

夜间高血压管理中国专家共识

中国高血压联盟《夜间高血压管理中国专家共识》委员会

夜间高血压(nocturnal hypertension)通常指在24 h动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)中发现的夜间血压升高的一种临床情况^[1-3]。研究显示,中国、日本等亚裔人群夜间高血压患病率高于白种人,可能与高盐膳食、盐敏感等有关^[4-6]。夜间高血压危害巨大,且可独立于日间血压预测心血管死亡及总死亡^[7-14]。然而在临床实践中,夜间高血压由于采用常规诊室血压测量及家庭血压监测难以识别、极易漏诊,长期以来未得到充分重视,患者暴露于较高心血管风险中。

当前对于夜间高血压管理尚无指南可遵循,因而中国高血压联盟组织专家撰写本共识,为临床实践中夜间高血压管理提供参考意见与建议。

1 夜间高血压定义与临床流行病学

按照2018年中国和欧洲高血压指南,夜间平均收缩压 ≥ 120 mmHg(1 mmHg= 0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 70 mmHg即可定义为夜间高血压,不论其血压节律为杓型或非杓型,以及白天血压如何^[2-3]。单纯夜间高血压(isolated nocturnal hypertension)是指夜间平均收缩压/舒张压 $\geq 120/70$ mmHg,但白天收缩压/舒张压 $< 135/85$ mmHg的一种特殊类型,更加隐匿、不易识别^[4-5]。对于已接受降压药治疗的高血压患者,如夜间平均收缩压/舒张压 $\geq 120/70$ mmHg,但白天收缩压/舒张压 $< 135/85$ mmHg,可定义为“未控制的夜间高血压”(uncontrolled nocturnal hypertension)。

夜间高血压的患病情况,缺乏大规模流行病学调查数据。国内一项队列研究显示,单纯夜间高血压的检出率为10.9%^[4]。对国际数据库的分析显示,单纯夜间高血压在中国、日本等亚洲人群及南非人群中约为10%,欧洲人群为6.0%~7.9%,存在明显的地域、种族差异^[5]。亚洲人群、老年人、糖尿病、慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)等高盐敏感人群多可见夜间高血压^[15-16]。国内CKD人群队列研究显示,73%的CKD患者存在夜间高血压^[13]。

2 夜间高血压的相关因素与病理生理机制

夜间高血压的发生与多种神经-体液调节因素改变有关,循环容量负荷增加和夜间异常交感神经激活是关键因素。

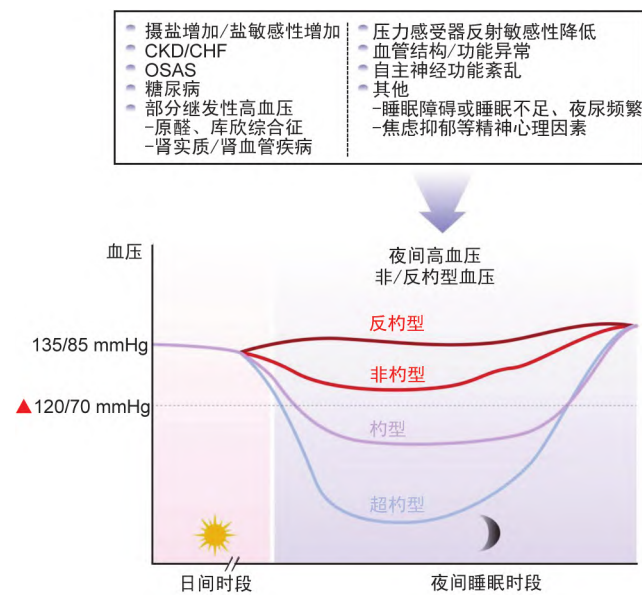
与夜间高血压发生密切相关的生理或病理性因素包括^[15,17-22]:①摄盐量过多或盐敏感性特征显著者夜间因肾脏加强排钠(压力性利钠效应)需要而出现夜间高血压或非杓型血压,是亚裔人群夜间高血压重要机制之一;②存在慢性肾脏或心脏功能受损者循环容量负荷增加,夜间卧位状态下由于静脉回流量增多导致血压升高;③合并糖尿病、帕金森病、睡眠障碍或自主神经功能紊乱者可表现为夜间交感神经张力增强,导致血压昼夜节律紊乱和夜间高血压;④存在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者,夜间低氧血症引起交感神经反应性激活,导致血压升高甚至诱发不良心血管事件;⑤老年患者合并大动脉弹性减退、动脉硬化或粥样硬化、血管内皮功能障碍、压力感受器反射敏感性下降等导致血压自身调节能力减退者常出现血压昼夜节律失常和夜间高血压,部分存在直立性低血压老年患者可伴发夜间卧位高血压;⑥部分继发性高血压,如原发性醛固酮增多症、库欣综合征、肾实质或肾血管性高血压等通常存在水盐容量负荷增加而表现为夜间高血压;⑦睡眠环境温度过高(如夏季)、夜间睡眠时间不足或频繁起夜、焦虑抑郁和认知功能障碍等精神心理因素均可引起夜间血压升高。夜间高血压影响因素及机制见图1。

3 夜间高血压的易患人群及临床表型

夜间高血压的患病率存在人口学差异,亚洲和非洲人种、老年人群相对较高^[23]。高盐膳食、睡眠障碍或频繁起夜者易发生夜间高血压;慢性肾功能不全、糖尿病、慢性心力衰竭、脑血管病或外周动脉疾病及OSAS患者,以及伴有焦虑抑郁情绪者,是夜间高血压的易患人群^[18-22]。根据动态血压监测结果,存在夜间高血压者多数表现为日间-夜间持续性高血压,部分患者为单纯夜间高血压。

3.1 日间-夜间持续性高血压 高血压患者经ABPM提示日间和夜间血压均高于正常水平,即日间平均收缩压/舒张压 $\geq 135/85$ mmHg,夜间平均收缩压/舒张

