

难治性高血压的诊疗进展

李师承, 刘 伶, 严晓伟

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心血管内科(李师承, 刘 伶); 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院心血管内科(严晓伟)

作者简介: 李师承(1989-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 高血压、动脉粥样硬化的机制及诊疗。E-mail: leesc_gx@foxmail.com

通讯作者: 严晓伟(1963-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 高血压机制、脂质代谢异常、动脉粥样硬化发病机制及预防、心血管病临床药理和心血管疑难病诊治。E-mail: yanxw_pumch@foxmail.com



严晓伟, 中国医学科学院北京协和医院内科学系副主任、心内科副主任, 博士生导师。1990年获北京协和医科大学博士学位, 1995年赴瑞士苏黎世大学医院博士后研究3年。现任中华医学会理事、中国老年学学会心脑血管病专业委员会常务委员、中国老年保健协会心血管专业委员会常务委员、国家卫健委心血管病防治研究中心专家委员会委员、北京医师协会高血压专业委员会副主任委员、中国高血压联盟理事、中国医师协会高血压医师分会委员、中国医师协会心血管病医师分会委员、中华医学会心血管病分会动脉粥样硬化与冠心病学组成员、中华医学会科学普及分会委员会委员、奥运会国家队医疗专家。目前是《中华心血管病杂志》、《中国循环杂志》、《中国介入心血管病杂志》、《中华高血压杂志》、《中华老年心脑血管病杂志》、《基础医学与临床》、《临床心血管病杂志》、《国际心血管病杂志》(原《国外医学心血管病分册》)、《山东医药》、《国际循环》、《JACC 中文版》、《Eur Heart J 中文版》、《BMJ 中文版》和《中国心血管杂志》编委, 《中国医刊》特邀编委。Member of International Society of Hypertension, Member of European Society of Heart Failure, Member of American Heart Association; FESC。

病杂志》、《中国循环杂志》、《中国介入心血管病杂志》、《中华高血压杂志》、《中华老年心脑血管病杂志》、《基础医学与临床》、《临床心血管病杂志》、《国际心血管病杂志》(原《国外医学心血管病分册》)、《山东医药》、《国际循环》、《JACC 中文版》、《Eur Heart J 中文版》、《BMJ 中文版》和《中国心血管杂志》编委, 《中国医刊》特邀编委。Member of International Society of Hypertension, Member of European Society of Heart Failure, Member of American Heart Association; FESC。

[摘要] 难治性高血压是一种特殊类型的高血压, 危害较大。合理的诊断和治疗对有效控制患者血压、预防心脑血管事件发生有重要的意义。正确的诊断需要明确或排除包括依从性差、继发性高血压等多种影响血压控制的因素。有效的降压治疗一方面需要强调生活方式的改善, 另一方面要在肾素-血管紧张素系统抑制剂(RASI)、钙离子通道阻滞剂(CCB)和利尿剂治疗的基础上, 根据血浆肾素水平调整药物剂量, 并加用醛固酮拮抗剂等其他降压药物。

[关键词] 难治性高血压; 诊断; 治疗; 靶器官损伤

[中图分类号] R 544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)05-0488-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.05.05

Resistant hypertension: progress in diagnosis and treatment LI Shi-cheng, LIU Ling, YAN Xiao-wei. Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Resistant hypertension (RH) is a special type of hypertension, which is underscored by the associated risk of adverse outcomes compared with non-RH. Accurate diagnosis and treatment play an important role in control of blood pressure (BP) and prevention of cardiovascular events. Once antihypertensive medication adherence is confirmed and out-of-office BP recordings exclude a white-coat effect, evaluation includes identification of contributing lifestyle issues, detection of drugs interfering with antihypertensive medication effectiveness, screening for secondary hypertension, and assessment of target organ damage. Management of RH includes maximization of lifestyle interventions, use of long-acting thiazide-like diuretics and calcium channel blocker (CCB), addition of the renin-angiotensin system inhibitor (RASI) and a mineralocorticoid receptor antagonist according to the plasma renin level, and, if BP remains elevated, stepwise addition of antihypertensive drugs with complementary mechanisms of action is used to lower BP.

