

慢性肾脏病与难治性高血压

晏婉清^{1,2} 吴昕悦^{1,2} 任勇²

(1. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院心血管内科 湖北文理学院心血管病研究所, 湖北 襄阳 441000)

【摘要】 难治性高血压是指同时使用 3 种抗高血压药, 血压仍高于目标水平, 或至少需要 4 种药物才能控制血压的严重高血压类别。在高血压患者中, 其患病率为 5% ~ 15%, 而在慢性肾脏病患者中, 患病率是普通人群的 2 ~ 3 倍。但肾功能损害及高钾血症等原因限制了螺内酯等高效抗高血压药的使用, 增加了治疗难度, 慢性肾脏病一旦诊断难治性高血压, 最重要的是根据主要病理生理机制针对性地个体化给药。现从慢性肾脏病中难治性高血压的流行病学、特有的病理生理机制、诊断及治疗进展等方面进行论述。

【关键词】 难治性高血压; 慢性肾脏病; 利尿剂; 盐皮质激素受体拮抗剂

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.008

Chronic Kidney Disease with Resistant Hypertension

YAN Wanqing^{1,2}, WU Xinyue^{1,2}, REN Yong²

(1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science/Xiangyang Central Hospital, Institute of Cardiovascular Diseases of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441000, Hubei, China)

【Abstract】 Resistant hypertension is a category of severe hypertension in which blood pressure remains above target levels with the concurrent use of three antihypertensive medications, or in which at least four medications are required to control blood pressure. Among hypertension patients, its prevalence is 5% ~ 15%, while in patients with chronic kidney disease, the prevalence of resistant hypertension is two to three times higher than that of the general population. Once diagnosed with resistant hypertension, patients with chronic kidney disease need to be treated individually according to the main pathophysiological mechanisms, but renal impairment and hyperkalemia limit the use of highly effective antihypertensive drugs such as spironolactone and increase the difficulty of treatment. Its therapeutic specificity needs to be learned together by clinicians. In this paper, we will review the epidemiology, specific pathophysiological mechanisms, diagnosis and therapeutic advances of resistant hypertension in chronic kidney disease.

【Keywords】 Resistant hypertension; Chronic kidney disease; Diuretic; Mineralocorticoid receptor antagonist

中国高血压患病率在过去半个世纪大幅上升^[1], 且严重高血压人群比例明显升高。为识别具有心血管疾病高风险的患者, 难治性高血压 (resistant hypertension, RH) 定义为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 种抗高血压药 (包括 1 种噻嗪类利尿剂) 至少 4 周后, 诊室内外血压仍高于目标水平, 或至少需要 4 种药物才能控制血压^[2]。由于重合的病理生理学机制、共同的危险因素等原因, 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是 RH 常见的病因和并发症, 二者共存构成心血管和肾脏疾病进展的重要威胁, 也带来了治疗上的重大挑战。现有的治疗策略, 包括生活方式的改变、药物治疗以及新型

医疗设备的使用, 都具有一定的局限性。本综述旨在提供一个较为全面的视角, 审视 RH 和 CKD 之间的复杂关系, 现将探讨 CKD 中 RH 的流行病学、特有的病理生理机制、诊断及治疗进展, 以期改善患者的治疗效果和预后。

1 RH 的流行病学以及与 CKD 的关联

RH 的流行病学评估面临诸多挑战, 包括诊室内血压测量不准确、患者依从性评估不普及以及继发性高血压筛查不足等。表观难治性高血压 (apparent resistant hypertension, aRH) 特指流行病学研究中仅以药物数量定义的 RH 类别。2009—2013 年在中国 18 个省市的 59 家医院进行的血压登记研究^[3] 结果显示, RH