压 $\geq 120/70$ mmHg。根据夜间血压杓型状态可分为杓型(dipper, 夜间血压较日间平均下降 $10\% \sim 20\%$)、非杓型(non-dipper, 夜间血压下降 $<10\%$)和反杓型(reverse dipper, 夜间血压高于日间)高血压等血压形态^[1,24]。老年高血压、肥胖或伴有 OSAS 的高血压患者, 高血压合并 CKD、糖尿病等患者非杓型或反杓型血压节律的发生率较高^[23]。日夜持续性高血压患者是发生血压相关性靶器官损害和不良心血管事件的高风险人群, 应及时进行昼夜血压形态评估并积极进行全天血压管理^[23]。



注:CKD为慢性肾脏病;CHF为慢性心力衰竭;OSAS为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。杓型,夜间血压较日间平均下降 $10\% \sim 20\%$;非杓型,夜间血压下降 $<10\%$;反杓型,夜间血压高于日间血压;超杓型,夜间血压下降 $>20\%$ 。

图1 夜间高血压影响因素及机制示意图

3.2 单纯夜间高血压 未使用降压药情况下, ABPM 夜间平均收缩压/舒张压 $\geq 120/70$ mmHg, 而日间血压未达到高血压标准称为单纯夜间高血压。由于单纯夜间高血压通常需要通过 ABPM 发现和确诊, 属隐蔽性高血压的表现类型之一^[5], 因此极易漏诊^[4]。单纯夜间高血压多表现为非杓型血压节律, 但也可杓型或反杓型。研究显示, 与单纯夜间高血压相关的人群特征包括年龄(老年)、性别(男性)、体重指数(body mass index, BMI)较高、饮酒习惯、夜间脉搏增快、血胆固醇和血糖水平增高等^[4,25]。针对男性、超重或肥胖、吸烟者以及合并代谢综合征、CKD 患者, 或诊室血压处于正常偏高, 但已出现明显靶器官损害而无其他心血管危险因素的患者, 应及时进行 24 h ABPM 筛查单纯夜间高血压, 以免漏诊^[26]。

3.3 其他夜间高血压表型 部分老年患者可表现为

直立性低血压合并夜间卧位高血压, 多与大动脉僵硬增加、压力反射敏感性降低及自主神经功能障碍等因素有关^[27-28]。接受降压药治疗的高血压患者中, 如药效不能维持 24 h, 即使日间诊室血压测量或 ABPM 显示血压控制良好, 但夜间血压仍可处于较高水平, 即未控制的夜间高血压^[15,25]。部分夜间高血压可持续至清晨时段, 延续为清晨高血压^[23]。非杓型/反杓型血压节律多可呈现于夜间高血压患者, 也可发生于非高血压者。合并糖尿病的患者中, 非杓型血压节律发生率可达 30% ^[29]。荟萃分析显示非杓型血压节律与全因死亡和心血管事件风险相关^[30], 但结论不完全一致, 有待更多研究结果进一步明确。

4 夜间高血压对靶器官损害及心血管终点事件的影响

多项研究显示, 夜间血压升高与正常血压人群、高血压、糖尿病及 CKD 患者无症状靶器官损害如脉搏波传导速度增快、颈动脉内膜中层厚度增加、心肌肥厚等及心、肾事件风险增加密切相关(表 1, 2)。

5 夜间高血压诊断与检测

24 h ABPM 是夜间血压评估的常规方法, 也是夜间高血压临床诊断的标准方法。根据《2020 中国动态血压监测指南》, 与诊室 1 级(140/90 mmHg)和 2 级(160/100 mmHg)高血压诊断阈值相对应的夜间血压参考值分别为 120/70 和 130/80 mmHg^[26,42]。推荐将 ABPM 当天患者记录的睡眠时段定义为夜间时段。若无作息记录, 也可以短时段定义的方法, 如将 23:00—5:00 作为夜间时段。夜间时段每 30 min 测量 1 次血压, 最少有 7 个有效读数是 ABPM 夜间血压测量质量合格的标准^[26]。一次 24 h ABPM 诊断夜间高血压的短期可重复性良好, 而判定杓型和非杓型等血压昼夜节律的可重复性稍差。研究显示, 未降压治疗的高血压患者 1 个月内重复进行 24 h ABPM, 约 18% 改变了夜间是否高血压、24% 改变了杓型和非杓型的诊断分类^[43]。因此, 建议如果条件许可, 最好 3~6 个月或更短时间内重复一次 24 h ABPM 以明确诊断^[1], 尤其是监测当天睡眠不佳的患者。特殊情况下, 如血液透析的患者, 建议进行 44~48 h ABPM^[44]。

近年来, 一些新型家用上臂式电子血压计及新型腕式血压计也可用于家庭夜间血压评估, 用于筛查夜间高血压及对患者进行长期随访^[15]。家庭夜间血压可重复性良好, 至少连续两晚, 每晚 3 个读数是可靠评估家庭夜间血压最低要求^[45]。在日本家庭夜间血压队列研究中, 用上臂式电子血压计(欧姆龙 HEM-5001)在固定时间点(凌晨 2:00、3:00 和 4:00)自动测量血压, 连续 14 d 家庭夜间血压平均水平和 ABPM 夜间血压

几乎一致^[8]。荟萃分析也显示,家庭与动态夜间血压水平基本相当,相差仅 1.4/0.2 mmHg^[46]。因此可用和 ABPM 相同的标准,即家庭夜间平均收缩压/舒张压 $\geq 120/70$ mmHg,定义家庭夜间高血压。家庭血压

与 ABPM 诊断夜间高血压的一致性良好,一致率可达 80%左右^[47]。家庭夜间血压与靶器官损害的相关性与动态夜间血压基本一致^[46]。家庭夜间血压能独立于诊室和家庭清晨血压预测心血管不良事件^[48]。