[Key words] Resistant hypertension (RH); Diagnosis; Treatment; Target organ damage

高血压是目前全世界面临的公共健康问题,是心血管疾病发病率和病死率居高不下的主因之一。我国“十二五”高血压抽样调查^[1]显示,我国18岁以上人群高血压患病率为23.2%,患病人数达2.45亿,且近几年各地的高血压患病率都呈上升趋势。难治性高血压(resistant hypertension, RH)是一种特殊类型的高血压,其流行情况目前国内尚无确切的数据。国外数据显示RH占高血压人群的12%~18%^[2,3],在部分临床研究中高达34%~39%^[4],且有升高的趋势。RH患者比非RH患者心血管事件发生率增高2倍^[5],常伴严重的靶器官损害,且心力衰竭、心肌梗死、肾功能不全、脑卒中的发病风险显著增高,预后较差^[6]。影响RH患者血压达标的因素较多,给RH的诊治带来了一定的困难。本文就近年有关RH的研究和进展进行综述,以便更好地对RH进行诊治和管理。

1 RH的定义

《中国高血压防治指南2018年修订版》^[7]中RH的定义:在改善生活方式基础上应用了可耐受的足够剂量且合理的3种降压药物(包括一种噻嗪类利尿剂)至少治疗4周后,诊室和诊室外(包括家庭血压或动态血压监测)血压值仍在目标水平之上,或至少需要4种药物才能使血压达标。2018年美国心脏协会(AHA)颁布的新版《难治性高血压检测、评估和管理科学声明》^[6]对RH做出了更为具体的定义:在改善生活方式基础上,联合使用3种不同类型降压药物,通常包括1种长效钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、1种肾素-血管紧张素系统抑制剂(renin-angiotensin system inhibitor, RASI)[血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)]和1种利尿剂,且每种药物均达到最大剂量或最大耐受量的情况下,血压仍在目标值以上,或者需要 ≥ 4 种降压药联合使用才能使血压降至目标值。在2017年美国ACC/AHA高血压指南^[8]中,定义了一种特殊的RH(refractory hypertension),指在使用了至少5种不同机制的降压药物仍不能控制血压达标,包括长效噻嗪类利尿剂和醛固酮受体拮抗剂。这种类型的RH发病率低,但是心血管事件风险更高。

2 RH的诊断和评估

对RH的研究发现,对于大多数接受3种以上降压药物(包括一种利尿剂)、血压未能适当控制的患者来说,存在很多影响血压达标的因素,而真正的

RH患者只占了其中的一部分^[9]。认真寻找和识别这些影响因素有助于控制患者的血压。RH的诊断应首先排除治疗依从性差和白大衣效应两种情况,此外,还应进行以下几个方面的评估。

2.1 不良生活方式 众所周知,血压升高与不良生活方式有很强的相关性^[8],尤其是以下几个因素:(1)肥胖,特别是腹型肥胖可引起患者盐敏感性增加、血管功能异常、交感神经兴奋性高、钠离子排出障碍和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性增强等^[10,11],越来越多的证据表明盐皮质激素增多也在其中起着重要作用^[10]。(2)饮食习惯对血压也有着重要的影响,阻止高血压的相关饮食(DASH饮食)可以降低血压水平^[12]。摄盐过量会直接引起血压的升高,其机制复杂,除了水钠潴留,还涉及血管功能障碍、动脉僵硬、交感神经激活、肾素-血管紧张素轴抑制受损、盐皮质受体激活和免疫细胞调节等^[13];在我们的动物模型研究中发现,高盐摄入可引起阻力动脉对血管活性物质的反应性增加从而引起血压升高及波动,甚至是靶器官损害^[14]。(3)酒精摄入超过30~50 g/d是引起高血压的危险因素^[15],还会使高血压更难以控制。(4)缺乏体力活动和身体素质下降都是高血压的独立危险因素^[16]。(5)其他:社会心理压力(如职业压力、社会支持度低)、消极的性格(焦虑、愤怒、抑郁)、环境暴露(嘈杂、低温、高纬度、空气污染)、睡眠时间少、睡眠质量差等都可能致血压控制不良,但仍需进一步研究阐明这些因素与RH的关系。

2.2 血压评估不准确 在RH诊治过程中,存在一些因素导致血压水平被错误地评估。血压测量不规范可致血压异常升高^[8],甚至在部分研究中发现RH患者血压测量不正确的比例高达33%^[17];部分患者则可能由于严重的动脉粥样硬化和钙化,在测量血压时需克服较大阻力才能使肱动脉被压扁以致血压测量值偏高。白大衣高血压可导致RH患者的诊室血压被高估,而通过家庭自测血压和24 h动态血压可以更好地评估患者的血压水平^[8];在SPRINT研究^[18]中采用无人值守的全自动血压测定方法,所测得的诊室血压比以往高血压研究的诊室血压低15~16 mmHg。家庭自测血压是在调整治疗方案后评估降压疗效的重要手段,动态血压监测则有助于了解患者夜间血压的控制情况以及血压晨峰等特殊形态的存在。实际上,目前国内诊室的血压测定离指南的要求相距甚远,如嘈杂的环境、患者未能排空膀胱、不能静坐5 min、测量期间交谈等。我们研究

