专家述评

血压管理理念更新：联合治疗，助力达标

张新军
四川大学华西医院老年医学中心，国家老年疾病临床医学研究中心（成都　610041）

【摘要】高血压是全球范围内的公共卫生问题。患病人数众多而诊断率、治疗率和控制率较低且分布不均衡。发展中国家面临的高血压疾病负担呈现出快速增长态势，已成为危害人群健康的主要原因之一。为改善血压控制状况，新近两项重要的国际高血压指南相继发布，为全世界范围内高血压诊治和管理提供了重要的参考。新指南的核心要义之一是强调降压治疗中药物联合的重要性，优化起始联合及单片复方制剂的推广应用是现阶段提升降压达标率和改善治疗依从性的有效途径。

【关键词】高血压；治疗；起始联合；单片联合
【中图分类号】R57　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.001

Combination therapy improves blood pressure control

ZHANG Xinjun
National Clinical Research Center for Geriatrics, Department of Geriatric, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【**Abstract**】Hypertension is a global public health problem. The number of patients is large, but the diagnosis rate, treatment rate and control rate are low and unevenly distributed. The burden of hypertension in developing countries shows a rapid growth trend, which has become one of the main reasons endangering people's health. In order to improve blood pressure control, two important international guidelines for hypertension have been issued one after another, which provides an important reference for the diagnosis, treatment and management of hypertension all over the world. One of the core points of the new guidelines is to emphasize the importance of drug combination in antihypertensive treatment. Optimizing the initial combination and the popularization and application of single pill combination are effective ways to improve the control rate of antihypertensive and improve treatment compliance at present.

【**Key words**】Hypertension; Treatment; Initial combination; Single pill combination



专家简介：张新军，四川大学华西医院老年医学中心副主任，主任医师，研究生导师。中国医师协会高血压专委会委员兼老年高血压工作委员会副主委，中国高血压联盟常务理事，中国老年医学学会高血压分会副会长兼四川省工作组组长，中国医促会高血压分会常委，四川省医师协会高血压专委会主委，成都市医学会老年医学分会会长。专业方向为高血压及相关疾病的临床与研究，侧重于高血压靶器官损害机制研究及防治。承担科技部国家重大专项、省部级科研项目等近20项，发表研究论文60余篇。担任《中华高血压杂志》等学术期刊编委，中国高血压防治指南（2018版）修订委员会成员，中国老年高血压防治指南（2019）核心专家，中国高血压合理用药指南（第二版）专家组成员。起草或参编十余部高血压及老年心血管疾病诊治中国专家共识，参编高血压专著或教材10余本。E-mail: alexzhang34@163.com

新近陆续发布的两项国际高血压指南，《2020年国际高血压协会（International Society of Hypertension，ISH）全球高血压实践指南》[1]和《2021年世界卫生组织（World Health Organization，WHO）高血压药物治疗指南》[2]十分引人关注，其高度概括的实操性建议为当今世界范围内高血压疾病的治疗和长期管理提供了有价值的借鉴。尤其是2020年ISH指南，明确建议降压治疗应以低剂量药物联合作为大多数病人起始治疗的方式，与以往以单一药物起始、逐步递增药物剂量和种类的“阶梯式”治疗模式有较大不同。这一变化显然与近半个世纪以来高血压疾病在全球范围内广泛流行，尤其是在发展中国家患病人数和疾病负担日益上升，亟需通过有效的干预手段提高总体血压控制率、减少血压相关性心脑血管事件的目标密切相关。联合降压策略的提出，既是高血压管理的需要，也是降压药物药效

基金项目：四川省卫健委基金项目（川干研ZH2020-101）
引用本文：张新军. 血压管理理念更新：联合治疗，助力达标[J]. 西南医科大学学报，2022，45（4）：277-281. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.001

