

维持性血液透析患者血清25(OH)D 与难治性高血压的相关分析

张英儿, 巴应贵

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

难治性高血压在维持性血液透析患者中非常常见, 严重威胁患者的预后和生活质量。其发病机制复杂, 研究发现血清25(OH)D与难治性高血压相关, 维生素D通过抑制肾素基因表达、调节微炎症状态等与血液透析患者难治性高血压相关, 为难治性高血压的治疗提供了新思路。

关键词

维持性血液透析, 难治性高血压, 血清25(OH)D

Correlation Analysis between Serum 25(OH)D and Refractory Hypertension in Maintenance Hemodialysis Patients

Ying'er Zhang, Yinggui Ba

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Refractory hypertension is very common in maintenance hemodialysis patients and seriously threatens their prognosis and quality of life. Its pathogenesis is complex, and studies have found that serum 25(OH)D is related to refractory hypertension. Vitamin D is related to refractory hypertension by inhibiting renin gene expression and regulating the microinflammatory state of hemodialysis patients, which provides a new idea for the treatment of refractory hypertension.

Keywords

Maintenance Hemodialysis, Refractory Hypertension, Serum 25(OH)D

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的发病率逐年升高。我国 CKD 约占成年人口的 10.8% [1]。不同病因的 CKD 随病情进展最终发展至终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是 ESRD 患者主要的治疗方式之一。MHD 患者可表现为水、电解质、酸碱平衡失调及内分泌功能紊乱等全身多系统症状。MHD 患者普遍存在 25-羟维生素 D 缺乏。MHD 患者维生素 D 缺乏与血管钙化、中风、左心室肥厚、心血管事件的风险增加有关[2]。多数终末期肾脏患者的心血管疾病与高血压相关, 高血压是影响血液透析(HD)患者生存质量和存活率的主要危险因素之一, 降低高血压水平, 维持 HD 患者血压平稳尤为重要。

2. 维持性血液透析患者难治性高血压研究进展

难治性高血压(refractory hypertension, RH)是一种异质性疾病, 根据个体患者服用的药物数量实际定义。根据 2008 年美国心脏协会关于难治性高血压的科学声明的定义, RH 是指同时使用 3 种不同类别足量的抗高血压药物(包括利尿剂)血压仍高于目标水平, 以及使用 ≥ 4 种抗高血压药物后血压达标的部分患者[3]。最近有人提出, 难治性高血压是指未通过最大限度降压治疗的患者。尽管最大限度的治疗会因患者而异, 在此基础上, 所提出的定义是基于尽管使用了五种或多种降压药物, 包括长效噻嗪类利尿剂(如氯噻酮)和盐皮质激素受体拮抗剂(如螺内酯), 但未能控制高血压($>140/90$ mmHg)。这种方案将包括几乎所有类别的常用抗高血压药物[4]。RH 应被视为一个相关的公共卫生问题, 因为在国家健康和营养检查调查的框架内观察到的结果表明, RH 的患病率逐年提高。继发性高血压, 包括肥胖、慢性肾脏疾病、肾动脉狭窄、醛固酮增多症、阻塞性睡眠呼吸暂停, 以及罕见的高血压, 如嗜铬细胞瘤和主动脉缩窄[5], 比原发性高血压更容易对治疗产生耐药性。然而, 由于原发性高血压在普通人群中的患病率很高, 在社区层面, 原发性高血压是 RH 最常见的原因[6]。对治疗的抵抗预示着心血管事件的高风险, 而左心室肥大本就是心力衰竭、冠心病事件和心律失常的一个重要危险因素。难治性高血压可引起左心室肥厚, 最终导致心力衰竭。左心室肥厚是高血压患者心血管并发症死亡的独立危险因素。左心室肥厚的发生与体液因素有关, 其中血管紧张素 II、肾素、醛固酮、去甲肾上腺素等可促进心肌肥大和纤维化[7]。

