

高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)

高血压肾病诊治中国专家共识组成员

摘要:高血压肾病是我国常见的慢性肾脏病(CKD)之一,也是导致终末期肾病(ESRD)的重要病因。由于高血压肾病的发病率和死亡率逐年增加,临床对其规范诊治的需求较为迫切。但高血压肾病本身是一个交叉学科问题,并且高血压和原发性肾脏疾病的交互影响也对临床诊断和鉴别诊断提出了一定的挑战。如何明确高血压肾病的诊断,对高血压肾病患者实施CKD分阶式的生活指导、降压目标管理和药物治疗,以实现肾、心、脑等靶器官的保护具有极为重要的临床价值和现实意义。为此,由我国心血管和肾脏领域专家联合编写了这部《高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)》,对高血压肾病的诊断、病理特征、降压目标、生活管理与降压药治疗等问题提出建议。共识结合国内外高血压、高血压肾病及CKD血压管理等相关指南,梳理出有关高血压肾病的一些诊治指导意见,强调高血压肾病进展过程中不同CKD分期患者可能面临的治疗差异,同时也指出目前高血压肾病认知上存在的争议。本共识希望能为临床医师全面了解高血压肾病、有的放矢地进行患者诊治与管理、合理使用降压药等提供参考。

高血压是最常见的慢性疾病,也是心脑血管病最主要的危险因素,可损伤重要脏器,如心、脑、肾的结构和功能,最终导致这些器官的功能衰竭。据2021年发表在柳叶刀杂志(*lancet*)的一项研究指出,2019年全球有12.8亿成年人罹患高血压,我国成人高血压患病人数为2.45亿,患病率达23.2%,患病率总体呈增高趋势^[1],反映了高血压防治形势的严峻性。2020年5月,国际高血压学会(International Society of Hypertension, ISH)最新发布国际高血压实践指南将高血压诊断标准设为多次重复测量后诊室收缩压 ≥ 140 和/或诊室舒张压 ≥ 90 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)^[2],该诊断标准与《中国高血压防治指南(2018年修订版)》一致^[3]。高血压肾病是由长期血压增高引起肾内小动脉及细小动脉病变,造成动脉管腔狭窄,继发缺血性肾实质损害,并导致肾小球硬化、肾小管萎缩和肾间质纤维化的一种疾病。临床特征表现为夜尿增多、低比重尿、轻-中度蛋白尿、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)进行性下降,最终发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)。肾损害发生的同时,常伴有高血压眼底病变及心、脑并发症。高血压肾病的患病率呈逐年增加趋势,在美国,高血压肾病每年约占新增透析患者人数的27.5%;是ESRD的第二大常见原因^[4]。中国肾脏疾病网络数据(China kidney disease network, CK-NET2016)显示,我国住院慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)

患者中高血压肾病占比高达20.78%,也是继糖尿病肾病的第二位致病原因^[5]。因此,高血压肾病是导致ESRD的主要病因之一,要特别注重对其的诊治。

2017年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布的美国成人高血压防治指南、2018年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)和欧洲高血压学会(European Society of Hypertension, ESH)发布的高血压管理指南、2020年ISH发布的国际高血压实践指南分别对高血压管理提出指导性建议,其中包含了有关CKD合并高血压的指导意见。《中国高血压防治指南(2018年修订版)》以及2020版中国《国家基层高血压防治管理指南》中,同样提及了高血压伴肾脏疾病的降压目标以及降压药应用原则。此外,2020年肾脏病预后质量倡议(kidney disease outcomes quality initiative, KDOQI)发布的慢性肾脏病营养临床实践指南、2021年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes blood pressure work, KDIGO)发布的慢性肾脏病血压管理临床实践指南以及2021年英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)发布的慢性肾脏病的评估和管理指南也提出了有关CKD患者高血压管理的一些临床实践指导。但迄今为止,针对高血压肾病的指南甚少。作为一个交叉学科问题,高血压肾病诊断上存在的困难和挑战仍需要我们充分了解和面对。随着临床研究的进展和新型药物的研发,高血压肾病的降压治疗指导原则也应不断更新。高血压肾病患者在CKD进展过程中如何进行动态的生活管理、合理使用

降压药、实施靶器官保护,这些内容也需要肾脏病专家和心血管病专家共同提出共识和建议。因此,制定我国高血压肾病诊断和治疗专家共识有着极为重要的临床价值和现实意义。本共识参考已发布的国内外相关指南和专家共识,并采纳了权威文献和临床研究结果,对高血压肾病的诊治提出指导性建议,旨在为广大肾科及心血管内科医师提供临床工作依据。

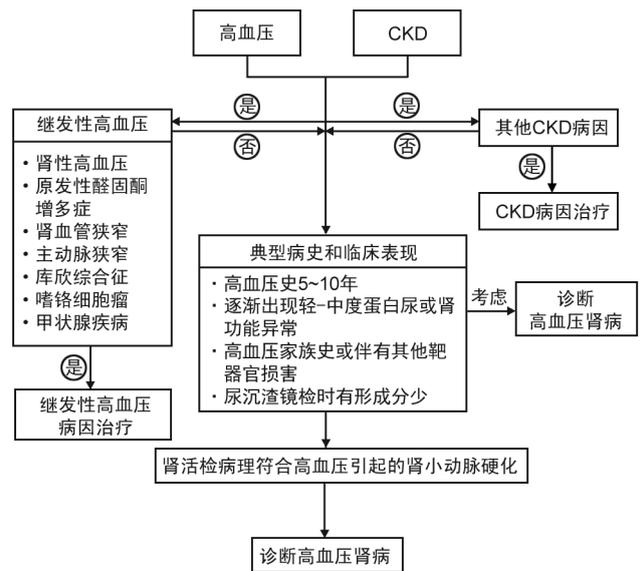
1 高血压肾病的诊断

高血压肾病首先要基于高血压和CKD的诊断,但需排除继发性高血压。继发性高血压筛查的相关实验室检查详见2020年ISH国际高血压实践指南^[2]。虽然国内外指南对高血压的定义不尽相同。但2018年ESC/ESH高血压管理指南^[6]、2020年ISH国际高血压实践指南^[2]以及《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[3]均定义高血压为多次重复测量后诊室收缩压 ≥ 140 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg,这也是目前临床较为广泛应用的高血压诊断标准。KIDGO指南定义的CKD[尿白蛋白与肌酐比值(urine albumin-to-creatinine ratio, UACR) > 30 mg/g或者估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)达3个月]也是诊断高血压肾病的必要条件。高血压肾病是肾科的常见病,但经肾活检诊断的高血压肾病患者比例远低于临床诊断的患者,单凭临床诊断会导致较高的误诊率。因此,需要详细追踪患者的病史、尿液检查特点、高血压靶器官受累情况,并结合病理特点来进行诊断与鉴别诊断。我们结合最新文献^[7]和update数据库所给出的建议,提出如下高血压肾病的诊断依据(具体诊断流程图见图1):