学特点所决定的。通常情况下，抗高血压药物在一定范围内均具有剂量-效应关系，即降压作用随着剂量增大而增强，但受药物本身药效学特点的限制，这种量效关系具有一定的限度。同时，受药物不良反应的限制，任何一种抗高血压药物的临床应用都会受到最大推荐剂量或最大耐受剂量的制约。随着临床实践与研究证据的不断积累，不同机制抗高血压药物联合应用成为降压治疗的主要方式。

1 联合治疗的临床意义

药物治疗是现阶段实现降压达标、降低心脑血管事件风险的主要途径，联合治疗是实现这一目标的关键。临床研究和治疗实践表明，相比于大剂量单药治疗，联合治疗具有缩短达标时间、促进靶器官保护、减少不良反应和增加治疗依从性的特点。从血压管理的角度而言，降压达标和器官保护是高血压治疗的核心主题。

1.1 有利于降压达标和靶器官保护

高血压是多因素、多机制共同作用的结果，理论上而言很难通过单一作用机制的药物完全控制。从临床实践看，大部分高血压病人需要2种或2种以上不同机制药物足量应用方能降压达标。老年高血压病人这一比例可高达80%以上[3]。临床实践中通过不同机制药物的组合，利用机制互补的原理增强降压效果，可提高降压的有效性和达标率。例如拮抗神经内分泌药物如肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system，RAS)阻断剂、β-肾上腺素能受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂等与调节容量负荷或降低外周血管阻力药物如利尿剂、钙离子通道阻滞剂(calcium channel blockers，CCB)的联合，分别干预血压升高和维持机制的不同环节，产生协同或叠加的降压作用。研究显示，联合治疗相比于单药剂量倍增能更显著降低血压[4]。长期良好的血压控制可明显减少心肾血管等血压相关性靶器官的结构与功能损害。联合降压相较于单药治疗总体上有更高的血压控制率，这是降低靶器官损害的关键。除增加降压疗效外，对存在心肾靶器官损害或各种合并症，如心脑血管疾病、糖尿病、慢性心力衰竭或肾脏疾病等高血压病人，根据药物适应证原则选择特定药物联合方案可为病人带来更多的治疗获益，例如RAS阻断剂中血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme，ACE)抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker，ARB)与利尿剂或醛固酮拮抗剂、β-受体阻滞剂的合理联合在上述高血压病人中可能带来更大的降压效应、减少靶器官损害、降低终点事件和改善心血管预后的作用。

1.2 减少不良反应

联合治疗的另一优势是通过不同药物之间药理学机制的差异互补，消减药物的不良反应。例如RAS阻断剂与CCB联合后可减轻CCB引起的踝部水肿。其原理是CCB扩张组织毛细血管床动脉端后静水压增高导致通透性增加，在下肢低垂部位产生轻度浮肿，RAS阻断剂应用后可平衡毛细血管床动静脉端压力，减轻浮肿。再如，β-受体阻滞剂可抵消CCB所致反射性交感激活，减轻心率增快的反应。此外，药物不良反应通常与所用剂量呈正相关，联合治疗可以通过减少所用药物的剂量在保证所需降压强度的前提下尽可能减少药物相关不良反应，有利于提高长期治疗的依从性。

总之，联合治疗是优化降压治疗理念的体现。这一策略的核心是提高降压达标率，同时兼顾治疗安全性和服药依从性，使病人获得降压治疗减少心脑血管事件的最大益处。

2 联合治疗的适应证与主要方式

降压治疗的获益主要源于降压作用本身，因此联合降压的需求主要基于病人的初始血压水平和预期降压目标。采取联合降压方案的核心要求是在有效降压前提下为病人提供最大化的心血管保护，降低心血管风险。