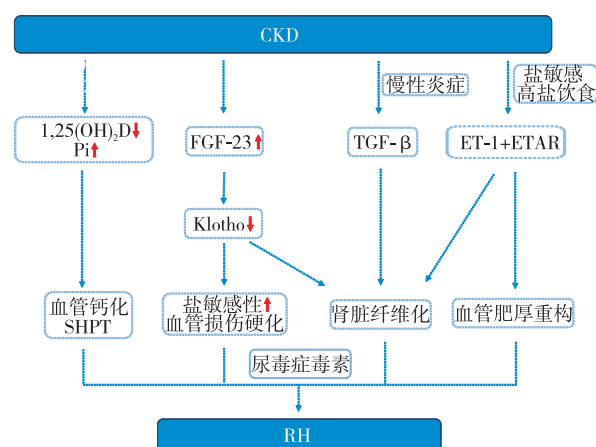
患病率为 8.3%。一项纳入多省市 3 774 例中国老年高血压人群的横断面研究^[4]发现,aRH 的患病率为 5.97%。而全球范围内,一项涵盖 320 万患者的荟萃分析^[5]显示,aRH 和真正 RH 的患病率分别为 15% 和 10%,数据的显著差异可能来源于中国 40% 未控制高血压的患者仅使用 1~2 种治疗药物。另外,全球研究显示在 CKD 患者中真正 RH 的患病率为 22.9%。美国 CKD 队列研究^[6]进一步强调了 aRH 患病率有随 CKD 进展而增加的趋势,晚期肾脏病患者中 aRH 的患病率为 54.2%。

2 CKD 所致 RH 的病理生理机制及不良预后

肾脏在血压调节中起着至关重要的作用,肾功能损害加重水钠潴留、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 和交感神经过度激活、内皮功能障碍等主要高血压机制,结合 CKD 特有的病理生理机制共同推动血压的持续升高,常需要多种药物联合降压。

随着 CKD 的进展,肾功能下降引起代谢紊乱。在 CKD 早期,成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) 水平升高和 Klotho 蛋白水平降低开始发挥作用。FGF-23 通过抑制 1,25-二羟维生素 D [1,25-dihydroxy-vitamin D, 1,25(OH)₂D] 的合成和增强尿磷排泄来调节磷平衡^[7],而 Klotho 缺乏可通过血管非经典 Wnt5a/RhoA 途径诱发盐敏感性高血压^[8]、促内皮炎症和氧化应激^[9]诱发血管损伤和硬化等多途径升高血压。当估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 严重下降时,FGF-23 的作用就会被抵消,1,25(OH)₂D 缺乏和钙磷代谢的紊乱,常导致继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT)、促进磷酸钙盐异位沉积于血管壁,导致血管钙化、脉压升高,都是高血压的独立危险因素^[10-11]。终末期肾病,除了容量超负荷、RAAS 持续激活,肾脏无法清除的化学物质大量累积对血压升高也起到重要作用,尿毒症毒素升高血压主要在于对内皮功能的损害,例如硫酸吡啶酚可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路等促进血管内钙化^[12]、不对称二甲基精氨酸抑制一氧化氮合成导致血管舒张功能损害。除此之外,尿毒症毒素还导致炎症反应、纤维化,且与心血管事件密切相关^[13],导致难以控制的高血压(图 1)。

肾脏纤维化是 CKD 进展的共同病理途径,慢性炎症激活炎症因子、释放转化生长因子- β ,诱导成纤维细胞活化和细胞外基质蛋白合成^[14]。此外,内皮素-1 在炎症介质调节下升高,特别是在 CKD 患者中,高盐饮食和盐敏感导致内皮素-1 水平上升,作用于内皮素 A 受体,导致血压升高、细胞骨架重排和足细胞消失以及纤维化^[15]。



注: Pi, 磷; TGF- β , 转化生长因子- β ; ET-1, 内皮素-1; ETAR, 内皮素 A 受体。

图 1 CKD 特异的致 RH 的病理生理机制

更重要的是,血压升高进一步促进肾脏疾病进展;容量超负荷、CKD 与血压未控制等多重危险因素明显增加心血管风险。德国 CKD 研究^[16]指出,与非 aRH 患者相比,aRH 患者心血管疾病和肾衰竭风险分别增加 20% 和 26%。

