

## 动态心率与高血压患者早期肾损害的相关性研究

魏鑫丽<sup>1</sup>, 范贵娟<sup>2</sup>, 张琪<sup>3</sup>, 徐瑞<sup>1,4</sup>

(1. 山东大学附属山东省千佛山医院心内科, 2. 山东第一医科大学第一附属医院健康管理中心, 3. 山东大学健康医疗大数据研究院, 4. 山东第一医科大学第一附属医院心内科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 高血压; 早期肾损害; 24 h 动态心率; 尿白蛋白与肌酐比值

[摘要] **目的** 探讨原发性高血压患者 24 h 动态心率(24hAHR)与高血压早期肾损害的相关性。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月至 2018 年 1 月于山东大学附属山东省千佛山医院心内科就诊的原发性高血压患者 441 例。收集患者临床资料,行 24 h 动态血压监测,收集 24hAHR、24 h 平均收缩压(24hSBP)、24 h 平均舒张压(24hDBP)、日间平均心率(dHR)、日间平均收缩压(dSBP)、日间平均舒张压(dDBP)、夜间平均心率(nHR)、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)数据。根据尿白蛋白与肌酐比值(UACR)将患者分为非早期肾损害组及早期肾损害组。比较两组各指标差异。分析 UACR 与各指标的相关性。用 Logistic 回归分析高血压早期肾损害的危险因素。**结果** 早期肾损害组高血压病史、血肌酐、尿素氮、24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、nSBP、nDBP、24hAHR、dHR、nHR 均高于非早期肾损害组(均  $P < 0.05$ )。非早期肾损害组的慢心率患者比例(80.1%)大于早期肾损害组(66.3%),而早期肾损害组的快心率患者比例(33.7%)大于非早期肾损害组(19.9%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关分析结果显示 UACR 与高血压病史、24hAHR、24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、dHR、nSBP、nDBP、nHR、血肌酐均呈正相关( $P < 0.01$ )。Logistic 回归分析显示,24hAHR(OR 1.053, 95% CI 1.018 ~ 1.089,  $P = 0.003$ )、24hSBP(OR 1.037, 95% CI 1.021 ~ 1.053,  $P = 0.000$ )及高血压病史(OR 1.039, 95% CI 1.015 ~ 1.064,  $P = 0.001$ )与高血压早期肾损害显著相关,为高血压早期肾损害的危险因素。**结论** 24hAHR 与高血压早期肾损害存在相关性,快心率是高血压早期肾损害的独立危险因素。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

### Correlation between ambulatory heart rate and early renal damage in patients with hypertension

WEI Xinli<sup>1</sup>, FAN Guijuan<sup>2</sup>, ZHANG Qi<sup>3</sup>, XU Rui<sup>1,4</sup>

(1. Department of Cardiology, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Shandong University, 2. Health Management Center, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, 3. Health Care Big Data Research Institute of Shandong University, 4. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250014, China)

[KEY WORDS] hypertension; early renal damage; 24-hour ambulatory heart rate; urinary albumin to creatinine ratio

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between 24-hour ambulatory heart rate (24hAHR) and early renal damage in patients with essential hypertension. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 441 patients with essential hypertension who were admitted to the Department of Cardiology of Shandong Qianfushan Hospital Affiliated to Shandong University from June 2017 to January 2018. Clinical data of the patients were collected and 24-hour ambulatory blood pressure was monitored. The data of 24hAHR, 24-hour average systolic blood pressure (24hSBP), 24-hour average diastolic blood pressure (24hDBP), daytime average heart rate (dHR), daytime average systolic blood pressure (dSBP), daytime average diastolic blood pressure (dDBP), nighttime average heart rate (nHR), nighttime average systolic blood pressure (nSBP) and nighttime average diastolic blood pressure (nDBP) were collected. According to uri-

[收稿日期] 2020-05-23

[修回日期] 2020-09-12

[基金项目] 山东省重点研发计划项目(2018GSF118009);济南市科技计划项目(201805060)

[作者简介] 魏鑫丽,硕士研究生,医师,研究方向为心血管系统疾病,E-mail为 xinli.wei@163.com。通信作者徐瑞,博士后,主任医师,研究方向为高血压与靶器官的损害,E-mail为 xuruicn@hotmail.com。

nary albumin to creatinine ratio (UACR), the patients were divided into non early renal damage group and early renal damage group. The differences of each index were compared between the two groups. The correlation between UACR and each index was analyzed. The risk factors of early renal damage in hypertension were analyzed by Logistic regression.

