

高血压伴不明原因低钾血症的相关因素分析

常桂丽, 陈 歆*, 初少莉*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院北院高血压科, 上海 201821)

摘要: **目的** 了解高血压伴不明原因低钾血症的影响因素, 探讨高血压可能的继发原因。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院北院高血压科住院的 78 例高血压伴不明原因低钾血症患者临床资料, 2014 年 1 月至 2015 年 12 月住院的 80 例原发性高血压并血钾 $4.0 \sim 5.0$ mmol/L 的患者为对照组。通过 logistic 回归分析高血压伴不明原因低钾血症的影响因素。**结果** 不明原因低钾血症组患者年龄 (44.56 ± 12.28) 岁小于对照组 (50.62 ± 13.47) 岁, 收缩压、舒张压、碳酸氢盐数值、吸烟人数、尿白蛋白 / 肌酐比值、24 h 尿蛋白定量、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白、血醛固酮、尿醛固酮水平均明显高于对照组, 且以上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。logistic 回归分析显示醛固酮水平、碳酸氢盐值、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白是高血压患者发生低钾血症的危险因素。**结论** 醛固酮、碳酸氢盐、尿 α 微球蛋白为低钾血症的危险因素。

关键词: 高血压; 不明原因低钾; 醛固酮; 尿 $\alpha 1$ 微球蛋白

中图分类号: R544.1; R972⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2019)05-0351-05

DOI: 10.13683/j.wph.2019.05.011

351

2019 Vol.40 No.5

Analysis of related factors of hypertension complicated with unexplained hypokalemia

CHANG Gui-li, CHEN Xin*, CHU Shao-li*

(Department of Hypertension, Ruijin Hospital North, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201821, China)

Abstract: **Objective** To analyze the influencing factors of hypertension with unexplained hypokalemia, and explore the possible secondary causes of hypertension. **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of 78 patients with hypertension and unexplained hypokalemia hospitalized in the department of Hypertension, Ruijin Hospital North from January 2014 to December 2016. 80 patients with essential hypertension and blood potassium $4.0 \sim 5.0$ mmol/L were randomly selected as control group from January 2014 to December 2015. The influencing factors of hypertension with unexplained hypokalemia were analyzed by logistic regression. **Results** Compared with the control group, the age of unexplained hypokalemia group was younger [(44.56 ± 12.28) vs (50.62 ± 13.47) years old ($P < 0.01$)]; blood pressure, bicarbonate, smoking, urinary albumin creatinine ratio (UACR), 24-hour urinary protein, urine urinary α -1 microglobulin, blood stimulated aldosterone (Aldo), urine aldosterone ((U-aldosterone) were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that stimulated aldosterone, bicarbonate and urinary α -1 microglobulin were risk factors for hypokalemia in patients with hypertension. **Conclusion** Stimulated aldosterone, bicarbonate and urinary α -1 microglobulin are risk factors for hypokalemia.

Key words: hypertension; unexplained hypokalemia; aldosterone; urinary α 1 microglobulin

高血压是一种常见的慢性疾病, 是心脑血管病和肾脏疾病的重要危险因素^[1-4], 其与不良心脑血管

事件风险呈线性相关^[5]。目前, 在欧洲成人中高血压患病率为 $30\% \sim 45\%$ ^[6]。钾离子是机体最重要的阳离子之一, 其代谢紊乱可以引起心脏、神经、肌肉和消化道等多系统功能障碍^[7-9], 严重者甚至可危及生命。而高血压伴有低钾血症在临床上比较常见, 如原发性醛固酮增多症、肾血管性高血压及假性醛