- 在确诊高血压之后的病程中(5~10年)逐渐出现微量白蛋白尿或轻-中度的蛋白尿,或出现肾功能损害等临床表现;
- 有高血压家族史,或伴有其他靶器官损害,如左心室肥厚、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、外周血管疾病等;
- 相对正常的尿沉渣,镜检时有形成分少;
- 除外其他病因导致肾病的可能;
- 肾穿刺活检病理符合高血压引起的肾小动脉硬化。

在没有明确病史的情况下,高血压和CKD因果关系的判定存在很大难度,肾活检则成为诊断高血压肾病的重要手段。需要注意的是,虽然肾活检病理诊断在某种程度上被认为是高血压肾病确诊的“金标准”,但在病理基础上仍需重视高血压肾病的鉴别诊

断。高血压肾病的典型病理表现为肾小动脉内膜增厚和/或细小动脉玻璃样变,进而导致肾小球及肾小管缺血性改变。部分肾单位由于高灌注、高滤过和高跨膜压,引起肾小球肥大和继发性局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS),最终发展至肾小球硬化及肾小管萎缩和间质纤维化。上述病理特征并非高血压肾损害所特有,高龄、肥胖、代谢综合征、糖尿病、IgA肾病、FSGS患者,甚至遗传性肾病Alport综合征中都可以出现部分相似的病理表现。因此,高血压肾病仍是一种排除性诊断,临床需要审慎看待。



注:CKD为慢性肾脏病。

图1 高血压肾病诊断流程

此外,遗传研究发现,肌球蛋白重链9(myosin heavy chain 9, MYH9)或嗜铬蛋白A(chromogranin-A, CHGA)基因多态性、载脂蛋白L1(apolipoprotein L1, APOL1)等基因变异与高血压及高血压肾病的发生密切相关^[8-9]。蛋白-蛋白相互作用网络分析的生物学技术证实,与正常人比较,高血压肾病患者肾小管间质组织的差异表达基因为双特异性磷酸酶1(dual specificity phosphatase 1, DUSP1)、金属蛋白酶组织抑制因子1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1, TIMP1)、FOS原癌基因(Fos proto-oncogene, FOS)和原癌基因JUN(Jun proto-oncogene, JUN)基因^[10]。近年有研究表明,APOL基因变异相关的肾病可导致高血压,其病变程度与进展取决于基因突变类型而与血压水平无关,且药物控制血压不能延缓患者肾功能衰竭进展^[9]。这些发现给我们提示,某些高血压肾病(例如家族性高血压肾病)的发生可能与基因变异有关,而不是高血压本身导致的后果^[7]。

因此,审慎评估高血压与高血压肾病的因果关系,关注可能的遗传学机制,有助于临床充分理解和认知高血压肾病。

2 高血压肾病的病理表现

高血压肾病的病理表现缺乏特异性,肾活检的价值更多地在于排除某些肾脏疾病,而不是提供高血压肾病的确凿证据。高血压导致的肾损伤有两种类型:良性小动脉性肾硬化症和恶性小动脉性肾硬化症。以下是两种分型的具体病理表现:

2.1 良性小动脉性肾硬化症^[11-12] 光镜:肾小球缺血改变,肾小球毛细血管袢皱褶、增厚,肾小球固缩、硬化,常伴有肾小球旁器肥大,偶见门部型节段硬化肾小球。肾小管萎缩、肾间质纤维化、肾弓状动脉及小叶间动脉内膜纤维性增厚,内膜厚度可达中膜2倍以上,小动脉透明变性、管壁增厚、管腔狭窄等。

免疫荧光:无特异性表现,偶见免疫球蛋白M (immunoglobulin M, IgM)、补体成分3(C3)、纤维蛋白沉积于硬化肾小球。

电镜:肾小球系膜基质不同程度增多,基底膜皱褶、增厚,足细胞足突不同程度融合,肾小管萎缩,间质淋巴-单核细胞浸润伴胶原纤维增多。

2.2 恶性小动脉性肾硬化症^[12] 光镜:肾小球缺血改变,肾小球毛细血管袢皱褶、增厚,肾小球固缩、硬化,常伴有毛细血管袢节段性纤维素样坏死,内皮细胞肿胀,基底膜明显增厚,可见“双轨征”形成。肾小管萎缩、肾间质纤维化、肾弓状动脉、小叶间动脉及入球小动脉内膜肿胀、黏液样变性,也可伴有内膜纤维化,形成“洋葱皮”样改变,有时也可伴有纤维素样坏死或微血栓形成,中膜也常增厚,管壁增厚、管腔狭窄甚至闭锁等,偶伴有小动脉透明变性。

免疫荧光:无特异性表现,偶见 IgM、C3、纤维蛋白沉积于硬化肾小球。

电镜:肾小球系膜基质不同程度增多,基底膜皱褶、增厚,以内疏松层增厚为主,可见纤维样物质沉积,内皮细胞明显肿胀,足细胞足突不同程度融合,肾小管萎缩,间质淋巴-单核细胞浸润伴胶原纤维增多。

3 高血压肾病的血压管理

3.1 血压的控制目标 近年来,基于一些大型循证医学证据,国际和国内高血压指南关于CKD患者降压的最佳目标值一直在推陈出新,同时也一直存在争议。综合分析高血压合并CKD患者血压控制获益情况、目前循证医学证据及每项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的入选人群,我们认为高血压肾病患者的血压控制目标尽量个体化,不同年龄、有无蛋

白尿和糖尿病、不同CKD分期的人群降压目标应有所区别,其根本目的是保护靶器官功能、减少心脑血管并发症和降低死亡风险。相关推荐如下:

- 尿蛋白 >1 g/d的高血压肾病非透析患者,血压控制目标应 $<130/80$ mm Hg,可耐受且肾功能稳定的非透析患者可进一步降低收缩压至 <120 mm Hg;尿蛋白 ≤ 1 g/d的高血压肾病非透析患者,血压控制目标 $<130/80$ mm Hg。
- 高血压肾病非透析患者若合并糖尿病,建议控制血压 $<130/80$ mm Hg,有蛋白尿且耐受良好的患者可以进一步控制收缩压水平 <120 mm Hg。
- 年龄 >65 岁高血压肾病非透析患者,如能耐受血压可逐渐降至 $<140/90$ mm Hg。
- 血液透析患者收缩压需控制在 $130\sim 160$ mm Hg。

