



服用含噻嗪类利尿剂单片复方制剂发生低钾血症的高血压住院患者中重度低钾血症的影响因素

张艳艳, 谢舒, 陈丹翔, 凌嘉颖, 朱佳婕, 贾薇, 李雪琴

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0159>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

江苏省淮安市社区高血压患者利尿剂使用情况及影响因素的混合研究

中华高血压杂志. 2024, 32(12): 1141-1148 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.12.007>

国内部分公立医院医生高血压联合用药调查分析

中华高血压杂志. 2024, 32(1): 78-82 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.01.015>

住院高血压患者躯体化症状障碍现状及危险因素

中华高血压杂志. 2025, 33(3): 243-251 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025.03.009>

低钾合并肾上腺占位的2例高血压病例讨论并文献复习

中华高血压杂志. 2024, 32(11): 1083-1086 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.11.016>

常用及复方降压药与原发性高血压患者体位性低血压风险的关系：一项系统综述和荟萃分析

中华高血压杂志. 2025, 33(12): 1164-1175 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0124>

17 α -羟化酶缺陷症致高血压、低血钾1例

中华高血压杂志. 2025, 33(10): 995-999 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0008>



关注微信公众号，获得更多资讯信息

服用含噻嗪类利尿剂单片复方制剂发生低钾血症的高血压住院患者中重度低钾血症的影响因素

张艳艳, 谢舒, 陈丹翔, 凌嘉颖, 朱佳婕, 贾薇, 李雪琴

南京医科大学附属淮安第一医院全科医学科, 江苏 淮安 223300

摘要: **目的** 探究服用含噻嗪类利尿剂单片复方制剂(SPC)的低钾血症高血压住院患者发生中重度低钾血症的危险因素。**方法** 采用回顾性分析方法,收集2013年1月1日至2023年12月31日在南京医科大学附属淮安第一医院因低钾血症住院且服用含噻嗪类利尿剂SPC的原发性高血压患者资料。根据纳入患者的血钾水平将研究人群分为轻度低钾血症组(血钾水平 $3.0 \sim < 3.5$ mmol/L)和中重度低钾血症组(血钾水平 < 3.0 mmol/L)。采用多因素logistic模型分析中重度低钾血症的影响因素,并进行亚组分析。**结果** 最终纳入研究对象261例,平均年龄(66.62 ± 11.13)岁,女性占54.79%(143例)。轻度低钾血症组165例,中重度低钾血症组96例。中重度低钾血症组服用传统SPC比例[51.04%(49/96)比34.55%(57/165), $\chi^2=6.847$, $P=0.009$]、吸烟比例($\chi^2=3.977$, $P=0.046$)、饮酒比例($\chi^2=4.072$, $P=0.044$)高于轻度低钾血症组,血氯($Z=-2.707$, $P=0.007$)、血钙($Z=-2.025$, $P=0.043$)及血磷($Z=-3.097$, $P=0.002$)水平低于轻度低钾血症组。多因素logistic回归分析结果显示,服用传统SPC药物($OR=1.917$, 95%CI: 1.102~3.333, $P=0.021$),血氯水平($OR=0.940$, 95%CI: 0.900~0.981, $P=0.004$)为中重度低钾血症的影响因素。亚组分析结果显示,年龄、性别、是否合并糖尿病、是否合并冠心病、是否吸烟、是否饮酒、估算的肾小球滤过率(eGFR)水平这些因素与服用含噻嗪类利尿剂SPC的类型交互作用无统计学意义(均 $P_{交互} > 0.05$)。**结论** 在服用含噻嗪类利尿剂SPC发生低钾血症的高血压住院患者中,服用传统SPC和血氯水平是中重度低钾血症的影响因素。

关键词: 单片复方制剂; 高血压; 利尿剂; 低钾血症

Factors associated with moderate-to-severe hypokalemia in hospitalized hypertensive patients with thiazide-containing single-pill combination-induced hypokalemia

ZHANG Yanyan, XIE Shu, CHEN Danxiang, LING Jiaying, ZHU Jiajie, JIA Wei, LI Xueqin

The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China

Abstract: **Objective** To explore the risk-factors for moderate to severe hypokalemia in hospitalized hypertensive patients with hypokalemia who are taking single-pill combination (SPC) containing thiazide diuretics. **Methods** A retrospective analysis was conducted. Data were collected from patients with essential hypertension who were hospitalized for hypokalemia at Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, between January 1, 2013, and December 31, 2023, and who were taking thiazide-containing SPC. Based on serum potassium levels, the subjects were divided into a mild hypokalemia group (serum potassium level: 3.0 to < 3.5 mmol/L) and a moderate-to-severe hypokalemia group (serum potassium level: < 3.0 mmol/L). Multivariate logistic model was used to analyze the factors related to moderate-to-severe hypokalemia and subgroup analysis was conducted. **Results** A total of 261 subjects were included, with a mean age of (66.62 ± 11.13) years, and 54.79% (143 cases) were female. Among them, 165 were in the mild hypokalemia group, and 96 were in the moderate-to-severe hypokalemia group. Compared with patients in the mild hypokalemia group, patients in the moderate-to-severe hypokalemia group had a significantly higher proportion of taking traditional SPC (51.04% [49/96] vs 34.55% [57/165], $\chi^2 = 6.847$, $P = 0.009$), smokers ($\chi^2 = 3.977$, $P = 0.046$), and alcohol consumers ($\chi^2 = 4.072$, $P = 0.044$). Additionally, serum chloride ($Z = -2.707$, $P = 0.007$), calcium ($Z = -2.025$, $P = 0.043$), and phosphorus ($Z = -3.097$, $P = 0.002$) levels were significantly lower in the moderate-to-severe hypokalemia group. Multivariate logistic regression analysis showed that taking traditional SPC ($OR = 1.917$, 95%CI: 1.102 to 3.333, $P = 0.021$) and serum chloride levels ($OR = 0.940$,

95%CI: 0.900 to 0.981, $P = 0.004$) were influencing factors for moderate-to-severe hypokalemia. Subgroup analysis results showed that, the interactions between factors such as age, sex, comorbid diabetes, comorbid coronary heart disease, smoking, alcohol consumption, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) level with the type of SPC containing thiazide diuretics were not statistically significant (all P for interaction > 0.05). **Conclusion** The traditional SPC and serum chloride levels are influencing factors for the moderate-to-severe hypokalemia in hospitalized hypertensive patients taking SPC containing thiazide diuretics.