**Results** The hypertension history, serum creatinine, blood urea nitrogen, 24hSBP, 24hDBP, dSBP, dDBP, nSBP, nDBP, 24hAHR, dHR and nHR in early renal damage group were higher than those in non early renal damage group (all  $P < 0.05$ ). The proportion of slow heart rate patients in non early renal damage group (80.1%) was higher than that in early renal damage group (66.3%), while the proportion of fast heart rate patients in early renal damage group (33.7%) was higher than that in non early renal damage group (19.9%); The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

Correlation analysis showed that UACR was positively correlated with hypertension history, 24hAHR, 24hSBP, 24hDBP, dSBP, dDBP, dHR, nSBP, nDBP, nHR and serum creatinine ( $P < 0.01$ ). Logistic regression analysis showed that 24hAHR (OR 1.053, 95% CI 1.018 ~ 1.089,  $P = 0.003$ ), 24hSBP (OR 1.037, 95% CI 1.021 ~ 1.053,  $P = 0.000$ ) and hypertension history (OR 1.039, 95% CI 1.015 ~ 1.064,  $P = 0.001$ ) were significantly associated with early renal damage in patients with hypertension, and were the risk factors of early renal damage in hypertension. **Conclusion**

There is a correlation between 24hAHR and early renal damage in hypertension, and fast heart rate is an independent risk factor for early renal damage in hypertension.

目前中国高血压的患病率仍呈上升趋势<sup>[1]</sup>,肾脏是高血压损害的靶器官之一,临床上将高血压造成的肾脏结构及功能的损害称为高血压肾损害<sup>[2]</sup>。高血压早期肾损害常发生于高血压病史累及 5~10 年后,是以肾小球动脉硬化为主的病理改变<sup>[3]</sup>。微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)是确诊初期或轻微肾损害的常用敏感指标,MAU 的检测方法一般采用任意时刻尿样(清晨首次尿最佳)检测尿白蛋白与肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR),若 UACR 为 30~300 mg/g 即可诊断 MAU<sup>[4]</sup>。交感神经系统和肾素血管紧张素醛固酮系统的激活是高血压发生及发展的重要机制,而且这两者的激活同时也会导致心率的增快<sup>[5]</sup>。静息心率的增快可加重高血压患者 MAU 的发生<sup>[6]</sup>。但与静息心率相比,24 h 动态心率(24-hour ambulatory heart rate, 24hAHR)可以为临床提供更多有预测作用的信息<sup>[7]</sup>。所以本研究通过分析 24hAHR 与 UACR 之间的相关性,进一步探讨 24hAHR 对高血压靶器官损害的影响,为临床高血压患者心率控制提供理论依据及治疗思路。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象及分组

本研究回顾性分析了从 2017 年 6 月至 2018 年 1 月于山东大学附属山东省千佛山医院心内科就诊的原发性高血压患者 441 例,其中男性 215 例,女性 226 例,平均年龄 62.34 岁。入选患者符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》<sup>[1]</sup>的原发性高血

压诊断标准,即在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量上肢血压,成人收缩压  $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压  $\geq 90$  mmHg。包括新诊断的高血压及既往已诊断的高血压患者。排除标准:继发性高血压;肝功能障碍;慢性肾功能不全或 UACR 大于 300 mg/g;严重瓣膜性心脏病、心肌病;已确诊糖尿病;孕妇及哺乳期妇女;有酗酒、滥用药物或精神疾病史;近期有各种感染;其他导致 MAU 增高的疾病等。根据 UACR,患者分为两组:(1)非早期肾损害组,346 例,UACR  $< 30$  mg/g;(2)早期肾损害组,95 例,30 mg/g  $\leq$  UACR  $\leq 300$  mg/g。根据《高血压患者心率管理中国专家共识》<sup>[7]</sup>建议中国高血压患者 24hAHR 的切点为 75 次/min,将患者分为两组:(1)慢心率组,340 例,24hAHR  $< 75$  次/min;(2)快心率组,101 例,24hAHR  $\geq 75$  次/min。所有研究对象均为汉族自然人群。

### 1.2 病史采集

采集患者年龄、性别、身高、体质量、高血压病史及服用降压药物情况等信息。计算体质量指数,计算公式为:体质量指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>( $\text{m}^2$ )。

