质醇之比,当患侧大于对侧 5 倍时手术证实有微腺瘤(直径<6mm)。此种微腺瘤的病人肾上腺 CT 异常阳性率仅 48.2%。当 AVS 中双侧 Aldo 均明显升高者考虑为特发性原发性醛固酮增多症(增生型)。腺瘤性原发性醛固酮增多症切除术后 1 年有 30%、术后 5 年有 47%血压仍较高或稍下降后又上升,仍需长期服降压药,但较血压较术前易控制。原发醛固酮增多症发病率并不低。一项对 600 例高血压患者的研究发现,原发性醛固酮增多症的患病率为 6.1%,血压最高的患者中(>180/110mmHg),原发醛固酮增多症的患病率高达 13%。但很多研究发现,确诊的原发性醛固酮增多症患者并无低钾血症,提示出现高血压较早,而发生血钾异常较晚。在我们的临床实践中原发性醛固酮增多症在顽固性高血压患者中所占的比例也是

20%左右。

原发性醛固酮增多症的原因不明。醛固酮除了对血压和电解质平衡有不利作用外,醛固酮还对心血管系统及肾脏有不利影响。动物实验显示,醛固酮可引起心脏、血管及肾脏实质的肥大、重构及炎症。这些有害作用也可以从人们对醛固酮拮抗剂的反应上得到证实。螺内酯和依普利酮这两种醛固酮受体拮抗剂已经被证明对心衰病人有利,益处大于对血压的影响。大多数原发性醛固酮增多症患者血压呈顽固性高血压,有些病程较长。原发性醛固酮增多症患者中有些病史在10年以上,个别长达30余年,其中小部分为肾上腺皮质腺瘤,增生较多。虽然低血钾是其特征之一,但27%的原发性醛固酮增多症患者血钾正常,其最初仅表现为高血压而无低血钾,临床特点为血压轻中度升高,但呈难治性,不易降至正常,当病程长,致全身血管病变形成或合并有肾脏病变时,如肾小动脉硬化、多囊肾或肾小管性酸中毒等,可呈难治性重度血压升高,对多种降压治疗无效。由于醛固酮分泌增加,容量性高血压部分病人会有夜尿增多、口干等症状。

4.嗜铬细胞瘤

是由嗜铬细胞所形成的肿瘤。病变大部分位于肾上腺髓质,少部分病变位于肾上腺以外的其他交感神经组织。一例膀胱内嗜铬细胞瘤患者,经手术治疗而痊愈,术后随访1年血压正常。瘤细胞阵发性或持续性分泌过量的儿茶酚胺以及其他激素(如血清素、血管活性肽、肾上腺髓质素、神经肽Y等)而导致血压阵发性升高,或阵发性升高持续性加剧。有资料显示发病率占高血压人群的0.1%~0.5%,美国顽固性高血压科学声明中表述,在门诊高血压患者中占0.1%~0.6%,而在顽固性高血压中的确切患病率不清楚。曾有学者对54例嗜铬细胞瘤进行分析,13例生前明确诊断,而41例则在尸检后发现,所以,任何报道的嗜铬细胞瘤发病率都可能低于实际发病率。嗜铬细胞瘤的临床表现多样,95%的患者有高血压表现,其中50%为持续性的高血压,嗜铬细胞瘤的主要临床特点是血压波动大,同时伴有头痛、心悸、大汗,症状的严重程度与肿瘤释放的去甲肾上腺素水平有关。尽管目前的诊断技术大有提高,但从症状发作到最后确诊一般需要3年时间。一项尸检研究发现,嗜铬细胞瘤的漏诊率很高,在所有嗜铬细胞瘤导致死亡的患者中,75%为漏诊病例。测定血浆游离3-甲氧基肾上腺素和3-甲氧基去甲肾上腺素水平诊断嗜铬细胞瘤的敏感性为99%,特异性为89%,是最好的筛查手段。2003年有学者所在科在国内早期开展血浆游离3-甲氧基肾上腺素、3-甲氧基去甲肾上腺素的测定,通过观察20余例嗜铬细胞瘤经手术、病理证实阳性率为100%,是临床定性筛查的很好手段。