Keywords: single-pill combination; hypertension; diuretics; hypokalemia

2020—2022年,“中国居民心血管病及其危险因素监测”项目的调查结果显示,年龄 ≥ 18 岁居民的高血压知晓率、治疗率、控制率分别为43.3%、38.7%和12.9%^[1],提示我国高血压知晓率、治疗率和控制率总体仍处于较低水平^[2]。目前,国内外多项指南指出对于2级及以上高血压($\geq 160/100$ mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、高于目标血压20/10 mmHg的心血管风险高危/很高危的患者,初始治疗即可用2种降压药联合降压,优选单片复方制剂(single-pill combination, SPC)^[2-4]。但目前SPC的使用率仍偏低,本课题组前期研究结果显示,江苏省淮安市社区SPC的使用率仅为12.11%^[5],低于2019年国内学者报告的14.50%^[6]。

很多因素会影响SPC的使用,全科医生在处方含利尿剂SPC时也会关注电解质紊乱、血尿酸增高等副作用^[7-8]。我国的SPC主要分为传统SPC和新型SPC两类,噻嗪类利尿剂是这两类SPC的重要组成部分^[2]。有研究指出,在使用含噻嗪类利尿剂的患者中,低钾血症的发生率为7%~56%,其中严重低钾血症占比达24%,住院死亡率达到4.5%^[9-11]。轻度低钾血症通常无明显症状,只需要口服补钾,定期监测血钾即可;而中重度低钾血症可能会出现肢体肌力降低、四肢疼痛,甚至出现呼吸困难、心律失常或心脏停搏,需要立即纠正危险因素、静脉补钾,必要时需住院治疗^[12]。明确中重度低钾血症的危险因素对于预防或减少严重临床事件的发生显得尤为重要,但目前尚未有研究在服用含噻嗪类利尿剂SPC发生低钾血症的高血压住院患者中,探讨中重度低钾血症的影响因素,故本研究拟对此进行探讨,为指导临床合理规范用药提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 对象 采用回顾性研究方法,收集2013年1月1日至2023年12月31日在南京医科大学附属淮安第一医院因低钾血症住院的原发性高血压患者病历资料。

纳入标准:①规律服用含噻嗪类利尿剂SPC时间 ≥ 1 年且未服用其他利尿剂的原发性高血压患者;②患者按照专科医师或全科医师的医嘱规律服用降压药,传统SPC每次1~3粒,每日1~3次;新型

SPC每次1~2粒,每日1次;③年龄 ≥ 18 岁;④入院前3天或入院后第一次查血钾浓度 < 3.5 mmol/L。

排除标准:①继发性高血压;②入院时合并有严重的心肺疾病,代谢性或呼吸性酸/碱中毒,急性感染,剧烈呕吐或腹泻,烧伤,严重肾脏疾病或需要透析,糖尿病酮症酸中毒,高渗性高血糖状态,肠梗阻,严重精神系统或风湿免疫系统疾病,各种原因的中毒,妊娠期妇女,服用糖皮质激素药物或各类影响血钾的药物者;③通过电话随访,具有特殊饮食习惯者,如素食、使用富钾低钠盐、异食癖或有重油重盐饮食习惯者。

本研究遵照赫尔辛基宣言,并获得南京医科大学附属淮安第一医院伦理审查委员会批准(伦理意见号:KY-2023-049-01)。

1.2 人口学资料收集 主要包括姓名,性别,年龄,既往史,服用降压、降糖、治疗冠心病及护肝药物的种类及剂量,吸烟及饮酒史等。收集患者的身高、体重,计算体重指数:体重指数=体重(kg)/身高²(m²)。

1.3 血压测量 所有患者安静状态休息5 min后由经过培训且有经验的医务人员使用上臂式医用电子血压计[HBP1300,欧姆龙(大连)有限公司,袖带22~32 cm]测量坐位右臂血压,重复测量3次,每次间隔2 min,取3次平均值并记录。

1.4 实验室检查 所有患者均采集空腹静脉血,分别测定空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆红素、血清白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、血肌酐、血尿酸、血CO₂结合力、血钠、血氯、血钙、血磷及血镁等指标(采用日本Au60全自动生化分析仪测定)。

1.5 指标定义

1.5.1 糖尿病 糖尿病的诊断标准参照《中国糖尿病防治指南(2024版)》标准^[13]。

1.5.2 高血压 高血压的诊断标准及分级参照《中国高血压防治指南(2024年修订版)》^[2]。

1.5.3 冠心病 冠心病的诊断标准参照2023年美国慢性冠心病管理指南^[14]。

1.5.4 估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtra-

tion rate, eGFR) eGFR的计算采用中国改良的肾脏病膳食改良试验(modification of diet in renal disease, MDRD)公式^[15]: $eGFR = 175 \times [\text{血肌酐}(\text{mg/dL})]^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179}(\text{女性} \times 0.79)$ 。

1.5.5 吸烟 吸烟量 ≥ 1 支/d, 连续或累计 6 个月^[16]。

1.5.6 饮酒 饮酒时间 > 6 个月且摄入酒精量 > 30 g/d 或 > 210 g/周^[17]。

1.5.7 低钾血症 血清钾 < 3.5 mmol/L。轻度低钾血症: 血清钾 $3.0 \sim 3.5$ mmol/L; 中度低钾血症: 血清钾 $2.5 \sim 3.0$ mmol/L; 重度低钾血症: 血清钾 < 2.5 mmol/L^[18]。

1.5.8 含噻嗪类利尿剂的新型 SPC 包括血管紧张素转换酶抑制药(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) + 噻嗪类利尿剂, 血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blockers, ARB) + 噻嗪类利尿剂等。

1.5.9 传统 SPC 包括复方利血平、复方利血平氨苯蝶啶片、珍菊降压片、复方硫酸双肼屈嗪等^[2]。

1.6 统计学方法 用 SPSS 27.0 软件及 R 语言(4.3.0 版)软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布的计量资料用中位数(P_{25}, P_{75})表示, 计数资料用频数或百分比表示。符合正态分布的连续变量组间比较采用 t 检验, 不符合正态分布的连续变量组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 分类变量组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确

检验: 当 $n \geq 40$ 且所有理论频数 ≥ 5 时, 采用 Pearson χ^2 检验; 当 $n \geq 40$ 理论频数 $1 \sim 5$ 时, 采用连续性校正 χ^2 检验; 当 $n < 40$ 或理论频数 < 1 时, 使用 Fisher 精确概率法。缺失数据处理: 血尿素氮、血肌酐、eGFR、血尿酸均缺失 3 例, 血尿酸为正态分布数据, 用均值插补; 血尿素氮及血肌酐为非正态分布数据, 用中位数插补。插补模型并不包含相关预测变量, eGFR 为插补后肌酐数据, 根据中国改良 MDRD 公式计算得出。进行多因素 logistic 回归分析及亚组分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究对象服用含噻嗪类利尿剂 SPC 的情况 本研究共收集 9 771 例低钾血症患者, 排除年龄 < 18 岁的患者($n=312$), 排除继发性高血压、心肺功能失代偿期等重症疾病及其他严重并发症者($n=4 769$), 排除未患高血压、患高血压未服用 SPC 患者及病史资料不全($n=4 392$)者, 排除未服用含噻嗪类利尿剂的 SPC 及服用其他影响血钾药物患者($n=12$), 电话失访患者($n=25$), 最后纳入研究对象 261 例。其中服用传统 SPC 的患者 106 例(40.61%), 服用新型 SPC 的患者 155 例(59.39%), 服用的具体药物见表 1。