3 RH 诊断

3.1 血压测量

标准诊室血压测量是中国高血压诊断的主要手段,但它易受患者准备、袖带大小、仪器质量及操作规范等因素的影响。研究^[17]发现超过 1/3 的 RH 患者因测量误差而被误诊;必须进行诊室外血压测量:动态血压监测 (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) 或家庭血压监测 (home blood pressure monitoring, HBPM),可排除白大衣高血压、诊断隐匿性高血压。在 CKD 患者中,ABPM 可能更具优势,它不仅能够预测心血管事件^[18],更能客观反映夜间血压表型。

3.2 药物评估

需要确认联合药物是否使用最大耐受剂量,并排查是否服用干扰降压的药物,如 CKD 患者常用药:糖皮质激素和促红细胞生成素。患者依从性不佳是导致假性 RH 的常见原因之一,目前多数指南推荐客观评估依从性的方法如尿液或血液的药物筛查^[19],虽然准确但成本较高,推广使用还需考虑经济性并完善标准化流程。需要强调的是建议单片复方制剂作为 RH 的基础治疗,以提高患者依从性。改善依从性还可通过加强患者教育、远程监测以及使患者参与管理决策等方法来实现^[20]。

3.3 继发性高血压筛查

CKD 作为 RH 常见继发因素,确诊 RH 还需积极寻找其他导致血压升高的继发性原因(图 2),例如老

年或 CKD 患者中常见原发性醛固酮增多症、动脉粥样硬化性肾动脉狭窄,还需考虑睡眠呼吸暂停综合征,关注睡眠问题以及甲状腺功能等常见因素。

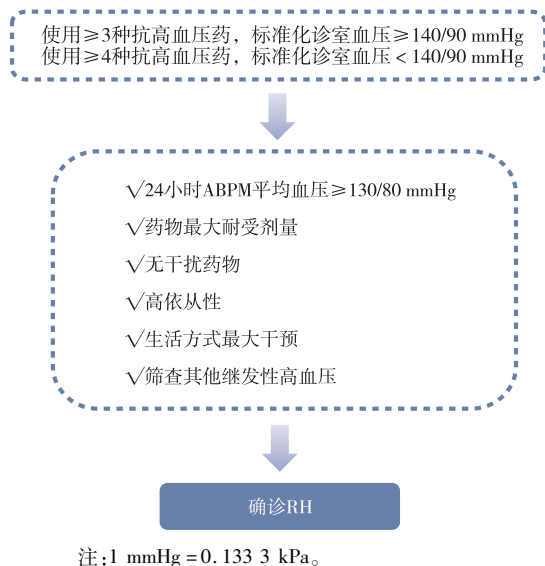


图 2 RH 诊断

4 RH 治疗

CKD 中的 RH 血压管理存在诸多困难与挑战,包括患者依从性差、药物治疗不规范、肾功能进行性下降等问题。肾功能损害和高钾血症风险限制了抗高血

压药的使用,也奠定了其治疗特殊性。对于 RH 患者,不要盲目增加药物,最重要的是根据主要病理生理机制进行个体化治疗(图 3)。需要注意的是,目前的 RH 定义并不直接适用于透析患者,利尿剂对于部分肾功能丧失的透析患者不适用,但透析人群 aRH 发病率高,故本文将一起讨论。

4.1 非透析 CKD

4.1.1 生活方式干预

RH 管理要持续进行治疗性生活方式改变,建议低盐饮食、减重、戒烟限酒以及进行以有氧运动为主的中等强度运动等,CKD 合并 RH 人群需要强调两点。(1)低钠饮食:大多数 CKD 人群是盐敏感的,肾脏通过升高血压抵抗钠盐增加,有高质量证据^[21]表明,CKD 人群平均每天减少 4.2 g 钠摄入,收缩压和舒张压分别降低 6.91、3.91 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa)。中国专家共识^[2]建议 RH 人群氯化钠摄入量 < 5 g/d。(2)减重:几乎所有的研究都指向肥胖与 RH 的相关性,研究还发现 CKD 患者肥胖率更高^[22]。但缺乏关于减重对 RH 患者的心血管死亡率、终末期肾病影响的研究。目前更推荐较为平稳地减轻体重,倡导综合饮食与运动的健康生活方式^[23]。