对于一般高血压患者,各个指南的降压目标较为一致,普遍为血压 $<140/90$,能耐受者的患者可进一步降至 $<130/80$ mm Hg。但国内外各种指南对CKD患者的血压控制目标仍存争议,而高血压肾病患者则应更多遵循CKD血压控制目标个体化原则。蛋白尿作为诊断CKD和高血压心血管事件危险分层的重要指标,成为降压目标个体化的重要影响因素之一。高血压领域的里程碑式研究——收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)表明,与收缩压 <140 的对照组人群相比,强化控制收缩压至 <120 mm Hg可有效改善患者的心血管预后。与收缩压 <140 患者相比,收缩压 <120 mm Hg患者其复合心血管事件风险降低了19%,全因死亡风险降低了28%^[13]。基于SPRINT结果,2017年ACC/AHA美国成人高血压防治指南和2021年KDIGO发布的慢性肾脏病临床实践指南都强调了强化降压对心血管病风险和死亡率降低的获益。2017年ACC/AHA美国成人高血压防治指南推荐无论是否有蛋白尿,CKD患者的目标血压应 $<130/80$ mm Hg^[14]。2021年KDIGO慢性肾脏病血压管理临床实践指南推荐的血压控制目标更为严格,建议对于未接受透析的CKD患者,无论是否存在蛋白尿,收缩压控制均应 <120 mm Hg^[15]。需要注意的是,虽然SPRINT纳入的CKD患者eGFR范围是 $20\sim 59$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²),但是尿蛋白 >1 g/d是其入组的排除标准。研究结果发现,收缩压 <120 mm Hg患者出现更多急性肾损伤以及电解质紊乱等不良事件,这提示eGFR和尿蛋白较低的CKD患者强化降压可能肾脏获益减少,不良事件的风险增加。因此,我们认为对于此类CKD患者应结合不良事件的发生风险采用适

度的血压管理目标。

近年来,有3个中等规模的临床研究比较了将血压控制在较高水平与较低水平对肾脏结局的影响。这些试验包括:肾脏病膳食调整试验(the modification of diet in renal disease trial, MDRD)^[16]、非洲裔美国人肾脏病与高血压研究(the African American study of kidney disease and hypertension, AASK)^[17]、非糖尿病慢性肾脏病患者血压控制与肾功能保护研究(the blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease trial, REIN-2)^[18]。MDRD 研究显示,尿蛋白排泄量 > 1 g/d 的 CKD 患者严格控制血压后肾脏获益更大,该研究纳入的 CKD 患者 eGFR 为 13 ~ 55 mL/(min · 1.73 m²)。AASK 与 MDRD 纳入人群的 eGFR 接近,为 20 ~ 65 mL/(min · 1.73 m²),因此亦发现强化降压可以改善尿蛋白 > 1 g/d 的 CKD 患者的肾脏预后。而 REIN-2 研究显示,强化降压并不能减慢 eGFR 的下降,但 REIN-2 研究相对前两个试验的观察时间更短,参与的 CKD 患者 eGFR 水平更高[< 70 mL/(min · 1.73 m²)],这可能造成研究结果的差异。因此,2019 年 NICE 成年人原发性高血压临床管理指南则建议对尿蛋白 < 1 g/d 的 CKD 患者采用更为保守的血压控制目标,即 < 140/90 mm Hg^[19]。由于荟萃分析指出强化降压可延缓伴有蛋白尿患者的 CKD 进展,但不会降低无蛋白尿患者的 CKD 进展^[20-21],2019 年 8 月 NICE 发布的慢性肾脏病的评估和管理指南建议 UACR ≥ 70 mg/mmol 的成年 CKD 患者,血压控制应 < 130/80 mm Hg^[22]。同样,《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》也提倡血压控制根据有无蛋白尿分两步走,逐步强化降压目标,首先降压至 < 140/90 mm Hg,然后无蛋白尿者为 < 140/90 mm Hg,如可以耐受,则有蛋白尿者进一步降低至 < 130/80 mm Hg^[3]。总体而言,强化降压似乎为尿蛋白 > 1 g/d 的 CKD 患者带来更多的心血管及肾脏获益,对尿蛋白 ≤ 1 g/d 的 CKD 患者肾脏预后获益还有待进一步评估。因此,我们推荐,高血压肾病非透析患者若尿蛋白 > 1 g/d,血压控制目标应 < 130/80 mm Hg,耐受良好的患者可以进一步控制收缩压水平 < 120 mm Hg,而尿蛋白 ≤ 1 g/d 的高血压肾病非透析患者血压控制在 < 130/80 mm Hg 即可。

控制糖尿病心血管风险行动(evolution of the lipid trial protocol of the action to control cardiovascular risk in diabetes trial, ACCORD) 试验招募了 2 型糖尿病 eGFR > 60 mL/(min · 1.73 m²) 的患者。研究结果显示,收缩压目标 < 120 与 < 140 mm Hg 相比,主要终点发生率(非致死性心肌梗死、心血管病死亡、全

因死亡)虽无下降,但脑卒中风险明显减少^[23]。所以,2021 年 KDIGO 慢性肾脏病血压管理临床实践指南建议对于伴有糖尿病的 CKD 患者收缩压目标值 < 120 mm Hg。但对于合并糖尿病的高血压肾病患者,强化降压是否获益大于风险缺乏大样本 RCT 证据支持。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)发布的 2021 年糖尿病医学诊疗标准认为,对于糖尿病合并蛋白尿患者,强化降压能带来更大的临床获益^[24],因此,我国《糖尿病肾脏病诊治专家共识(2020 年版)》建议对合并蛋白尿的非透析糖尿病肾病患者可考虑将血压降至 < 130/80 mm Hg^[25]。对于高血压肾病且合并糖尿病的患者,我们建议血压控制目标为 < 130/80 mm Hg,有蛋白尿且耐受良好的患者可以进一步控制收缩压水平 < 120 mm Hg。

为防治器官灌注不足,高龄 CKD 患者的血压控制应比其他患者更为宽松。2020 年 ISH 国际高血压实践指南建议年龄 65 ~ < 80 岁的老年患者降压目标 < 140/80 mm Hg^[2]。2020 版我国国家基层高血压防治管理指南推荐年龄 65 ~ < 80 岁的高血压患者血压应降至 < 150/90 mm Hg,如能耐受,可进一步降至 < 140/90 mm Hg;年龄 ≥ 80 岁的高血压患者血压降至 < 150/90 mm Hg^[26]。但 2021 年 KDIGO 发布的慢性肾脏病血压管理临床实践指南推荐的血压控制较为严格,认为对于那些没有并发症的单纯高血压患者,年龄增大不应影响降压目标值的设定,对于未接受透析的 CKD 患者,无论是否存在高龄,收缩压均 < 120 mm Hg^[15]。总体来说,老年高血压肾病患者的血压控制目标更应体现个体化,对于有糖尿病、冠心病或合并蛋白尿的患者降压目标应更为严格,我们建议年龄 > 65 岁高血压肾病非透析患者,如能耐受,血压可以逐渐降至 < 140/90 mm Hg。

