

直立性高血压: 一个应该关注的临床问题

龚瑾^{1,2,3,4}, 谢良地^{1,2,3,4}

1. 福建医科大学附属第一医院老年医学科, 福建 福州 350005; 2. 福建医科大学附属第一医院高血压科;
3. 福建医科大学附属第一医院滨海院区国家区域医疗中心老年医学科; 4. 福建省高血压研究所

体位改变往往会引起血压波动, 但对于大部分人而言这种血压波动范围较小, 并不会引起明显的症状, 但当血压波动值超过正常范围时, 则可能出现头晕等不适, 临床上根据其体位改变后血压升高或降低将其定义为直立性高血压(orthostatic hypertension, OHT)或直立性低血压。OHT是指在由坐位或卧位转为直立位时, 血压升高的现象。研究发现, 在老年人群或疑似短暂性脑缺血发作人群中, OHT的患病率为4%~28%^[1-2]。但由于其具体定义一直在演变, 至今尚无统一的标准, 故既往研究结果很可能掩盖了OHT的真实患病率及危害。OHT与隐蔽性高血压、持续性高血压、高血压靶器官损害、心血管疾病和死亡风险增加有关^[3], 是临床工作中值得关注的一个问题。

1 逐渐演变完善的定义

OHT定义的演变见表1。OHT最早在1922年由Schneider首次报道, 其定义一直在演变, 目前尚无统一的定义。Schneider等^[4]对2000名健康飞行员体检时发现, 当受试者由卧位转变为站立位时, 有1111名受试者收缩压升高, 1570名受试者舒张压升高, 其中83名舒张压升高20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 从而首次发现体位性高血压。随后, 1985年Streeten等^[5]开创性地首次提出了OHT的概念, 认为当卧位收缩压<140 mmHg、舒张压<90 mmHg, 而改变为立位后收缩压 \geq 140 mmHg和/或舒张压 \geq 90 mmHg则可诊断为OHT。2002年, Kario等^[6]又重新定义OHT, 认为站立后血压较卧位时收缩压升高至少20 mmHg才可以诊断OHT。2016年Tabara等^[7]建议由卧位转变为立位3 min后测量收缩压较卧位时增加10 mmHg才可诊断为OHT。2018年又有学者提出, OHT的定义不能只考虑收缩压的改变, 还应包括体位性舒张压增加不少于10 mmHg^[8]。笔者认为, 在临床上, 单纯舒张期高血压是中青年人群中常见的高血压类型, 且与收缩期高血压一样会造成心脑血管事件及死亡率增加, 因此在定义OHT时, 应该综合考虑收缩压和舒张压的变

化, 且同时考虑血压的波动幅度, 采用2023年美国自主神经学会和日本高血压学会共识提出的定义较为合理, 即: 仰卧位血压<140/90 mmHg, 由卧位转变为站立时血压升高至 \geq 140/90 mmHg, 其中收缩压至少升高20 mmHg或舒张压至少升高10 mmHg^[9]。同时, 笔者认为, 对于仰卧位血压<140/90 mmHg, 由卧位转变为立位时收缩压至少升高20 mmHg或舒张压至少升高10 mmHg, 但立位血压仍<140/90 mmHg的患者, 应该诊断为直立位血压过度升高。

表1 OHT定义的演变

年份	研究者	主要结果
1922年	Schneider等 ^[4]	2000名受试者由卧位转变为站立位时, 1111名受试者收缩压升高, 1570名受试者舒张压升高
1985年	Streeten等 ^[5]	卧位收缩压<140 mmHg、舒张压<90 mmHg, 而改变为立位后收缩压 \geq 140 mmHg和/或舒张压 \geq 90 mmHg则可诊断为OHT
2002年	Kario等 ^[6]	站立后血压较卧位时收缩压升高至少20 mmHg才可以诊断OHT
2016年	Tabara等 ^[7]	由卧位转变为立位3 min后测量收缩压较卧位时增加10 mmHg才可诊断为OHT
2018年	Bhuachalla等 ^[8]	OHT的定义除了收缩压改变之外, 还应考虑舒张压增加不少于10 mmHg
2023年	美国自主神经学会及日本高血压学会共识 ^[9]	仰卧位血压<140/90 mmHg, 由卧位转变为站立时升高 \geq 140/90 mmHg, 其中收缩压至少升高20 mmHg或舒张压至少升高10 mmHg

注: OHT为直立性高血压。

2 理解不断加深的机制

OHT的发生主要受神经及体液因素的调节, 其具体机制可能如下: (1)自主神经系统功能障碍可能是导致OHT发生的重要机制之一。立位时, 500~1000 mL血液汇集在身体低垂部位静脉池, 回心血量减少, 心输出量减少, 从而引起颈动脉窦和主动脉弓血管外膜下的压力反射感受器发出的冲动增加, 传入延髓/孤束核, 激活交感神经, 增加输出信号, 刺激自主神经反应使血管收缩、心率增加, 从而维持血压的稳定^[10-11]。相反, 帕金森综合征、多发性硬化、多系统萎缩等疾病患者, 由于其自主神经系统功能紊乱, 体位改变时外周