5.其他

其他还有肾上腺皮质腺瘤、库欣综合征、垂体微腺瘤、主动脉缩窄。有学者还发现一例肾上腺分泌瘤合并同侧肾上腺腺瘤,两种瘤存在于同一个个体在国内尚属首例。库欣综合征又称皮质醇增多症,是由于肾上腺皮质长期分泌过量皮质醇而引起的一组复杂的临床综合征,其中高血压是库欣综合征患者的常见症状,约80%的库欣综合征患者有程度不等的血压增高,所以库欣综合征是顽固性高血压的常见病因之一。库欣综合征患者的靶器官损害更为严重,总体心血管危险性较高,因为患者还可能存在糖尿病、代谢综合征、睡眠呼吸暂停和高脂血症等危险因素。库欣综合征导致高血压的机制涉及皮质激素受体的激活,因此,常用降压药物的效果不佳,可选择手术治疗。垂体及异位ACTH分泌瘤、肾上腺皮质腺瘤或腺癌的摘除术以及

双侧增生的肾上腺大部切除术等,是本病的有效治疗措施。垂体放射治疗、药物治疗用于不宜手术的情况或术后辅助治疗,常用药物包括氨鲁米特、甲吡酮等皮质醇合成酶抑制剂以及5-羟色胺拮抗剂赛庚啶,但疗效不够理想。对症疗法,如纠正高血压、低血钾及糖脂代谢紊乱等。

(四)精神因素

随着社会的发展,生活节奏日益加快,尤其中年人工作过度繁忙,精神处于高度紧张状态,许多研究已证明应激可引起高血压,不少高血压病人工作时血压升高,中午和夜间睡眠时血压正常。白大衣高血压及原发性高血压病人的白大衣效应,实质上是精神紧张所致血压升高的表现。据报道,白大衣高血压占高血压人群的12%~34%。血压升高常伴心动过速,心动过速是高血压病人交感神经激活的重要标志,它不但导致血压升高、交感神经张力增高,还可通过刺激肾上腺素能受体以及肌纤维向胰岛素对抗的快纤维转化和刺激肾上腺素性血管收缩造成胰岛素抵抗,并促使高脂血症、高血糖以及体重指数的增加,最终导致动脉粥样硬化及并发症。据统计顽固性高血压患者,抑郁、焦虑尤其是惊恐发作导致顽固性高血压占10%~20%,往往多种降压药联合应用效果不佳,给以抗抑郁、焦虑治疗后血压容易控制。精神压力引起的血压过度反应:在ASH年会上,阿根廷学者报道由于精神压力引起收缩压增高 $>25\text{mmHg}$,或舒张压增高 $>15\text{mmHg}$,或平均血压增高 $>20\%$ 者称为血压的过度反应。血压过度反应者,高血压的患病率增加25%,降压药物不一定奏效,且其血肌酐值平均增加 $10\mu\text{mol/L}$ 。精神压力引起的血压过度反应,因降压药物难以达标,常易误认为顽固性高血压,常见的几种应激状况:

1. 创伤后应激障碍

创伤后应激障碍(PTSD)是指受到异乎寻常的威胁性或灾难性、心理创伤后数日至数月(不超过6个月)出现强烈而持久的心理和躯体反应;心理反应常表现为极度激动、紧张恐惧、烦躁不安、彻夜不眠;躯体反应主要为血压骤升、心动过速、心律失常和心绞痛的发作。

2. Sisyphus 反应

在英汉词典“Sisyphus”词条中指出,Sisyphus是古代希腊的一位暴君,死后坠入地狱,被罚推巨石上山,当巨石在接近山顶时,又被踢下,被迫重新再推,如此循环不息。Sisyphus反应是指奋力拼搏,接近成功时遭到失败,而且是屡战屡败时的心态。Sisyphus反应几乎都会引起高血压以及多种心脑血管问题。在一些具有紧张惧怕心情的高血压患者中,由于交感神经张力升高,儿茶酚胺间歇释放过多血压会发作性升高,有些还会伴烦躁、胸闷、气促、心悸甚至高血压危象。

3. 紧张、焦虑、愤怒和抑郁等精神压力,持久不消除,易促发高血压

25%~40%患者的儿茶酚胺血浓度增高,在焦虑或愤怒情绪外露时,表现为去甲肾上腺素浓度增高;而在焦虑或愤怒时加以抑制,则呈现肾上腺素浓度增高;如有敌对情绪而强加阻抑时,则呈现两种肾上腺素的血浓度均增高;外源性的工作或生活事件常常会导致血压发作性升高。