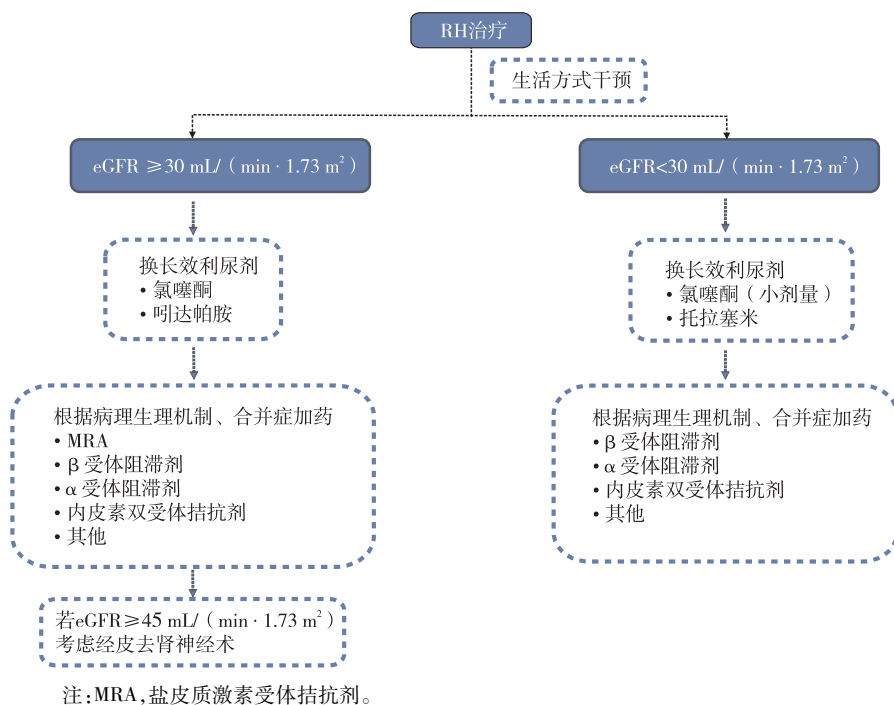


图 3 非透析 CKD 合并 RH 治疗

4.1.2 优化药物

首先根据 eGFR 替换短效利尿剂(图 3),重度 CKD 和/或白蛋白尿患者可增加袢利尿剂的剂量或摄入频率。2023 年欧洲动脉高血压管理指南^[19]还推荐

小剂量氯噻酮(12.5 ~ 25 mg)联合或不联合袢利尿剂以控制 CKD 晚期的 RH,原因是在 CLICK 随机双盲试验^[24]中,氯噻酮组相对于安慰剂组收缩压降低 13.9 mmHg,且尿白蛋白/肌酐比值降低 54%。服氯

噻酮期间,患者需监测血压、血清电解质和肾功能。

4.1.3 根据 eGFR 加药

盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA):如前所述,水钠潴留与交感神经过度激活是 RH 的主要机制,四线用药常考虑 MRA、 β 受体阻滞剂和 α 受体阻滞剂,但在 PATHWAY-2 大型前瞻性随机对照试验^[25]中,螺内酯相较于比索洛尔、多沙唑嗪,HBPM 收缩压平均降低 4.26 mmHg,奠定了螺内酯在 RH 的四线用药地位。CKD 患者使用螺内酯的适应证是 $\text{eGFR} > 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 且血钾 $< 5.0 \text{ mmol/L}$ ^[2]。为避免高钾血症,临床常用策略是螺内酯联合排钾利尿剂,同时监测肾功能以及血清电解质水平。除此之外,螺内酯联合肠内钾离子结合剂帕替罗默,在 AMBER 试验^[26]中证实,可降低 RH 合并晚期 CKD 螺内酯 19.5% 的停药风险,目前已得到多数指南的认可,但其长期效果和心肾获益仍需大型长期临床试验验证。其他的甾体类 MRA 如依普利酮的降压效果欠佳^[27],大剂量阿米洛利降压效果喜人的同时增加了患者药物负担及高血钾风险^[28]。相反新型非甾体类 MRA 药物非奈利酮在 FIDELIO-DKD III 期试验^[29]中,显著降低了心(14%)、肾(18%)结局风险,但非奈利酮降压效果欠佳,在 RH 中的疗效数据还很少。值得注意的是,2024 年 KDIGO^[30]建议对 CKD 进展 $[\text{eGFR} > 25 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 和存在持续性白蛋白尿的患者使用非甾体 MRA,并且在非紧急高钾血症的管理中,强调停用非甾体类 MRA 药物是最后的手段,并推荐在可能情况下使用该药物。