去甲肾上腺素释放不足,通常表现为直立性低血压及卧位高血压。(2)肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活也参与OHT的发生。衰老、原发性高血压、糖尿病及周围神经病等状态下,由于动脉硬化及小动脉重构,可以促进交感神经系统激活和自主神经系统变性,被认为是OHT的临床促进因素^[10,12-13]。(3)OHT可能与体位改变时诱发体内神经体液因子的变化有关。OHT患者在直立位时血浆中去甲肾上腺素和血管升压素水平升高,α肾上腺素受体高度活化引起血管过度收缩,从而引起血压升高^[13]。OHT患者通常伴有晨峰高血压、超勺型血压曲线等情况可能与该机制相关。(4)此外,部分抗高血压药,如β受体阻滞剂、利尿剂等,及抗肿瘤药、部分抗抑郁药等也可能引起OHT的发生,其机制可能与引起血容量减少、影响自主神经系统等有关。

3 从被动到主动的诊断方法

目前关于OHT的诊断方法主要包括主动直立试验、直立倾斜试验及动态血压监测^[14-15]。主动直立试验可分为诊室主动直立试验和家庭主动直立试验。具体检测方法及判读方式见表2。家庭主动直立试验有助于消除白大衣效应,相比于诊室直立试验可能具有更好的准确性。如对主动直立试验的结果存疑,则可进行直立倾斜试验进一步明确诊断。直立倾斜试验又

称为被动立位试验,需要在专业的直立倾斜设备上进行。动态血压监测可以较为客观、真实地反映血压情况,评估短期血压变异性及其他血压参数,同时也可以消除白大衣效应等^[16]。如主动站立试验及直立倾斜试验无法明确OHT,建议选择动态血压监测进一步明确OHT的诊断。笔者认为,OHT应该根据其血压升高水平的不同进行严重程度分级。轻度:立位收缩压140~159 mmHg或舒张压90~99 mmHg;中度:立位收缩压160~179 mmHg或舒张压100~109 mmHg;重度:立位收缩压≥180 mmHg或舒张压≥110 mmHg。OHT的严重程度可能与其导致的靶器官损害及合并的危险因素具有一定的关系。OHT的筛查流程见图1。

4 OHT 是否具有危害

OHT引起的大幅度血压波动及血压变异性增大会增加对血管壁和内皮细胞的损伤,从而引起心血管事件的发生及靶器官损害^[17-19]。

4.1 OHT与高血压的关系 青年冠状动脉风险的发展研究(coronary artery risk development in young adults, CARDIA)结果表明,健康人出现OHT可能增加未来罹患高血压的风险,同时,高血压患者发生OHT的概率也比正常人群高,说明原发性高血压与OHT之间可能存在双向关联^[20]。

表2 OHT 诊断方法

诊断方法	检测过程	血压测量	结果判读
诊室主动直立试验	患者卧位≥5 min,随后主动站立3 min	至少测血压3次(第一次为站立前,另两次为站立后)	(1)收缩压升高≥20 mmHg,或舒张压≥10 mmHg; (2)卧位收缩压<140 mmHg、舒张压<90 mmHg,站立后收缩压≥140 mmHg和/或舒张压≥90 mmHg (3)收缩压升高≥10 mmHg(可能诊断)
家庭主动直立试验	患者坐位≥5 min,随后主动站立3 min	至少测血压3次(第一次为站立前,另两次为站立后)	收缩压升高≥10 mmHg
被动直立倾斜试验	患者卧位≥5 min,随后被动倾斜60°~70°,≥20 min	测血压1 min	收缩压升高≥20 mmHg; 收缩压升高≥10 mmHg(可能诊断)