4. A 型行为

我国常称为A型性格(与血型无关)A型行为人群的特征是有过分不切实际的抱负、快节奏、高效率、好胜心过强、热衷于竞争、易发脾气、好冲动、期望表现自己、思维活跃、反应灵敏;

A型行为的核心问题是富含敌意,好冲动,交感神经张力增加,儿茶酚胺释放过多,容易引起血压的过度反应。据观察,在原发性高血压患者中A型性格者较多。A型行为人群遇到应激时易表现为过激的反应,如恼火、激动、愤怒、不耐烦,很容易出现血压的过度反应,临床上应予以鉴别。

(五)不良生活习惯

1.肥胖

随着社会发展,肥胖患病率呈逐步上升趋势。早期就有人统计,上海人群肥胖率已愈13%,欧美高达33%左右,尤其儿童中更明显。肥胖人群中约50%有高血压。Framingham研究发现60%~70%的高血压病人有肥胖,并随年龄增加。血压与体重、腰围相关性成正比。一项559例高血压病人研究发现随体重增加各种降压药物剂量增大,并且在IGT及高胰岛素血症亚组中发现需要与体重指数(BMI)无关的较高的治疗剂量,从而提示:肥胖、糖耐量异常和高胰岛素血症,这些与胰岛素抵抗有关因素均能降低各种降压药物的效果。有研究证实对这类病人减肥的降压效果明显优于服各种降压药物,体重减少1kg,血压平均下降1mmHg。不限盐饮食的高血压肥胖病人中,当体重减轻10kg时75%血压达正常。因此,对肥胖高血压病人减肥比限盐更重要。但是,前几年就有人研究发现服减肥药赛尼可、西布曲明等虽然体重明显减轻但血压无相应的下降;相反,后者会引起血压轻度上升。因此,高血压病人发现超重应及早采取措施:运动、节食减肥是根本。一般体重下降10kg的目标比较易达到,再进一步下降很艰难,因此,许多肥胖程度越重患者,对各种方法降压的抵抗程度也越重。由于肥胖者($BMI > 27\text{kg/m}^2$)88%有胰岛素抵抗,其中有些人有高胰岛素血症,是引起对各种治疗抵抗的原因之一,可能通过钠潴留引起周围血管收缩,因此,高血压及胰岛素抵抗都可造成肌肉毛细血管数减少,对各种降压药物反应差。由于交感神经紧张在与肥胖相关的高血压中起了重要作用,因此,可以用微小神经照相术直接记录肌肉交感神经干的活性或测量儿茶酚胺水平。研究发现肥胖是与交感神经紧张有关的。肥胖引起的高血压患者,随着交感神经紧张度的增加,导致心率增加,心输出量增加,外周血管阻力增加,肾小管对钠重吸收增加,结果导致收缩压增高。肥胖症患者的一般特点为体内脂肪细胞的体积和数量增加,体脂占体重的百分比异常高,并在某些局部过多沉积脂肪。如果脂肪主要在腹壁和腹腔内蓄积过多,被称为“中心性”或“向心性”肥胖,则对代谢影响很大。中心性肥胖是多种慢性病的最重要危险因素之一。 $BMI > 24\text{kg/m}^2$ 者患高血压的危险是体重正常(BMI 为 $18.5 \sim 23.9\text{kg/m}^2$)者的3~4倍。肥胖常见于重度高血压患者,肥胖导致降压药物所需剂量和数量增大,且血压难以达标。所以,肥胖是顽固性高血压患者的常见特征。

科学研究发现,不同个体对能量摄入、食物的生热作用和体重调节反应不同,受遗传特点(如生理、代谢)和生活方式(如社会、行为、文化、膳食、活动量和心理因素)影响。即使存在遗传因素影响,肥胖的发生发展也是环境因素及生活方式等多种因素间相互作用的结果。随着BMI的增加,收缩压和舒张压水平也较高。肥胖者的高血压患病率高,肥胖持续时间越长,尤其是女性,发生高血压的危险性越大。而控制饮食和增加运动使体重降低时,血容量、心排血量和交感神经活性下降,血压也随之降低。对我国24万人群的汇总分析显示, $BMI > 24\text{kg/m}^2$ 者的高血压患病率是 $BMI < 24\text{kg/m}^2$ 者的2.5倍, $BMI > 28\text{kg/m}^2$ 者的高血压患病率是