β 受体阻滞剂:心率可部分评估交感神经兴奋性。若心率 $\geq 75 \text{ 次}/\text{min}$,尤其合并冠心病、心肌梗死后、射血分数降低的心力衰竭或是有怀孕计划的女性时,推荐使用 β 受体阻滞剂^[2,31]。一项最新真实世界回顾性队列研究^[32]表示,RH 患者在刚开始加用四线药物螺内酯或 β 受体阻滞剂时进入队列,螺内酯与 β 受体阻滞剂相比对心脑血管结局无明显获益,反而增加了高钾血症($aHR = 3.86$)和肾功能恶化($aHR = 1.63$)的风险,故从安全性与心血管获益综合考虑,推荐 β 受体阻滞剂作为四线药物降压。值得注意的是,在中国 CKD 合并高血压患者中, β 受体阻滞剂的处方率显著高于利尿剂($22.9\% > 7.3\%$)^[33]。 β 受体阻滞剂使用期间需注意对心率、糖脂代谢的影响。

α 受体阻滞剂:若心率 $< 75 \text{ 次}/\text{min}$,可使用 α 受体阻滞剂,例如多沙唑嗪、特拉唑嗪,它们通过舒张阻力血管、增加器官灌注流量保护肾功能。日本 morning surge-1 是一项多中心随机对照试验^[34],将接受高血压治疗的人群随机分为加用多沙唑嗪组($n = 309$)和

加用其他药物组($n = 303$),发现睡前服用多沙唑嗪可显著降低 CKD 患者清晨血压。另外在 PATHWAY-2 研究^[25]中,多沙唑嗪降压效果虽不及螺内酯,但 12 周随访后,其使 RH 患者 HBPM 收缩压和舒张压分别降低 8.7、5.1 mmHg,患者的 HBPM 收缩压控制率为 41.7%。 α 受体阻滞剂的主要不良反应为体位性低血压、心动过速等。

中枢性 α_2 受体激动剂:在无药物禁忌的情况下可使用中枢性 α_2 受体激动剂,例如可乐定。在 RH 最佳治疗随机试验(ReHOT)^[35]中,可乐定相较于螺内酯没有肌酐升高与高钾血症的风险,且有 21% 的血压控制率,故有人推荐将其作为五线药物^[36]。

沙库巴曲缬沙坦在 RH 治疗中潜力巨大。在 PARAGON-HF 事后分析^[37]中,纳入射血分数保留的心力衰竭合并 aRH 患者,沙库巴曲缬沙坦组与缬沙坦组在 16 周时收缩压达标率为 47.9% 和 34.3%,甚至对 MRA 耐药的 aRH 患者,沙库巴曲缬沙坦可降低平均收缩压 8.8 mmHg,故接下来从大型随机对照试验中获得更多沙库巴曲缬沙坦治疗 RH 的临床数据是十分必要的。

内皮素双受体拮抗剂阿普罗西坦治疗 RH 已获得重大突破,PRECISION III 期研究^[38]显示,随机分配 730 例患者接受阿普罗西坦或安慰剂治疗,阿普罗西坦降低收缩压的效果优于安慰剂(差值为 3.8 mmHg),并在第 40 周时仍维持效果,且耐受性良好,主要不良事件为轻度至中度水肿。《中国高血压防治指南(2024 年修订版)》^[3]推荐内皮素双受体拮抗剂用于治疗 RH。未来需要将阿普罗西坦与其他四线抗高血压药比较,进一步证实其降压效果。