发现^[19],低盐摄入可以降低应激状态下的血压升高,即降低血管对升压物质的反应性;针对 RH 患者进行的、即将发表的研究结果显示,高盐饮食与患者诊室血压控制不良呈独立相关。因此,我们认为高盐摄入也是影响准确评估血压水平的重要因素。

2.3 依从性差 依从性是正确评估和管理 RH 患者治疗的基础,依从性不良的影响因素众多,如经济问题、治疗方案较复杂、对医嘱缺乏理解、药物不良反应或对药物不良反应的担忧、药物降压疗效不佳、耐受性差、医生与患者的沟通不足(或信任危机)等未能按医嘱服药。因此,需要排除 RH 患者服用降压药物治疗依从性差,方法包括患者报告用药情况、处方监测和药片计数、尿液或血浆药物浓度检测等^[6]。

2.4 药源性影响 服用非降压药物可影响降压药物疗效或直接升高血压,是导致 RH 患者血压难以控制的潜在原因,这些药物包括非甾体类抗炎药、口服避孕药、激素替代疗法、拟交感胺类药物、免疫抑制剂、重组体人红细胞生成素、酪氨酸激酶抑制剂、抗抑郁药、糖皮质激素、盐皮质激素、非麻醉性镇痛药、选择性环氧合酶(COX)-2 抑制剂、可卡因、安非他命、酒精、兴奋剂、天然甘草、中药成分(麻黄)等^[6]。

2.5 降压治疗方案欠佳 在美国的一项研究发现仅有 49.6% 的 RH 患者接受了最佳的降压药物治疗方案^[20],RH 患者需要同时接受多种降压药物以控制血压水平,合理的降压药物治疗方案有助于控制 RH 患者的血压。

2.6 睡眠障碍与假性嗜铬细胞瘤(pseudopheochromocytoma) 如果患者没有获得足够的睡眠或睡眠质量差,特别是夜间睡眠时间少于 6 h 或夜间多次醒来,可导致血压升高,引起 RH^[21]。睡眠质量差导致血压升高和阵发性高血压的机制与交感神经系统及 RAAS 激活有关^[21,22],包括睡眠剥夺、不安腿综合征等^[21]。睡前使用 ARB、 β 受体阻滞剂和中枢性 α 受体激动剂,可改善血压控制^[6];而使用利尿剂治疗以及未坚持低盐饮食的患者,夜间可能会频繁排尿,导致睡眠中断,且短期使用利尿剂可增加交感神经活性(长期使用则通过降低血管平滑肌细胞内钠离子含量而降低血管对升压物质的反应性,从而降低血压)。此外,假性嗜铬细胞瘤患者的睡眠质量较差,如果长期睡眠质量不佳,会出现阵发性高血压和血压升高相关的症状,特别是在下午和晚上^[23]。

2.7 继发性高血压 继发性高血压原发病未得到有效控制也是血压未能控制的原因之一,常由以下疾病引起:原发性醛固酮增多症、肾实质病变、肾动

脉狭窄、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、库欣综合征、主动脉缩窄等;也可继发于其他少见疾病,如甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、高钙血症、原发性甲状旁腺功能亢进、先天性肾上腺增生,其他由先天性肾上腺增生引起的盐皮质激素增多综合征、肢端肥大症等^[6,24]。此外,阻塞性睡眠呼吸暂停由于低氧-复氧引起血管损伤等机制作用下导致血压升高,亦应属于继发性高血压范畴。在 3 种降压药物(包括一种利尿剂)治疗血压控制不佳时,在进一步增加药物种类和剂量之前,需要除外继发性高血压。

2.8 遗传因素 部分 RH 患者有家族史,高达 50% ~ 60% 的血压变异性与遗传相关^[25]。在 RH 发病率较高的黑色人种中发现遗传因素起着重要作用^[26],但不能排除环境和社会心理学因素对该人群血压的影响。此外,单基因高血压及一些少见的遗传病由基因突变所致病,也可以导致血压难以控制,需行基因检测甚至蛋白质组学分析方能加以鉴别^[27]。