表 1 夜间血压与无症状靶器官损害

研究者(年份)	纳入人群	样本量	主要结果	参考文献
Li Y(2007)	自然人群	677	单纯夜间高血压与日间-夜间持续性高血压者 baPWV 显著增快	[4]
Liu J(2022)	中青年非杓型高血压患者	77	夜间血压而非夜/昼血压比与未治疗的中青年非杓型高血压患者动脉僵硬度(baPWV)密切相关	[7]
Hoshide S(2007)	社区居民	165	接受降压治疗且自测血压控制良好患者中,隐蔽性夜间高血压与 CIMT 及血管壁厚度增加相关	[31]
Lee SH(2011)	糖尿病患者	82	1型糖尿病患者中,夜间高血压与 CIMT 增加相关	[32]
Hoshide S(2003)	社区居民	74	与杓型血压相比,夜间非杓型血压与社区血压正常者心肌肥厚及重塑(LVMI)有关	[33]
Perez-Lloret S(2008)	门诊患者	223	无论是否接受降压治疗,夜间高血压与超声心动图诊断的左心室肥厚密切相关	[34]
Ciconetti P(2003)	老年 ISH 患者	64	老年 ISH 夜间血压水平与 LVMI 密切相关,其中非杓型血压者左心室质量较杓型者明显增高	[35]
Mousa T(2004)	男性+冠心病患者	136	中重度冠状动脉狭窄患者非杓型血压形态与冠状动脉疾病显著相关,且独立于临床症状、总胆固醇水平和日间血压等临床参数	[36]
Kario K(1996)	老年无症状高血压患者	131	非杓型血压者磁共振无症状脑血管损害(无症状腔隙性脑梗死、晚期脑室周围高信号病变)检出率明显增加	[9]
Henskens LH(2008)	高血压患者	218	夜间高血压患者磁共振脑组织微出血检出率明显增加	[37]
Yano Y(2012)	高血压患者	252	控制夜间血压更有利于降低尿微量白蛋白排泄率和 BNP 水平	[38]
J-TOP 研究(2012)	高血压患者	254	夜间睡眠状态血压下降水平与 BNP 降低显著相关,独立于日间血压水平且不受服药时间影响	[39]

注:baPWV 为臂踝动脉脉搏波传导速度;CIMT 为颈动脉内膜中层厚度;LVMI 为左心室质量指数;ISH 为单纯收缩期高血压;BNP 为脑利钠肽;J-TOP 为日本晨峰血压与靶器官保护研究。

表 2 夜间血压与心血管终点事件

研究(年份)	纳入人群	样本量	主要结果	参考文献
IDACO(2007, 2010)	动态血压监测患者	11 785	与日间血压相比,夜间血压与致死和非致死性心血管事件的关系更为密切,尤其是接受降压治疗的患者。日间-夜间持续性高血压的全因死亡($HR=1.51, P<0.001$)、全部心血管事件($HR=2.48, P<0.001$)和心血管死亡($HR=2.19, P<0.001$)的风险比最高;单纯夜间高血压与全因死亡($HR=1.29, P=0.045$)和全部心血管事件($HR=1.38, P=0.037$)危险显著增加相关;与单纯日间高血压($HR=1.07, P=0.56$)相比,其与全因死亡危险增加的关系更明显。	[14,25]
ABC-H(2016)	高血压患者	17 312	相比于杓型血压,非杓型/反杓型高血压患者心血管事件风险更高	[40]
JAMP(2020)	至少有一种心血管风险的患者	6 359	夜间血压水平和反杓型血压节律与总心血管事件发生率独立相关,尤其是心力衰竭	[41]
C-STRIDE (2021)	CKD 1~4 期患者	2 024	夜间 ISH 患者心血管事件危险增加($HR=3.17, 95\%CI 1.61\sim 6.23$),夜间收缩-舒张期高血压患者肾脏衰竭($HR=1.71, 95\%CI 1.17\sim 2.49$)和心血管事件($HR=2.19, 95\%CI 1.24\sim 3.86$)危险均增高	[13]
Fu X(2022)	CKD 患者	675	未控制隐蔽性单纯夜间高血压与肾脏联合终点事件风险增加显著相关($HR=4.27, 95\%CI 1.69\sim 10.77$);未控制隐蔽性夜间-日间高血压与左心室肥厚发生风险显著增加相关($OR=3.26, 95\%CI 1.15\sim 9.25$)	[16]

注:IDACO 为国际动态血压监测与心血管结局数据库研究;ABC-H 为高血压患者动态血压监测协作研究;JAMP 为日本动态血压监测前瞻性研究;C-STRIDE 为中国慢性肾脏病队列研究;CKD 为慢性肾脏病;ISH 为单纯收缩期高血压。

与上臂式血压计相比,采用腕式血压计测量夜间血压,患者感觉更舒适,对睡眠的干扰较小,但测得的血压偏低^[49]。新型腕式血压计(欧姆龙 HEM-9601T)克服了不同体位对夜间血压测量准确性的影响^[50],更便捷的可穿戴式设备^[15,51]用于家庭夜间血压测量仍

在研发过程中。

6 夜间高血压治疗

尽管当前尚缺乏治疗夜间高血压的最佳目标水平及改善预后的大样本随机对照试验(randomized con-

trolled trial, RCT) 证据, 但鉴于血压尤其是夜间血压升高显著增加心血管风险, 以及降压治疗在不同人群中心血管获益呈现出高度一致性, 普通高血压的治疗原则同样适用于夜间高血压。

治疗原则: (1) 去除诱因, 积极治疗原发病; (2) 生活方式改变与药物及其他治疗措施并举; (3) 采用长效降压药足剂量或联合治疗控制夜间高血压; (4) 结合个体情况选择能有效降低夜间血压的治疗策略。

降压目标: 原则上, 应将夜间平均血压控制在 120/70 mmHg 以下。可根据患者耐受情况, 适当调整, 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、虚弱老年高血压患者等尤应注意。