2.1 联合治疗的适用人群

大规模临床研究和降压治疗实践显示，每种降压药物在标准剂量下大致可分别降低收缩压和舒张压各约10 mmHg和5 mmHg[5]。因此当基础血压水平处于160/100 mmHg以上或高于目标值20/10 mmHg时，为实现降压达标通常需要联合治疗。并存多种心血管危险因素、靶器官损害或临床合并症的心血管高危人群，更严格的血压目标管理可为病人带来更大的治疗获益，因此总体心血管风险等级属于高危以上的高血压人群需要更大降压幅度以达到血压目标。基于以上认识，当前国际国内主流高血压指南均建议对2级或以上高血压、心血管风险高危以上病人采取起始联合治疗的方式以保证降压有效性和改善心血管预后[6-7]。对2级以下高血压病人，也可采用小剂量起始联合方案，以提高治疗达标率和减少药物不良反应[7]。起始采用单药治疗的病人，如治疗4周后血压仍未能达到控制目标值，应及时调整降压方案，启动合理的联合治疗方案。

2.2 联合治疗的启动方式

长期以来，降压治疗通常的联合模式是阶梯联合。近年来起始联合逐步成为优先推荐模式。启动联合治疗的目的是通过2种或多种降压药物的组合增强降压效应，保证降压达标。因此，无论采用何种方式均应以实现降压达标和降低心血管风险为目的。

2.2.1 阶梯联合 阶梯联合是指从单药低剂量起始，逐步递增至足剂量，如降压仍不达标则增加第二种药物并由低剂量递增至足剂量，仍不能达标则加用第3种

药，依此类推直至血压控制达标。阶梯联合是临床实践中应用最为普遍的降压联合方案之一。通常情况下采用循序渐进式叠加药物种类和增加剂量，直至达到目标血压，控制稳定后维持治疗。这一联合方式的优点是采用渐进式逐步达标，降压和缓，病人耐受性较好；治疗调整较为灵活，降压稳定性也较高。对老年病人、心脑血管靶器官损害较重且不能耐受快速降压的病人，阶梯式平缓降压较为适宜。中国高血压防治指南（2018修订版）建议对基础血压水平为1级高血压或心血管风险低中危病人，可起始单药治疗，血压未获控制者可增加药物种类[7]。阶梯式联合也可根据病人血压水平和耐受情况选择起始低剂量单药直接增加第2种低剂量单药联合，降压不达标时再增大药物剂量。无论采取先增量后联合还是先联合后增量，当病人在前一种治疗方式下不能达标时均应及时评估，调整或升级联合治疗的药物剂量和种类，一般建议4周左右调整一次治疗方案。

2.2.2 起始联合　起始联合是指根据病人初始血压水平和合并症等情况，从治疗开始即采用两药或多药低剂量或标准剂量联合的方式。实践表明，与单药序贯治疗相比，起始联合具有明显的降压优势。降压治疗研究荟萃分析结果显示采用起始联合的病人有较快的治疗反应，且降压达标率更高；生理和药理学的协同作用有利于减少药物不良反应；优化联合方案的治疗持续性较高，克服了由于频繁改变治疗方案对依从性的影响[4]。中国高血压防治指南（2018修订版）建议对2级以上高血压或血压高于目标值20/10 mmHg以上的高危病人采用起始联合治疗的方式。

起始联合治疗的降压达标率显著高于单药倍增剂量或序贯治疗、阶梯治疗方案。鉴于这一治疗方式优越的血压控制率，当前高血压指南均倾向于在启动高血压治疗之初采取起始联合的方式，处方自由联合或单片固定复方均可。由2种或多种不同种类药物根据优化联合的基本原则合理配伍的固定复方制剂或单片联合（single-pill combination，SPC）制剂是近年来广泛应用于起始联合降压的新模式。对高血压病人而言，SPC的重要意义在于减少了每日服药的数量和次数，可明显提升治疗依从性，是优化和简化起始联合的便捷方式。药物组分和剂量配伍合理的SPC在高血压治疗中具有突出的临床优势，主要表现为增强降压疗效、提高降压达标率、改善治疗依从性和安全性。目前临床应用最广泛的SPC是ARB/ACE抑制剂与噻嗪类利尿剂或ARB/ACE抑制剂与CCB的组合。在我国使用时间更早、使用人群更广泛的“传统固定复方”制剂为我国高血压防治发挥了重要作用。复方利血平氨苯蝶啶片（北京降压0号）、复方降压片、珍菊降压片、复方罗布麻片等是其代表药物。传统复方制剂的一大特点是多种组分药物的小剂量组合，因而降压作用明显而不良反应较小。