BMI $<24\text{kg}/\text{m}^2$ 者的 3.3 倍。男性腰围达到或超过 85cm, 女性腰围达到或超过 80cm, 其高血压患病率是腰围正常者的 2.3 倍。一些减轻体重的试验表明, 经减重治疗后, 收缩压和舒张压也随平均体重的下降而降低。

超重和肥胖引发高血压的机制较复杂, 目前尚未完全阐明, 可能与胰岛素抵抗代谢综合征有关。也可能与钠排泄受损、交感神经兴奋性增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关。

肥胖者很多为糖尿病和高血压并存。ALLHAT 研究中, 糖尿病是血压控制不佳的预测因素。临床试验发现, 合并糖尿病的高血压患者需要 2.8~4.2 种降压药物才能使血压达标。胰岛素抵抗增加交感神经活性, 血管平滑肌增殖和钠潴留, 使血压升高。此外, 肥胖病人因颈部脂肪堆积, 常伴“睡眠呼吸暂停综合征”, 由于呼吸道梗阻其夜间入睡后血压常高于日间, 同时造成日间头晕、血压升高。随着人年龄增加和体重增加, 顽固性高血压发病率呈上升趋势。目前认为, 呼吸暂停系指口和鼻气流均停止至少 10 秒以上; 呼吸气流降低超过正常气流强度的 50% 以上, 同时伴有 4% 氧饱和度下降者称为低通气。病理性的睡眠呼吸暂停(即睡眠呼吸暂停综合征)是指每晚 7 小时睡眠中, 每次发作呼吸暂停 10 秒以上, 呼吸暂停反复发作在 30 次以上或睡眠呼吸紊乱指数(AHI, 即平均每小时睡眠的呼吸暂停+低通气次数)超过 5 次以上。睡眠呼吸暂停综合征分三型:

(1) 阻塞型, 指鼻和口腔无气流, 但胸腹式呼吸存在。

(2) 中枢型, 指鼻和口腔气流与胸腹式呼吸同时暂停。

(3) 混合型, 指在一次呼吸暂停过程中, 开始时出现中枢型呼吸暂停, 继之同时出现阻塞型呼吸暂停。有人认为各型睡眠呼吸暂停都可能由中枢神经系统功能障碍, 建议分为阻塞为主型和中枢为主型。因此, 对此类病人应提倡多运动, 控制饮食中热卡量, 将体重控制在标准范围, 从而改善上述异常的病理生理状态, 使血压下降甚至正常或较易控制, 从而减少对靶器官的损害。

2. 吸烟

烟草中含有 30 多种有害物质, 对血压影响最大的是尼古丁, 长期吸烟可引起全身动脉的病变, 吸烟是心血管疾病独立的危险因素, 对冠状动脉、脑血管和全身外周血管均造成损害。吸烟构成高血压危险因素的病理基础之一是动脉硬化。吸烟后可加快心率、促进动脉硬化、增加血液黏稠度等, 并易发生心肌梗死、动脉硬化性闭塞症等与高血压相关的心血管及周围血管并发症。

吸烟还会降低服药的顺应性和对降压药的敏感性, 使患者不得不增加降压药物的剂量。1996 年, 美国 KocharMS 报道, 吸烟刺激外周血管使血压上升, 非选择性的 β 受体阻滞剂对吸烟的高血压患者无明显效果。1993 年, 芬兰 Wihuri 研究所 Kotamaki 报道, 治疗高血压用依那普利(20mg/d)+阿替洛尔(50mg/d), 但吸烟者剂量要加倍才可使血压下降。如对吸烟量 20 支/天以下者, 此类药物就能取得较好降压效果。

20 世纪 60 年代初, 高血压和吸烟先后被确立为心血管疾病的重要危险因素。许多研究证明吸烟的高血压患者更易发生或加重靶器官的损害。抽一支烟就能引起血压和心率的急性升高, 该作用可持续大约 15 分钟。国外用 24 小时动态血压监测方法对吸烟人群进行观察并总结出血压波动规律, 即吸烟使正常血压者的血压升高, 停止吸烟后血压恢复正常。吸烟能平

均增加血压 5~10mmHg,并加快心率平均 10~20 次/分。吸烟使高血压患者的血压比不吸烟高血压患者升高得更为明显,尤以夜间相差更为显著。在未治疗的高血压患者中,吸烟者 24 小时白昼、夜间的收缩压和舒张压均高于不吸烟者;吸烟者的夜间血压明显高于不吸烟者;形成夜间睡眠时,吸烟高血压患者不出现血压下降的规律。未经治疗的高血压抽烟者和血压正常的抽烟者的 24h 动态血压监测结果均高于不抽烟者,重度抽烟者血压升高尤甚。另外,吸烟高血压患者左心室肥厚比不吸烟者更为明显,提示吸烟高血压患者的左心室肥厚与夜间血压增高有关。