6.1 去除诱因, 治疗原发疾病 对于高钠饮食的夜间高血压患者, 应当严格限制钠(盐)摄入。因不适当使用中、短效药物导致的未控制的夜间高血压患者, 应换用长效降压药。

部分帕金森病患者常同时合并直立性低血压与卧位高血压^[52], 治疗直立性低血压可能加重卧位高血压, 而使用多巴胺受体激动剂和降压药治疗者也可能诱发直立性低血压^[53], 故应审慎评估患者昼夜血压形态, 选择适宜的夜间(卧位)高血压管理方式, 避免发生跌倒等不良事件。

并存 CKD、CHF、糖尿病、OSAS、自主神经功能紊乱和部分继发性高血压等夜间高血压易患人群, 应评估患者是否存在容量负荷过重和夜间交感神经激活, 进行相应干预, 并针对原发疾病进行有效治疗。如 OSAS 患者采用持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)改善缺氧, 可带来夜间血压的显著下降^[54]。

6.2 改变生活方式 普通高血压患者改善生活方式的措施, 包括限盐、合理膳食、戒烟酒嗜好、适当体力活动、控制体重、改善睡眠、减轻精神压力等^[55], 均适用于夜间高血压患者。

我国居民膳食普遍存在钠摄入过多和钾摄入不足, 是高血压发病重要危险因素之一。钠摄入过多及盐敏感性特征与夜间高血压的发生密切相关^[20-21]。适度限钠有助于降低血压水平。新近纳入 133 项共涉及 12 197 例限钠随机临床试验的荟萃分析显示, 24 h 尿钠排泄平均减少 130 mmol(约 7.6 g 盐), 收缩压和舒张压平均可下降约 4.3 和 2.1 mmHg, 且尿钠排出率降低与血压下降程度呈正相关, 高血压患者、老年人群和有色人种尤其明显^[56]。国内研究发现, 补钾(KCl 4.5 g/d)可明显改善盐敏感者高盐摄入(盐 18 g/d)所致夜间血压下降不足^[57]。新近世界卫生组织和相关高血压指南推荐成人摄盐量 <5 g/d^[58], 并可适当增加富钾食物, 如新鲜蔬果和豆类摄入, 肾功能良好者可

选择低钠含钾替代盐^[53, 59]。

夜间高血压的发生也与睡眠环境不佳、睡眠障碍和焦虑紧张等精神心理因素有关, 可对因处理。改善睡眠环境, 保证夜间有效睡眠时间 6~8 h。因前列腺增生、膀胱过度活跃等下尿路症状而频繁夜尿者, 傍晚后应减少饮水, 并给予对症治疗。尽量避免睡前使用利尿剂等增加夜尿的药物。存在精神紧张焦虑者可在医生指导下进行压力管理并进行个体化认知行为干预, 必要时可寻求心理卫生专科医生帮助^[55]。

6.3 使用长效降压药 应用长效降压药是控制夜间血压的重要手段。世界卫生组织要求, 长效降压药每日一次给药, 谷峰比值应大于 50%。目前指南推荐的五大类降压药, 包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体阻滞药, 尚缺乏大样本“头对头”(head-to-head)比较改善夜间高血压控制及预后的 RCT 证据。日本一项小样本 RCT 显示, 与厄贝沙坦氢氯噻嗪单片复方制剂(single-pill combination, SPC)相比, 厄贝沙坦氨氯地平 SPC 可以更好地降低厄贝沙坦单药未控制的夜间高血压, 但进一步分析显示, 在合并糖尿病、CKD 及老年等盐敏感高血压患者中, 两种联合方案夜间血压下降幅度无差异^[60]。临床中可根据患者具体情况, 选择上述五大类降压药的长效制剂治疗夜间高血压。建议使用氨氯地平、培哚普利、替米沙坦等长半衰期降压药或硝苯地平、美托洛尔、多沙唑嗪等控释制剂, 足量应用或两种及多种药物联合治疗, 以实现白天、夜间及 24 h 血压控制^[61-63]。

通常认为, 半衰期 $<6\sim 8$ h 的药物治疗效果会呈现出时间依赖效应, 即存在所谓的“治疗窗”(随时间延长, 疗效减弱或消失)。而半衰期 ≥ 15 h 的“真正”长效药物, 一日一次给药, 疗效可维持达 24 h, 与早晨或晚间给药关系不大^[63]。一些降压药如美托洛尔、氯沙坦、缬沙坦等由于半衰期较短(<8 h), 常规早晨给药后如夜间血压控制不佳, 临床常需每日 2 次, 以维持 24 h 血压控制^[64-65]。

6.4 时间治疗学探索 时间治疗学(chronotherapy)是指根据生物节律在不同时段给药, 以期获取最大疗效、降低不良反应甚至改善预后的治疗策略^[66]。既往针对夜间血压控制、非杓型高血压等开展过一些小样本时间治疗学及结合控释给药技术的探索, 但结果不一。

美国一项 RCT 采用维拉帕米控制延迟释放(controlled-onset extended release, COER, 相当于“缓释”剂型)片剂常规早晨给药, 同安慰剂相比夜间血压显著下降, 降幅在非杓型高血压患者比杓型高血压患者更大^[67]。而另外一项 RCT 则采用维拉帕米 COER 睡前给药与硝苯地平控释片(nifedipine GITS)早晨给药对