表 1 纳入研究对象服用含噻嗪类利尿剂的单片复方制剂(SPC)的情况

Table 1 Distribution of participants by type of thiazide-containing single-pill combination (SPC) used

药物类型 Type	药物名称 Medication names	药物具体成分及剂量 Ingredients and dosages	例数 <i>n</i>	百分比(%) Percentage
传统SPC Traditional SPC			106	40.61
	复方利血平 Compound reserpine tablet	利血平(0.032 mg)/氢氯噻嗪(3.1 mg)/ 双肼屈嗪(4.2 mg)/异丙嗪(2.1 mg) Reserpine (0.032 mg) / Hydrochlorothiazide (3.1 mg) / Dihydralazine (4.2 mg) / Promethazine (2.1 mg)	62	23.75
	珍菊降压片 Zhenju jiangya tablet (compound preparations)	可乐定(0.03 mg)/氢氯噻嗪(5 mg) Clonidine (0.03 mg) / Hydrochlorothiazide (5 mg)	23	8.81
	复方利血平氨苯蝶啶片 Compound reserpine and triamterene tablet	利血平(0.1 mg)/氨苯蝶啶(12.5 mg)/ 氢氯噻嗪(12.5 mg)/双肼屈嗪(12.5 mg) Reserpine (0.1 mg) / Triamterene (12.5 mg) / Hydrochlorothiazide (12.5 mg) / Dihydralazine (12.5 mg)	20	7.66
	复方硫酸双肼屈嗪 Compound dihydralazine sulfate tablet	双肼屈嗪(7 mg)/氢氯噻嗪(5 mg)/盐酸可乐定(0.015 mg) Dihydralazine (7 mg) / Hydrochlorothiazide (5 mg) / Clonidine Hydrochloride (0.015 mg)	1	0.38
新型SPC Novel SPC			155	59.39
	厄贝沙坦氢氯噻嗪 Irbesartan/Hydrochlorothiazide	厄贝沙坦(150 mg)/氢氯噻嗪(12.5 mg) Irbesartan (150 mg) / Hydrochlorothiazide (12.5 mg)	105	40.23
	缬沙坦氢氯噻嗪 Valsartan/Hydrochlorothiazide	缬沙坦(80 mg)/氢氯噻嗪(12.5 mg) Valsartan (80 mg) / Hydrochlorothiazide (12.5 mg)	41	15.71
	替米沙坦氢氯噻嗪 Telmisarta/Hydrochlorothiazide	替米沙坦(40 mg)/氢氯噻嗪(12.5 mg) Telmisartan (40 mg) / Hydrochlorothiazide (12.5 mg)	3	1.15

续表 1

Table 1 Continued

药物类型 Type	药物名称 Medication names	药物具体成分及剂量 Ingredients and dosages	例数 <i>n</i>	百分比(%) Percentage
	氯沙坦钾氢氯噻嗪 Losartan potassium/Hydrochlorothiazide	氯沙坦钾(50 mg)/氢氯噻嗪(12.5 mg) Losartan Potassium (50 mg) / Hydrochlorothiazide (12.5 mg)	3	1.15
	坎地沙坦酯氢氯噻嗪 Candesartan cilexetil/Hydrochlorothiazide	坎地沙坦酯(16 mg)/氢氯噻嗪(12.5 mg) Candesartan Cilexetil (16 mg) / Hydrochlorothiazide (12.5 mg)	2	0.77
	奥美沙坦酯氢氯噻嗪 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide	奥美沙坦酯(20 mg)/氢氯噻嗪(12.5 mg) Olmesartan Medoxomil (20 mg) / Hydrochlorothiazide (12.5 mg)	1	0.38

2.2 轻度和中重度低钾血症患者的临床资料 纳入的 261 例低钾血症患者中,轻度低钾血症组 165 例(63.22%),中重度低钾血症组 96 例(36.78%)。中重度低钾血症组服用传统 SPC 比例($\chi^2=6.847$, $P=0.009$)、吸烟比例($\chi^2=3.977$, $P=0.046$)、饮酒比例($\chi^2=4.072$, $P=0.044$)高于轻度低钾血症组,血氯($Z=-2.707$, $P=0.007$)、血钙($Z=-2.025$, $P=0.043$)及血磷($Z=-3.097$, $P=0.002$)低于轻度低钾血症组。两组患者在年龄分组、性别、服用降压药种数、合并糖尿病比例、合并冠心病比例、服用 SPC + ACEI/ARB 比例、合并服用护肝药比例、

合并使用胰岛素比例、合并使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2)抑制剂比例、合并服用他汀类药物比例、合并服用非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)比例、合并服用 β 受体阻滞剂比例、服用 SPC 年限、体重指数、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、空腹血糖、总胆红素、血清白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、血尿酸、血肌酐、eGFR、血 CO₂ 结合力、血钠、血镁、入院时收缩压、入院时舒张压、高血压级别等方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。

表 2 轻度和中重度低钾血症患者的临床资料

Table 2 Clinical characteristics of patients in mild and moderate-to-severe hypokalemia groups