对于胫屈嗪或米诺地尔等直接血管扩张剂应谨慎使用,因为它们可能导致严重的体液潴留和反射性交感神经激活,并伴有心动过速。新型抗高血压药如肾素受体抑制剂、醛固酮合酶抑制剂、新型氨基肽酶 A 抑制剂等均取得了不同程度进展,为 RH 的治疗提供了更多选择,但药物的长期疗效及安全性仍需大规模临床试验来验证。另外,近年来已发现肠道菌群参与血压调节,多种常用的抗高血压药如氨氯地平^[39]、卡托普利^[40]等联合抗生素对肠道微生物群的潜在改变可改善其降压效果,在轻中度 CKD 人群中,这可能成为 RH 治疗的一个新靶点。

4.1.4 经皮去肾神经术

交感神经系统过度激活是 RH 的重要病理生理机制,尤其对于 CKD 人群。经皮去肾神经术(renal denervation, RDN)的基本原理是去除肾脏和中枢交感神经之间过度活跃的信号传导,并降低血浆肾素活

性。多项研究已证实了 RDN 降压效果的安全性与持续性。针对 CKD 人群,最新的真实世界研究^[41]中,3 年后随访非 CKD 与 CKD 患者的 24 小时 ABPM、eGFR,其下降幅度相当,但 CKD 组心血管死亡率、脑卒中以及所有不良心血管和肾脏事件的发生率明显高于非 CKD 患者。针对 39 例 RH 患者的 RDN 治疗的最新 10 年随访数据^[42]显示,RDN 使 24 小时 ABPM 显著且持久地降低,并对肾功能没有影响。2024 年《经皮去肾神经术治疗高血压中国专家科学声明》^[43]提出在 eGFR \geq 45 mL/(min \cdot 1.73 m²) RH 患者的降压治疗中,RDN 能进一步降低血压、提高血压达标率,可以作为降压治疗的策略之一(图 3)。

4.2 透析

4.2.1 非药物干预

透析合并 RH 患者生活方式干预大致同非透析患者。需要注意的是,容量超负荷是透析患者高血压的主要原因,广泛药物治疗血压仍未控制时,应仔细评估血容量,采取限钠饮食(食盐 $<$ 5 g/d)、控制透析间期体重增长 $<$ 5%、干重检测、个体化透析液钠处方以及增加透析时间和频率等。腹膜透析容量管理还应考虑保护残余肾功能和腹膜功能^[44]。

4.2.2 药物干预

透析患者 RH 的最佳降压方案尚不清楚,重要的是结合透析对抗高血压药的清除特点及透析患者的个体情况。透析患者 aRH 的高质量药物治疗研究较少,Ding 等^[45]回顾性纳入 102 例透析患者,随访 349 d 后发现沙库巴曲缬沙坦治疗相对于对照组(无沙库巴曲缬沙坦治疗)能显著降低脑钠肽水平,提高左室射血分数,但血压水平无统计学变化,并且高钾血症无统计学差异。同样,Liu 等^[46]对 1 258 例血液透析患者的 15 项随机对照试验进行荟萃分析表明,透析患者使用低剂量螺内酯显著降低长期心血管死亡率,虽然这种改善并没有伴随着血压水平的显著变化。

5 总结展望

中国 CKD 合并 RH 的患者人群基数大、诊断复杂、血压控制难度大,需要临床逐步排除、谨慎诊断,更需要个体化、长期化的随访与评估,克服血压治疗惰性,提高疾病认识及诊断率,是亟须做的事。开展大规模随机对照试验以确定改善心肾结局的有效药物,通过真正实用的治疗及护理方案常规控制血压、延缓疾病进展,这仍然是一个长期而艰巨的任务。

参考文献

[1] 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.

[2] 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会,中国医疗保健国际交流促进会外周动脉病学分会,中国研究型医院学会高血压专业委员会,等. 难治性高血压血压管理中国专家共识[J/OL]. *中华高血压杂志*, 2024, 32(8): 704-709, 700.

[3] 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.

[4] Wu C, Wang Y, Zhang W, et al. Prevalence and characteristics of apparent treatment-resistant hypertension in older people in China: a cross-sectional study [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(8): 753-758.