照,结果显示两者对白天血压、清晨血压降幅相似,但后者比前者更显著降低夜间血压^[68]。西班牙一项研究显示,睡前而非非常规晨间给予缬沙坦可显著降低老年高血压患者的夜间血压^[69]。而近期一些 RCT 结果表明夜间服用降压药未进一步改善血压控制^[70-72]。英国和希腊开展的希腊-盎格鲁降压药物早晚给药研究(Hellenic-Anglo research into morning or night anti-hypertensive drug delivery, HARMONY)显示,夜间服用降压药在白天、夜间及 24 h 血压控制方面并无优势^[70]。国内硝苯地平控释片与苯磺酸氨氯地平日夜给药对中青年非杓型高血压患者血压节律及动脉僵硬度的影响(nifedipine GITS and amlodipine besylate administrated in daytime or at nighttime on recovery of blood pressure rhythm and arterial stiffness in the young and middle-aged subjects with non-dipper hypertension, NARRAS)试验显示,长效钙通道阻滞药硝苯地平控释片或氨氯地平早晨或晚间服用对中青年非杓型高血压患者夜间血压下降及杓型节律恢复的作用未见显著差异^[71]。此外,澳大利亚阻塞性睡眠呼吸暂停合并高血压的时间治疗(chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea, CHOSA)研究显示,无论是否接受 CPAP 治疗,OSAS 合并高血压患者早晨或夜间服用培哚普利,夜间血压控制无显著差别;早晨服药白天血压下降甚至更多^[72]。西班牙一项在社区进行的高血压时间治疗学干预试验 Hygia Chronotherapy 显示,睡前服用降压药显著改善血压控制并减少心血管复合终点事件及心血管死亡^[73]。但该研究存在随机化过程不清晰、伦理问题等,引发较大争议;而新近英国开展的一项高血压时间治疗学 RCT 早晚治疗研究(treatment in the morning versus evening, TIME)则进一步证实,高血压患者早、晚服用降压药心血管结局及死亡率无差异^[74]。

造成上述临床研究结果不一的一个重要原因在于,不同的临床研究采用的药物药代动力学特性、剂型不同,药物半衰期、作用时间并不一致。真正长半衰期的药物及控释制剂,相关研究显示不同给药时间降压疗效无明显差别^[71-72]。

由此可见,使用长效降压药是实现 24 h 血压控制的基础,当前证据不支持也无必要将常规服药时间从早晨改至晚间^[71]。此外,TIME 研究显示,与常规白天服药相比,夜间服用降压药患者的依从性欠佳^[74]。近期国际高血压学会的共识声明中也建议长效降压药早晨一次服用以实现 24 h 血压控制,不常规推荐夜间服药^[75]。

对于夜间高血压,包括单纯夜间高血压,目前尚缺乏指导降压治疗的直接临床试验证据^[26]。临床实践

中,对于日间-夜间持续性高血压,有采用在早晨服用长效降压药的基础上,下午或夜间服用中效药物以改善夜间血压;对于单纯夜间高血压,有尝试睡前服用中、短效降压药,取得一定效果,但上述方案总体有效性未经临床试验验证。此外,目前尚缺乏治疗单纯夜间高血压改善预后的证据。

6.5 创新药物应用 近年来的研究显示,一些创新药物具有较好的降低夜间血压作用。

(1)阿利沙坦酯是我国自主研发的 1.1 类新药,是一种新型非肽类血管紧张素 II 受体阻滞药。口服后在胃肠道酯酶的水解下,形成具有降压活性的分子 EXP3174。24 h 动态血压研究结果显示,一天一次早晨口服阿利沙坦酯 240 mg 共 12 周后,白天和夜间动态血压降幅分别为 9.9/5.4、10.4/5.4 mmHg^[76]。阿利沙坦酯降低夜间血压的优势除了与阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用有关外,可能还与其减少尿酸和钠的重吸收有关^[77]。

(2)血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)是一类新型降压药,在抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的同时增强利钠肽系统,排钠利尿,促进血管舒张。亚洲一项以轻中度高血压患者为主的 RCT 显示,沙库巴曲缬沙坦 200 mg 降低白天和夜间血压的幅度分别可达 11.4/5.9、13.4/7.4 mmHg^[78]。

(3)Esaxerenone 是新一代非甾体高选择性盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)拮抗剂。III 期研究事后分析显示,在 368 例日本高血压患者中,Esaxerenone 2.5 mg 为基础降压治疗 12 周和 28 周后,反杓型患者夜间收缩压分别降低 24.3、25.5 mmHg,非杓型患者夜间收缩压分别降低 14.2、18.6 mmHg,反杓型和非杓型比例较基线明显降低^[79]。

(4)新型降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i)也有降低白天及夜间血压的作用。荟萃分析显示,和安慰剂相比,SGLT2i 能使 2 型糖尿病合并高血压患者白天血压平均降低 5.25/2.62 mmHg,夜间血压降低 3.62/1.60 mmHg,且不同 SGLT2i 如卡格列净、恩格列净、达格列净等具有相似的疗效^[80]。

(5)Aprocitentan(阿普替坦)是双重内皮素受体 A/B 拮抗剂,新近发表的难治性高血压治疗研究——Aprocitentan 治疗难治性高血压的平行组三期研究(the parallel-group, phase 3 study with aprocitentan in subjects with resistant hypertension, PRECISION)临床试验报道了 Aprocitentan 降低血压的短期和长期疗效^[81]。阿普替坦 12.5 mg 或 25 mg 治疗 4 周,白

天收缩压可分别比安慰剂治疗多降低 3.8 和 5.3 mmHg, 夜间收缩压分别多降低 5.1 和 7.4 mmHg。使用阿普替坦 25 mg 连续治疗 32 周, 再停用 4 周后, 白天收缩压上升约 5 mmHg, 夜间收缩压上升 8.5 mmHg, 提示阿普替坦在降低夜间血压方面可能存在优势作用。

6.6 器械与手术治疗 CPAP、去肾神经术 (renal denervation, RDN)、颈动脉窦刺激压力反射激活治疗 (baroreflex activation therapy, BAT)、髂动静脉吻合术 (arteriovenous anastomosis) 等器械与手术治疗均有研究报道能降低 24 h、白天和夜间血压^[82-84]。其中, CPAP 及 RDN 治疗的研究证据较多。