收稿日期: 2019-02-11; 修回日期: 2019-03-04

作者简介: 常桂丽, 主治医师, 研究方向: 高血压的诊治。

通讯作者: 陈歆, 主任医师, 研究方向: 心血管疾病的诊治。

初少莉, 主任医师, 研究方向: 高血压的诊治。

固酮增多症、肾素瘤等^[10-12]。但是有较多高血压患者伴有低钾血症未查明原因，较多因素均可引起低钾血症，因此，对于高血压伴低钾血症的患者，重在通过“低钾”这一线索来明确高血压的病因。本文着重分析高血压伴不明原因低钾的影响因素，旨在探讨高血压可能的继发原因。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本科2014年1月至2016年12月收治的高血压伴不明原因低钾血症患者的临床资料。入选标准：①收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg；②有高血压病史，服用降压药物治疗中；③低钾血症：住院期间复查两次以上血钾，均 < 3.5 mmol/L。排除标准：①低钾血症原因明确，例如：胃肠道丢失、发热、摄入减少或服用利尿剂所致，或为原发性醛固酮增多症、肾实质性高血压、皮质醇增多症、肾血管性高血压或假性醛固酮增多症患者；②伴有严重肾功能不全或急性心脑血管事件；③临床资料不完整。并选择2014年1月至2015年12月在我科住院治疗的原发性高血压患者作为对照组，除外有低钾病史的患者，入院时检查血钾为 $4.0 \sim 5.0$ mmol/L。

1.2 方法

收集入选患者的一般资料，包括病史、年龄、性别、身高、体质量、吸烟史、糖尿病史及入院后首次坐位血压。计算体质量指数 (body mass index, BMI) = 体质量 (kg) / [身高 (m)]²。将全部入选病历资料中血、尿、生化检测结果和相关激素检测报告值录入 Excel 2013 表格中，由课题组另外人员再次逐一核对，确认无误后再导入 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。

1.3 血、尿及生化常规检测

在患者入院次日采集清晨空腹静脉血各 5 ml，同时留取尿标本。采用自动生化分析仪 (Beckman Coulter AU5800) 检测血糖、血脂、电解质 (血碳酸氢盐)、肌酐、尿酸、尿白蛋白及尿肌酐。尿 α 微球

蛋白 ($\alpha 1$ -MG)、尿转铁蛋白采用西门子 BN II 特定蛋白分析仪 (免疫散射比浊法)，均严格按照仪器说明书进行操作。尿白蛋白肌酐比 (UACR) = 尿白蛋白 (mg) / 尿肌酐 (mmol)。

1.4 血清激素水平的检测

用 Beckman Coulter 试剂盒，采用放免法测定血尿醛固酮和肾素活性 (PRA)。化学发光法 (Beckman Coulter Unicel DXI 800) 测定血尿皮质醇水平。醛固酮肾素比值 (aldosterone renin ratio, ARR) = 激发醛固酮 (pg/ml) / 激发肾素 [ng/(ml·h)]。均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学方法

用 SPSS 16.0 软件。计量资料若符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较进行 t 检验；反之，用中位数 (四分位间距) 表示，进行非参数检验。计数资料以例 (%) 表示，组间比较进行 χ^2 检验。对二分类变量进行二元 logistics 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

不明原因低钾血症组：男 49 例，女 29 例；年龄 $18 \sim 71$ 岁，糖尿病 26 例；对照组：男 41 例，女 39 例；年龄 $21 \sim 81$ 岁，糖尿病 25 例。由表 1 可知，不明原因低钾血症组患者年龄小于对照组，吸烟人数、SBP、DBP 及碳酸氢盐值均高于对照组，且差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。另外，两组研究对象的性别、BMI、脉压差、高血压病程、糖尿病人数、空腹血糖及血脂检查结果的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 两组患者肾功能检测结果的比较

由表 2 可知，不明原因低钾血症组患者尿白蛋白 / 肌酐比值 (UACR)、24 h 尿蛋白定量、尿 $\alpha 1$ -MG 检测结果均明显高于对照组，且差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)；但是两组患者尿酸、肌酐及尿转铁蛋白检测结果的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 两组患者激素水平检测结果的比较

由表 3 可知, 不明原因低钾血症组血液基础醛固酮、激发醛固酮、尿醛固酮 (U-aldo) 和尿皮质醇水平均显著高于对照组, 且差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 但是不明原因低钾血症组血 PRA、基础 PRA、激发 PRA 和血皮质醇水平与对照组的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.4 不明原因低钾血症危险因素 logistics 回归分析