注:OHT为直立性高血压。

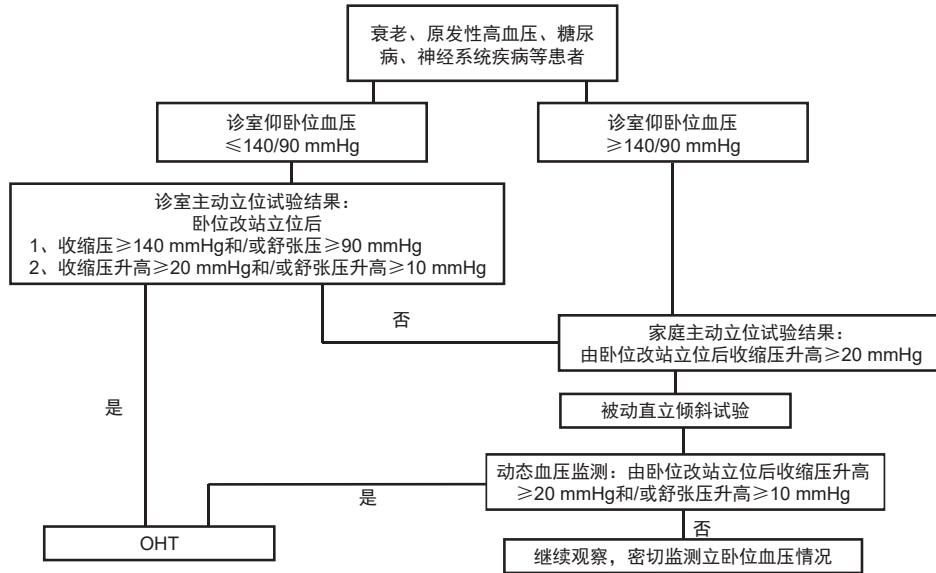
4.2 OHT与心血管事件及靶器官损害的关系

Pasdar等^[21]对20项涉及共61 669名受试者的研究进行荟萃分析,结果提示,与正常血压者相比,OHT患者全因死亡率增加21%(HR: 1.21, 95%CI 1.05~1.40),心血管死亡增加39%(HR: 1.39, 95%CI 1.05~1.84),心脑血管事件发生风险几乎成倍增加(OR: 1.94, 95%CI 1.52~2.48)。收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)结果也发现,在强化降压治疗组中,OHT患者心血管终点事件的发生率显著高于非OHT患者(HR: 1.44, 95%CI 1.1~1.87)^[22]。美国社

区动脉粥样硬化风险(atherosclerosis risk in communities, ARIC)研究结果发现,OHT与腔隙性脑梗死的发生率增加有关^[23]。我国一项纳入5 537名受试者的横断面研究结果也证实OHT与外周血管疾病(OR: 1.36, 95%CI 1.05~1.81)及脑卒中(OR: 1.76, 95%CI 1.27~2.26)的发生有关^[24]。Veronese等^[25]对2 786名受试者随访4.4年,发现OHT是全因死亡(HR: 1.23, 95%CI 1.02~1.39)和心血管死亡(HR: 1.41, 95%CI 1.08~1.74)增加的危险因素。慢性肾功能不全队列(chronic renal insufficiency cohort, CRIC)研究对7个中心共3 873名

受试者进行 7.9 年的随访后发现, OHT 是肾功能损害的危险因素($HR: 1.51, 95\%CI 1.14\sim 1.97$)^[26]。一项纳入 556 例中老年原发性高血压患者的横断面研究结果提示, 高血压合并 OHT 患者尿微量白蛋白排泄率及左心室质量指数较不合并 OHT 者增加, 提示 OHT 可能

与蛋白尿及左心室肥厚发生有关^[27]。此外, 既往研究还发现 OHT 与高敏肌钙蛋白 T 和利钠肽水平升高、黄斑变性、动脉僵硬增加、颈动脉内膜中层增厚等其他靶器官损害的发生也有关系^[8, 10, 28-29]。



注: OHT 为直立性高血压。

图 1 OHT 筛查流程图

4.3 OHT 与糖尿病神经损害的关系 OHT 与糖尿病患者中枢神经系统缺血及神经病变的发病率增加有关。Fessel 等^[30]研究发现, 糖尿病患者合并 OHT 的概率明显高于非糖尿病患者。与非糖尿病合并 OHT 的患者相比, 糖尿病合并 OHT 患者的震动感觉减退。

由于大多数 OHT 患者临床症状不明显, 且多数表现为头晕等脑部症状, 往往容易被患者和临床医生忽略。相反, 直立性低血压由于引起脑灌注不足, 头晕症状往往可能比 OHT 更为明显, 甚至可能出现跌倒、晕厥等危险情况, 因此, 在日常生活及临床工作中, 直立性低血压更容易被患者察觉, 临床医生也会更为重视。但是, 笔者认为, 综合上述大量临床研究结果不难看出 OHT 对患者带来的危害并不低于直立性低血压, 故而 OHT 也是临床上一个值得关注的问题。

5 OHT 的治疗及展望

目前高血压指南中并没有关于 OHT 诊断和治疗的专门指导意见, 临床上也缺乏关于 OHT 的大规模临床试验, 因此, 目前 OHT 治疗及改善预后的证据不足。笔者认为, 根据 OHT 的发病机制, 大多数需要抗高血压治疗的 OHT 患者可以根据当前的高血压指南建议使用一线降压药, 抑制交感神经系统活性的药物可以优先选用。有研究发现 β 受体阻滞剂会升高站立