低钾血症 Hypokalemia	例数 <i>n</i>	SPC类型[<i>n</i> (%)] SPC type		年龄(岁)[<i>n</i> (%)] Age (years)		性别[<i>n</i> (%)] Gender	
		传统SPC Traditional	新型SPC Novel	<75	≥75	女 Female	男 Male
轻度 Mild	165	57 (34.55)	108 (65.45)	121 (73.33)	44 (26.67)	97 (58.79)	68 (41.21)
中重度 Moderate-to-severe	96	49 (51.04)	47 (48.96)	73 (76.04)	23 (23.96)	46 (47.92)	50 (52.08)
总体 Total	261	106 (40.61)	155 (59.39)	194 (74.33)	67 (25.67)	143 (54.79)	118 (45.21)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值		6.847		0.233		2.896	
<i>P</i> 值		0.009		0.629		0.089	
低钾血症 Hypokalemia		降压药种数[<i>n</i> (%)] Number. of AHD classes			合并疾病[<i>n</i> (%)] Comorbidities		SPC + ACEI/ARB [<i>n</i> (%)]
		1	2	3	糖尿病 Diabetes	冠心病 CHD	
轻度 Mild		121 (73.33)	40 (24.24)	4 (2.42)	50 (30.30)	38 (23.03)	3 (1.82)
中重度 Moderate-to-severe		76 (79.17)	18 (18.75)	2 (2.08)	35 (36.46)	24 (25.00)	4 (4.17)
总体 Total		197 (75.48)	58 (22.22)	6 (2.30)	85 (32.57)	62 (23.75)	7 (2.68)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值					1.047	0.130	0.540*
<i>P</i> 值		0.543			0.306	0.718	0.462
低钾血症 Hypokalemia		合并用药[<i>n</i> (%)] Concomitant medication					β 受体阻滞剂 β -blockers
		护肝药 Hepatoprotective agents	胰岛素 Insulin	SGLT-2抑制剂 SGLT-2 inhibitors	他汀类药物 Statins	NSAIDs	
轻度 Mild		1 (0.61)	9 (5.45)	2 (1.21)	19 (11.52)	28 (16.97)	5 (3.03)
中重度 Moderate-to-severe		1 (1.04)	5 (5.21)	2 (1.21)	15 (15.63)	23 (23.96)	2 (2.08)
总体 Total		2 (0.77)	14 (5.36)	4 (1.53)	34 (13.03)	51 (19.54)	7 (2.68)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值							0.004*
<i>P</i> 值		1.000	0.932	0.976	0.342	0.157	0.953

续表 2

Table 2 Continued

低钾血症 Hypokalemia	服用SPC年限 Duration of SPC use (years)	吸烟 [n (%)] Smoking	饮酒 [n (%)] Drinking	体重指数 (kg/m ²) BMI	总胆固醇(mmol/L) Total cholesterol	甘油三酯(mmol/L) Triglycerides
轻度 Mild	1.5 (1.5, 2.0)	22 (13.33)	9 (5.45)	24.78 (23.40, 26.67)	4.03±0.93	1.75 (1.21, 2.62)
中重度 Moderate-to-severe	2.0 (1.0, 2.5)	22 (22.92)	12 (12.50)	24.22 (22.07, 24.80)	4.00±0.93	1.56 (1.05, 2.04)
总体 Total	1.5 (1.5, 2.5)	44 (16.86)	21 (8.05)	24.91 (23.23, 27.47)	4.01±1.15	1.46 (1.04, 2.10)
<i>t/Z/χ²</i> 值	-0.449	3.977	4.072	-0.712	0.177	-0.244
<i>P</i> 值	0.618	0.046	0.044	0.477	0.860	0.808
低钾血症 Hypokalemia	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L) FBG	总胆红素 (μmol/L) TBIL	血清白蛋白 (g/L) Albumin	碱性磷酸酶 (U/L) ALP
轻度 Mild	2.37±0.87	1.01 (0.88, 1.29)	12.05 (8.98, 15.68)	41.75 (38.90, 43.33)	73.0 (65.0, 87.0)	20.05 (14.00, 34.28)
中重度 Moderate-to-severe	2.44±1.40	0.95 (0.77, 1.19)	11.70 (6.15, 17.30)	39.00 (34.48, 42.63)	63.0 (57.0, 81.5)	16.15 (12.93, 20.45)
总体 Total	2.37±1.06	1.02 (0.86, 1.28)	12.05 (8.70, 16.05)	40.60 (37.20, 43.00)	73.0 (62.0, 91.0)	17.50 (13.00, 29.45)
<i>t/Z/χ²</i> 值	-0.051	-0.764	-0.304	-1.443	-1.708	-0.494
<i>P</i> 值	0.959	0.455	0.761	0.149	0.088	0.621
低钾血症 Hypokalemia	丙氨酸转氨酶 (U/L) ALT	天冬氨酸转氨酶 (U/L) AST	血尿素氮(mmol/L) BUN	血尿酸 (μmol/L) Uric acid	血肌酐 (μmol/L) Scr	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]
轻度 Mild	23.05 (17.15, 34.00)	5.76 (4.33, 7.35)	337.05±115.02	5.69 (4.75, 7.38)	66.50 (54.65, 87.25)	92.44 (72.40, 103.29)
中重度 Moderate-to-severe	21.50 (15.95, 28.13)	6.07 (4.56, 8.11)	326.81±129.99	5.58 (4.71, 6.90)	71.65 (57.78, 96.80)	91.42 (65.30, 99.93)
总体 Total	22.35 (17.20, 30.18)	6.04 (4.41, 7.37)	333.28±117.91	5.60 (4.78, 6.96)	69.40 (57.35, 89.85)	90.78 (71.19, 100.48)
<i>t/Z/χ²</i> 值	-0.104	-1.322	0.640	-1.288	-1.465	-1.061
<i>P</i> 值	0.917	0.186	0.523	0.198	0.143	0.289
低钾血症 Hypokalemia	血CO ₂ 结合力 (mmol/L) TCO ₂	血钠 (mmol/L) Na ⁺	血氯 (mmol/L) Cl ⁻	血钙 (mmol/L) Ca ²⁺	血磷 (mmol/L) Phosphate	血镁 (mmol/L) Mg ²⁺
轻度 Mild	27.05 (24.90, 28.93)	140.65 (138.30, 141.95)	101.85 (99.23, 104.20)	2.26 (2.18, 2.36)	1.18 (1.08, 1.35)	0.85±0.11
中重度 Moderate-to-severe	27.55 (25.30, 34.23)	139.90 (137.03, 143.15)	97.90 (93.78, 102.42)	2.20 (2.07, 2.34)	1.09 (0.93, 1.25)	0.85±0.12
总体 Total	27.40 (25.25, 30.00)	140.70 (138.30, 142.80)	101.50 (97.80, 104.20)	2.22 (2.12, 2.32)	1.10 (0.93, 1.26)	0.85±0.11
<i>t/Z/χ²</i> 值	-1.511	-0.211	-2.707	-2.025	-3.097	-0.389
<i>P</i> 值	0.131	0.833	0.007	0.043	0.002	0.697
低钾血症 Hypokalemia	入院时收缩压 (mmHg) SBP	入院时舒张压 (mmHg) DBP	高血压级别[n (%)] Grade of hypertension			
			1级 Grade 1	2级 Grade 2	3级 Grade 3	
轻度Mild	138.0 (127.0, 151.0)	80.0 (73.0, 87.5)	101 (61.21)	13 (7.88)	51 (30.91)	
中重度 Moderate-to-severe	137.0 (124.5, 151.0)	78.5 (72.0, 87.0)	60 (62.50)	11 (11.46)	25 (26.04)	
总体 Total	138.0 (126.0, 151.0)	80.0 (72.5, 87.0)	161 (61.69)	24 (9.20)	76 (29.12)	
<i>t/Z/χ²</i> 值	-0.305	-0.437		1.356		
<i>P</i> 值	0.761	0.662		0.508		

注: 正态分布的计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的计量资料用中位数 (P_{25}, P_{75}) 表示。SPC为单片复方制剂; ACEI为血管紧张素转换酶抑制剂; ARB为血管紧张素受体阻滞剂; SGLT-2为钠-葡萄糖协同转运蛋白2; NSAIDs为非甾体类抗炎药物; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; eGFR为估算的肾小球滤过率。*为连续性校正。

Normally distributed continuous data are presented as ($\bar{x} \pm s$), while non-normally distributed data are presented as median (P_{25}, P_{75}). Abbreviations: SPC, single-pill combination; AHD, antihypertensive drugs; CHD, coronary heart disease; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; BMI, body mass index; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; FBG, fasting blood glucose; TBIL, total bilirubin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TCO₂, total carbon dioxide; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. *, continuity correction.