### 1.3 动态血压测量

使用深圳博英公司 OSCAR2 型动态血压记录仪,对患者行 24 h 动态血压监测。纳入统计参数包括:24hAHR、24 h 平均收缩压(24-hour average systolic blood pressure, 24hSBP)、24 h 平均舒张压(24-hour average diastolic blood pressure, 24hDBP)、日间平均心率(daytime average heart rate, dHR)、日间平均收缩压(daytime average systolic blood pressure,

dSBP)、日间平均舒张压(daytime average diastolic blood pressure, dDBP)、夜间平均心率(nighttime average heart rate, nHR)、夜间平均收缩压(nighttime average systolic blood pressure, nSBP)、夜间平均舒张压(nighttime average diastolic blood pressure, nDBP)。

#### 1.4 生物化学指标检测

采清晨空腹血标本,并留取清晨的第一次清洁中段尿样送检。叮嘱患者前1日禁食高蛋白膳食,同时避免剧烈体力活动。由德国德灵科公司提供试剂盒,采用速率散射比浊法测定尿微量白蛋白;由美国罗氏公司提供试剂盒,采用酶终点比色法检测尿肌酐,检测仪器选用西门子BN ProSpec特种蛋白分析仪;UACR(mg/g)=尿微量白蛋白(mg/L)/尿肌酐浓度(g/L)。选用日立公司Modular PP自动生物化学分析仪分别检测空腹血糖、血肌酐、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)。

#### 1.5 统计方法

使用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料属于正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间均数比较采用独立样本 $t$ 检验。非正态分布计量资料以中位数(四分位数)表示,组间差异比较采用非参数样本检验。计数资料采用频数(或构成比)表示,组间比较采用卡方检验。采用Pearson相关及Spearman相关分析UACR与血压各均值的相关性;用Logistic回归分析UACR的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 早期肾损害组与非早期肾损害组一般临床资料比较

早期肾损害组高血压病史、血肌酐、尿素氮、HDLC均高于非早期肾损害组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ;表1),其余指标两组差异无统计学意义。

### 2.2 早期肾损害组与非早期肾损害组患者血压参数的比较

早期肾损害组24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、nSBP、nDBP、24hAHR、dHR、nHR均高于非早期肾损害组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ;表2)。

表1. 早期肾损害组与非早期肾损害组一般临床资料比较  
Table 1. Comparison of general data between early renal damage group and non early renal damage group

项目	非早期肾损害组 (n=346)	早期肾损害组 (n=95)	P值
男/女/例	168/178	47/48	0.874
年龄/岁	62.27±11.60	62.55±12.72	0.835
体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )	25.70±3.80	26.44±3.56	0.353
高血压病史/年	6.00 (0.45,15.00)	10.00 (3.00,20.00)	0.001
空腹血糖/(mmol/L)	5.83±2.99	5.74±1.59	0.783
总胆固醇/(mmol/L)	4.70±3.10	4.79±1.15	0.792
甘油三酯/(mmol/L)	1.44±0.75	1.39±0.90	0.581
LDLC/(mmol/L)	3.02±3.64	2.90±0.83	0.761
HDLC/(mmol/L)	1.24 (1.06,1.42)	1.34 (1.10,1.57)	0.014
血肌酐/(μmol/L)	68.29±15.19	73.82±22.12	0.028
尿素氮/(mmol/L)	5.16±1.44	5.56±1.82	0.027
Hcy/(μmol/L)	14.09±8.79	15.7±8.89	0.147
使用药物/[例(%)]			
利尿剂	75(21.7)	12(12.6)	0.077
ACEI	71(20.5)	29(30.5)	0.064
ARB	140(40.5)	39(41.1)	0.922
CCB	168(48.6)	55(57.9)	0.130
β受体阻滞剂	165(47.7)	36(37.9)	0.127

注:ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor);ARB:血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker);CCB:钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker)。

表2. 早期肾损害组与非早期肾损害组动态血压监测各参数的比较

Table 2. Comparison of blood pressure parameters between early renal damage group and non early renal damage group

项目	非早期肾损害组 (n=346)	早期肾损害组 (n=95)	P值
24hAHR/(次/min)	68.04±6.89	70.56±9.31	0.015
24hSBP/mmHg	130.39±16.20	141.36±18.83	<0.001
24hDBP/mmHg	74.89±12.57	79.44±15.42	0.003
dHR/(次/min)	70.38±7.54	72.65±9.42	0.032
dSBP/mmHg	131.63±16.68	142.69±19.47	<0.001
dDBP/mmHg	76.19±12.33	80.60±15.63	0.012
nHR/(次/min)	61.57±6.58	64.10±8.99	0.012
nSBP/mmHg	126.79±17.65	136.86±19.82	<0.001
nDBP/mmHg	71.84±12.55	75.67±15.10	0.013