难治性高血压是维持性血液透析患者常见的并发症之一。由于各研究对 RH 的纳入标准及血压测量的设置存在差异, 尚无公认的 RH 确切患病率, 部分研究表明目前在维持性血透患者中比例占 30%~50% [8] [9]。RH 在透析患者中的发病机制非常复杂, 往往掺杂多种因素, 是目前临床治疗的一个难点。RH 的发生可导致血液透析患者的靶器官损害更加严重, 冠心病、脑卒中、心肌梗死、蛛网膜下腔出血和外周动脉疾病等心血管风险显著增加[10], 对 MHD 患者血压的良好控制至关重要。维持性血液透析患者难治性高血压病因十分复杂, 包括水钠潴留、尿毒症毒素潴留、肾素-血管紧张素系统激活、交感神经系统的兴奋、电解质酸碱平衡失调, 此外患者长期营养摄入不足、造成低蛋白血症、慢性贫血, 疾病引起

的心理因素差, 睡眠不佳, 血透患者降压药物联合不佳、药物依从性差及透析造成药物清除等都造成患者血压控住不良[11] [12]。临床上主要造成血压控制不良最主要病因包括: 1) RAS 的持续激活患者由早起肾病发展至终末期肾病甚至维持性血液透析, 是一个长期缓慢的过程, 在此期间, 由于慢性肾脏病本身的微炎症状态及长期血脂代谢紊乱、继发性甲状腺旁腺功能异常等促进动脉管壁粥样硬化进展, 由此引起肾动脉狭窄常常发生, 造成 RAS 持续激活和 RH 形成[13] [14]; 2) 水钠潴留血液透析患者血液透析频率一般每周三次或者四次, 而绝大多数患者又不同程度地存在少尿或无尿, 因而水钠潴留的状况几乎是不可避免的。一般血液透析病人老年人较多, 饮食中钠的摄入量较多, 患者体内尿毒症毒素潴留造成血液渗透压升高, 引起患者口渴明显, 致使水摄入控制不佳, 水钠潴留, 使患者 RH 发生率增加[15]。3) 交感神经兴奋大量研究证实, 由于尿毒症患者机体 RAS 的持续激活及尿毒症毒素的蓄积, 间接或直接的兴奋交感神经[16] [17], 即使临床上应用 RAS 抑制剂、 β 受体阻滞剂等药物治疗或通过加强透析减少体内毒素蓄积水平, 但不足控制交感神经的过度兴奋[18]。除此之外, 造成维持性血液透析患者 RH 发生率高的原因还包括促红细胞生成素治疗的影响、长期营养摄入不足、疾病引起的心理因素差, 睡眠不佳, 血透患者降压药物联合不佳、药物依从性差及透析造成药物清除等[19] [20]。由于 RH 的异质性, 以及在 RH 的治疗方法中主要关注抗高血压药物, 尽管有强大的抗高血压药物, 但 RH 的控制在很大程度上仍然不令人满意。由于大量使用这些药物的副作用, RH 患者的生活质量往往很差。