目前,缺少高质量的循证医学证据制定血液透析患者的血压目标值,一项临床研究指出,年龄 > 45 岁透析患者严格血压控制反而增加了患者的死亡风险,当血液透析患者透析前收缩压在 130 ~ 160 mm Hg 时,患者的死亡风险最低^[27]。因此,2015 年《中国血液透析充分性临床实践指南》推荐透析患者血压控制目标为收缩压 < 160 mm Hg(含药物治疗状态下)^[28]。

3.2 血压监测与管理 推荐采用动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)和家庭血压监测(home blood pressure monitoring, HBPM)进行血压评估与日常管理。

标准的血压测量和记录对于评估血压水平、诊断高血压、确定与血压相关的心血管病风险和指导血压的治疗至关重要^[15]。目前主要的血压测量方法包括诊室血压测量(in-office blood pressure monitoring)和

诊室外血压监测(out-of-office blood pressure monitoring): ABPM、HBPM^[14]。

(1) 诊室血压的精确测量(in-office blood pressure monitoring): 是医护人员在标准条件下按统一规范进行的血压测量。目前推荐使用有经过国际标准方法验证的上臂式医用电子血压设备。标准的血压测量方法包括以下步骤: ①患者适当放松, 静坐 5 min 以上; ②将袖带中部放置在患者上臂平右心房(胸骨中点)的水平; ③使用触诊的桡动脉脉搏闭塞压力的估计值来估算收缩压, 将袖带充气至此水平以上 20~30 mm Hg, 听诊测量血压水平; ④正确记录准确的血压值^[29]。

(2) 诊室外血压监测与自我监控(out-of-office and self-monitoring of blood pressure): 血压自我监测是指个人在家中或诊所以外的其他地方定期测量血压。随着人们越来越多地认识到诊室内外间血压的不一致性, 诊室外血压监测开始受到关注。ABPM 是最好的诊室外血压测量方法, 但需要使用动态血压仪, 而 HBPM 更为实用。ABPM 是在个人进行日常活动时进行, 多持续监测 24 h, 动态血压仪一般在白天每 15~30 min 获取一次血压值, 夜间每 15~60 min 获取一次血压值。ABPM 的优点是: ①可以在整个监测期内获得不同时间点的血压值, 去除诊室血压测量的偶然性; ②确定白天与夜间的血压比率以识别夜间血压下降的程度; ③识别清晨的血压波动模式; ④评估血压变异性; ⑤识别症状性低血压; ⑥去除白大衣性高血压因素的干扰。由于 ABPM 持续监测 24 h 的血压值, 它可以比诊室血压更准确地预测顽固性高血压患者的心血管事件, 因此是确定危险分层的重要工具, 更有助于决定降压治疗的强度^[30]。此外, ABPM 也可用于随访评估高血压患者的治疗效果和调整治疗方案。

患者可以在医务人员的指导和监督下进行

HBPM, 确保测量的准确性并存储每次的血压值。特别需要提醒患者注意左/右臂间血压值是否有显著差异。如果差异显著, 指导患者用读数较高一侧的手臂测量^[31]。HBPM 用于获取患者居家时采集的血压情况, 有利于医疗机构通过互联网+应用程序(application, APP)模式实施血压监测与管理, 这也是推荐的血压管理新模式。

4 高血压肾病的治疗

4.1 治疗前评估 在启动高血压治疗前, 需评价患者血压升高的程度、CKD 分期、CKD 进展的危险因素(尿蛋白、低蛋白血症、高血糖、高血脂、吸烟、妊娠、肾毒性药物、水电解质酸碱平衡紊乱、矿物质代谢异常、感染等), 并对患者膳食和运动情况进行评估, 然后针对血压、CKD 进展因素和并发症采取相应治疗措施。非心血管风险患者的外周动脉疾病(peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk, PANDORA)研究在大规模高血压人群队列中针对危险因素建立了高血压肾病早期预警及进展风险预测模型, 具有较好的治疗前评估价值^[32]。

4.2 生活管理

- 建议高血压肾病患者摄入的氯化钠 < 5 g/d 或钠 < 2 g/d, 并根据 24 h 尿钠进行评估和调整。
- 在营养师的指导下增加高血压肾病患者水果和蔬菜的摄入, 但出现肾功能衰竭的患者则应限制高钾食物的摄入。
- 高血压肾病患者蛋白质摄入建议见表 1。
- 高血压肾病患者应进行中等强度的体育锻炼, 每周至少 150 min 的累计运动时间, 或达到与其心血管功能和身体耐受相适应的水平。

表 1 高血压肾病患者蛋白摄入建议

高血压肾病患者	建议
CKD 1~2 期(非糖尿病)	<ul style="list-style-type: none"> • 蛋白质摄入 < 1.3 g/(kg·d) • 非持续性大量蛋白尿, 建议蛋白质摄入 0.8 g/(kg·d), 不推荐蛋白质摄入 ≤ 0.6 g/(kg·d) • 大量蛋白尿建议蛋白入量为 0.7 g/(kg·d), 同时加用酮酸治疗
CKD 1~2 期(糖尿病)	蛋白质摄入 < 1.3 g/(kg·d), 建议蛋白质摄入量为 0.8 g/(kg·d)
CKD 3~5 期(非糖尿病)	蛋白摄入 < 0.8 g/(kg·d), 建议蛋白质摄入 0.6 g/(kg·d) 或极低蛋白膳食[0.3 g/(kg·d)], 联合补充酮酸制剂
CKD 3~5 期(糖尿病)	推荐代谢稳定的患者蛋白质摄入量为 0.6 g/(kg·d), 并可补充酮酸制剂
血液透析	蛋白质摄入量为 1.0~1.2 g/(kg _{理想体质量} ·d)
腹膜透析	推荐无残余肾功能蛋白质摄入量为 1.0~1.2 g/(kg·d); 有残余肾功能蛋白质摄入量为 0.8~1.0 g/(kg·d)

注: CKD 为慢性肾脏病。

调整生活方式是改善高血压肾病进展和预后的重要措施。非药物性干预, 如控制体质量、适量运动和限制钠盐及蛋白质摄入等均是高血压肾病患者生活管理

的重要内容^[31]。由于国人平均摄盐量为 10.5 g/d, 远远高于各个高血压指南的推荐剂量, 且 CKD 进展的患者易存在水钠潴留, 因此中国高血压肾病患者首要