### 2.3 慢心率、快心率患者在早期肾损害组与非早期肾损害组中的分布

非早期肾损害组的慢心率患者比例(80.1%)大于早期肾损害组(66.3%),而早期肾损害组的快心率患者比例(33.7%)大于非早期肾损害组(19.9%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ;表3)。

表3. 早期肾损害组与非早期肾损害组慢心率、快心率患者的分布

Table 3. Distribution of patients with slow heart rate and fast heart rate in early renal damage group and non early renal damage group

分组	慢心率	快心率	合计
非早期肾损害组/[例(%)]	277(80.1)	69(19.9)	346
早期肾损害组/[例(%)]	63(66.3)	32(33.7)	95
合计/例	340	101	441

### 2.4 UACR 与各临床指标的相关分析

将 UACR 与高血压病史进行 Spearman 相关分析, UACR 与 24hAHR、24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、dHR、nSBP、nDBP、nHR、尿素氮、血肌酐等指标进行 Pearson 相关分析,结果显示 UACR 与高血压病史、24hAHR、24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、dHR、nSBP、nDBP、nHR、血肌酐均呈正相关( $P < 0.01$ ;表4),但与尿素氮无相关性。

表4. UACR 与各指标的相关性分析

Table 4. Correlation analysis between UACR and each index

项目	r 值	P 值
高血压病史	0.253	<0.001
24hAHR	0.188	<0.001
24hSBP	0.272	<0.001
24hDBP	0.151	0.001
dSBP	0.275	<0.001
dDBP	0.157	0.001
dHR	0.166	<0.001
nSBP	0.219	<0.001
nDBP	0.126	0.008
nHR	0.241	<0.001
血肌酐	0.134	0.007

### 2.5 高血压早期肾损害的 Logistic 回归分析

以是否发生早期肾损害( $30 \text{ mg/g} \leq \text{UACR} \leq 300 \text{ mg/g}$ )为因变量,以性别、年龄、高血压病史、24hAHR 及各血压均值为自变量,使用逐步向前法,进行 Logistic 回归分析,定义非早期肾损害为 0,早期肾损害为 1。结果显示 24hAHR(OR 1.053, 95% CI 1.018 ~ 1.089,  $P = 0.003$ )、24hSBP(OR 1.037, 95% CI 1.021 ~ 1.053,  $P = 0.000$ )及高血压病史(OR 1.039, 95% CI 1.015 ~ 1.064,  $P = 0.001$ )与高血压早期肾损害显著相关,为高血压早期肾损害的危险因素(表5),其他各血压均值与 UACR 无相关性。

表5. 高血压早期肾损害的 Logistic 回归分析

Table 5. Logistic regression analysis of early renal damage in hypertension

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	OR	95% CI	P 值
24hAHR	0.052	0.017	8.854	1.053	1.018 ~ 1.089	0.003
24hSBP	0.036	0.008	22.194	1.037	1.021 ~ 1.053	0.000
高血压病史	0.039	0.012	10.597	1.039	1.015 ~ 1.064	0.001

## 3 讨论

高血压作为一种常见的心血管疾病,随着病情的发展,主要表现为血流动力学的改变和许多器官的损伤。肾脏是受损的靶器官之一,增加并发蛋白尿的风险,早期诊断高血压患者肾脏损害对改善治疗效果和预后具有重要意义<sup>[8]</sup>。高血压肾损害的病理特点是肾脏小动脉良性硬化<sup>[9]</sup>,随着高血压状态的持续进展,肾脏小动脉的硬化程度逐渐加重,出现肾脏血管管壁增厚,管腔狭窄,肾血流量下降,

导致肾实质缺血,进而肾脏功能发生障碍并出现蛋白尿<sup>[10]</sup>。MAU 的出现也常被认为是动脉粥样硬化和高血压继发的全身血管结构异常共同作用的结果<sup>[11]</sup>。Bohm 等<sup>[6]</sup>的文章也指出 MAU 的产生与内皮通透性增加、血管功能障碍及内皮功能障碍等因素有关,MAU 还与血压升高的程度紧密相关;本研究结果显示 UACR 与 24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、nSBP、nDBP 均呈正相关,也验证了这一观点。