将 2.1 ~ 2.3 部分单因素分析认为有统计学意义的相关影响因素, 带入 logistics 回归分析的结果显

示, 碳酸氢根离子、激发醛固酮、尿 $\alpha 1$ -MG 是发生不明原因低钾血症的主要危险因素 (均 $P < 0.05$); 而基础醛固酮、尿醛固酮、UACR、24 h 尿蛋白定量和尿皮质醇不是不明原因低钾血症的危险因素 (均 $P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

低钾血症临床上较为常见, 本科 2014 年 1 月至 2016 年 12 月共收治 296 例低钾血症患者, 占我科高血压住院患者的 21.4%, 而且高血压伴不明原因低钾血症患者高达 78 例 (26.35%)。因此, 本研究

表 1 两组患者的一般临床资料比较

Table 1 Comparison of the baseline characteristics between two groups

组别	例数	年龄/岁	男性/%	BMI/kg·m ⁻²	吸烟/例 (%)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	脉压/mmHg
不明原因低钾	78	44.56±12.28	49 (62.82)	26.85±4.23	32 (41.00)	166.40±28.46	105.49±18.96	60.91±19.90
对照组	80	50.62±13.47	41 (51.25)	26.54±3.44	20 (25.00)	153.18±26.74	91.78±17.63	61.40±22.40
<i>t</i> 值/ χ^2 值		-2.953	2.157	0.493	4.594	3.011	4.709	-0.145
<i>P</i> 值		0.004	0.152	0.623	0.042	0.003	0.000	0.885
组别	高血压病程/年	糖尿病/例 (%)	空腹血糖/ mmol·L ⁻¹	三酰甘油/ mmol·L ⁻¹	总胆固醇/ mmol·L ⁻¹	低密度脂蛋白胆 固醇/mmol·L ⁻¹	高密度脂蛋白胆 固醇/mmol·L ⁻¹	碳酸氢盐/ mmol·L ⁻¹
不明原因低钾	5 (1,10)	26 (33.33)	6.08±2.10	2.49±2.30	5.17±1.90	3.51±1.33	1.08±0.34	28.54±2.60
对照组	7 (2,10)	25 (31.25)	5.83±1.78	2.19±1.82	4.98±1.07	3.33±0.77	1.10±0.24	27.71±2.22
<i>t</i> 值/ χ^2 值	-2.169	0.078	0.793	0.536	0.759	0.998	-0.584	2.115
<i>P</i> 值	0.119	0.865	0.429	0.593	0.449	0.320	0.206	0.036

表 2 两组患者肾功能检测结果的比较

Table 2 Comparison of renal function test results between two groups

分组	例数	UACR/mg·mmol ⁻¹	尿蛋白/mg·24 h	尿 $\alpha 1$ -MG/mg·dl ⁻¹	转铁蛋白/mg·dl ⁻¹	肌酐/ μ mol·L ⁻¹	尿酸/ μ mol·L ⁻¹
不明原因低钾	78	1.37 (1.05, 7.21)	106 (72.75, 208.75)	0.62 (0.57, 1.00)	0.23 (0.21, 0.23)	92.82±36.02	366.45±103.89
对照组	80	1.04 (1.00, 1.05)	77 (63.5, 95.25)	0.57 (0.56, 0.57)	0.23 (0.21, 0.23)	82.48±16.13	391.16±85.39
<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值		-6.356	-3.539	-5.833	-0.773	2.339	-1.635
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	0.440	0.168	0.104