2.3 中重度低钾血症影响因素的多因素 logistic 回归分析 以低钾血症的严重程度(0=轻度低钾血症, 1=中重度低钾血症)为因变量, 以单因素分析差异有统计学意义的变量(SPC 类型、吸烟、饮酒、血氯、血磷、血钙)为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显

示, 服用含噻嗪类利尿剂传统 SPC($OR=1.917$, $95\%CI$ 1.102~3.333, $P=0.021$), 血氯水平($OR=0.940$, $95\%CI$ 0.900~0.981, $P=0.004$)为中重度低钾血症发生的影响因素(表 3)。

表 3 中重度低钾血症(与轻度低钾血症比较)的多因素 logistic 回归分析($n=261$)

自变量 Independent variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
SPC					
新型 Novel				1.000	
传统 Traditional	0.651	0.282	5.316	1.917(1.102~3.333)	0.021
吸烟 Smoking	0.200	0.400	0.250	1.221(0.558~2.674)	0.617
饮酒 Drinking	0.900	0.541	2.769	2.460(0.852~7.100)	0.096
血氯 Cl^-	-0.062	0.022	8.197	0.940(0.900~0.981)	0.004
血磷 Phosphate	-0.919	0.526	3.051	0.399(0.142~1.119)	0.081
血钙 Ca^{2+}	-0.676	0.543	1.553	0.509(0.176~1.473)	0.231

注: SPC为单片复方制剂。自变量赋值: SPC(新型=0, 传统=1)、吸烟(否=0, 是=1)、饮酒(否=0, 是=1)、血氯(连续变量)、血磷(连续变量)、血钙(连续变量)。
Abbreviation: SPC, single-pill combination. The methods of assigning values to independent variables: SPC (novel = 0, traditional = 1), smoking (no = 0, yes = 1), alcohol drinking (no = 0, yes = 1), Cl^- (continuous variable), phosphate (continuous variable), Ca^{2+} (continuous variable).

2.4 亚组分析 按照年龄(<75 岁, ≥ 75 岁)、性别(男, 女)、是否合并糖尿病(是, 否)、是否合并冠心病(是, 否)、是否吸烟(是, 否)、是否饮酒(是, 否)、eGFR 水平 [≥ 90 、 <90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m ^{2})] 进行分层, 以低钾血症的严重程度(0=轻度低钾血症, 1=中重度低钾血症)为因变量进行多因素 logistic 回归分析。使用 R 语言软件进行亚组之间的异质性及交互作用分析。在每次亚组分析时, 校正年龄、吸烟、饮酒、血氯、血磷、血钙(分层变量除外)。结果显示, 年龄、性别、是否合并

糖尿病、是否合并冠心病、是否吸烟、是否饮酒、eGFR 水平与服用含噻嗪类利尿剂 SPC 的类型交互作用无统计学意义(均 $P_{交互} > 0.05$)。在糖尿病($OR=3.241$, $95\%CI$: 1.087~9.662, $P=0.035$)、冠心病($OR=13.614$, $95\%CI$: 2.111~87.772, $P=0.006$)、年龄 <75 岁($OR=2.260$, $95\%CI$: 1.170~4.364, $P=0.015$)、女性($OR=2.195$, $95\%CI$: 1.003~4.803, $P=0.049$)和正常 eGFR($OR=2.651$, $95\%CI$: 1.239~5.670, $P=0.012$)人群中服用传统 SPC 会增加中重度低钾血症的风险。见表 4。

表 4 以新型 SPC 为参考, 传统 SPC 不同亚组中重度低钾血症(与轻度低钾血症比较)的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Using novel SPC as the reference, traditional SPC multivariable logistic regression analysis of factors associated with moderate-to-severe hypokalemia (vs mild hypokalemia) in different subgroups							
亚组 Subgroup	例数 <i>n</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	交互作用 <i>P</i> 值 <i>P</i> for interaction
糖尿病 Diabetes							0.314
否 No	176	0.488	0.351	1.933	1.630 (0.819~3.244)	0.164	
是 Yes	85	1.176	0.557	4.454	3.241 (1.087~9.662)	0.035	
冠心病 CHD							0.242
否 No	199	0.480	0.326	2.167	1.616 (0.853~3.059)	0.141	
是 Yes	62	2.611	0.951	7.540	13.614 (2.111~87.772)	0.006	
性别 Gender							0.222
男 Male	118	0.314	0.442	0.505	1.369 (0.576~3.255)	0.477	
女 Female	143	0.786	0.400	3.872	2.195 (1.003~4.803)	0.049	
年龄(岁) Age (years)							0.745
<75	194	0.815	0.336	5.892	2.260 (1.170~4.364)	0.015	
≥ 75	67	0.071	0.582	0.015	1.074 (0.343~3.361)	0.902	

续表 4

Table 4 Continued

亚组 Subgroup	例数 <i>n</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	交互作用 <i>P</i> 值 <i>P</i> for interaction
吸烟 Smoking							0.776
否 No	217	0.526	0.319	2.727	1.692 (0.906~3.159)	0.099	
是 Yes	44	0.217	0.822	0.070	1.242 (0.248~6.224)	0.792	
饮酒 Drinking							0.578
是 Yes	21	0.507	0.298	2.894	1.660 (0.926~2.975)	0.089	
否 No	240	1.033	1.512	0.467	2.810 (0.145~54.367)	0.494	
eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]							0.166
≥ 90	147	0.975	0.388	6.316	2.651 (1.239~5.670)	0.012	
<90	114	0.041	0.453	0.008	1.042 (0.429~2.532)	0.928	

注:模型校正年龄(<75岁或≥75岁)、吸烟(否或是)、饮酒(否或是)、血氯(连续变量)、血磷(连续变量)、血钙(连续变量)(除外分组变量)。SPC为单片复方制剂;eGFR为估算的肾小球滤过率。