位的血压, 但其是否会加重 OHT, 目前尚缺乏临床证据。而利尿剂会加剧站立位时的血容量不足, 不是 OHT 的最佳药物选择。此外, 也有学者报道 1 例有剧烈头痛症状的高血压合并 OHT 患者在服用 4 种常规降压药(氢氯噻嗪、赖诺普利、美托洛尔、氨氯地平)的情况下, 血压控制欠佳, 加用可乐定、哌唑嗪后头痛症状缓解, 血压控制情况改善^[31]。另外一项纳入 605 例高血压患者的多中心研究结果也证实, 多沙唑嗪在治疗直立性高血压的同时还能有效降低尿蛋白水平^[32]。因此, 笔者认为, 在选择 OHT 治疗药物的时候, 在考虑减轻血压波动引起的症状的同时, 也应针对 OHT 造成的靶器官损害尽可能选择最优方案, 改善患者的日常生活质量。临床工作中应该对诊室血压控制良好或易于控制, 但靶器官损害明显的患者进行动态血压监测或测量立位血压, 排除或找出其在立位活动时血压异常造成的压力累积效应, 从而为患者提供更合理有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Barzkar F, Myint PK, Kwok CS, et al. Prevalence of orthostatic hypertension and its association with cerebrovascular diagnoses in patients with suspected TIA and minor stroke[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 161.
- [2] Roca F, Rougette K, Zmuda L, et al. Association between orthostatic blood pressure dysregulation and geriatric syndromes: a cross-

- sectional study[J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 157.
- [3] Palatini P. Orthostatic hypertension: a newcomer among the hypertension phenotypes[J]. *Hypertension*, 2023, 80(10): 1993-2002.
- [4] Schneider EC, Truesdell D. A statistical study of the pulse rate and the arterial blood pressures in recumbency, standing, and after a standard exercise[J]. *Am J Physiol*, 1922, 61: 429-474.
- [5] Streeten DH, Auchincloss JH Jr, Anderson GH Jr, et al. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies[J]. *Hypertension*, 1985, 7(2): 196-203.
- [6] Kario K, Eguchi K, Hoshida S, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(1): 133-141.
- [7] Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIP study[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(9): 664-669.
- [8] Bhuachalla BN, McGarrigle CA, O'Leary N, et al. Orthostatic hypertension as a risk factor for age-related macular degeneration: evidence from the Irish longitudinal study on ageing[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 106: 80-87.
- [9] Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(2): 291-294.
- [10] Kario K. Orthostatic hypertension—a new haemodynamic cardiovascular risk factor[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(12): 726-738.
- [11] 樊晓寒, 惠汝太. 体位性高血压[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(9): 818-821.
- [12] Buddineni JP, Chauhan L, Ahsan ST, et al. An emerging role for understanding orthostatic hypertension in the cardiorenal syndrome[J]. *Cardiorenal Med*, 2011, 1(2): 113-122.
- [13] Kario K. Orthostatic hypertension: a measure of blood pressure variation for predicting cardiovascular risk[J]. *Circ J*, 2009, 73(6): 1002-1007.
- [14] Kocyigit SE, Erken N, Dokuzlar O, et al. Postural blood pressure changes in the elderly: orthostatic hypotension and hypertension[J]. *Blood Press Monit*, 2020, 25(5): 267-270.
- [15] Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypertension: from pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(3): 426-433.
- [16] Palatini P, Kollias A, Saladini F, et al. Assessment and management of exaggerated blood pressure response to standing and orthostatic hypertension: consensus statement by the European Society of Hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability[J]. *J Hypertens*, 2024, 42(6): 939-947.
- [17] Hu Y, Wang Y, He B, et al. Sympathetic overactivation from supine to upright is associated with orthostatic hypertension in children and adolescents[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 54.
- [18] Palatini P, Mos L, Rattazzi M, et al. Blood pressure response to standing is a strong determinant of masked hypertension in young to middle-age individuals[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(10): 1927-1934.
- [19] Palatini P, Mos L, Saladini F, et al. Blood pressure hyperreactivity to standing: a predictor of adverse outcome in young hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2022, 79(5): 984-992.
- [20] Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR Jr, et al. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(8): 951-958.
- [21] Pasdar Z, De Paola L, Carter B, et al. Orthostatic hypertension and major adverse events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(10): 1028-1038.
- [22] Rahman M, Pradhan N, Chen Z, et al. Orthostatic hypertension and intensive blood pressure control: post-hoc analyses of SPRINT[J]. *Hypertension*, 2021, 77(1): 49-58.
- [23] Nardo CJ, Chambless LE, Light KC, et al. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study[J]. *Hypertension*, 1999, 33(5): 1123-1129.
- [24] Fan XH, Wang Y, Sun K, et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(8): 829-837.
- [25] Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, et al. Orthostatic changes in blood pressure and mortality in the elderly: the Pro.V.A study[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(10): 1248-1256.
- [26] Rouabhi M, Durieux J, Al-Kindi S, et al. Orthostatic hypertension and hypotension and outcomes in CKD: the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(2): 206-215. e1.
- [27] 马静, 方红薇, 谢晓林, 等. 中老年体位性高血压与尿微量白蛋白排泄率及左心室质量指数的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(10): 1685-1687, 1694.
- [28] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104.
- [29] Yatsuya H, Folsom AR, Alonso A, et al. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC study[J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 167-173.
- [30] Fessel J, Robertson D. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006, 2(8): 424-431.
- [31] 李稳, 左庆娟, 李刚. 直立性高血压 1 例[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(4): 392-394.
- [32] Hoshida S, Parati G, Matsui Y, et al. Orthostatic hypertension: home blood pressure monitoring for detection and assessment of treatment with doxazosin[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(1): 100-106.