表 3 两组患者相关激素水平的比较

Table 3 Comparison of the characteristics of related hormones between two groups

分组	例数	基础Aldo/ pg·ml ⁻¹	激发Aldo/ pg·ml ⁻¹	基础PRA/ ng·(ml·h) ⁻¹	激发PRA/ ng·(ml·h) ⁻¹	U-aldo/ μ g·24 h ⁻¹	ARR	血皮质醇/ μ g·dl ⁻¹	Lg尿皮质醇/ μ g·24 h ⁻¹
不明原因低钾	78	119.88 (71.08, 186.25)	152.24 (92.68, 275.78)	1.78±1.41	3.00±1.88	8.41 (4.93, 15.00)	53.9 (35.4, 132.3)	11.67±5.09	2.29±0.21
对照组	80	90.55 (65.21, 134.50)	120.12 (79.96, 170.49)	1.66±1.21	2.98±1.72	6.18 (4.24, 9.14)	48.7 (29.3, 69.0)	11.30±3.51	2.22±0.18
<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值		-2.584	-2.584	0.538	0.070	-2.584	-1.704	0.523	2.056
<i>P</i> 值		0.010	0.010	0.592	0.944	0.010	0.088	0.601	0.041

表4 各因素与不明因素低钾之间 logistic 回归分析
Table 4 Logistic regression analysis between various factors and unexplained low potassium

危险因素	偏回归系数	标准误	Wald值	P值	OR	95%可信区间
碳酸氢根离子	0.259	0.098	6.902	0.009	1.000	0.960~1.042
激发醛固酮	0.008	0.003	5.576	0.018	1.008	1.001~1.014
基础醛固酮	0.000	0.005	0.019	0.889	0.999	0.990~1.009
尿醛固酮	0.014	0.046	0.094	0.759	1.014	0.926~1.111
尿 α 1-MG	2.842	1.138	6.235	0.013	17.142	1.843~159.842
UACR	-0.014	0.030	0.236	0.627	0.986	0.930~1.045
24 h尿蛋白定量	0.001	0.001	0.891	0.345	1.001	0.999~1.004
尿皮质醇	1.531	1.194	1.644	0.200	4.624	0.445~48.013

拟通过临床线索探讨其可能的原因。结果显示, 两组患者性别分布、BMI、脉压差、高血压病程及糖尿病人数差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 故可排除两组患者基线资料的偏倚。目前, 临床上认为纳少、偏食、呕吐、腹泻、保健品、减肥药及中草药等均与血钾相关。研究显示低钾血症与醛固酮水平紧密相关, 醛固酮是继发性高血压重要危险因素之一^[13-14], 它通过与盐皮质激素受体结合发挥生物学效应: 即上调肾小管上皮钠离子通道活性, 引起钠水潴留, 血压升高; 并促使肾小管管腔钠、钾交换, 尿钾排出增多引起低钾血症。临床上, 醛固酮增多可分为原发性和继发性, 前者有原发性醛固酮增多症, 后者有肾动脉缩窄、肾素瘤^[15]等, 这些疾病均可致低钾血症。本研究结果显示, 不明原因低钾血症组患者的血清醛固酮和尿皮质醇水平均较对照组高, logistics 回归分析结果亦显示血清醛固酮水平升高是增加低钾血症发生率的危险因素, 故笔者推测可能存在其他影响醛固酮水平升高的危险因素。难治性高血压伴睡眠呼吸暂停综合征患者血醛固酮水平通常高于正常人群水平^[16], 提示对于高血压伴不明原因低钾血症者, 通过检查血清醛固酮升高水平尚不能确诊原发性醛固酮增多还是继发醛固酮增多, 因为原发性高血压患者的高肾素型高血压亦可表现为醛固酮增多, 而且醛固酮水平升高与年龄、性别、遗传等因素也相关。故临床医生遇到此类患

者应结合患者的肾素水平探寻血清醛固酮水平异常的内在病因。

肾小管是调控并维持体内血钾平衡的重要器官。肾小管功能异常可导致钾的排泄与重吸收障碍。其一, 肾小管酸中毒可引起低钾血症、血碳酸氢根降低。本研究中, 碳酸氢盐在不明原因低钾组中较正常血钾组高($P < 0.05$), 故不考虑低钾血症与完全或不完全肾小管酸中毒有关。其二, 不支持由于肾上皮钠通道蛋白的基因变异, 如假性醛固酮增多症样的改变。因该疾病除低钾血症外, 能引起低醛固酮、低肾素, 而与本研究结果不符。其三, 在高血压患者中, 肾小管损伤早于肾小球, 故尿 α 1-MG 是高血压肾脏损伤的早期指标。本研究结果显示尿 α 1-MG 可以增加发生低钾血症的风险。其原因可能与高血压致肾小管功能受损有关。其四, 在高血压伴不明原因低钾中, 收缩压和舒张压均高于正常血钾组。血压升高可导致血管内皮及肾脏受损, 使尿蛋白排泄增加, 重吸收减少, 加重肾脏功能减退^[17-18], 而引起电解质紊乱。同时, 在高血压伴不明原因低钾血症中, 亦需进一步除外基因遗传性疾病, 如 bartter 综合征^[19]或基因变异所引起的肾脏相关性低钾血症。