3. 过度摄钠

《中国心血管病报告 2005》指出,与食盐摄入量<6g 相比,每日摄入盐>12g 的人患高血压的风险增高 14%,摄入>18g 的人患高血压的风险增高 27%。已经证实,钠盐的摄入与血压升高有关。人均摄盐量低的地区,相对发病率低。我国学者就摄入盐过多与高血压的关系,也进行了深入细致的研究。通过对 4000 余例中小学生的调查和检测,并经过 8 年的随访研究发现,高血压患者确实有遗传因素,但后天因素如盐的摄取量也起着重要作用。人均摄盐量高的地区,高血压病的发病率高。高血压发病率北方高于南方,北方以面食为主食,而面食者摄盐量较米食者高。高血压的发生、发展与膳食中钠盐摄入量密切相关。食盐的组成成分为氯化钠,其中氯占 60.68%、钠占 39.32%,引起血压升高的主要因素是钠离子,摄入过多钠后,可引起体内钠、水潴留,循环血量增加,钠还可引起小动脉张力增高及血管平滑肌的肿胀、管腔变细、血管阻力增加。在高血压人群中,约 50%为盐敏感性高血压,常见于老年、糖尿病、肾衰及交感神经激活状态的高血压病人,而低钠饮食可改善其对药物的抵抗性。

4. 饮酒

大量饮酒者不但易患高血压,而且易发生顽固性高血压。一项研究通过 24h 动态血压监测发现,中度饮酒者戒酒后,血压下降 7.2/6.6mmHg,高血压的患病率从 42%下降至 12%。国际上已有 30 余篇报告证明,饮用酒精的量与血压呈独立的正相关。在一项中国成人的调查中,周饮酒多于 30 次的人群患各种高血压的风险为 14%。在一项 2 年的前瞻性研究中发现,重度饮酒(肝脏转氨酶升高)高血压者比转氨酶正常患者血压更难控制。我国在北京、广州中年工农人群中的前瞻性研究表明,在控制了其他危险因素之后,饮酒者(饮白酒量>500g/月)比不饮酒者高血压的发病危险增高 40%。很多研究都证实,酒精摄入量和死亡率之间存在 U 形曲线关系,与不饮酒者相比,轻重度饮酒可以减少死亡率,然而重度饮酒者死亡率增加。1986 年,MacMahon 综合了 1977 年以来 30 篇横断面研究报道显示,每天平均饮酒 30~40g 者,收缩压比不饮酒者高 3~4mmHg,舒张压高 1~2mmHg,高血压患病率高 50%;如每天平均饮酒 50~60g,则收缩压比不饮酒者高 5~6mmHg,舒张压高 2~4mmHg;每天平均饮酒 60~70g 者,高血压患病率比不饮酒者高 100%。

在饮酒引起的高血压并发症中,尤以脑血管疾病最为常见,其死亡率是不常饮酒者的 3 倍。长期大量饮酒,尤其是一边吸烟一边饮酒,不仅加重动脉硬化,更可直接导致猝死及急性脑出血。

(六) 神经元性高血压

近几年发现,在原发性高血压和延髓腹侧根部的神经血管压迫(NVC)之间可能有因果关

系。由于延髓腹侧是调节交感神经和心血管活性的重要中枢,当存在压迫时引起中枢交感神经外流增加,对一组 33 例高血压病人用磁共振(MRI)二维成像或立体成像切面检查分出有 NVC(简称 NVC+)($n=21$)及无 NVC(简称 NVC-)($n=12$)两组,测定其肌肉交感神经活性、冷压试验及正常变异性等,发现静态肌肉交感神经活性 NVC+组比 NVC-组高 2 倍,而在冷压试验时 NVC+组也比 NVC-组增加。由此证实高血压病人延髓腹侧根部 NVC+者常伴中枢交感神经输出增加。在另一组 32 例严重顽固性高血压病人中 MRI 检查发现 24 例(75%)为 NVC+,提示当高血压病人出现病因不明的顽固性高血压时应考虑 NVC。EankH 对 8 例顽固性高血压经 MRI 检查证实舌咽及迷走神经根部及周围脑血管环附近有压迫时做微血管手术减压,发现短期内 7 例血压均恢复正常,随访 3.5 年发现 3 例服小剂量降压药物血压仍正常,2 例在第 1 年后逐步血压上升,需增加降压药,但总体血压水平比术前下降 10%~15%,另外 1 例死于脑出血,2 例发生终末期肾衰,提示手术有一定成功率。在一组 69 例 50 岁以上脑卒的病人中发现,左侧 NVC 合并高血压明显多于右侧,但是对神经血管异常与高血压之间的病理生理作用机制尚需进一步研究。