任务为限盐。2021年KDIGO慢性肾脏病血压管理临床实践指南建议CKD合并高血压人群摄入的氯化钠 $<5\text{ g/d}$ 或钠 $<2\text{ g/d}$ ^[15]。2019年中国高血压患者的盐摄入和血压管理指南中也明确指出,限盐对高血压患者血压管理是有效的^[33]。我们建议高血压肾病患者摄入钠 $<2\text{ g/d}$,并且通过检测24h尿钠评估限盐是否达标。

高血压肾病患者还应当注意水果和蔬菜的摄入。美国得克萨斯A&M医学中心学者的一项临床研究纳入CKD 1~2期高血压肾病患者199例,随访后发现摄入水果及蔬菜可显著降低代谢性酸中毒,保护肾功能^[34]。2021年中国《慢性肾脏病营养治疗临床实践指南》也建议非透析CKD患者增加水果和蔬菜的摄入,减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入^[35],但肾功能衰竭的患者应注意对血钾的监测与控制。

高血压肾病患者,蛋白质摄入量主要参考2021年中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南的建议。另外,部分观察性数据显示CKD患者较高的体力活动水平与较低的死亡风险之间存在剂量-反应关系^[36]。因此,2021KDIGO慢性肾脏病血压管理临床实践指南建议CKD并发高血压患者应进行中等强度的体育锻炼,每周至少150min的累计运动时间^[15]。高血压肾病患者应积极调整生活方式,避免饮酒及浓茶、戒烟、保证充足睡眠及适当运动。

4.3 降压药的选择 高血压肾病的降压药治疗要根据尿蛋白水平、肾功能情况、靶器官损害以及并发症制定个体化的治疗方案。我们不仅需要使血压达标以降低心血管病和死亡的风险率,同时也应当关注如何改善肾脏预后,延缓肾功能衰竭的发生和发展。我们结合现有的循证学依据,针对高血压肾病患者可能使用的各类降压药选择提出如下建议。

4.3.1 血管紧张素转换酶抑制药(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB)

• 高血压肾病的降压药首选ACEI和ARB,但当血清肌酐 $>3.0\text{ mg/dL}$ ($1\text{ mg/dL}=88.4\text{ }\mu\text{mol/L}$)时,会增加不良事件(高钾血症、急性肾损伤)的发生率,建议减低剂量开始使用并监测血生化指标,逐步滴定到最大有效耐受剂量,不建议ACEI联合ARB使用。

高血压肾病治疗的目标是降低血压以及减少尿蛋白,从而延缓肾功能衰竭进展。ACEI或ARB是多个指南推荐的CKD患者的首选降压药,它们的优势在于不仅可以控制血压,同时还可以降低尿蛋白和延缓

肾功能衰竭进展^[2-3,15,37]。由于对此类药物的使用推荐已达到高度一致,本共识不再就相关依据进行论述。

需要强调的是,高血压肾病患者使用ACEI/ARB之前必须排除禁忌证如双侧肾动脉狭窄、孤立肾或高钾血症等。由于ACEI/ARB对出球小动脉的扩张作用,使用此类药物必然存在降低GFR的潜在风险,因此,建议在使用ACEI/ARB过程中定期监测血清肌酐和eGFR,若血清肌酐较基础值升高幅度 $>30\%$ 需停药或减量使用。对于血清肌酐超过40%的急性升高,更需要评估患者是否存在血容量减少、失代偿性充血性心力衰竭或双侧肾动脉狭窄的情况。高钾血症的患者应当避免进食含钾较高的食物、必要时使用降钾药物,并停止服用额外增加血钾的药物,如非甾体抗炎药。考虑到ACEI/ARB对CKD患者肾脏及心血管保护的重要获益,如非必须尽量坚持药物的使用。

迄今为止,尚无明确的数据支持联合应用ACEI/ARB获益可以叠加,但却面临更严重的高钾血症和GFR下降风险,因此,无论是2020年ISH国际高血压实践指南还是《中国高血压防治指南(2018年修订版)》均不建议在CKD患者中联合使用ACEI和ARB控制血压。

4.3.2 直接肾素抑制剂

• 由于直接肾素抑制剂治疗高血压肾病的使用证据有限,联合ACEI或ARB可增加不良事件(高血钾、低血压、肌酐升高)的发生,因此不推荐高血压肾病患者使用直接肾素抑制剂。

阿利吉仑是目前第一个也是唯一被批准的口服直接肾素抑制剂。目前阿利吉仑在高血压治疗中的作用尚未完全确定,但当它单独使用或其他各类药物,如利尿剂、ARB和钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)联合使用时,能有效地降低血压^[38]。目前描述阿利吉仑在高血压肾病患者中使用的依据有限。在阿利吉仑联合氯沙坦治疗2型糖尿病和肾脏病研究中,比较了阿利吉仑联合氯沙坦与氯沙坦联合安慰剂对599例高血压合并糖尿病患者UACR的影响。两组的血压相似,与安慰剂组相比,阿利吉仑组在6个月时的UACR降低了20%^[39],这说明直接肾素抑制剂联合ARB治疗对高血压患者尿蛋白的控制可能会更加有效,但由于服用阿利吉仑会出现高血钾和低血压等不良反应,这可能导致患者心血管事件和肾毒性事件增加^[40]。另一项随机研究对心力衰竭患者7000余例进行依那普利、阿利吉仑或两药联合治疗,结果发现,与依那普利单药治疗相比,联合治疗与低血压、血

清肌酐升高及血钾升高发生率明显增加有关^[41],故不推荐在高血压肾病中使用阿利吉仑。

4.3.3 醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)

• eGFR > 30 mL/(min · 1.73 m²)的高血压肾病患者使用 ACEI/ARB 控制血压和尿蛋白效果不理想时,尤其是合并糖尿病及心脑血管病时,建议可联用非甾体 MRA,但应注意对 eGFR 的评估以及肾功能和血钾的监测。

长时间使用 ACEI/ARB 可能会出现醛固酮逃逸现象,即血清醛固酮水平超过基线值。醛固酮水平与肾脏疾病的进展关系密切,临床前研究表明,MRA 可改善急性肾损伤、慢性肾损伤、高血压、糖尿病肾病、肾小球肾炎等不同肾脏疾病模型中的肾脏损伤程度^[42]。目前应用于临床的 MRA 包括螺内酯、依普利酮和非奈利酮。第一代 MRA 的代表药为螺内酯,螺内酯不仅与盐皮质受体结合,也能与雄激素和孕激素受体结合,因此对性腺影响相对较大。第二代的依普利酮抗醛固酮活性是螺内酯的 2 倍,副作用更小。非奈利酮是新型的非甾体 MRA,对盐皮质激素受体有很高的选择性,而对雄激素、糖皮质激素、孕酮和雌激素受体的亲和力较低,这些特性可使非奈利酮在达到目标疗效的同时将不良事件发生率降到最低。此外,临床前研究证据表明,非奈利酮似乎在心脏和肾脏之间有均衡的组织分布,这些特性使非奈利酮对 CKD 合并心血管病并发症这样的高危群体而言更具优势^[43]。