收稿日期: 2024-11-12 责任编辑: 陈小明

• 学术争鸣 •

非低肾素性原发性醛固酮增多症患者使用醛固酮受体拮抗剂后,如何在随访期间评估疗效?

胡哲, 陈歆

上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科, 上海 201821

王梦卉[新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心, 新疆高血压研究所, 国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室, 新疆维吾尔自治区重点实验室, 新疆高血压病研究实验室, 新疆高血压(心脑血管)疾病临床医学研究中心, 新疆乌鲁木齐 830001]

原发性醛固酮增多症处于病情早期或受到药物、年龄、低钾程度、肾功能不全、缺氧、肥胖等因素干扰后内分泌特征常不典型, 表现为: 虽然血浆醛固酮水平居高不下且不被抑制, 但肾素活性不低于指南推荐的切割值, 即肾素活性 $\geq 1.0 \mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 。然而, 考虑到机体长期暴露于高醛固酮血症的危害, 基于此类不典型原发性醛固酮增多症患者的病情, 可给予盐皮质激素受体拮抗剂(醛固酮受体拮抗剂)治疗, 但疗效评估较困难, 目前临床无统一认识。螺内酯试验是给予高血压患者每日口服 320~400 mg 螺内酯治疗, 观察 1~2 周, 通过药物疗效反证有无醛固酮分泌增多的临床试验, 一般不用于鉴别原发性与继发性醛固酮增多症。针对不典型原发性醛固酮增多症患者, 可以参考螺内酯试验的原理评估疗效, 具体考虑如下: ①治疗原发性醛固酮增多症常规螺内酯口服剂量为每日 40~60 mg, 明显低于螺内酯试验每日负荷剂量, 故评估药物疗效时间至少应该在半年后; ②螺内酯主要在肾远曲小管竞争性拮抗醛固酮的保钠排钾效应, 血压下降及低钾被纠正是螺内酯治疗有效的临床重要指标, 一般血压的恢复早于血钾的恢复, 因此服药后每日监测血压、每 2~4 周监测血钾必不可少, 一旦出现高钾血症或肌酐升高, 需要紧急停用螺内酯或减少剂量, 此类患者需要警惕有无原发性醛固酮增多症合并双侧肾动脉狭窄; ③还可观察服药前后血钠、血氯、二氧化碳结合力、24 h 尿钾排泄量、尿液 pH 值的变化, 辅助判断螺内酯疗效。

王丽(天津市第一中心医院心内科, 天津 300192)

原发性醛固酮增多症是继发性高血压的主要病因, 占高血压人群的 5%~10%, 其中非低肾素性原发性醛固酮增多症患者因肾素活性未被完全抑制, 可能与双侧肾上腺增生、单侧肾上腺微结节或罕见异位醛固酮分泌瘤相关。此类患者醛固酮自主分泌导致高血压、低血钾及心肾靶器官损害风险显著增加。醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯)是药物治疗的核心, 但长期随访中需多维指标评估疗效与安全性。

疗效评估的核心指标有血压水平和生化指标。

①血压水平: 血压达标($< 130/80 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)是首要目标, 需动态监测家庭血压及诊室血压, 若未达标需调整药物剂量或联合其他降压药(如钙通道阻滞药)。②生化指标: 包括血钾水平和醛固酮/肾素比值(aldosterone to renin ratio, ARR)、醛固酮浓度等。纠正低血钾(血钾维持于 $4.0\sim 5.0 \text{ mmol/L}$)是疗效标志, 但也需警惕高钾血症风险(尤其肾功能不全者)。治疗后 ARR 下降提示醛固酮分泌受抑制, 但非低肾素性患者肾素活性回升可能不显著, 需结合醛固酮绝对值评估。

靶器官保护: ①心脏评估, 定期采用超声心动图监测左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)及舒张功能。②肾脏评估, 尿蛋白/肌酐比值、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)可反映肾损害进展。

个体化随访及治疗策略: ①初始阶段(0~3月), 每 2 周监测血压、血钾及肾功能, 若血压未控制, 可联用二氢吡啶类钙通道阻滞药或血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB); ②调整阶段(3~6月), 每月监测血压、血钾及肾功能; ③长期管理(6月后): 每 3~6 月复查 ARR、血钾及靶器官指标。

特殊人群: 如肾功能不全[eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$]或高龄患者需加强血钾监测, 适当减少螺内酯剂量。

综上所述,非低肾素性原发性醛固酮增多症患者使用醛固酮受体拮抗剂后的疗效评估是一个多维度的过程,需结合血压控制、生化指标、靶器官保护及生活质量等多方面因素。通过系统化的随访和个体化的治疗策略,可最大程度地改善患者预后,降低心血管事件风险。然而,在评估过程中需注意各种指标的局限性和影响因素,结合实际情况综合判断,以实现更精准的治疗和随访。

黄素兰[中南大学湘雅医学院附属常德医院(常德市第一人民医院)心血管内科,湖南常德415000]