The model was adjusted for age (<75 years or ≥75 years), smoking (no or yes), alcohol drinking (no or yes), serum chloride (continuous variable), serum phosphate (continuous variable), and serum calcium (continuous variable) (excluding the stratification variable). Abbreviations: SPC, single-pill combination; CHD, coronary heart disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

3 讨论

SPC是联合降压治疗的有效方式,与随机组的联合降压治疗相比,具有使用方便,可改善治疗依从性、降压疗效好及安全性高等优点^[19-20],但目前对SPC疗效与安全性的研究主要集中在新型SPC^[21-22],对传统SPC的研究相对较少。低钾血症作为传统SPC及含噻嗪类利尿剂新型SPC的常见不良反应是一个值得探讨的问题。考虑到不同程度低钾血症对临床结局的影响^[12]以及住院患者病情较重,发生中重度低钾血症的风险较高,故本研究首次在服用含噻嗪类利尿剂SPC发生低钾血症的高血压住院人群中对中重度低钾血症的危险因素进行探讨,为避免临床严重不良事件的发生及规范临床用药提供一定参考。

本研究共纳入261例因服用含噻嗪类利尿剂SPC发生低钾血症入院的高血压患者,结果显示,服用传统SPC是中重度低钾血症的危险因素,这可能与传统SPC及新型SPC所含的噻嗪类利尿剂的剂量及SPC组方中所含的不同药物类型有关。我国传统SPC中氢氯噻嗪的含量在3.1~12.5 mg/片,用法为每次1~3片,每日1~3次,每日氢氯噻嗪摄入量最大可达45 mg。而大多数含噻嗪类利尿剂的新型SPC中氢氯噻嗪含量为12.5 mg/片,用法为每次1~2粒,每日1次^[23],每日氢氯噻嗪摄入量为12.5~25.0 mg。本研究中,服用传统SPC的低钾血症高血压住院患者中,服用复方利血平(氢氯噻嗪含量3.1 mg)患者每日用药3粒,服用复方硫酸双肼屈嗪或珍菊降压片(氢氯噻嗪含量均为5 mg)患者每日用药均为3粒,服用复方利血平氨苯蝶啶片(氢氯噻嗪含量12.5 mg)患者每日用药1粒,每日氢氯噻嗪摄入量为9.3~15 mg,而新型

SPC的低钾血症高血压住院患者每日服用新型SPC 1片,每日氢氯噻嗪摄入量均为12.5 mg。因此,部分口服传统SPC低钾血症高血压住院患者相较于口服含噻嗪类利尿剂新型SPC低钾血症高血压住院患者每日口服氢氯噻嗪的量较多。在进一步探究服用不同种类及不同噻嗪类利尿剂含量的传统SPC对中重度低钾血症影响的研究中发现,服用珍菊降压片或复方硫酸双肼屈嗪会显著增加中重度低钾血症的发生风险,服用复方利血平及复方利血平氨苯蝶啶片对中重度低钾血症发生风险的影响无统计学意义(网络版附表S1,样本量较小,趋势仅供参考)。分析原因,本研究中服用新型SPC患者每日氢氯噻嗪用量均为12.5 mg。复方利血平中氢氯噻嗪含量3.1 mg,患者每日氢氯噻嗪用量为9.3 mg,每日服用氢氯噻嗪含量相对较低;复方利血平氨苯蝶啶片中氢氯噻嗪含量为12.5 mg,保钾利尿剂氨苯蝶啶含量也为12.5 mg,服用该药物患者每日氢氯噻嗪及氨苯蝶啶的用量均为12.5 mg,氢氯噻嗪与保钾利尿剂的联合使用减少了体内钾离子的排泄,且服用该药物患者与服用新型SPC患者每日氢氯噻嗪用量一致,所以在本研究中,相较于服用新型SPC,服用复方利血平与复方利血平氨苯蝶啶片并未明显增加中重度低钾血症的发生风险。而珍菊降压片和复方硫酸双肼屈嗪药物中氢氯噻嗪含量均为5 mg,每日氢氯噻嗪的用量达15 mg,相较于服用新型SPC患者每日氢氯噻嗪用量较多,且这两种药物中并未包含保钾利尿剂,所以相比新型SPC会增加中重度低钾血症的发生风险。同时新型SPC更注重将具有保钾作用药物与噻嗪类利尿剂联合使用,含噻嗪类利尿剂新型SPC药物主要为ACEI/ARB/保钾利尿剂+噻嗪类利尿剂的联合制剂,其中ACEI/ARB可通过肾素-血管紧

张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)作用机制抑制醛固酮激素的分泌,减少人体内钾离子的排泄,实现保钾作用,保钾利尿剂可直接与醛固酮受体结合,抑制体内的醛固酮激素发挥作用,抑制钾离子的排泄,这三种药物与噻嗪类利尿剂组成的联合制剂可平衡人体内血钾水平。

本研究还发现,低血氯水平是中重度低钾血症的危险因素(低氯血症组与血氯正常组患者临床资料比较见网络版附表S2,低氯血症的多因素logistic回归分析见网络版附表S3)。既往有研究指出,低血氯水平会继续发低钾血症^[24]。血液在经过肾脏时,远曲小管和集合管在重吸收钠离子时往往通过钠-氯转运体或钠-钾转运体发挥作用,当人体血氯水平较低时,远曲小管和集合管上更多的钠-钾转运体发挥重吸收钠离子的作用,导致更多的钾离子被排出体外,使人体内血钾水平降低。其次,低血氯水平可能提示人体内存在代谢性碱中毒的情况,此时人体细胞内、外离子交换增强,细胞内氢离子溢出,细胞外液中的钾离子进入到细胞内,从而导致低钾血症的发生^[25-26]。钠-氢交换异构体3(sodium-proton exchanger isoform 3, NHE3)位于肾脏近端小管,主要参与人体内钠离子的重吸收和氢离子的排泄,与肾脏内钠-氯转运体、钠-钾转运体等其他转运体协同作用维持人体内电解质的稳定。当人体内存在代谢性碱中毒时,一定程度上抑制了NHE3的活性,减少氢离子的排泄,使肾脏远端的钠-氯转运体或钠-钾转运体发挥重吸收钠离子的作用,加重钾离子的排泄,但目前暂未发现NHE3通过直接调节血氯水平对血钾水平产生影响的作用机制^[27-28]。最后,低血氯水平会导致RAAS激活。动物实验发现,心力衰竭犬的血氯水平与血管紧张素Ⅰ浓度、醛固酮浓度、肾素活性的替代标志物和肾上腺对血管紧张素Ⅱ反应性的替代标志物呈明显的负相关,但并未发现血氯水平与血管紧张素Ⅱ和肾素分泌的必要联系,说明低血氯水平是作用于其他途径导致了RAAS激活,可能与血氯对血管紧张素酶的作用或者体液量减少导致RAAS激活有关,但其具体作用机制,仍有待进一步研究明确^[29-30]。