3 RH 的治疗

对 3 种降压药物(包括一种利尿剂)治疗血压控制不佳的患者,在除外血压测量和依从性方面的问题后,患者存在的其他可能影响血压控制的因素,如抑郁、焦虑症、过量摄盐、大量饮酒、糖皮质激素治疗、继发性高血压等,是导致血压不能控制的常见原因。虽然这些患者不是严格意义上的 RH,但在临床处理过程中,临床医生又必须面对其血压的“难治性”。当这些因素不可能或难以去除时,从治疗的角度来说,这些患者仍然是“难治性”高血压患者。

3.1 矫治不良生活方式 TRIUMPH 试验^[28]显示矫治不良生活方式对于 RH 患者血压达标有重要的意义,结合一些研究发现具体矫治推荐如下:(1)减轻体重可以有效降低血压 4.5/3.2 mmHg^[29],研究表明超重患者体重每下降 1 kg 血压下降约 1 mmHg^[30],2017 美国 ACC/AHA 高血压指南^[8]推荐超重和肥胖的患者降低 5% ~ 10% 的体重以助于降低血压。(2)限制钠盐摄入有助于降低血压水平及心血管事件的风险,研究表明每降低 1 g 钠盐摄入可以使高血压患者和非高血压人群的收缩压分别降低 2.1 mmHg 和 1.2 mmHg^[31],限盐的作用在合并慢性肾功能不全、肥胖、黑色人种等人群尤为明显^[32],因此要求 RH 患者每日摄盐量不超过 6 g,而 24 h 尿钠测定对监测 RH 患者摄盐量非常重要,尤其是血压控制不佳的患者。(3)合理的饮食方式有助于血压的控制,如低盐富钾、低脂低胆固醇饮食,限制酒精摄入(男性 < 20 g/d,女性 < 10 g/d),而 DASH 饮食则是

效降低血压的饮食方式,可降低高血压患者收缩压 6.74 mmHg 和舒张压 3.54 mmHg^[12]。(4)有氧运动可降低血压、保持健康体重,而每周3次快步行走运动,持续8~12周后可显著降低RH患者的日间动态血压(6±12)/(3±7)mmHg^[15],2017美国ACC/AHA高血压指南^[8]建议每周进行3~5次30~40min的有氧运动。

3.2 药物治疗 应首选指南推荐的RASI、CCB类和利尿剂联合治疗方案,并加到最大或可耐受剂量,根据降压药物药理学原则和临床经验进行调整,基本原则就是联合使用药物间作用能够互补、不同类型和作用机制的药物的不良反应能相互抵消,阻断血压增高的所有可能机制,使用长效制剂使血压控制更平稳。RAAS激活是高血压的主要机制之一,对于肾素水平较高的患者使用RASI带来较好的降压效果。新近上市的阿齐沙坦酯在研究中展现了强于其他ARB类药物的降压效果,相比奥美沙坦酯能使24h动态血压的收缩压降低4~8mmHg^[33]。在CCB类药物的使用中,长效制剂有助于增加RH患者的依从性,而一些数据表明长效硝苯地平制剂比氨氯地平具有稍强的降压效果^[34],在低肾素的患者中使用CCB类降压药较RASI降压明显^[35]。由于RH患者常钠盐摄入超标伴容量潴留、高钠盐摄入而致血压难以控制,因此需联合使用有效的利尿剂加以控制,相比临床常用的氢氯噻嗪,同等剂量的氯噻酮可使收缩压降低7~8mmHg^[36]。而对于已接受多种药物联合治疗者,加用醛固酮受体拮抗剂,特别是醛固酮水平较高的患者,可进一步降低血压水平,且安全性及耐受性较好,但需监测血钾,对肾功能不全的患者应慎用。PATHWAY-II研究^[37]显示醛固酮受体拮抗剂对RH有显著的降压作用,特别是在没有高容量负荷的低肾素或盐敏感高血压患者中显示了优于 α 或 β 受体阻滞剂的降压效能。在使用CCB、ACEI/ARB、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂的基础上,根据心率评估交感兴奋性,可使用第5种降压药物,如 β 受体阻滞剂或中枢性 α -2受体阻滞剂,进一步降低血压水平,特别是交感张力高者^[38];兼具有 α 受体和 β 受体阻断作用的降压药物可降低外周血管阻力及静息心率,如卡维地洛、拉贝洛尔等,在高血压治疗中具有一定的优势和价值; α 受体阻滞剂不作为高血压的一线降压药,可在血压控制不佳时加用^[7]。早晨和夜间分次给药也可改善全天血压控制。而限制钠盐摄入则有利于减少降压药物的用量。患者应重视家庭血压检测,特别是与诊