有研究报道继发性高血压人群年龄小, 血压水平高且难控, 靶器官损伤较原发性高血压严重^[20-21], 故结合本研究, 高血压伴不明原因低钾组中年龄小, 血压水平、醛固酮水平、尿 α 1-MG 高、24 h 尿蛋白尿高, 结合肾素水平, 需要进一步分析可能潜在的继发性因素, 由于激素测定的不稳定性, 对可疑患者需要多次验证。同时需要检测基因相关的遗传性疾病。

本文局限性, 因胰岛素、葡萄糖代谢等相关数据较少, 故未对血钾在细胞内外分布异常等进行分析。其次, 低钾血症亦可能与一些遗传因素有关, 但因无此方面研究数据, 而未涉及; 再者, 本研究样本量较少, 难免有偏倚, 故结果有待进一步大数据分析, 以探讨高血压伴低钾的真正原因。

参考文献:

- [1] Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, *et al.* Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region[J]. *J Hypertens*, 2003, 21 (4): 707-716.
- [2] Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, *et al.* Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015[J]. *J Am Med Assoc*, 2017, 317 (2): 165-182.
- [3] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, *et al.* Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people[J]. *Lancet*, 2014, 383 (9932): 1899-1911.
- [4] Danaei G, Lu Y, Singh GM, *et al.* Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardio-metabolic risk factors between 1980 and 2010: comparative risk assessment[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (8): 634-647.
- [5] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J]. *Lancet*, 2002, 360 (9349): 1903-1913.
- [6] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1 479 population-based measurement studies with 191 million participants[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10064): 37-55.
- [7] Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, 24 (5): 595-605.
- [8] Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, *et al.* Potassium homeostasis in health and disease: a scientific workshop cosponsored by the national kidney foundation and the American society of hypertension[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70 (6): 844-858.
- [9] Gettes LS. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias[J]. *Circulation*, 1992, 85 (1 Suppl): I70-I76.
- [10] Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61 (3): 305-312.
- [11] 丁霞, 何青. 高血压合并低钾血症疾病的病因综述[J]. *中华全科医师杂志*, 2015, 14 (1): 70-73.
- [12] Cui Y, Tong A, Jiang J, *et al.* Liddle syndrome: clinical and genetic profiles[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19 (5): 524-529.
- [13] Abcar AC, Kujubu DA. Evaluation of hypertension with hypokalemia[J]. *Perm J*, 2009, 13 (1): 73-76.
- [14] 徐梦丹, 戴秋艳. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心房颤动发病机制中的作用[J]. *世界临床药物*, 2018, 39 (9): 592-596.
- [15] Kim JH, Kim JH, Cho MH, *et al.* Reninoma: a rare cause of curable hypertension[J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62 (4): 144-147.
- [16] Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 58 (5): 811-817.
- [17] 金英. 蛋白尿、高血压与肾功能的相互影响[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26 (1): 63-67.
- [18] Wang HH, Hung CC, Hwang DY, *et al.* Hypokalemia: contributing factors and renal outcomes in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e67140-e67140.
- [19] Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter syndrome and Gitelman syndrome[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66 (1): 121-134.
- [20] 刘小宁, 蔡军, 马文君, 等. 高血压住院患者病因构成及靶器官损害情况分析[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27 (3): 229-234.
- [21] Omura M, Saito J, Yamaguchi K, *et al.* Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan[J]. *Hypertens Res*, 2004, 27 (3): 193-202.

(编辑: 王 佳)