亚组分析发现,年龄,性别,是否合并糖尿病、冠心病,是否吸烟、饮酒,eGFR水平这些因素与服用含噻嗪类利尿剂SPC的类型交互作用无统计学意义,但在糖尿病、冠心病、年龄<75岁、女性和正常eGFR人群中服用传统SPC会增加中重度低钾血症的风险。对于糖尿病人群,人体内血糖偏高时,肾脏渗透性利尿机制增加,导致尿钾的排泄量增多,增加低钾血症的发生风险^[31]。冠心病患者心脏功能往往存在一定程度的受损,当心脏泵血能力下降时,会使肾脏血液灌注不足,导致人体内RAAS功能亢进,分泌的醛固酮激素通过上调肾小管的上皮钠通道,促进人体内钾离子排泄,

从而增加低钾血症的发生风险^[32]。女性中服用传统SPC会增加中重度低钾血症的风险,这与既往研究结果类似^[33-34],考虑与男女性每日摄入的钾含量及对于噻嗪类利尿剂的敏感性不同有关。有文献指出,男性每日摄入的钾含量要高于女性^[35],平均2 633(男性)、2 323 mg/d(女性),每日钾摄入量相差312.8~625.6 mg就足以引起血钾水平相差0.11 mmol/L^[36]。同时女性肾脏远曲小管上钠-钾离子泵转运体含量较高,对噻嗪类利尿剂敏感性更高,当噻嗪类利尿剂作用在远曲小管时会增强钠离子的重吸收作用,加剧钾离子丢失^[33]。因此,对于服用含噻嗪类利尿剂,特别是传统SPC治疗的女性高血压患者,更应注意监测血钾情况,防止发生中重度低钾血症。本研究排除了严重肾脏疾病或透析人群,eGFR下降人群的eGFR仅轻度下降。因此,eGFR下降人群及年龄≥75岁人群可能因肾小球滤过功能下降,体内的钾离子排泄减少^[37],一定程度上抵消噻嗪类利尿剂的排钾作用,减少了服用噻嗪类利尿剂发生中重度低钾血症的风险。故正常eGFR及年龄<75岁人群相比eGFR下降及≥75岁人群可能更容易发生中重度低钾血症。由于分层分析中各亚组样本量较小,Bonferroni校正后无显著差异,趋势仅供参考,有待扩大样本量明确。

因此,对于正在服用含噻嗪类利尿剂SPC的高血压患者应关注服用药物中氢氯噻嗪的剂量及该药中是否含有保钾药成分,如果血钾在3.0~3.5 mmol/L,且服用的传统SPC制剂中氢氯噻嗪含量较多并不包含保钾药者,建议更换为新型SPC或加用保钾药;如果血氯水平<95 mmol/L,应警惕中重度低钾血症发生并根据血钾情况及时补钾治疗;对于女性及患糖尿病、冠心病等高风险人群服药初期应每2~4周进行一次血钾监测,避免中重度低钾血症事件发生。

综上所述,在服用含噻嗪类利尿剂SPC的低钾血症高血压住院患者中,服用传统SPC、血氯水平是中重度低钾血症发生的影响因素。亚组分析结果显示,年龄、性别、是否合并糖尿病、是否合并冠心病、是否吸烟、是否饮酒、eGFR水平这些因素与服用含噻嗪类利尿剂的SPC类型交互作用无统计学意义。本研究首次明确了服用含噻嗪类利尿剂SPC的低钾血症高血压住院患者发生中重度低钾血症的危险因素,血氯作为住院患者的常规检查项目,具有易获取、费用较低等优点,通过对血氯水平的监测了解服用含噻嗪类利尿剂SPC的低钾血症高血压住院患者发生中重度低钾血症的风险,对于该研究人群低钾血症的管理以及中重度低钾血症的预防具有重要意义。

本研究的局限性:(1)本研究为横断面设计,无法确定时间顺序,难以进行因果推断,未来需前瞻性队列研究验证这些发现;(2)本研究为回顾性研究,收集的

病史资料,如吸烟、饮酒等情况可能具有偏倚,纳入的研究人群在住院期间并未全部完善醛固酮含量测定、利尿剂使用剂量的统计及每日钾摄入量定量检测,存在部分原发性醛固酮增多症患者未被排除的可能性,未来需要更完善的数据来验证这些发现;(3)本研究为单中心研究,纳入的人群、药物种类、饮食习惯(如高盐饮食)等具有地区局限性,高盐的饮食习惯可能会导致人体对钾离子排泄的增加,导致低钾血症的发生,从而对研究结果有一定的影响,且可能因样本量的偏少并未完全展示出性别及年龄对服用含噻嗪类利尿剂SPC低钾血症高血压住院患者发生中重度低钾血症的影响;(4)本研究仅对服用含噻嗪类利尿剂SPC发生低钾血症的高血压住院患者进行研究,缺乏服用含噻嗪类利尿剂SPC而血钾正常的对照组患者,对发生中重度低钾血症危险因素的探究不够完善且未更好地展示出研究对象发生低钾血症的危险因素,未来可进一步开展病例对照研究,提升研究设计的科学性;(5)本研究未收集研究对象的预后数据(如中重度低钾血症患者的心律失常、住院死亡率等结局),无法评估危险因素与不良结局的关联,有待未来的研究中完善相关数据,提升研究临床价值。

志谢 感谢本次科研及论文协作过程中导师及科研同事的指导和大力支持

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张艳艳: 试验设计, 文章撰写, 数据统计分析、作图; 谢舒、陈丹翔、朱佳婕、贾薇: 收集、整理数据; 凌嘉颖: 对文章的知识性内容作批评性审阅; 李雪琴: 构思与设计研究, 研究的可行性分析, 研究的质量控制, 论文审阅

本主题国内外已有的结论

SPC在高血压联合治疗的地位值得肯定,其在降压、预防心血管疾病及药物依从性方面都有良好临床效果,但SPC含量固定且传统SPC与新型SPC成分差别较大,但两者药物不良反应在临床研究中报道较少,值得探讨。