SPC是高血压药物治疗学的重要进展。由于其治疗依从性优势明显，目前多数高血压指南均将其优先推荐于需要联合治疗的高血压病人[1,2,6-8]。本质上而言，SPC的药物组成设计均是参照当前相关临床研究和循证医学证据确定的优化方案，因此相对于处方临时联合，更能体现现代高血压治疗的优化降压理念；SPC组分药物的剂量配伍经反复验证筛选，最终确定降压效应相对最大而不良反应相对最小的剂量组合。

2.3 重视利尿剂在联合治疗中的应用

利尿剂应用于降压治疗已逾半个世纪，至今仍是国内外高血压指南推荐的主要抗高血压药之一。以噻嗪类利尿剂为例，60余年临床实践积累了丰富的循证证据，大量临床试验均证明了其控制血压和降低心脑血管事件的作用，奠定了在高血压治疗中难以取代的地位[9-11]。新近的降压治疗协作组研究（BPLTTC）分析显示，相比于其他种类降压药，常规治疗剂量下利尿剂的降压作用与CCB相似，强于β-受体阻滞剂和RAS阻断剂[12]。近年的基础和临床研究表明，利尿剂治疗高血压具有独特的作用机制与临床特点，也为利尿剂在联合降压方案中发挥重要作用奠定了理论和循证基础：①用于降压治疗的利尿剂主要是小剂量噻嗪类利尿剂，其短期效应是促进水钠排出、缩减循环容量而发挥降压作用；长期应用的降压效应则主要与持续性抑制肾小管对钠的重吸收，增加钠排出从而降低全身性钠负荷有关[13]。因此，噻嗪类利尿剂的降压机制主要是通过降低外周血管平滑肌钠负荷，并通过钠-钙交换机制减轻血管平滑肌细胞钙负荷，改善动脉顺应性和降低总外周阻力，发挥持续的降压作用。②降低阻力型动脉血管壁钠负荷，可使血管平滑肌对儿茶酚胺、内皮素及血管紧张素II等缩血管活性物质的反应减弱，有利于血压下降。③噻嗪类利尿剂独特的降压机制可显著增强其它种类降压药物如RAS阻断剂、β-受体阻滞剂等的降压效应，使其成为与其他种类降压药物联合以提高降压有效性和达标率的重要方式。④利尿剂的持续排钠作用对盐敏感性特征较突出的高血压人群，如老年人、合并糖尿病、慢性肾脏疾病等高血压病人具有显著的降压作用，是盐敏感性高血压降压方案中重要的组成部分。⑤研究表明，在已接受两药或多药足量联合治疗但血压仍未达标的病人中，加用噻嗪类利尿剂可大幅提升降压达标率[14]。