3. 维持性血液透析患者血清 25(OH)D 与难治性高血压的研究进展

维生素 D 是一种脂溶性开环甾类化合物的非必须维生素, 主要包括维生素 D2 和维生素 D3 两种, 其中维生素 D3 在人体占 90%~95%。经食物中摄取来源较少, 主要来源于皮肤中 7-脱氢胆固醇的转化, 7-脱氢胆固醇在 290~320 nm 紫外线 B (ultraviolet B, UVB) 的作用后转化为维生素 D3, 与机体摄入(主要来源于鲑鱼和金枪鱼)的维生素 D 一起被转运到肝脏, 在羟化酶作用下转化为 25-羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D], 这是维生素 D 的非活性形式, 也是维生素 D 的储存形式, 常用来评估体内维生素 D 的水平。25(OH)D 主要与体内结合蛋白通过血液循环到达肾脏, 在 1α -羟化酶(1α -hydroxylase, CYP27B1) 作用下合成具有生物活性的 1,25-二羟维生素 D [1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)₂D], 即骨化三醇[21] [22]。1,25(OH)₂D 的降解由 24-羟化酶(24-hydroxylase, CYP24A1)引发, 经过多次羟基化和氧化步骤后, 最终转变为水溶性产物, 通过胆汁和尿液排出体外。活化的维生素 D 通过结合靶细胞细胞核上的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)从而发挥其生物学效应。维生素 D 缺乏在 30%和 50%的普通人群中很常见。维生素 D 的最佳水平和维生素 D 缺乏的阈值是一个有争议的问题。根据医学研究所(IOM)的说法, 维生素 D 浓度为 20~50 ng/ml 表示正常范围[23]。维生素 D 过量中毒非常少见, 多由于不合理服用过量的维生素 D 所致, 维生素 D 缺乏和不足在全球范围内很普遍, 考虑随着现代人生活方式的改变, 人们光照时间相对不足, 导致皮肤中维生素 D 的合成减少, 这会增加维生素 D 缺乏的发生率。目前已经证实佝偻病、骨质疏松症、骨软化及骨折等骨骼肌系统疾病与维生素 D 不足相关。MHD 患者由于体内毒素蓄积、氧化应激和一些透析相关的因素, 体内的单核巨噬细胞持续活化, 机体存在低水平、持续的炎症状态, 同时 MHD 患者由于肾近曲小管上皮细胞合成的 1α -羟化酶的减少, 体内 1,25(OH)₂D₃ 生成减少。导致维持性血液透析患者维生素 D 水平低下的原因主要有: ① 维持性血液透析患者由于体能下降、行动不便, 户外活动较少, 紫外线照射不足导致皮肤合成减少; ② 厌食、过于严格控制饮食、胃肠道疾病等因素导致富含维生素 D 的食物摄入不足或吸收减少; ③ 大量尿蛋白丢失的患者 25(OH)D 结合蛋白从尿中丢失[24]。因此, 在慢性肾功能不全的终末期, 体内的 1,25(OH)₂D₃ 通常处于缺乏状态。1,25(OH)₂D₃ 对慢性肾功能不全患者的作用主要体现在以下几方面: ① 调节钙磷代谢; ② 负性调节肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS); ③ 抑制足细胞的凋亡; ④ 抑制肾小球系膜细胞的增殖; ⑤ 抑制

肾小管间质的纤维化; ⑥ 抗炎和免疫调节[25]。

近年来, 越来越多的证据表明, 低水平的维生素 D 也可能与心血管风险因素相关, 进而与心血管发病率和死亡率相关[26]。在一些横断面和前瞻性研究中, 维生素 D 缺乏与较高的动脉高血压患病率相关。尽管这些广泛的流行病学数据描述了维生素 D 缺乏与动脉高血压之间的关系, 但来自调查维生素 D 影响的介入性试验的证据较少。补充维生素 D 似乎是缓解 RH 的一种合理、有趣的可能性。约 3% 的人类基因组受维生素 D 内分泌系统调节, 维生素 D 受体在心肌细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞中高度表达维生素 D 的心血管保护作用[27]。维生素 D 还抑制肾素基因表达[28], 因此, 维生素 D 缺乏易导致肾素-血管紧张素系统活性增加。流行病学证据证实了这一发现, 表明低维生素 D 水平与血浆肾素活性增加之间存在关联[29]。维生素 D 的血管作用包括抑制血管平滑肌细胞增殖、增加内皮依赖性血管舒张和减少淋巴细胞释放细胞因子。慢性炎症状态是血液透析人群中的一个重要问题。维生素 D 作为一种潜在的炎症标志物, 一种在骨矿物质代谢中发挥核心作用的类固醇激素。维生素 D 缺乏与心血管疾病、自身免疫性疾病、感染、肾病、贫血、抑郁症、认知功能障碍和恶性肿瘤有关[28], 这些都是与炎症相关的疾病。增加维生素 D 对炎症的影响, 或者相反, 炎症对维生素 D 水平的影响仍然存在争议, 尽管几项研究表明, 维生素 D 及其类似物具有由多种机制催化的潜在抗炎活性[30]。因此, 维生素 D 类似物可作为一种肾素抑制剂, 模拟血管紧张素转换酶(ACEI)抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)的作用, 用于高肾素血症患者, 且对代谢综合征和(或)高血压患者均有益[31]。