本文特色与见解

本研究通过多因素logistic回归分析和亚组分析针对服用含噻嗪类利尿剂的传统SPC及新型SPC低钾血症高血压住院患者出现中重度低钾血症的危险因素进行探讨,为指导临床合理规范用药提供一定的参考价值。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-559.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(7): 603-700.
- [3] Cappello B, Chowdhury N, Dorji G, et al. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [Internet][M]. Geneva: World Health Organization, 2021: 11-15.
- [4] William MJ, McCarthy Cian P, Maria BR, et al. 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension[J]. Eur Heart J, 2024, 45(38): 3912-4018.
- [5] 陈丹翔, 谢舒, 汪丽, 等. 江苏省淮安市社区高血压患者单片复方制剂使用情况及影响因素分析[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(5): 457-462.
- [6] Zhao X, Dahal A, Yang Q, et al. Comparison of efficacies of commonly used hypertension treatment modalities: a retrospective study of 1900 participants in a hypertension clinic[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e921211.
- [7] 谢舒, 陈丹翔, 汪丽, 等. 江苏省淮安市社区高血压患者利尿剂使用情况及其影响因素的混合研究[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(12): 1141-1148.
- [8] 陈丹翔, 谢舒, 汪丽, 等. 全科医师开具单片复方制剂降压药物处方影响因素的质性研究[J]. 中华全科医师杂志, 2025, 24(2): 150-155.
- [9] Adamczak M, Chudek J, Zejda J, et al. Prevalence of hypokalemia in older persons: results from the PolSenior national survey[J]. Eur Geriatr Med, 2021, 12(5): 981-987.
- [10] Nilsson E, Gasparini A, Årnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system[J]. Int J Cardiol, 2017, 245: 277-284.
- [11] Lin Z, Cheung BMY, Tang V, et al. Incidence of severe hypokalaemia in patients taking indapamide[J]. Intern Emerg Med, 2023, 18(2): 549-557.
- [12] 湖北省基层医学联盟, 朱元州, 尚游, 等. 高危低钾血症患者加速治疗专家共识(东湖共识)[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2023, 9(4): 193-198.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
- [14] Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology joint committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2023, 148(9): e9-e119.
- [15] Garimella PS, Tighiouart H, Sarnak MJ, et al. Tubular secretion of creatinine and risk of kidney failure: the modification of diet in renal disease (MDRD) study[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(6): 992-994.
- [16] 李威, 王德征, 薛晓丹, 等. 2010—2019年天津市死亡居民吸烟率变化趋势及主要死亡原因构成分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2022, 16(8): 529-534.
- [17] 李浩然, 付胜奇, 邢海英, 等. 三酰甘油葡萄糖指数与动脉硬化性脑小血管病患者情感障碍的相关性研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 730-739.
- [18] Castro D, Sharma S. Hypokalemia[M]. In: StatPearls. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing, 2025: 1-2.

- [19] Mobley CM, Bryan AS, Moran AE, et al. Fixed-dose combination medication use among US adults with hypertension: a missed opportunity[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(4): e027486.
- [20] 陈丹翔, 谢舒, 汪丽, 等. 社区高血压患者单片复方降压药物服药依从性及血压控制情况的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2025, 28(28): 3566-3572, 3582.
- [21] Huffman MD, Baldridge AS, Lazar D, et al. Efficacy and safety of a four-drug, quarter-dose treatment for hypertension: the QUARTET USA randomized trial[J]. Hypertens Res, 2024, 47(6): 1668-1677.
- [22] Sanuade OA, Jacobson TA, Quintana A, et al. Process evaluation of a double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension within a federally qualified health center network (QUARTET USA)[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(1): e032236.
- [23] 中国医疗保健国际交流促进会高血压专业委员会, 《基层医疗机构规范高血压用药管理项目》专家组. 单片复方制剂降压药物在基层医疗机构中的临床应用专家建议[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(8): 810-815.
- [24] Hoorn EJ, Bovée DM, Geerse DA, et al. Diet-exercise-induced hypokalemic metabolic alkalosis[J]. Am J Med, 2020, 133(11): e667-e669.
- [25] Little R, Ellison DH. Modifying dietary sodium and potassium intake: an end to the 'salt wars'?[J]. Hypertension, 2024, 81(3): 415-425.
- [26] Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure[J]. Hypertension, 2020, 76(4): 1045-1054.
- [27] Suzumoto Y, Zucaro L, Iervolino A, et al. Kidney and blood pressure regulation-latest evidence for molecular mechanisms[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(6): 952-964.
- [28] Dominguez Rieg JA, Rieg T. New functions and roles of the Na^+/H^+ -exchanger NHE3[J]. Pflugers Arch, 2024, 476(4): 505-516.
- [29] Banken C, Harris AN, Conway R, et al. Correlation of serum chloride concentrations with components of the renin-angiotensin-aldosterone system in a dog with congestive heart failure[J]. J Vet Intern Med, 2024, 38(6): 3255-3260.
- [30] Adin D, Kurtz K, Atkins C, et al. Role of electrolyte concentrations and renin-angiotensin-aldosterone activation in the staging of canine heart disease[J]. J Vet Intern Med, 2020, 34(1): 53-64.
- [31] Stone MS, Martyn L, Weaver CM. Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control[J]. Nutrients, 2016, 8(7): 444.
- [32] Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2019, 139(16): e840-e878.
- [33] Hendriksen LC, van der Linden PD, Lagro-Janssen ALM, et al. Sex differences associated with adverse drug reactions resulting in hospital admissions[J]. Biol Sex Differ, 2021, 12(1): 34.
- [34] Luo Y, Hao J, Su Z, et al. Prevalence and related factors of hypokalemia in patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 5697-5705.
- [35] Gao J, Akbari A, Wang T. Green tea could improve elderly hypertension by modulating arterial stiffness, the activity of the renin/angiotensin/aldosterone axis, and the sodium-potassium pumps in old male rats[J]. J Food Biochem, 2022, 46(12): e14398.
- [36] Sun H, Weaver CM. Rising trend of hypokalemia prevalence in the us population and possible food causes[J]. J Am Coll Nutr, 2021, 40(3): 273-279.
- [37] Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(Suppl 3): iii2-iii11.

收稿日期: 2025-06-04 修回日期: 2025-11-21
录用日期: 2025-11-25 责任编辑: 罗晓惠

• 预 告 •

“学术争鸣” 题目预告

- 清晨血压与夜间血压: 谁的预警价值更高? [2026年7月1日]
- 原发性醛固酮增多症筛查需要停用常规降压药物吗? [2026年8月1日]
- 左心室辅助装置植入后心力衰竭患者可否停用治疗心力衰竭的相关药物? [2026年9月1日]
- 控制夜间高血压是否对心力衰竭有益处, 该如何处理及管理? [2026年10月1日]
- 心率升高是否为去肾神经术的高血压患者交感神经激活的生物标志物? [2026年11月1日]

注: 方括号内时间为截稿日期。参与本栏目讨论的稿件请发送到我刊邮箱(zhgxzyzz@vip.126.com)。