原发性醛固酮增多症是导致高血压和低血钾的常见内分泌病因之一,其主要特征为醛固酮过多分泌。无手术适应证、无手术意愿或不能耐受手术治疗的原发性醛固酮增多症患者,采取药物治疗。醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯和依普利酮)是治疗原发性醛固酮增多症的首选药物,能够有效降低血压、纠正低血钾,并在改善患者预后方面发挥重要作用。随着对原发性醛固酮增多症研究的不断深入,最新的国内外指南为临床治疗提供了更加明确的指导。对于非低肾素性原发性醛固酮增多症患者使用醛固酮受体拮抗剂,治疗随访期间应关注以下几个方面:

(1)血压监测:血压控制仍是评估治疗效果的核心指标之一,治疗后的血压变化是判断治疗有效性的关键。醛固酮受体拮抗剂通过抑制醛固酮的作用,能够显著降低血压,尤其对那些伴有难治性高血压的患者。螺内酯等药物的使用可在几周内实现血压的显著改善,因此需要定期监测患者的血压变化,确保其达到治疗目标(130/80 mmHg)。对于非低肾素性原发性醛固酮增多症患者,由于其血压常常较难控制,因此治疗期间的血压监测尤为重要。

(2)电解质监测:原发性醛固酮增多症患者常伴有低血钾,而醛固酮受体拮抗剂通过抑制醛固酮作用,能够有效纠正低血钾的情况。治疗过程中需定期监测血钾水平,特别是螺内酯等药物在改善血钾的同时,也可能引起高钾血症。因此,治疗过程中需要密切监控电解质变化,尤其是血钾浓度,确保其维持在正常范围内。若发现血钾过高,应及时调整药物剂量或选择其他治疗方案。

(3)醛固酮和肾素水平的监测:醛固酮过多是原发性醛固酮增多症的标志,治疗过程中应定期监测醛固酮水平的变化。若治疗后醛固酮水平未显著下降或患者仍存在高血压症状,应考虑调整治疗方案或进一步检查是否存在其他病因。

(4)肾功能评估:醛固酮受体拮抗剂可能对肾脏产生一定的影响,因此在治疗过程中应定期监测肾功

能。患者在使用螺内酯等药物期间,肾小管功能和肾小管酸化能力的监测是必不可少的。定期检查血肌酐、尿液分析等指标,可以早期发现药物对肾功能的影响,并及时调整治疗方案。《中国高血压防治指南(2024年修订版)》指出,在使用醛固酮受体拮抗剂初期,应每隔4周复查肾功能。特别是在存在基础肾病的患者中,肾功能的监测尤为重要。

(5)临床症状的缓解:除了生化指标和血压,患者的临床症状改善也是评估治疗效果的一个重要方面。原发性醛固酮增多症患者常见的临床症状包括水肿、肌肉无力、头痛等,这些症状的缓解往往能反映治疗效果的好坏。随着醛固酮受体拮抗剂的使用,患者的这些症状通常会有所改善,从而提高其生活质量。

(6)长期随访和心血管风险评估:原发性醛固酮增多症患者由于长期高血压和醛固酮过多的影响,常常伴有较高的心血管疾病风险。原发性醛固酮增多症患者需要进行长期随访,以预防心血管疾病的发生发展。定期评估心血管疾病的风险,如心力衰竭、冠心病等,并及时进行干预,可以显著改善患者的预后。

综上,笔者认为,非低肾素性原发性醛固酮增多症患者使用醛固酮受体拮抗剂后的疗效评估需要综合考虑血压、电解质水平、醛固酮水平、肾功能、临床症状等多个因素。结合最新的国内外指南,定期监测并综合评估患者的治疗反应,能够帮助医生优化治疗方案,改善患者的生活质量并减少并发症的发生。

金振刚¹, 钱桂华²(1. 常熟市第五人民医院心内科,江苏常熟215501;2. 常熟市老年病医院内科)

非低肾素性原发性醛固酮增多症的可能原因有:①药物影响,如ACEI和ARB等降压药可以升高肾素活性,导致原发性醛固酮增多症患者的肾素水平假性升高。②原发性醛固酮增多症患者合并肾动脉狭窄,后者可导致肾脏缺血,刺激肾素分泌增加,从而掩盖了原发性醛固酮增多症导致的肾素抑制。③实验室检测误差偶尔也可能导致肾素水平假性升高。因此,对于非低肾素性原发性醛固酮增多症,在使用醛固酮受体拮抗剂治疗期间,应排除相关药物的影响,随访期间应动态监测肾素和醛固酮水平,同样有助于排除假阳性结果。

在使用醛固酮受体拮抗剂治疗随访的过程中,主要观察与评估治疗效果的手段有:①监测动态血压和24h尿钠排泄等,评估其降压作用是否稳定在目标范围之内;②定期监测其升高血钾的疗效是否稳定,避免出现高钾血症;③评估靶器官损害的进展情况,如进行心脏和肾脏等器官的影像学检查和血管内皮功能检测等;④监测患者其他代谢障碍,如胰岛素抵抗等;⑤检