4. 结语与展望

维持性血液透析患者常合并难治性高血压, 导致心肌重构、心衰发生率增加[32]。在临床上必须予以积极治疗。结合目前循证医学的证据及现有的经验, 建议在严格控制水钠摄入的前提下, 充分发挥透析治疗的潜力, 综合应用降压和其它辅助药物。25(OH)D 多用于慢性肾功能不全患者钙磷平衡和骨代谢的调节, 但近年来, 越来越多的研究发现, 25(OH)D 具有抗炎及免疫调节作用等相关作用及机制, 为 MHD 合并难治性高血压患者提供了新的诊疗思路。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [2] 王聪水, 余振球. 难治性高血压诊断更新与治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(6): 189-192.
- [3] Calhoun, D.A., Jones, D., Textor, S., *et al.* (2008) 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*, **117**, 510-526. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>
- [4] Siddiqui, M. and Calhoun, D.A. (2016) Refractory versus Resistant Hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **26**, 14-19. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000286>
- [5] Kumar, N., Calhoun, D.A. and Dudenbostel, T. (2013) Management of Patients with Resistant Hypertension: Current Treatment Options. *Integrated Blood Pressure Control*, **6**, 139-151. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S33984>
- [6] Carmine, Z. and Francesca, M. (1979) Does a Vitamin D Boost Help in Resistant Hypertension Control? *Hypertension*, **63**, 672-674. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02298>
- [7] 周岩芬, 杜玉花. 难治性高血压左心室肥厚与交感神经兴奋性关系的临床研究[J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(1): 53-55.
- [8] Tanaka, S., Ninomiya, T., Hiyamuta, H., *et al.* (2019) Apparent Treatment Resistant Hypertension and Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients: Ten-Year Outcomes of the Q-Cohort Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1043. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37961-1>
- [9] 甘林望, 李乾程, 温向琼, 等. 维持性血液透析合并高血压患者难治性高血压的影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(5): 105-109.
- [10] Kantauskaite, M., Vonend, O., Yakoub, M., Heilmann, P., Maifeld, A., Minko, P., Schimmöller, L., Antoch, G., Müller,