[5] Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients [J]. *Heart*, 2019, 105(2): 98-105.

[6] Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: report from the chronic renal insufficiency cohort study [J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 387-396.

[7] Musgrove J, Wolf M. Regulation and effects of FGF23 in chronic kidney disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 365-390.

[8] Kawarazaki W, Mizuno R, Nishimoto M, et al. Salt causes aging-associated hypertension via vascular Wnt5a under Klotho deficiency [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(8): 4152-4166.

[9] Yao Y, Wang Y, Zhang Y, et al. Klotho ameliorates oxidized low density lipoprotein (ox-LDL)-induced oxidative stress via regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS pathways [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 77.

[10] Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(23): 1515-1525.

[11] Simeoni M, Perna AF, Fuiano G. Secondary hyperparathyroidism and hypertension: an intriguing couple [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 629.

[12] Zhang H, Chen J, Shen Z, et al. Indoxyl sulfate accelerates vascular smooth muscle cell calcification via microRNA-29b dependent regulation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 284: 29-36.

[13] Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, et al. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(1): 33.

[14] Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 408.

[15] Schiffrin EL, Pollock DM. Endothelin system in hypertension and chronic kidney disease [J]. *Hypertension*, 2024, 81(4): 691-701.

[16] Mielke J, Trucks-Jansen H, Schurmann C, et al. Prevalence, phenotypic characteristics and prognostic role of apparent treatment resistant hypertension in the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study [J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37(5): 345-353.

[17] 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.

[18] Clement DL, de Buyzere ML, de Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension [J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(24): 2407-2415.

[19] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [J]. *J Hypertens*, 2023, 41(12): 1874-2071.

[20] Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Hypertension*, 2022, 79(1): e1-e14.

[21] McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for

- people with chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 6(6): CD010070.
- [22] Chan S, Cameron A, Wang Z, et al. Body mass index in an Australian population with chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 209.
- [23] Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of hypertension: a review[J]. *JAMA*, 2022, 328(18): 1849-1861.
- [24] Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for resistant hypertension in advanced chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2022, 146(9): 718-720.
- [25] 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.
- [26] Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10208): 1540-1550.
- [27] Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 16(2): 293-302.
- [28] Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(6): 464-475.
- [29] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219-2229.
- [30] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [31] 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, 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.
- [32] Desai R, Park H, Brown JD, et al. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2022, 79(10): 2305-2315.
- [33] Yan Z, Wang Y, Li S, et al. Hypertension control in adults with CKD in China: baseline results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE)[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(4): 486-494.
- [34] Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y, et al. Clinical implications of the change in glomerular filtration rate with adrenergic blockers in patients with morning hypertension; the Japan morning surge-1 study[J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 413469.
- [35] Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment)[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 681-690.
- [36] Pio-Abreu A, Drager LF. Resistant hypertension: time to consider the best fifth anti-hypertensive treatment[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(8): 67.
- [37] Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3741-3752.
- [38] Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist apocitinan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367): 1927-1937.
- [39] Yoo HH, Kim IS, Yoo DH, et al. Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(1): 156-162.
- [40] Kyoung J, Yang T. Depletion of the gut microbiota enhances the blood pressure-lowering effect of captopril: implication of the gut microbiota in resistant hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(9): 1505-1510.
- [41] Ott C, Mahfoud F, Mancia G, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(2): 304-310.
- [42] Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, et al. 10-year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(5): 517-519.
- [43] 李月平, 卢成志, 蒋雄京, 等. 经皮去肾神经治疗高血压中国专家科学声明[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(12): 881-893.
- [44] 慢性肾脏病高血压管理共识专家组. 非透析和透析慢性肾脏病患者高血压管理的中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(7): 748-774.
- [45] Ding Y, Wan L, Zhang ZC, et al. Effects of sacubitril-valsartan in patients undergoing maintenance dialysis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2222841.
- [46] Liu J, Jia W, Yu C. Safety and efficacy of spironolactone in dialysis-dependent patients: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 828189.

收稿日期: 2024-06-02