查患者的生活质量,以及疲劳、水肿等症状的改善情况。

药物治疗的注意事项:①注意个体差异,不同患者对于醛固酮受体拮抗剂的反应存在差异,需要个体化治疗;②强调联合用药,醛固酮受体拮抗剂与其他降压药联合应用,综合评估治疗效果;③避免不良反应,注意观察患者是否存在不良反应,如高血钾、头晕、乏力等。波士顿研究表明,非低肾素性原发性醛固酮增多症患者的心血管风险虽然比较低,约等同于原发性高血压患者,但其在使用醛固酮受体拮抗剂的过程中,随访和观察其治疗效果仍是一个复杂综合的过程,在治疗随访期间,更需要医生与患者共同关注和配合,通过定期监测血压、血钾、靶器官功能等指标,及时调整治疗方案以达到最佳的治疗效果等。

林甲宜(安徽省九成医院心内科,安徽 安庆 246200)

使用醛固酮受体拮抗剂治疗原发性醛固酮增多症,包括非低肾素性原发性醛固酮增多症患者,如何在随访期间评估疗效?证据表明,药物治疗疗效的随访关键生物标志物要能反映药物治疗后正常生理学的恢复:用最少剂量的降压药恢复血压正常化;不补钾而血清钾正常化以及肾素水平正常化。

(1)血压:基于循证试验的证据表明,降低血压可以减少高血压患者的死亡、脑卒中、心肌梗死和肾功能衰竭的风险,血压的正常化被推荐作为原发性醛固酮增多症治疗的目标。原发性醛固酮增多症患者对药物治疗的血压反应是随访的重要标志。

(2)血清钾:低钾血症在高血压患者中是原发性醛固酮增多症的经典标志之一,但大多数原发性醛固酮增多症患者并不出现低钾血症。有多项研究证明低钾血症的存在可能预示着原发性醛固酮增多症更严重。低钾血症患者临床结局可能更差。血清钾正常化是优化原发性醛固酮增多症治疗的目标之一。

(3)肾素:原发性醛固酮增多症患者接受醛固酮受体拮抗剂治疗后,尽管血压控制良好,血清钾也正常化,但仍存在心血管代谢风险的增加,这强调了需要另外新的生物标志物。肾素作为醛固酮阻断效果的生物标志物,越来越多的观察性研究支持升高肾素能改善临床结局。但随着肾素的增加,高钾血症、急性肾损伤和低血压的风险可能会增加,尤其是非低肾素性原发性醛固酮增多症患者更要关注这一点。

杨长杰(湖南师范大学附属衡阳市中心医院心内科,湖南 衡阳 421001)

原发性醛固酮增多症患者治疗中,即使血压控制良好,但心、脑、肾血管事件及死亡风险仍明显高于原

发性高血压患者。对于双侧肾上腺疾病、不能或不愿意手术治疗或未能可靠获得单侧醛固酮分泌过多证据的原发性醛固酮增多症患者,首选以螺内酯等醛固酮受体拮抗剂为主的药物治疗。醛固酮受体拮抗剂主要作用于肾脏远曲小管和集合管,阻断钠-氢和钠-钾交换,有效对抗醛固酮的潴钠排钾作用,减少血容量而降低血压,恢复血钾水平,改善临床症状。因此,既往应用醛固酮受体拮抗剂治疗的原发性醛固酮增多症患者,治疗和治疗后随访期间评估疗效主要监测血压和血钾水平。监测血钾水平方面,有临床研究发现,原发性醛固酮增多症患者中有9%~37%存在低钾血症,治疗后大多数可恢复正常,极少数(<2%)需补充钾盐。需要注意的是,老年或肾功能降低的患者更易引起血钾升高,可适当增加钠盐摄入或加用排钾利尿剂,必要时加用激素替代治疗,但需密切监测血压和肾功能。

朱平先[香港中文大学(深圳)第二附属医院,深圳市龙岗区人民医院心血管内科,广东 深圳 518172]

临床上绝大部分原发性醛固酮增多症患者由于醛固酮升高、肾素活性受到抑制,血浆肾素水平会明显降低。ARR测定作为原发性醛固酮增多症的筛查指标,已被广泛应用于临床。但是,仍有极少数(约8%)原发性醛固酮增多症患者肾素活性未受到抑制或者抑制不全,表现为非低肾素性原发性醛固酮增多症。这类患者由于肾素活性不降低或者变化轻微,ARR也可能不会出现异常改变,ARR就不能准确反映应用醛固酮受体拮抗剂治疗后的疗效,对于这类患者,应用醛固酮受体拮抗剂后在随访期主要依据以下几个维度来评价疗效:①血压和临床症状,血压下降和头痛头晕症状改善说明治疗有效。②血钾测定,钾损耗是由于大量醛固酮作用于远曲肾小管引起钠吸收和钾排泄增加,钾丢失增多所致。随访期间血钾浓度恢复正常,说明病情改善。③血浆醛固酮和肾素活性测定。同样,在随访期还必须密切观察药物的副作用和心肾功能情况。