- D.N., Schmidt, C., Duvnjak, B., Zierhut, U., Potthoff, S.A., Rump, L.C., Fischer, J.C. and Stegbauer, J. (2023) The Effect of Renal Denervation on T Cells in Patients with Resistant Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 2493. <https://doi.org/10.3390/ijms24032493>
- [11] 庞博, 佟雪, 孙林, 杨波. 维持性血液透析合并难治性高血压的治疗进展[J]. 医学综述, 2021, 27(12): 2371-2376.
- [12] 夏运风, 甘华. 尿毒症难治性高血压的发生机制[J]. 山西医科大学学报, 2002, 33(5): 479-481.
- [13] Reiss, A.B., Voloshyna, I., De Leon, J., Miyawaki, N. and Mattana, J. (2015) Cholesterol Metabolism in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **66**, 1071-1082. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.028>
- [14] Choi, H.Y., Park, H.C. and Ha, S.K. (2014) How Do We Manage Coronary Artery Disease in Patients with CKD and ESRD? *Electrolyte Blood Press*, **12**, 41-54. <https://doi.org/10.5049/EBP.2014.12.2.41>
- [15] Stojanovic, V., Doronjski, A., Milak, G. and Barisic, N. (2013) Idiopathic Arterial Calcification of Infancy—Peritoneal Dialysis for Treatment of Hypertension. *Fetal and Pediatric Pathology*, **32**, 443-447. <https://doi.org/10.3109/15513815.2013.802399>
- [16] Masuo, K., Lambert, G.W., Esler, M.D., et al. (2010) The Role of Sympathetic Nervous Activity in Renal Injury and Endstage Renal Disease. *Hypertension Research*, **33**, 521-528. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.35>
- [17] Koomans, H.A., Blankestijn, P.J. and Joles, J.A. (2004) Sympathetic Hyperactivity in Chronic Renal Failure: A Wake-Up Call. *Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 524-537. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000113320.57127.B9>
- [18] Zilch, O., Vos, P.F., Oey, P.L., et al. (2007) Sympathetic Hyperactivity in Haemodialysis Patients Is Reduced by Short Daily Haemodialysis. *Journal of Hypertension*, **25**, 1285-1289. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280f9df85>
- [19] Agarwal, R., Flynn, J., Pogue, V., et al. (2014) Assessment and Management of Hypertension in Patients on Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 1630-1646. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060601>
- [20] Shafi, T.I., Waheed, S. and Zager, P.G. (2014) Hypertension in Hemodialysis Patients: An Opinion-Based Update. *Seminars in Dialysis*, **27**, 146-153. <https://doi.org/10.1111/sdi.12195>
- [21] Kheiri, B., Abdalla, A., Osman, M., et al. (2018) Vitamin D deficiency and Risk of Cardiovascular Diseases: A Narrative Review. *Clinical Hypertension*, **24**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s40885-018-0094-4>
- [22] Banerjee, S., Basu, S., Akhtar, S., et al. (2019) Free Vitamin D Levels in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome and Healthy Controls. *Pediatric Nephrology*, **35**, 447-454 <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04433-1>
- [23] Lavie, C.J., Lee, J.H. and Milani, R.V. (2011) Vitamin D and Cardiovascular Disease Will It Live up to Its Hype? *Journal of the American College of Cardiology*, **58**, 1547-1556. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.008>
- [24] 陈秀炎, 张坤英, 赵军, 孔超. 1,25(OH)₂D₃减轻维持性血液透析患者微炎症状态的作用机制研究进展[J]. 中国血液净化, 2021, 20(9): 617-620.
- [25] Lee, J.H., O'Keefe, J.H., Bell, D., Hensrud, D.D. and Holick, M.F. (2008) Vitamin D Deficiency an Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *Journal of the American College of Cardiology*, **52**, 1949-1956. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.050>
- [26] 陈红艳, 黄柏勇. 120例维持性血液透析患者维生素D水平及相关因素分析[J]. 实用医药杂志, 2015, 32(10): 912-913. <https://doi.org/10.14172/j.cnki.issn1671-4008.2015.10.020>
- [27] Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H.F., Lieben, L., Mathieu, C. and Demay, M. (2008) Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews*, **29**, 726-776. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- [28] Xiang, W., Kong, J., Chen, S., et al. (2005) Cardiac Hypertrophy in Vitamin D Receptor Knockout Mice: Role of the Systemic and Cardiac Renin-Angiotensin Systems. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **288**, E125-E132. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00224.2004>
- [29] Zhang, Z., Chen, F., Li, J., et al. (2018) 1,25(OH)₂D₃ Suppresses Proinflammatory Responses by Inhibiting Th1 Cell Differentiation and Cytokine Production through the JAK/STAT Pathway. *American Journal of Translational Research*, **10**, 2737-2746.
- [30] Jiang, S., Huang, L., Zhang, W. and Zhang, H. (2021) Vitamin D/VDR in Acute Kidney Injury: A Potential Therapeutic Target. *Current Medicinal Chemistry*, **28**, 3865-3876. <https://doi.org/10.2174/0929867327666201118155625>
- [31] 刘宏超, 尹忠诚. 维持性血液透析并发 25-羟维生素 D 缺乏及预后不良的危险因素[J]. 山东医药, 2022, 62(6): 66-68.
- [32] 李小艳, 丁洁, 王学晶, 等. 嘌呤霉素氨基核苷大鼠肾病模型与阿霉素大鼠肾病模型比较[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(2): 137-141.