CPAP 是针对 OSAS 合并白天嗜睡或高血压等疾病, 尤其是中重度 OSAS 患者的推荐治疗方法。一项纳入了 10 项随机对照试验的荟萃分析显示, CPAP 可以有效改善 OSAS 合并难治性高血压患者的 24 h 血压, 患者白天和夜间收缩压/舒张压平均可降低 2.34/2.14、4.15/1.95 mmHg^[85]。CPAP 的降压疗效与治疗依从性有关, 依从每周 5 天以上或每晚 4 h 以上的 CPAP 治疗比不依从者, 其家庭收缩压/舒张压可多降低 5.0/3.8 mmHg^[86]。

随着 RDN 设备及手术技术的进步, 近年来研究结果显示 RDN 具有短期和长期的降压作用, 且降低白天和夜间血压的作用基本相当^[87-89]。使用 Symplicity Spyral 第三代多电极射频消融导管进行 RDN, 与假手术组相比, 在降压药治疗后血压未控制的患者中, 白天和夜间收缩压/舒张压在术后 6 个月分别可降低 6.1/4.1、10.0/5.1 mmHg^[87]; 在未接受降压药治疗的高血压患者中, 术后 3 个月分别都下降了 4/4 mmHg^[88]。利用血管内超声导管进行 RDN, 难治性高血压患者术后 2 个月比假手术组白天和夜间血压分别多降低 4.5/1.8、3.9/2.8 mmHg^[89]。虽然 RDN 有较好的降压疗效和临床应用前景, 但其适应证、手术质量的评估指标及长期疗效等仍在进一步探索中。目前尚没有专门针对夜间高血压患者 RDN 疗效研究。

7 尚待解决的问题及未来的研究方向

当前对于夜间高血压, 尤其是单纯夜间高血压的管理, 还有诸多问题尚待解决。如夜间高血压的诊断, 除 ABPM 外, HBPM 尤其是智能可穿戴设备如何发挥作用; 单纯夜间高血压的最佳治疗目标及干预策略如何等。需要大力开发具备夜间血压测量功能的智能家庭血压监测设备, 满足准确度、舒适度、易用性等方面要求, 并开展高质量的临床研究。

对于单纯夜间高血压的治疗, 未来研究的方向包括: (1) 能否改善预后? (2) 长效降压药早上或晚上给

药对白天和夜间血压影响如何? (3) 中短效降压药夜间给药能否更有效控制夜间高血压, 且避免白天血压过度下降? (4) 目前常用的五大类降压药控制夜间血压, 哪一类更有效? (6) 器械治疗如 RDN 治疗夜间高血压, 能否超越药物? (7) 其他药物, 如 SGLT2i 能否有效控制夜间血压?

上述问题, 多需要通过开展大样本、多中心 RCT 进一步明确。

8 夜间高血压管理建议

(1) 24 h ABPM 夜间平均收缩压 ≥ 120 mmHg 和/或舒张压 ≥ 70 mmHg, 诊断为夜间高血压。

(2) 推荐初诊及血压控制不佳的高血压患者进行 24 h ABPM, 以筛查有无夜间高血压; 高盐膳食者、老年人、肥胖、糖尿病、CKD、OSAS、睡眠障碍及继发性高血压等夜间高血压易患人群, 应重点筛查。

(3) 经认证的具有夜间血压测量功能的家庭血压监测设备, 可以用于夜间高血压日常随访管理。

(4) 原则上, 应将夜间平均血压控制在 120/70 mmHg 以下。

(5) 积极治疗原发疾病及伴发的临床疾病, 如原发性醛固酮增多症、糖尿病、CKD、OSAS 等。

(6) 生活方式干预, 如低钠富钾膳食、改善睡眠、减重等, 有助于夜间血压控制。

(7) 推荐长效降压药足量使用或两种及多种药物联合, 以控制夜间高血压。

(8) 在可及前提下, 优先采用具有控制夜间血压优势的降压药。

中国高血压联盟《夜间高血压管理中国专家共识》委员会

通信作者: 刘靖(北京大学人民医院), 王继光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

执笔专家: 刘靖(北京大学人民医院), 李燕(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 张新军(四川大学华西医院)

核心专家: 卜培莉(山东大学齐鲁医院), 杜雪平(首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心), 方力争(浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 冯颖青(广东省人民医院), 郭艺芳(河北省人民医院), 韩飞(浙江大学医学院附属第一医院), 姜一农(大连医科大学附属第一医院), 李玉明(泰达国际心血管病医院), 林金秀(福建医科大学附属第一医院), 刘敏(河南省人民医院), 刘蔚(北京医院), 龙明智(南京医科大学第二附属医院), 牟建军(西安交通大学第一附属医院), 孙宁玲(北京大学人民医院), 吴浩(首都医科大学全科医学与继续教育学院), 谢建洪(浙江省人民医院), 谢静远(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 谢良地(福建医科大学附属第一医院), 余静(兰州大学第二医院), 袁洪(中南大学湘雅三医院), 查艳(贵州省人民医院), 张宇清(中国医学科学院阜外医院), 祝培珠(复旦大学附属中山医院)

讨论专家: 宾建平(南方医科大学南方医院), 陈剑飞(重庆医科大学附属巴南医院), 陈鲁原(广东省人民医院), 陈歆(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 崔兆强(复旦大学附属中山医院), 杜令(重钢总医院), 高梅(山东第一医科大学第一附属医院), 郝玉明(河北医科大学第二医院), 黄辉(中山大学附属第八医院), 刘必成(东南大学附属中大医院), 罗助荣(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院), 皮林(北京市垂杨柳医院), 秦浙学(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院), 商黔惠(遵义医科大学附属医院), 余强(重庆医科大学附属第二医院), 盛红专(南通大学附属医院), 舒燕(四川省人民医院), 谭宁(广东省人民医院), 王红勇(中国人民解放军陆军特色医学中心), 王鸿懿(北京大学人民医院), 王曦(重庆医科大学附属第一医院), 王玉(北京大学第一医院), 吴高俊(温州医科大学附属第一医院), 夏文豪(中山大学附属第一医院), 于长青(重庆医科大学附属璧山医院), 张冬颖(重庆医科大学附属第一医院), 张海峰(南京医科大学附属苏州医院), 赵明辉(北京大学第一医院), 钟萍(四川省人民医院)