邓君曙(宜兴市第二人民医院心内科,江苏 宜兴 214221)

原发性醛固酮增多症是继发性高血压最常见的内分泌病因。以往曾根据血浆肾素活性和尿钠排泄量将高血压分为高肾素、正常肾素、低肾素三种类型,并认为高肾素型并发症多,预后差,对 β 受体阻滞剂的治疗反应较好。低肾素型通常见于病程长、年龄较大的患者,其预后较好,利尿剂的疗效好。但这些观点并未受到学术界的普遍认同。当时我国学者研究认为国内高

血压患者高肾素型较少,而低肾素型较多。近年来研究发现,组织中包括血管壁、心脏、中枢神经、肾皮质髓质中亦有肾素-血管紧张素系统,它们可能在正常肾素和低肾素高血压的发病以及高血压靶器官损害中起着重要的作用。对于原发性醛固酮增多症患者,如果筛查试验阳性并进行过确诊试验,患者无手术适应证时,可使用醛固酮受体拮抗剂治疗,但在治疗期间必须随访、评估疗效。其疗效取决于肾素的正常化。治疗目标包括血压、血清钾和肾素浓度或血浆肾素活性恢复正常。螺内酯的使用应结合患者的具体病情,包括年龄、病程、醛固酮和肾素的变化以及有无其他并发症(如伴有自主皮质醇分泌、肾脏疾病等),在用药剂量、有无药物不良反应上注意个体化治疗。由于此类原发性醛固酮增多症在国内文献上讨论不多,笔者建议患者最好还是接受必要的肾上腺影像学检查,如接受薄层肾上腺CT增强检查,并查寻有无其他部位病灶。必要时,在排除干扰药物的情况下可重新或多次测量ARR。

胡哲, 陈歆(上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科, 上海 201801)

原发性醛固酮增多症指肾上腺皮质球状带自主分泌过量的醛固酮,导致血压增高、尿钾排出增多以及肾素受抑。按照定义,原发性醛固酮增多症患者肾素一般是降低的。然而,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响因素比较多,年龄、性别、体位、饮食、药物、疾病状态等都可能都会导致肾素水平变化,在综合各种因素后,可能会得出非低肾素性原发性醛固酮增多症的诊断。

对于没有手术指征的原发性醛固酮增多症患者,通常会使用醛固酮受体拮抗剂治疗,阻断醛固酮受体,控制血压,降低心血管事件的发生风险,血浆肾素活性 $\geq 1 \mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 是最常用的判断醛固酮被充分阻断的指标。而对于非低肾素性原发性醛固酮增多症来说,

(编辑部注:本文中多名讨论者认为醛固酮受体拮抗剂抑制醛固酮分泌或治疗后醛固酮水平下降,这种观点是错误的。事实上,醛固酮受体拮抗剂作用是拮抗醛固酮受体,会导致高醛固酮血症,这一现象可能使醛固酮通过非醛固酮受体途径增加靶器官损害的危险。)

使用肾素水平来判断可能并不完全准确,目前无循证医学证据支持非低肾素性原发性醛固酮增多症患者随访期间血浆肾素活性 $\geq 1 \mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 或肾素水平较基线的变化与心血管事件减少相关,也未明确提出其他指标。随访期间血钾、尿钾、血压与用药前的变化,靶器官损害情况的变化可能可以作为随访期间评估疗效的指标。

尿钾排出增加是原发性醛固酮增多症的一个表现,持续的尿钾排出会导致低血钾。醛固酮受体被阻断,尿钾排出减少,低血钾被纠正,因此,血钾/尿钾较基线的变化可能可以作为评估疗效的指标之一,然而尿钾受到的影响因素较多,应综合多种因素考虑。

在原发性醛固酮增多症临床诊断无法明了的情况下,螺内酯试验性治疗有效提示原发性醛固酮增多症的诊断,因此,在加用醛固酮受体拮抗剂后,血压水平降低、降压药数量减少也可以作为随访期间评估疗效的指标。

未被充分阻断的过量醛固酮会导致心室肥厚、肾脏损害等靶器官损害,甚至导致冠心病、心力衰竭、心房颤动、脑卒中等事件的发生。原发性醛固酮增多症患者尽管血压控制达标,但靶器官损害如持续进展,可能提示醛固酮未被充分阻断。

此外,如前所述,低肾素性原发性醛固酮增多症受多种因素影响,如合并慢性肾脏病、阻塞性睡眠呼吸暂停等,这些疾病状态同样会影响血压,增加心血管事件的发生风险,因此,也应对合并的疾病状态进行积极的治疗和评估。

综上所述,从临床经验出发,随访期间血钾、尿钾、血压(较基线)的变化,靶器官损害情况等可能可以作为非低肾素性原发性醛固酮增多症随访期间疗效评估的指标,但还需要循证医学证据的支持。此外,也需对合并的、影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的疾病状态进行积极治疗。