目前 MRA 被推荐用于治疗晚期心力衰竭和心肌梗死后患者的高血压^[44]。一项综述表明,无论是单独使用 MRA 还是与其他 RAS 抑制剂联合使用,都可以显著降低血压和减少蛋白尿水平^[45]。然而,该分析仅包含早期 CKD 患者[eGFR 为 57~67 mL/(min · 1.73 m²)]。非奈利酮(5~10 mg 1 次/d)与螺内酯相比,肾功能恶化和高钾血症的风险更小。近期针对非奈利酮的两项关键 III 期临床研究:非奈利酮在减少糖尿病肾病肾功能衰竭和疾病进展中的作用(finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease, FIDELIO-DKD)和非奈利酮降低糖尿病肾病中的心血管死亡率和发病率(finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease, FIGARO-DKD)分析了非奈利酮的肾脏和心血管获益。FIDELIO-DKD 试验纳入晚期糖尿病肾病和高心血管病风险的患者 5 734 例[eGFR 为 25~75 mL/(min · 1.73 m²)],研

究结果表明,非奈利酮显著改善了肾衰竭(eGFR 较基线持续下降至少 40%)和肾脏原因死亡的主要复合终点,并改善了心血管病死亡、非致命性心肌梗死、非致命性脑卒中或因心力衰竭住院率的次要复合终点^[46]。FIGARO-DKD 研究对 2 型糖尿病合并轻-中度 CKD 患者 7 437 例进行随机临床试验,评估了非奈利酮对心血管病死亡、非致命性心肌梗死、非致命性脑卒中或因心力衰竭住院的主要终点的影响。结果显示,在标准治疗基础上,与安慰剂相比,非奈利酮显著降低主要终点事件 13%,未增加高钾不良反应^[47]。因此,在 eGFR > 30 mL/(min · 1.73 m²)的 CKD 患者中使用非奈利酮,特别是合并糖尿病的患者,可能会带来较好的肾脏和心血管获益。但 MRA 与 ACEI/ARB 联合用药时,要特别注意高钾血症和 eGFR 显著降低的风险,需严密监测和评估。

4.3.4 利尿剂

• 推荐容量负荷增加的高血压肾病患者联用利尿剂控制血压,eGFR > 30 mL/(min · 1.73 m²)的患者可考虑使用噻嗪类利尿剂; eGFR < 30 mL/(min · 1.73 m²)可考虑使用袢利尿剂。

除了 MRA,袢利尿剂、噻嗪类利尿剂在高血压肾病的治疗中也有比较重要的作用。当高血压肾病患者容量负荷过重时,利尿剂可以作为降压的联合治疗药物,并且袢利尿剂和噻嗪类利尿剂与 ACEI/ARB 联用还可以降低高钾血症的风险,但使用期间需严密地监测肾功能的变化。

2020 年 ISH 国际高血压实践指南指出噻嗪类利尿剂可用于 CKD 1~3 期轻度肾功能不全的患者,在 eGFR 较低时应采用袢利尿剂替代^[2]。降压和降脂治疗预防心脏病发作试验(antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial, ALLHAT)证实了噻嗪类利尿剂降低心血管病风险的益处,但是该研究对肾脏结局评估中发现,治疗组和对照组之间 ESRD 的发生率没有差异^[48]。因此,我们推荐容量负荷增加的高血压肾病患者在血压控制欠佳的时候可考虑联用利尿剂进行降压治疗。

4.3.5 CCB

• 推荐单用 RAS 抑制剂效果欠佳的高血压肾病患者联用 CCB 类药物,尤其是血液透析患者;有 RAS 抑制剂使用禁忌证的高血压肾病患者可以首选 CCB 类药物。

当用于高血压肾病患者时,二氢吡啶(dihydropyridine, DHP)和非二氢吡啶(non-dihydropyridine, NDHP)类CCB均能有效降低血压,并可在高危人群中降低心血管事件^[49]。收缩期高血压患者使用CCB与ACEI联合治疗可以减少心血管事件。并且与氢氯噻嗪相比,接受最大RAS抑制剂治疗的心血管事件高危患者在加入氨氯地平后发生心血管事件的相对风险降低20%。同样,联合使用维拉帕米和ACEI可以有效改善高血压和冠心病患者的心血管转归^[50]。另外,AASK研究证实雷米普利与氨氯地平联合应用可能是改善高血压肾动脉硬化患者预后的最佳方法^[17]。

尽管NDHP-CCB可以降低血压,但在临床中应用相对较少,主要是因为其与许多药物,如他汀类药物和钙调磷酸酶抑制剂等存在相互作用。此外,NDHP-CCB与 β 受体阻滞剂联合使用时可引起房室传导延迟和完全性心脏传导阻滞。由于DHP-CCB有效且耐受性良好,常被一些指南推荐作为无并发症的原发性高血压患者的初始治疗方案。目前缺乏DHP-CCB治疗CKD高血压的大型临床试验,但由于此类药物不受肾功能障碍的影响,长效DHP-CCB亦不易被透析所清除,可作为血液透析患者的二线降压用药,甚至是有RAS抑制剂使用禁忌证或心脏传导缺陷的高血压肾病患者的一线用药^[51]。

4.3.6 β 受体阻滞剂

• 心力衰竭或交感神经兴奋等心动过速症状明显的高血压肾病患者可考虑联用 β 受体阻滞剂,优先于联用CCB类药物。如无禁忌,首选推荐药物为卡维地洛。

虽然不推荐 β 受体阻滞剂作为一般高血压人群的初始单药,但目前有大量的证据指出 β 受体阻滞剂使射血分数降低的心力衰竭和急性心肌梗死患者获益。2021ESC发布的急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗指南指出ACEI和 β 受体阻滞剂联合使用可作为射血分数降低的心力衰竭患者的首选用药^[52]。2021年《老年人慢性心力衰竭中国专家共识(2021)》明确指出 β 受体阻滞剂是所有射血分数降低的心力衰竭患者的一线用药,如无禁忌证均推荐使用如比索洛尔、卡维地洛或持续释放的琥珀酸美托洛尔^[53]。另外,CKD常与心力衰竭并存,糖尿病和高血压是其共同的危险因素,并且CKD患者易出现交感神经兴奋,尤其是ESRD患者。因此,我们推荐 β 受体阻滞剂可作为慢性心力衰竭的高血压肾病患者优先于CCB类药物的用药。一项研究比较了赖诺普利和阿替洛尔对血液透析伴有高血压和左心室肥厚患者的治疗效果,结果发