(七)某些外源性药物干扰

能升高血压的药物有甘草、口服避孕药、类固醇、非甾体抗炎药、可卡因、安非他明、红细胞生成素和环孢素等。非类固醇类抗感染药物可损伤钠的利尿作用,同时也抑制了前列腺素的作用,并有对抗速尿和转换酶抑制剂(ACEI),尤其是卡托普利的作用。口服避孕药,雌激素和黄体酮也可升高血压。肾上腺皮质激素可促使水、钠潴留,从而降低利尿剂和其他降压药的作用。精神病药物包括三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂,通过抵消降压药的抗交感作用而引起顽固性高血压。终末期肾衰竭病人用红细胞生成素及环孢素可引起血压升高,呈顽固性高血压。滥用可卡因、安非他明及分解代谢类固醇药可使血压上升,降压治疗呈难治性。外源性物质涉及许多种类,有的能直接升高血压(如麻黄碱、肾上腺素)有的是干扰降压效果(如消胆胺)有的是合法的,可以从药房不用处方购买(如鼻通)有的是违禁毒品(如可卡因、苯丙胺、海洛因等)。摄盐过多,尤其对盐敏感患者可降低多数降压药的疗效。有的药品不为人们或医生们所警觉,但常可影响血压导致顽固性高血压,据报道 106 种产品(主要是感冒药、减肥药)中含盐酸苯丙醇胺(PPA),后者的分子结构与苯丙胺、内生儿茶酚胺、麻黄碱等相似,广泛用于鼻塞、止咳、减肥、降低食欲和提神等病症,几乎是家庭的常备药,报道 142 例发生严重高血压,甚至发生脑卒中和心血管事件。育龄妇女高血压患者要注意是否服用避孕药,大多数妇女口服避孕药可使血压轻度升高。Laagh 报道 4%~5%可达高血压水平,少数妇女可突然发生严重高血压,甚至恶性高血压。发病机制不详,可能与雌激素能增加肾素基质的合成有关。新的复合型口服避孕药雌激素的含量较低,发生高血压者较少。目前,对吸烟妇女,年龄>35 岁,肥胖者应尽量采取其他避孕措施。避孕药性高血压一般在停药 3 个月后血压恢复正常,如半年后仍不正常应考虑其他原因。荟萃分析表明,非甾体抗炎药可使平均动脉压升高 5.0mmHg 左右,其他研究也发现 NSAID 使利尿剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和 β 受体阻滞剂的降压效果减弱。选择性 COX-2 抑制剂也有类似的作用。NSAID 仅有轻度的升压作用,但易感人群服用 NSAID 后可发生体液潴留、血压升高和急性肾脏疾病,原因可能是抑制了肾脏前列腺素的生成,特别是前列腺素 E_2 和前列腺素 I_2 ,随之

导致水、钠潴留。老年人、糖尿病和 CKD 患者是易感人群。糖皮质激素和盐皮质激素可导致水、钠潴留,使血压明显升高。含有麻黄和甘草的中药以及 CKD 患者应用的红细胞生成素也有升压作用。甘草是广泛应用于临床的中草药之一,主要成分是甘草次酸及甘草酸,又名生胃酮,可用于解毒、镇咳、祛痰、矫味等,亦用于治疗消化不良及消化性溃疡等疾病。甘草次酸是人工合成衍生物——甘草次酸琥珀酸半酯二钠盐,长期使用可引起多种不良反应,其中较常见及严重的不良反应是高血压,其发病率较高,有文献报道约为 50%。

(八)睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)