室血压不一致时,家庭血压是调整降压方案的重要依据。

3.3 器械治疗

3.3.1 去肾交感神经术(renal sympathetic denervation, RDN) 既往研究发现使用了4~5种降压药仍不能有效控制血压的RH患者经RDN治疗后诊室血压大幅下降^[39],而动态血压水平的下降幅度则小得多^[40]。随着SYMPPLICITY HTN-1和SYMPPLICITY HTN-2研究结果均显示了RDN治疗RH的有效性及安全性,近年备受关注的SYMPPLICITY HTN-3试验^[41]中经过6个月的观察并未显示出RDN能显著降低RH患者的血压水平,结果引起了学界的担忧。美国高血压学会(ASH)、美国食品和药物管理局(FDA)等多个组织的研究者重新审视这项研究存在一些缺陷,如降压药使用不合理、消融点较少、消融不彻底等。研究者们认为RDN在RH治疗中仍有一定的价值^[42]。DENERHTN研究^[43]则证实了RDN在标准阶梯降压治疗的基础上能安全有效地降低RH患者的血压。最近的SPYRAL HTN-OFF MED^[44]研究虽未纳入RH患者,但是证实了RDN对血压降低的有效性。目前国内亦有少数医院开展RDN治疗RH,但也处于初级研究阶段,治疗效果仍有待观察。

3.3.2 颈动脉压力感受器刺激装置植入 颈动脉压力感受器刺激治疗(carotid baroreceptor activation therapy, BAT)通过植入脉冲发生器刺激颈动脉窦压力感受器降低血压,同时减慢心率、减轻心脏负荷、扩张动脉等。Rheos Pivotal试验^[45]显示其可有效降低RH患者的收缩压,长期安全、有效;MobiusHD装置在欧洲已完成的CALM-FIM_EUR研究^[46]证实了其降压作用,安全、有效;在美国进行的CALM-FIM_US研究^[47]也将在近期公布研究结果。BAT为未来临床治疗提供了新的思路。

3.3.3 其他器械治疗 目前为止,大多数其他器械治疗方法还处于小样本量研究阶段,如中央动静脉吻合ROX Coupler植入^[48]、肾脏去神经血管内超声系统ReCor^[49]、深部脑刺激治疗^[50]、雷帕特降压仪(RE-SPeRATE)^[51]、高血压疫苗^[52]等。

目前RH的器械治疗仍处于研究阶段,不同的方法和机制为RH的临床研究和治疗提供了新的思路 and 手段,应该鼓励研究和开发更多、更好的治疗手段;同时,新的治疗手段也面临着挑战,其治疗的安全性、有效性有待更进一步的研究验证。

4 展望

RH诊断时需排除依从性差、血压测量不准确、

降压用药不合理、神经精神因素、继发性高血压等问题;治疗上应强调生活方式改善。在合理的、最大或可耐受剂量应用 RASI、CCB 和利尿剂的基础上,联合更多种类的药物(包括醛固酮拮抗剂、 α 受体阻滞剂等)是控制血压的关键。