3 联合治疗的优化方案

各类降压药物之间的联合应有其药理学基础和临床研究证据。合理的联合方案应满足降压机制互补、将其降压作用协同、不良反应消减的原则，也是高血压

指南将其作为优先推荐的理论依据。综合当前国际国内高血压指南的建议，优先推荐的联合方案主要有以下类型：

3.1 ARB或ACE抑制剂与噻嗪类利尿剂联合

RAS阻断剂ARB或ACE抑制剂与噻嗪类利尿剂联合可通过干预神经内分泌和容量（钠）负荷两种血压调节机制，产生协同降压作用并减少不良反应。

流行病学研究显示，我国人群普遍存在钠盐摄入过多，高血压人群中盐敏感性者占半数以上[15]。临床研究表明，盐敏感性者对利尿剂的降压反应良好。因此合理的利尿剂治疗方案对我国高血压人群而言具有重要意义。噻嗪类利尿剂长期应用后改善动脉顺应性和降低外周阻力的作用与RAS阻断剂抑制通过AT1受体介导的升压作用，两者联合可发挥协同降压的效应。上述两类药物对高血压病人心肾血管结构与功能具有明显的保护作用，为众多指南所推荐。这一联合方案对老年高血压病人也有良好的降压作用。从高血压病理生理学角度而言，二者联合可干预RAS激活和容量（钠）负荷增加两大主要升压机制，对改善血管顺应性和降低总外周血管阻力发挥协同作用，因而在以外周阻力增高和钠负荷增加为主要升压机制的高血压人群中具有显著的降压作用。这一人群包括老年或单纯收缩期高血压（isolated systolic hypertension，ISH）、合并糖尿病、肥胖或代谢综合征、盐敏感性高血压、容量负荷增高或慢性心功能不全等高血压病人。

ARB或ACE抑制剂与噻嗪类利尿剂联合治疗的长期安全性在许多临床研究中均已证实。由于前者可抑制醛固酮分泌，减少尿钾排出，与小剂量噻嗪类利尿剂联合应用可部分抵消利尿剂引起的血钾下降，平衡体内钠钾分布。因此ARB或ACE抑制剂联合小剂量噻嗪类利尿剂具有更高的安全性。

3.2 ARB或ACE抑制剂与CCB联合

ARB或ACE抑制剂与CCB联合是目前常用的降压方案之一。多项临床研究显示其在高血压人群中的总体血压控制率较高，同时兼具靶器官保护、抑制心血管重构和改善心血管预后的作用。该联合方案在高血压合并动脉粥样硬化性疾病如冠心病、脑血管疾病及外周动脉疾病，合并慢性肾脏疾病、糖尿病等合并症病人中均具有良好降压和降低心血管风险的研究证据。其协同抗动脉粥样硬化作用与增加一氧化氮合成与生物利用、降低氧化应激张力、抑制炎症反应、降低中心动脉压等有关[16]。在一项比较氨氯地平联合缬沙坦与缬沙坦单药治疗的研究中，联合治疗显著降低脉搏波传导速度（pulse wave velocity，PWV），部分研究显示CCB治疗亦可改善动脉压力感受器敏感性和降低血压变异性[17-18]。对高血压病人而言，针对改善动脉血管结构与功能和调节神经内分泌两个环节的降压策略是取得协同降压和保护靶器官、改善心血管结局的基本途径；而平稳降压、减少血压波动对降低心血管风险也具有重要意义。

3.3 其他优化联合方案

中国高血压防治指南2018年修订版优先推荐的其他联合方案还包括长效二氢吡啶类CCB与β-受体阻滞剂联合或与利尿剂联合[7]。前者在高血压合并慢性冠脉综合征、快速性心律失常或慢性心功能不全病人中具有合理的病理生理学基础和良好的降压效果，亦可改善临床相关症状。二者联用在增强降压作用的同时，还可消减彼此触发的反调节机制，从而减轻药物不良反应。近年多部国际国内高血压指南均推荐在合并动脉粥样硬化性心脏病的高血压病人中如已经联合应用β-受体阻滞剂、ACEI或ARB但血压仍未达标者联合使用二氢吡啶类CCB[1,6-8,19]。

二氢吡啶类CCB与利尿剂联合可产生叠加的降压作用。在老年高血压、ISH及部分难治性高血压中降压效果明显。但值得注意的是，这种联合方式在部分老年病人中有增加直立性低血压发生的风险。此外，与RAS阻断剂利尿剂联合方案相比，血钾降低、尿酸增高及潜在糖脂代谢紊乱等不良反应发生风险也相对较高，临床应用时应加强监测。

3.4 多药联合方案

对于两种降压药物足量应用仍不能达标的高血压病人，应采取多药联用的方式实现降压达标。指南建议基于优化联合原则的三种药物联合方案通常是二氢吡啶类CCB与ARB或ACE抑制剂及噻嗪类利尿剂联合。包含一种利尿剂的三药联合也是难治性高血压的标准治疗方案。对多种降压药物应用之后血压仍难于控制的病人，应积极寻找可能的原因，包括对诱发因素、生活方式和合并疾病及病理生理状况的评估，并尽可能纠正影响因素。