参考文献

- [1] Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension: a practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(7): 1359-1366.
- [2] Joint committee for guideline revision. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension; a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3): 182-241.
- [3] 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.
- [4] Li Y, Staessen JA, Lu L, et al. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 333-339.
- [5] Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark[J]. *Hypertension*, 2013, 61(2): 278-283.
- [6] Kario K, Chen CH, Park S, et al. Consensus document on improving hypertension management in Asian patients, taking into account Asian characteristics[J]. *Hypertension*, 2018, 71(3): 375-382.
- [7] Liu J, Su X, Nie Y, et al. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2022, 24(8): 1044-1050.
- [8] Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K, et al. Nighttime home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage[J]. *Hypertension*, 2012, 60(4): 921-928.
- [9] Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers[J]. *Hypertension*, 1996, 27(1): 130-135.
- [10] Yano Y, Inokuchi T, Hoshida S, et al. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(3): 285-291.
- [11] Yano Y, Ning H, Muntner P, et al. Nocturnal blood pressure in young adults and cognitive function in midlife: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(10): 1240-1247.
- [12] ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(12): 2332-2340; discussion 2340.
- [13] Wang Q, Wang Y, Wang J, et al. Nocturnal systolic hypertension and adverse prognosis in patients with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(3): 356-364.
- [14] Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study[J]. *Lancet*, 2007, 370(9594): 1219-1229.
- [15] Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 997-1009.
- [16] Fu X, Ren H, Xie J, et al. Association of nighttime masked uncontrolled hypertension with left ventricular hypertrophy and kidney function among patients with chronic kidney disease not receiving dialysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(5): e2214460.
- [17] Asayama K, Fujiwara T, Hoshida S, et al. Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(5): 905-916.
- [18] Dodt C, Breckling U, Derad I, et al. Plasma epinephrine and nor-epinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal[J]. *Hypertension*, 1997, 30(1 Pt 1): 71-76.
- [19] Maio R, Perticone M, Sciacqua A, et al. Oxidative stress impairs endothelial function in nondipper hypertensive patients[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(2): 85-92.
- [20] Castiglioni P, Parati G, Brambilla L, et al. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring[J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 180-185.
- [21] Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity[J]. *Hypertension*, 2006, 48(4): 527-533.
- [22] Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 1997, 15(11): 1227-1233.
- [23] Kario K, Shin J, Chen CH, et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: the HOPE Asia Network[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(9): 1250-1283.
- [24] O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(9): 1731-1768.
- [25] Fan HQ, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(10): 2036-2045.
- [26] 中国高血压联盟《动态血压监测指南》委员会. 2020 中国动态血压监测指南[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(4): 313-328.
- [27] Joseph A, Wanono R, Flamant M, et al. Orthostatic hypotension: a review[J]. *Nephrol Ther*, 2017, 13 Suppl 1: S55-S67.
- [28] Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension[J]. *J Neurol*, 2017, 264(8): 1567-1582.
- [29] Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns[J]. *Am J*

- Hypertens, 1993, 6(1):1-7.
- [30] Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the night-time blood pressure[J]. *Hypertension*, 2011, 57(1):3-10.
- [31] Hoshida S, Ishikawa J, Eguchi K, et al. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well-controlled self-measured home blood pressure[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(2):143-149.
- [32] Lee SH, Kim JH, Kang MJ, et al. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10):2180-2185.
- [33] Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(6):434-438.
- [34] Perez-Lloret S, Toblli JE, Cardinali DP, et al. Nocturnal hypertension defined by fixed cut-off limits is a better predictor of left ventricular hypertrophy than non-dipping[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127(3):387-389.
- [35] Cicconetti P, Morelli S, Ottaviani L, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and left ventricular mass in elderly individuals with recently diagnosed isolated systolic hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(11 Pt 1):900-905.
- [36] Mousa T, el-Sayed MA, Motawea AK, et al. Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(10):977-980.
- [37] Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population[J]. *Hypertension*, 2008, 51(1):62-68.
- [38] Yano Y, Hoshida S, Shimizu M, et al. Association of home and ambulatory blood pressure changes with changes in cardiovascular biomarkers during antihypertensive treatment[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(3):306-312.
- [39] Shimizu M, Ishikawa J, Yano Y, et al. Association between asleep blood pressure and brain natriuretic peptide during antihypertensive treatment; the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(5):1015-1021.
- [40] Salles GF, Reboli G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients; the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2016, 67(4):693-700.
- [41] Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis; practitioner-based nationwide JAMP study[J]. *Circulation*, 2020, 142(19):1810-1820.
- [42] Cheng YB, Thijs L, Zhang ZY, et al. Outcome-driven thresholds for ambulatory blood pressure based on the new American College of Cardiology/American Heart Association classification of hypertension[J]. *Hypertension*, 2019, 74(4):776-783.
- [43] Cuspidi C, Sala C, Valerio C, et al. Nocturnal blood pressure in untreated essential hypertensives[J]. *Blood Press*, 2011, 20(6):335-341.
- [44] Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients; a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH) [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(4):657-676.
- [45] Kollias A, Andreadis E, Agaliotis G, et al. The optimal night-time home blood pressure monitoring schedule; agreement with ambulatory blood pressure and association with organ damage[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(2):243-249.
- [46] Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(3):442-452.
- [47] Lindroos AS, Kantola I, Salomaa V, et al. Agreement between ambulatory and home blood pressure monitoring in detecting nighttime hypertension and nondipping patterns in the general population[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(8):734-741.
- [48] Kario K, Kanegae H, Tomitani N, et al. Nighttime blood pressure measured by home blood pressure monitoring as an independent predictor of cardiovascular events in general practice [J]. *Hypertension*, 2019, 73(6):1240-1248.
- [49] Imai Y, Asayama K, Fujiwara S, et al. Development and evaluation of a home nocturnal blood pressure monitoring system using a wrist-cuff device[J]. *Blood Press Monit*, 2018, 23(6):318-326.
- [50] Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, et al. Validation of a wrist-type home nocturnal blood pressure monitor in the sitting and supine position according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2: 2013 guidelines; Omron HEM-9601T [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(6):970-978.
- [51] Zhang W, Zhou YN, Zhou Y, et al. Validation of the watch-type HUAWEI WATCH D oscillometric wrist blood pressure monitor in adult Chinese [J]. *Blood Press Monit*, 2022, 27(5):353-356.
- [52] 柳竹, 苏东宁, 刘巨梁, 等. 帕金森病合并体位性低血压及卧位高血压的临床特征分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(8):439-443, 466.
- [53] Zhu S, Li H, Xu X, et al. The pathogenesis and treatment of cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease; what we know and where to go [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(7):1675-1692.
- [54] Picard F, Panagiotidou P, Weing L, et al. Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1):151-161.
- [55] 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.
- [56] Huang L, Trieu K, Yoshimura S, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels; systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. *BMJ*, 2020, 368:m315.
- [57] Guo TS, Dai Y, Ren KY, et al. Effects of salt loading and potassium supplement on the circadian blood pressure profile in salt-sensitive Chinese patients [J]. *Blood Press Monit*, 2017, 22(6):307-313.
- [58] World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [M]. Geneva: World Health Organization, 2021:2.
- [59] Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease; systematic review and meta-analyses [J]. *BMJ*, 2013, 346:f1378.
- [60] Kario K, Tomitani N, Kanegae H, et al. Comparative effects of an angiotensin II receptor blocker (ARB)/diuretic vs. ARB/calcium-channel blocker combination on uncontrolled nocturnal hypertension evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring-the