参考文献

- Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of Hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012–2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344–2356.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008[J]. *Circulation*, 2011, 124(9): 1046–1058.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(9): 1583–1590.
- Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(3): 635–643.
- Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(2): 415–422.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2018, 72(5): e53–e90.
- 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAA-PA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults; Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1269–1324.
- Doménech M, Sastre E, Camafort M, et al. Misdiagnosis of resistant hypertension: Real frequency of true resistant hypertension in patients with suspected resistance to treatment[J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 150(1): 20–23.
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 991–1006.
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(1): 8–24.
- Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, et al. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(12): 1253–1261.
- Oh YS, Appel LJ, Galis ZS, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report on Salt in Human Health and Sickness: Building on the Current Scientific Evidence[J]. *Hypertension*, 2016, 68(2): 281–288.
- 李师承, 陈连凤, 冯淑怡, 等. 高盐饮食对去甲肾上腺素诱导的 Dahl 盐敏感大鼠肠系膜动脉收缩反应的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23(3): 264–269.
- Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(5): 245–252.
- Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, et al. Interactive Effects of Physical Fitness and Body Mass Index on the Risk of Hypertension[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(2): 210–216.
- Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, et al. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(6): 493–499.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103–2116.
- 李师承. 盐摄入量对难治性高血压患者的影响及盐摄入量对阻力血管舒缩功能的影响[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network[J]. *Hypertension*, 2013, 62(4): 691–697.
- Sayk F, Teckentrup C, Becker C, et al. Effects of selective slow-wave sleep deprivation on nocturnal blood pressure dipping and daytime blood pressure regulation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(1): R191–R197.
- Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(4): 333–343.
- Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, et al. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship[J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(6): 509–519.
- 杨子聪, 施莹(综述), 刘伶(审校). CD4⁺ T 淋巴细胞亚群在原发性高血压中作用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2016, 9(11): 1038–1041.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Larson MG, et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(8): 1528–1534.
- Howard VJ, Tanner RM, Anderson A, et al. Apparent Treatment-resistant Hypertension Among Individuals with History of Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. *Am J Med*, 2015, 128(7): 707–714. e2.
- Aggarwal A, Rodriguez-Buritica D. Monogenic Hypertension in Children: A Review With Emphasis on Genetics[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(6): 372–379.
- Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Lifestyle modification for resistant hypertension: The TRIUMPH randomized clinical trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(5): 986–994. e5.
- Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-term effects of

- weight-reducing diets in people with hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD008274.
- 30 Harsha DW, Bray GA. Weight Loss and Blood Pressure Control (Pro)[J]. *Hypertension*, 2008, 51(6): 1420–1425.
- 31 Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies [J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 465–475.
- 32 McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (2): CD010070.
- 33 Shiga Y, Miura SI, Motozato K, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Azilsartan and Olmesartan in Patients With Essential Hypertension[J]. *Int Heart J*, 2017, 58(3): 416–421.
- 34 Tanaka T, Miura S, Tanaka M, et al. Efficacies of Controlling Morning Blood Pressure and Protecting the Kidneys by Treatment With Valsartan and Nifedipine CR or Valsartan and Amlodipine (MONICA Study)[J]. *J Clin Med Res*, 2013, 5(6): 432–440.
- 35 Jeffers BW, Robbins J, Bhambri R. Efficacy of Calcium Channel Blockers Versus Other Classes of Antihypertensive Medication in the Treatment of Hypertensive Patients With Previous Stroke and/or Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Am J Ther*, 2017, 24(1): e68–e80.
- 36 Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(10): 1130–1137.
- 37 Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(10008): 2059–2068.
- 38 Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(5): 685–692.
- 39 Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnLightEN I trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28): 2132–2140.
- 40 Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension[J]. *Circulation*, 2013, 128(2): 132–140.
- 41 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1393–1401.
- 42 White WB, Galis ZS, Henegar J, et al. Renal denervation therapy for hypertension: pathways for moving development forward [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(5): 341–350.
- 43 Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1957–1965.
- 44 Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10108): 2160–2170.
- 45 Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(7): 765–773.
- 46 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01911897. Controlling and Lowering Blood Pressure With The MOBIUSHD™ (CALM-FIM_EUR) (CALM-FIM_EUR). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911897?term=MOBIUSHD&rank=3>. Accessed Feb. 1st 2019.
- 47 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01831895. Controlling and Lowering Blood Pressure With The MOBIUSHD™ (CALM-FIM_US). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01831895?term=MOBIUSHD&rank=4>. Accessed Feb. 1st 2019.
- 48 Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9978): 1634–1641.
- 49 Mabin T, Sapoval M, Cabane V, et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension [J]. *Euro Intervention*, 2012, 8(1): 57–61.
- 50 O'Callaghan EL, Hart EC, Sims-Williams H, et al. Chronic Deep Brain Stimulation Decreases Blood Pressure and Sympathetic Nerve Activity in a Drug- and Device-Resistant Hypertensive Patient [J]. *Hypertension*, 2017, 69(4): 522–528.
- 51 Cernes R, Zimlichman R. RESPeRATE: the role of paced breathing in hypertension treatment [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(1): 38–47.
- 52 Azegami T, Yuki Y, Hayashi K, et al. Intranasal vaccination against angiotensin II type 1 receptor and pneumococcal surface protein A attenuates hypertension and pneumococcal infection in rodents [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(2): 387–394.

[收稿日期 2019-02-21][本文编辑 吕文娟 余 军]