上述三种降压药物（包含利尿剂）足剂量合理联合仍不能达标者，多数指南建议可加用β-受体阻滞剂、a-受体阻滞剂、螺内酯或中枢性降压药。研究显示，在已经联合最大耐受剂量ACE抑制剂或ARB、CCB和噻嗪类利尿剂三种药物的难治性高血压病人中，与联用比索洛尔或多沙唑嗪相比，在常规三药联合方案基础上联用螺内酯可显著改善难治性高血压的降压效果[20]。这一研究结果对制定难治性高血压药物治疗流程和管理策略具有重要参考意义，在临床实践中具有广泛的适用性。

4 小结

人群中高血压的高患病率和低控制率是全球性公共卫生问题。新近发布的两项国际高血压指南为改善高血压人群的血压控制状况提出了更新建议，其核心

指导思想是在适应所在国家或地区社会经济发展状况前提下寻求更高效、安全和经济的高血压管理策略。从改善血压控制率和长期治疗依从性角度出发，多项高血压指南将降压药物的优化起始联合作为降压治疗的有效途径，以切实改善血压控制率和降低由于高血压所导致的器官损害、心脑血管并发症及死亡风险。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, *et al*. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines[J]. J Hypertens, 2020, 38(6): 982−1004.

[2] AL−MAKKI A, DIPETTE D, WHELTON PK, *et al*. Hypertension pharmacological treatment in adults: a World Health Organization guideline executive summary[J]. Hypertension, 2022, 79(1): 293−301.

[3] ARONOW WS, FLEG JL, PEPINE CJ, *et al*. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(20): 2037−2114.

[4] WALD DS, LAW M, MORRIS JK, *et al*. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta−analysis on 11, 000 participants from 42 trials[J]. Am J Med, 2009, 122(3): 290−300.

[5] LAW MR, WALD NJ, MORRIS JK, *et al*. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials[J]. BMJ, 2003, 326(7404): 1427.

[6] 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.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1−44.

[8] 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]. Circulation, 2018, 138(17): e484−e594.

[9] FRANSE LV, PAHOR M, DI BARI M, *et al*. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) [J]. J Hypertens, 2000, 18(8): 1149−1154.

[10] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, The Antihypertensive and 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.

[11] SPRINT Research Group, WRIGHT JT Jr, WILLIAMSON JD, *et al*. A randomized trial of intensive versus standard blood−pressure control[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2103−2116.

[12] RAHIMI K, CANOY D, NAZARZADEH M, *et al*. Investigating the stratified efficacy and safety of pharmacological blood pressure−lowering: an overall protocol for individual patient−level data meta−analyses of over 300 000 randomised participants in the new phase of the blood pressure lowering treatment trialists´ collaboration (BPLTTC)[J]. BMJ Open, 2019, 9(5): e028698.

[13] ERNST ME, MOSER M. Use of diuretics in patients with hypertension[J]. N Engl J Med, 2009, 361(22): 2153−2164.

[14] PERSELL SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003−2008[J]. Hypertension, 2011, 57(6): 1076−1080.

[15] 牟建军, 刘治全. 盐敏感性高血压药物治疗选择[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(3): 216−218.

[16] MIZUNO Y, JACOB RF, MASON RP. Effects of calcium channel and renin−angiotensin system blockade on intravascular and neurohormonal mechanisms of hypertensive vascular disease [J]. Am J Hypertens, 2008, 21(10): 1076−1085.

[17] ICHIHARA A, KANESHIRO Y, SAKODA M, *et al*. Add−on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 49(3): 161−166.

[18] WEBB AJS, FISCHER U, MEHTA Z, *et al*. Effects of antihypertensive−drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta−analysis [J]. Lancet, 2010, 375(9718): 906−915.

[19] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, *et al*. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407−477.

[20] 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.

（2022−04−09 收稿，2022−05−20 修回）