高血压是一个复杂的综合征,包括一系列代谢

和血流动力学异常,交感神经的兴奋在这些危险因素交织中起到关键作用<sup>[12]</sup>,交感神经的兴奋促使了心率的增加。研究<sup>[13]</sup>表明心率升高是高血压发病率和死亡率的一个重要的预测因素,体现了心率测量在高血压患者中的重要性。Courand 等<sup>[14]</sup>的研究指出心率的增加使得动脉硬化加速进展;Caetano 等<sup>[15]</sup>的研究指出心率持续升高与血管氧化应激增加、内皮功能障碍和动脉粥样硬化的进展相关,心率升高导致显著的内皮及血管血流动力学的变化。较高的心率相对增加了心脏收缩期时间,使得内皮细胞处于较长时间低振荡应切力的作用下,这些局部作用力促使了动脉粥样硬化的发生。因此,可以推测心率的增快进一步促使了肾功能发生减退,进而产生 MAU。

本研究显示,24hAHR(OR 1.053,95% CI 1.018 ~ 1.089,  $P = 0.003$ )、24hSBP(OR 1.037,95% CI 1.021 ~ 1.053,  $P = 0.000$ )及高血压病史(OR 1.039,95% CI 1.015 ~ 1.064,  $P = 0.001$ )与高血压早期肾损害显著相关,为高血压早期肾损害的危险因素;快心率是高血压早期肾损害的独立危险因素。Bohm 等<sup>[6]</sup>研究指出 MAU 的发生率随心率的增加而逐渐升高,当调整了性别、年龄等心脏危险因素后,心率仍然可以独立预测 MAU。Eriksen<sup>[16]</sup>等的研究指出心率是最容易获得的心血管指标,是高血压低风险人群队列中肾小球滤过率下降的独立预测因子。García-García 等<sup>[17]</sup>的研究也指出高的动态心率与较高的肾小球滤过率有关。在高血压患者中,动态心率可以反映早期肾损害的发生及发展,因此在今后的诊疗过程中应该关注动态心率的变化情况。

本研究也存在一些不足:首先由于各种条件的限制,样本量收集数量有限;其次本研究的一些实验室结果及动态血压监测结果为单次测量结果,存在偶然性;此外,本研究对象均为高血压病人,缺乏健康血压者作为对照。今后我们将纳入更多的患者及正常对照进一步研究,为临床高血压患者心率控制提供理论依据及治疗思路。

#### [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年修订版)[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [2] 王朝晖. 重视高血压前期相关肾损害[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(2): 68-70.

- [3] 王 铖, 桑婉玥, 吕忠英, 等. 脉搏波传导速度与中青年原发性高血压患者早期肾损害的相关性及诊断价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 44-48.
- [4] 孙宁玲, 郭晓慧, 林善铤, 等. 高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的筛查干预中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(5): 423-428.
- [5] 黄 峻. 高血压患者心率管理[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(4): 319-320.
- [6] Bohm M, Reil JC, Danchin N, et al. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH[J]. J Hypertens, 2008, 26(1): 18-25.
- [7] 施仲伟, 冯颖青, 林金秀, 等. 高血压患者心率管理中国专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, (8): 29-36.
- [8] Zhu J, Wen K, He H. Diagnostic value of urinary protein and creatinine in combination with renal ultrasound examination in early renal damage of patients with hypertension[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(4): 899-902.
- [9] Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy[J]. Hypertension, 2004, 44(5): 596-601.
- [10] 尤丹瑜, 万建新, 吴可贵. 高血压肾损害[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(4): 275-277.
- [11] Viazzi F, Cappadona F, Pontremoli R. Microalbuminuria in primary hypertension: a guide to optimal patient management? [J]. J Nephrol, 2016, 29(6): 747-753.
- [12] Palatini P. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target for treatment[J]. Pro Cardiovasc Dis, 2009, 52(1): 46-60.
- [13] Kouvas N, Tsioufis C, Vogiatzakis N, et al. Heart rate and blood pressure: "Connecting the Dots" in epidemiology and pathophysiology [J]. Angiology, 2018, 69(8): 660-665.
- [14] Courand PY, Lantelme P. Significance, prognostic value and management of heart rate in hypertension[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(1): 48-57.
- [15] Caetano J, Delgado Alves J. Heart rate and cardiovascular protection[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(4): 217-222.
- [16] Eriksen BO, Smabrekke S, Jenssen TG, et al. Office and ambulatory heart rate as predictors of age-related kidney function decline [J]. Hypertension, 2018, 72(3): 594-601.
- [17] García-García A, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JJ, et al. Office and 24-hour heart rate and target organ damage in hypertensive patients[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2012, 12: 19.

(此文编辑 曾学清)