是指每夜 7 小时睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作为 30 次以上,或睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI,即平均每小时睡眠中的呼吸暂停加上低通气次数) >5 次/小时。OSAS 于 1965 年发现,越来越被人们证实是一种引起高血压的独立危险因素。其引起血压升高的原因是患者睡眠期间呼吸道阻塞,因此,需要频繁地唤醒使其气道重新开放,以便恢复呼吸,结果导致睡眠分裂,出现低氧血症和高碳酸血症,引起肺动脉和周围动脉血压升高。OSAS 是临床上较为常见的一种疾患,对其患病率的研究结果随样本选择和 OSAS 的判定标准变化而变化。

美国的流行病学调查显示 30~60 岁患病率达 4%,欧洲国家多以 $AHI>10$ 次/小时为标准诊断 OSAS,意大利患病率为 1.0%~3.3%、芬兰为 1.4%、瑞士为 0.9%、北爱尔兰为 0.8%、冰岛为 2.5%。我国以 $AHI>5$ 次/小时为标准诊断 OSAS,至今尚缺乏患病率的系统调查,据不完全统计约为 4%。根据文献报道,在未经治疗的 OSAS 患者中白天高血压的患病率为 15%~56%。在高血压患者中约有 30% 合并 OSAS,如此大的变异范围是由于不同的研究所选取的研究人群不同,诊断 OSAS 和高血压的标准不同,同时受许多混杂因素的影响,如体重、性别、肥胖、饮酒和是否服用降压药物等。正常人群中 OSAS 患病率为 3%~4%,以中年男性最多。OSAS 是顽固性高血压的重要原因。临床上治疗顽固性高血压时发现部分患者夜间血压较高,睡眠时常有打鼾,经睡眠呼吸多导图监测确认为睡眠呼吸暂停综合征。多数研究表明,OSAS 所致的慢性间歇低氧血症,刺激交感神经,分泌儿茶酚胺及皮质醇,激活机体肾素-血管紧张素-醛固酮轴,致夜间血压升高。正常人血压存在昼夜节律变化,表现为 24 小时血压曲线呈长柄勺形,即血压曲线在夜间下降,其下降程度为 $(\text{昼间血压}-\text{夜间血压})/\text{昼间血压}>10\%$ 。勺形现象的消失是 OSAS 患者常见的($<60\%$)临床表现,无论白天血压正常和升高的患者都可能出现血压昼夜节律的改变。血压的波动性增加,夜间血压明显升高,有时甚至高于白天血压,昼夜血压曲线呈非勺形,即 $(\text{昼间血压}-\text{夜间血压})/\text{昼间血压}<10\%$ 。OSAS 患者的病情越重,血压昼夜节律改变的发生率越高。对血压变异性的一些研究表明,高血压的终末器官损伤不仅与 24h 的动态血压均值升高有关,更重要的是与血压昼夜节律的变化相关。因此,血压昼夜节律改变和心血管疾病危险性密切相关,可以解释中重度 OSAS 患者夜间和清晨心血管事件增加这一临床现象。OSAS 的特征是在呼吸暂停的终末期,即呼吸暂停终末期和醒后体动脉血压升高,收缩压和舒张压平均升高 25%。一项研究评价了 41 例顽固性高血压患者,发现有 83% 为睡眠呼吸暂停综合征,男性多于女性。横断面研究也发现,睡眠呼吸暂停越严重,高血压就越难以控制。原因可能是呼吸暂停导致缺氧或上呼吸道阻力增加,使交感神经系统持续兴奋,心排血量、外周阻力增加和体液潴留共同导致了血压升高。

(仲崇莉)

第二节 顽固性高血压的临床特点与诊断

一、临床诊断

美国的资料显示,顽固性高血压往往具备以下的临床特点:①高龄;②基线血压水平高;③肥胖;④高盐的摄入;⑤慢性肾脏疾病;⑥糖尿病;⑦左心室肥厚;⑧黑人;⑨女性;⑩美国东南部等。也有许多资料显示,虽然顽固性高血压形成病因不一、病程长短不一、并发症多少和程度不一,临床表现呈多样性,但除血压不易控制外,与一般的高血压临床表现基本相似。顽固性高血压患者常常有程度不同的自主神经功能紊乱和程度不一的靶器官损害的临床表现。多数患者有头晕、头痛的症状,这与血压异常增高和血压波动有关。还有患者表现为耳鸣、眼花、失眠,这可能是患者并发动脉硬化引起脑供血不足所致。此外,严重的患者还常常出现心慌、胸闷、气短、乏力,这可能是顽固性高血压造成心脏损害,多伴有心肌肥厚、冠状动脉供血不足,导致心功能不全。当出现高血压急症时,有的患者常常表现为剧烈头痛、恶心、呕吐、心动过速、面色苍白、视力模糊、神志障碍等。同时,大量临床资料表明,顽固性高血压一般会存在以下的临床特点:

1. 存在不良的生活方式,如每日过量饮酒、长期大量吸烟、嗜咸饮食、睡眠不足等;
2. 医疗的顺从性差,对自我健康的保健意识不强,缺乏高血压知识,不经医生同意随意撤换药物;
3. 治疗方法不当,未使用利尿剂或药物剂量不足;
4. 白大衣高血压患者常有性情焦虑,精神过度紧张而血压偏高。

二、诊断

通常通过诊所偶测血压来发现顽固性高血压。诊所偶测血压也就是随机测血压,也叫诊所测压。但偶测血压必须按统一的规范进行测量。目前许多医务人员血压测量不规范,所以规范化测量是诊断的基础。偶测血压也是目前临床上诊断高血压并进行分级的主要依据。无创性动态血压监测(ABPM)是近年来发展起来的一种新的诊断技术,ABPM通常采用上臂袖带间断自动充气间接测压,根据压力震荡波或柯氏音听诊法原理拾取信号并记录储存。由于口服安慰剂可使诊所测压下降15/10mmHg,但不会使24小时动态血压下降,因此,动态血压不但能客观地评价对各种降压治疗抵抗的程度,而且还能详细了解全天血压负荷以及白天、夜晚收缩压、舒张压各个负荷量,对病情的判断以及治疗会更加准确。Redon等对86例诊所测压相近的顽固性高血压病人随访49个月,发现诊所测压相似但24小时动态血压较高组比较低组预后差,靶器官损伤也明显升高。提示24小时动态血压对危险后果的预测评估优于偶测血压。我们应对所有的顽固性高血压查动态血压以排除假性顽固性高血压,并且经治疗偶测血压达标后,复查动态血压是否达标。

虽然过去认为继发性高血压只占高血压人数的5%左右,但是,资料显示在顽固性高血压中所占比例为10%~20%,因此,我们在临床工作中要加强对继发性高血压鉴别诊断的重视。继发性高血压鉴别诊断的思路、程序及注意事项如下。

(一)重视临床资料的收集

虽然继发性高血压的病因广泛,涉及的学科众多,但在平时诊治病人的过程中,医生不可能遇到高血压就从头到脚、从内到外地进行鉴别诊断,也不可能将每一相关学科的疾患均列入考虑之中,这样会使诊断的思路混乱,甚至忽略真正的病因。

虽然诊断技术的发展迅速,但永远不能忽视基础的病史询问、体格检查及常规化验,因为这些是诊断的基础,所以,对高血压患者要注意病史、体格检查及常规化验等临床资料的收集。

1.采集病史方面的注意点

- (1)高血压家族史。
- (2)高血压患病时间、最高最低及平时血压水平。
- (3)高血压类型(持续型或阵发性)。
- (4)夜尿增多及周期性麻痹史。
- (5)多汗、心悸及面色苍白史。
- (6)尿痛、尿急及血尿史。
- (7)贫血及浮肿史。
- (8)高血压患者对不同类型降压药物的反应。
- (9)避孕药服用史及第二性征发育史,包括月经来潮史、阴毛、阴茎发育情况等。
- (10)吸烟、饮酒史以及精神、工作、睡眠等生活方式的特点。

2.体格检查方面的注意点

- (1)立卧位血压测定。
- (2)四肢血压及血管搏动情况,可进行ABI检测。
- (3)如有条件做24小时动态血压监测。
- (4)体型、面色及四肢末梢温度。
- (5)皮肤多汗及毛细血管情况。
- (6)面部及下肢浮肿的有无。
- (7)第二性征的发育情况,包括阴毛、乳房发育等。
- (8)心率及心脏杂音。
- (9)血管杂音,包括锁骨上、颈部、耳后、眼部、胸部、上腹部、腰背部。
- (10)眼底检查。

3.对所有的高血压科患者应该注意做的常规化验

- (1)血常规和尿常规。
- (2)血清钾、钠、氯离子浓度的测定。
- (3)血清尿素氮及肌酐浓度的测定。
- (4)空腹血糖及餐后2小时血糖浓度测定。
- (5)血脂和血尿酸测定。