现赖诺普利组因心力衰竭住院导致的心血管不良事件更严重,导致试验提前终止。两组患者左心室肥厚的改善相似,但阿替洛尔组的每月家庭自测血压较低^[54]。因此,对于血液透析患者,阿替洛尔在降低血压方面似乎优于赖诺普利,并可能降低血液透析患者的心血管事件发生率。但是我们需要更大型的临床研究去证实 β 受体阻滞剂对高血压肾病患者心血管病风险的益处。

不同亚型的 β 受体阻滞剂对 β_1 和 β_2 受体拮抗的比值不同,导致内在拟交感活性和外周血管的舒张活性有显著的差异。卡维地洛与其他 β 受体阻滞剂相比,不增加胰岛素抵抗,同时在肾功能衰竭的患者中无蓄积,透析清除率几乎为零,并且高钾发生风险相对较低^[55],因此可考虑在高血压肾病患者中首选 β 受体阻滞剂,其他可考虑阿替洛尔或比索洛尔。心动过缓是 β 受体阻滞剂常见的副作用,使用期间应监测患者心率,避免出现心动过缓、低血压和心力衰竭恶化。尤其注意突然停用 β 受体阻滞剂容易诱发心绞痛,因此停药需缓慢减停,整个过程至少需2周时间。

4.3.7 α 受体阻滞剂

• 除外血压控制不良,不建议优先使用 α 受体阻滞剂。

α 肾上腺素能受体拮抗剂是有效的降压剂,但在动物研究或2型糖尿病患者中尚未显示可延缓肾病进展或持续减少蛋白尿。ALLHAT研究证实长效 α 受体阻滞剂多沙唑嗪不能减少心力衰竭患者的心血管事件,并且因心力衰竭住院过多而提前终止临床研究^[56]。此外需要注意的是,由于透析后患者经常发生体位性低血压,特别是在接近干体质量的患者,如在此类人群中使用 α 受体阻滞剂可导致严重的跌倒和骨折,临床需要关注这些问题。

4.3.8 新型降压药 目前,在高血压肾病中较为有前景的新型降压药包括血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)和钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2)抑制剂。应用此类药物初始治疗阶段可能会短暂地降低eGFR,从长远角度来说均可实现肾脏和心血管获益^[52]。在恩格列净对射血分数降低的心力衰竭患者临床结局影响(empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction, EMPEROR-Reduced)试验中,与安慰剂相比,恩格列净可降低非CKD患者和CKD患者复合肾脏结局事件的发生^[57]。ARNI由于可以降低成人慢性心力衰竭患者的心血管病死亡和心

力衰竭住院风险,近期也成为首个获批用于治疗射血分数保留型心力衰竭的药物。这些新型药物在高血压肾病的治疗中可能具有较好的应用前景,但大样本的临床研究依据仍然缺乏。

4.4 高血压肾病进展及CKD并发症的防治 高血压肾病与其他原发性或继发性肾脏疾病具有同样的进展方式,从CKD 1期逐渐进展到ESRD。所以当CKD进展到3~5期,高血压肾病的治疗将不仅限于对血压的控制,还应包括所有的综合治疗措施,以延缓CKD的进展和防治相关并发症,例如纠正肾性贫血、改善矿物质和骨代谢异常,防治心血管病并发症等。进入到肾脏替代治疗的患者也需要按有关指南进行治疗和管理。需要强调的是,高血压肾病患者一旦出现CKD进展,治疗目标为延缓ESRD的发生。

5 结论及专家建议

高血压肾病是ESRD的常见病因,充分结合病史、临床表现,特别是肾活检病理特征可提高高血压肾病的确诊率。通过使用多种降压药及生活管理实现降压目标达标和控制蛋白尿是延缓高血压肾病进展的有效策略。国内外指南和一些大型RCT对高血压肾病的防治有着重要的指导作用,但目前针对高血压肾病的临床研究仍是非常匮乏,本共识提出的建议多来自CKD合并高血压的相关临床研究文献和指南。本共识仍然提出了一些问题和争议,包括高血压肾病诊断所面临的困难和挑战,血压控制靶目标的个体化设定等,我们期待更多的临床研究能够为疾病的诊断和治疗提供循证学依据,以更好指导高血压肾病的精准诊治。

顾问(按姓氏拼音首字母顺序排序): 陈义汉(同济大学东方医院),葛均波(复旦大学中山医院),顾东风(中国医学科学院阜外医院),韩雅玲(北部战区总医院),惠汝太(中国医学科学院阜外医院),刘志红(东部战区总医院),张运(山东大学齐鲁医院)

撰写委员会主任委员: 曾春雨(陆军军医大学大坪医院)

撰写委员会副主任委员: 赵景宏(陆军军医大学新桥医院),张宇清(中国医学科学院阜外医院)

专家组成员(按姓氏拼音首字母顺序排序): 卜军(上海交通大学医学院仁济医院),卜培莉(山东大学齐鲁医院),蔡军(中国医学科学院阜外医院),陈垦(中科院重庆研究院心血管研究中心),陈良龙(福建医科大学附属协和医院),陈晓平(四川大学华西医院),程金波(陆军军医大学新桥医院),程翔(华中科技大学协和医院),崔兆强(复旦大学中山医院),单志新(广东省人民医院),董政(中南大学湘雅二院肾脏病研究所),樊晓寒(中国医学科学院阜外医院),高平进(上海交通大学上海市高血压研究所),郭志勇(海军军医大学长海医院),郝传明(复旦