- NOCTURNE Study[J]. *Circ J*, 2017, 81(7):948-957.
- [61] Kario K, Shimada K. Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure[J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10(3):261-268.
- [62] Ko GT, Chan HC. Restoration of nocturnal dip in blood pressure is associated with improvement in left ventricular ejection fraction. A 1-year clinical study comparing the effects of amlodipine and nifedipine retard on ambulatory blood pressure and left ventricular systolic function in Chinese hypertensive type 2 diabetic patients[J]. *Int J Cardiol*, 2003, 89(2/3):159-166.
- [63] Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night[J]. *J Hypertens*, 1997, 15(2):205-211.
- [64] Ruben MD, Smith DF, FitzGerald GA, et al. Dosing time matters[J]. *Science*, 2019, 365(6453):547-549.
- [65] Szauder I, Csajági E, Major Z, et al. Treatment of hypertension; favourable effect of the twice-daily compared to the once-daily (evening) administration of perindopril and losartan[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(4):374-385.
- [66] Lemmer B, Labrecque G. Chronopharmacology and chronotherapeutics; definitions and concepts[J]. *Chronobiol Int*, 1987, 4(3):319-329.
- [67] White WB, Mehrotra DV, Black HR, et al. Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers). COER-Verapamil Study Group[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(4):469-474.
- [68] White WB, Black HR, Weber MA, et al. Comparison of effects of controlled onset extended release verapamil at bedtime and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on arising on early morning blood pressure, heart rate, and the heart rate-blood pressure product[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81(4):424-431.
- [69] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects[J]. *Chronobiol Int*, 2005, 22(4):755-776.
- [70] Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure[J]. *Hypertension*, 2018, 72(4):870-873.
- [71] Liu J, Su X, Nie Y, et al. Dosing time matters? Nighttime vs. daytime administration of nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) or amlodipine on non-dipper hypertension; a randomized controlled trial of NARRAS[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:755403.
- [72] Serinel Y, Yee BJ, Grunstein RR, et al. Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial[J]. *Thorax*, 2017, 72(6):550-558.
- [73] Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction; the hygia chronotherapy Trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(48):4565-4576.
- [74] Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10361):1417-1425.
- [75] Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications; systematic review and consensus statement; International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(10):1847-1858.
- [76] 王鸿懿, 郭琳, 王及华, 等. 阿利沙坦酯片治疗原发性高血压患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(8):755-759.
- [77] Edwards RM, Trizna W, Stack EJ, et al. Interaction of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists with the urate transporter in rat renal brush-border membranes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 276(1):125-129.
- [78] Huo Y, Li W, Webb R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension; a randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(1):67-76.
- [79] Kario K, Ito S, Itoh H, et al. Effect of esaxerenone on nocturnal blood pressure and natriuretic peptide in different dipping phenotypes[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(1):97-105.
- [80] 田丽, 王琼英, 孙润民, 等. SGLT2i对2型糖尿病合并高血压患者24 h动态血压影响的荟萃分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(10):1000-1011.
- [81] Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist apocintan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367):1927-1937.
- [82] Rao A, Krishnan N. Update on renal sympathetic denervation for the treatment of hypertension[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(10):1261-1271.
- [83] Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2016, 67(4):701-709.
- [84] Lobo MD, Ott C, Sobotka PA, et al. Central iliac arteriovenous anastomosis for uncontrolled hypertension; one-year results from the ROX CONTROL HTN trial[J]. *Hypertension*, 2017, 70(6):1099-1105.
- [85] Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 58:101446.
- [86] Xia JH, Kang YY, Cheng YB, et al. Continuous positive airway pressure adherence and blood pressure lowering in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and nocturnal hypertension[J]. *Blood Press*, 2021, 30(4):250-257.
- [87] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs; 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10137):2346-2355.
- [88] Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234):1444-1451.
- [89] Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10293):2476-2486.