大学华山医院),何婷(陆军军医大学新桥医院),洪葵(南昌大学第二附属医院),黄聿(香港城市大学),霍勇(北京大学第一医院),蒋雄京(中国医学科学院阜外医院),李冰(海南医科大学第二附属医院),李南方(新疆维吾尔自治区人民医院),李新立(江苏省人民医院),李雪梅(北京协和医院),李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院),林洪丽(大连医科大学附属第一医院),林金秀(福建医科大学附属第一医院),刘必成(东南大学中大医院),刘友华(南方医科大学南方医院),刘章锁(郑州大学第一附属医院),刘志昭(中科院重庆研究院心血管研究中心),马长生(首都医科大学安贞医院),梅长林(海军军医大学长征医院),牟建军(西安交通大学第一附属医院),聂静(南方医科大学南方医院),阮雄中(重庆医科大学),宋雷(中国医学科学院阜外医院),孙林(中南大学湘雅二医院),孙宁玲(北京大学人民医院),孙世仁(空军军医大学第一附属医院),唐熠达(北京大学第三医院),陶军(中山大学附属第一医院),汪道文(华中科技大学同济医院),汪年松(上海交通大学第六人民医院),王继光(上海交通大学上海市高血压研究所),吴庚泽(陆军军医大学大坪医院),吴寿岭(开滦总医院),谢良地(福建医科大学附属第一医院),徐明(北京大学第三医院),徐新娟(新疆医科大学第一附属医院),阳晓(中山大学附属第一医院),杨剑(重庆医科大学附属第三医院),杨莉(北京大学第一医院),杨永健(西部战区总医院),姚丽(中国医科大学附属第一医院),易凡(山东大学),余晨(上海同济大学同济医院),袁洪(中南大学湘雅三医院),袁伟杰(上海交通大学附属第一人民医院),张爱华(南京医科大学儿童医院),张春(华中科技大学协和医院),张瑞岩(上海交通大学瑞金医院),赵明辉(北京大学肾脏病研究所),郑丰(华东师范大学),钟久昌(首都医科大学朝阳医院),邹云增(复旦大学中山医院)

参考文献

- [1] Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1 201 population-representative studies with 104 million participants[J]. Lancet, 2021, 398(10304):957-980.
- [2] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines[J]. Hypertension, 2020, 75(6):1334-1357.
- [3] 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.
- [4] Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1 Suppl 1):A6-7.
- [5] Yang C, Gao B, Zhao X, et al. Executive summary for China kidney disease network (CK-NET) 2016 annual data report[J]. Kidney Int, 2020, 98(6):1419-1423.
- [6] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension[J]. J

- Hypertens, 2018, 36(10):1953-2041.
- [7] Carriazo S, Vanessa Perez-Gomez M, Ortiz A. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology[J]. Clin Kidney J, 2020, 13(4):504-509.
- [8] Freedman BI, Sedor JR. Hypertension-associated kidney disease; perhaps no more[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(11):2047-2051.
- [9] Freedman BI, Cohen AH. Hypertension-attributed nephropathy; what's in a name? [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(1):27-36.
- [10] Chen X, Cao Y, Wang Z, et al. Bioinformatic analysis reveals novel hub genes and pathways associated with hypertensive nephropathy[J]. Nephrology (Carlton), 2019, 24(11):1103-1114.
- [11] Wang XC, Liu CH, Chen YJ, et al. Clinical and pathological analysis of the kidney in patients with hypertensive nephropathy [J]. Exp Ther Med, 2013, 6(5):1243-1246.
- [12] Gallan AJ, Chang A. A new paradigm for renal thrombotic microangiopathy[J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 37(3):121-126.
- [13] Group SR, 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.
- [14] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/Apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. Hypertension, 2018, 71(6):e13-115.
- [15] Kidney disease: improving global outcomes blood pressure work group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2021, 99(S3):S1-87.
- [16] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group [J]. N Engl J Med, 1994, 330(13):877-884.
- [17] Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial[J]. JAMA, 2002, 288(19):2421-2431.
- [18] Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 365(9463):939-946.
- [19] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults; diagnosis and management[EB/OL]. (2019-08-28)[2022-01-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
- [20] Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis; effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(1):30-48.
- [21] Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. CMAJ, 2013, 185(11):949-957.
- [22] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease; assessment and management[EB/OL]. (2019-11-24)[2022-01-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
- [23] Action to control cardiovascular risk in diabetes study group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24):2545-59.
- [24] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2019, 44(9):2183-2185.
- [25] 王宓, 左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9):675-678.
- [26] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3):209-220.
- [27] Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study[J]. Kidney Int, 2012, 82(5):570-580.
- [28] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34):2748-2753.
- [29] 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 中国肾性高血压管理指南 2016(简版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(20):1547-1555.
- [30] Lu X, Yang H, Xia X, et al. Interactive mobile health intervention and blood pressure management in adults[J]. Hypertension, 2019, 74(3):697-704.
- [31] Hart PD, Bakris GL. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(16):2675-2686.
- [32] Yang X, Zhou B, Zhou L, et al. Development and validation of prediction models for hypertensive nephropathy, the PANDORA study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:794768.
- [33] Sun N, Mu J, Li Y. Working committee of salt evaluation BPMCMAHPCHGCSoc. An expert recommendation on salt intake and blood pressure management in Chinese patients with hypertension: a statement of the Chinese Medical Association Hypertension Professional Committee[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019, 21(4):446-450.
- [34] Goraya N, Simoni J, Jo C, et al. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy[J]. Kidney Int, 2012, 81(1):86-93.
- [35] 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会营养治疗指南专家协作组. 中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(8):539-559.
- [36] Bakker EA, Zoccali C, Dekker FW, et al. Assessing physical ac-

- tivity and function in patients with chronic kidney disease: a narrative review[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(3):768-779.
- [37] Fu EL, Clase CM, Evans M, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in individuals with advanced CKD: a nationwide observational cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(5):719-729. e1.
- [38] Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, et al. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4:CD007066.
- [39] Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(23):2433-2446.
- [40] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23):2204-2213.
- [41] Kristensen SL, Mogensen UM, Tarnesby G, et al. Aliskiren alone or in combination with enalapril vs. enalapril among patients with chronic heart failure with and without diabetes: a subgroup analysis from the ATMOSPHERE trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(1):136-147.
- [42] Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(2):302-319.
- [43] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252-2263.
- [44] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report[J]. *JAMA*, 2003, 289(19):2560-2572.
- [45] Bombardieri AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(2):199-211.
- [46] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. *Circulation*, 2021, 143(6):540-552.
- [47] Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(6):437-447.
- [48] Officers A, Coordinators for the ACRGTA. Lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)[J]. *JAMA*, 2002, 288(23):2981-2997.
- [49] Rysz J, Franczyk B, Rysz-Gorzynska M, et al. Pharmacogenomics of hypertension treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4709.
- [50] Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9721):1173-1181.
- [51] Sinha AD, Agarwal R. Clinical pharmacology of antihypertensive therapy for the treatment of hypertension in CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(5):757-764.
- [52] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-726.
- [53] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(5):550-561.
- [54] Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(3):672-681.
- [55] Weir MA, Herzog CA. Beta blockers in patients with end-stage renal disease-evidence-based recommendations [J]. *Semin Dial*, 2018, 31(3):219-225.
- [56] Antihypertensive, lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial collaborative research group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)[J]. *Hypertension*, 2003, 42(3):239-246.
- [57] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.