

· 国内外学术动态 ·

从学术角度看高血压诊断界值 不应下调至 130/80 mmHg

施仲伟

(上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科, 上海 200025)

[摘要] 高血压是一种临床诊断,其定义为血压水平高于某一界值,此时降压治疗的获益明显大于风险。我国目前的高血压诊断标准是诊室收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg($\geq 140/90$ mmHg)。过去几十年间积累的循证医学,尤其是随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)证据显示,高血压患者接受降压药物治疗并使血压降至 $<140/90$ mmHg后,其发生主要心血管事件的风险显著降低。然而,美国2017年美国心脏学院(American College of Cardiology, ACC)和美国心脏学会(American Heart Association, AHA)联合发布的高血压指南(ACC/AHA指南)推荐强化降压,将高血压诊断标准下调至 $\geq 130/80$ mmHg。我国有专家建议采用这一新标准,但更多的专家指出下调高血压诊断界值,将极大增加慢病管理的负担。2003年,美国高血压指南将糖尿病和慢性肾脏病患者的降压目标下调至 $<130/80$ mmHg,但欧洲专家指出,没有随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)支持这种下调能进一步降低主要心血管事件。2014年美国高血压指南得出同样结论,并推荐60岁以下成人(包括糖尿病和慢性肾脏病患者)的降压目标为 $<140/90$ mmHg。新发表的6项RCT显示出不同的结果。皮质下小卒中二级预防试验显示强化降压不能降低卒中后患者的卒中复发率,糖尿病患者控制心血管风险行动试验显示,强化降压不能降低高危糖尿病患者的主要心血管事件发生率。心脏后果预防评价试验-3和中国正常高值血压人群降压治疗试验显示,在中低心血管风险的正常高值血压人群中,降压药物治疗不能减少心血管事件。收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)和老年高血压患者血压干预策略试验则显示,强化降压能显著降低主要心血管事件。SPRINT试验是美国ACC/AHA指南下调高血压诊断标准的主要依据,但该试验采用独特的血压测量方法导致血压测值低于常规诊室血压测值。SPRINT试验和老年高血压患者血压干预策略试验均为开放设计、提前终止的研究,且通过停药或减量来升高部分标准治疗组患者血压,这些方法夸大了强化治疗组的获益程度。可见,目前仍然缺乏将高血压诊断界值从140/90 mmHg下调至130/80 mmHg能带来临床获益的高质量证据。

关键词: 高血压; 诊断临界值; 循证医学

中图分类号: R544.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-2870(2023)04-0348-14

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.04.004

The diagnostic threshold for hypertension should not be lowered down to 130/80 mmhg: an academic perspective

SHI Zhongwei

Department of Cardiovascular Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Hypertension is a clinical diagnosis and is defined as the level of blood pressure (BP) at which the benefits of treatment unequivocally outweigh the risks of treatment, as documented by randomized controlled trials (RCTs). According to the current Chinese hypertension guidelines, the office BP threshold for diagnosing hypertension is systolic BP (SBP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP (DBP) ≥ 90 mmHg. However, in the 2017 ACC/AHA hypertension guidelines the diagnostic threshold for hypertension was reduced to $\geq 130/80$ mmHg with purpose of promoting more intensive BP treatment. Some Chinese experts suggest to adopt this new standard, but many more point out that such a change will impact severely on our healthcare system. This paper will explain why the BP threshold should not be lowered down to 130/80 mmHg from an academic perspective. During the past several decades a large number of RCTs have shown that, in hypertensive patients with drug treatment, lowering SBP/DBP to $<140/90$ mmHg is associated with significant reductions in major cardiovascular (CV) events and all-cause mortality. In 2003 American hypertension guidelines (JNC 7) recommended to treat patients with diabetes or chronic kidney disease (CKD) to BP goal of $<130/80$ mmHg. However, European experts

found that recommendation was not supported by RCT evidence. The 2014 evidence-based American guidelines (JNC 8) drew the same conclusion and recommended a BP goal of <140/90 mmHg for hypertensive persons young than 60 years, including those with diabetes or CKD. The six recently published RCTs showed different results. Lowering SBP to <130/80 mmHg in patients with recent lacunar stroke did not result in a significant reduction of recurrent stroke in the SPS3 trial. Targeting a SBP of <120 mmHg did not reduce the rate of major CV events in the ACCORD study. Both the HOPE-3 trial and the CHINOM trial showed that in low-to-moderate risk patients with a BP in the high-normal range, antihypertensive drug treatment was not associated with a lower rate of major CV events than placebo. The SPRINT trial and the STEP study showed that intensive treatment with a SBP target of <120 mmHg or <130 mmHg resulted in a lower incidence of CV events. SPRINT trial was the major driver for the BP threshold changes introduced in the 2017 ACC/AHA guidelines. However, in the SPRINT trial a unique unattended BP measurement method was used that was different from methods used in previous studies. The SBP levels, when assessed by the unattended method, are usually much lower than when measured with conventional office BP measurement. Both the SPRINT trial and the STEP study are open-labelled and stopped early that typically provide exaggerated estimates of benefits. Both the studies required that patients in the standard treatment group stop taking antihypertensive drugs or have the doses reduced if their SBP dropped to below the lower limit of the target range. Reduction of therapy is not in line with clinical practice and would seem to bias the trial against the standard treatment. Thus, there still lacks high-quality evidence to convince us to reset the diagnostic threshold for hypertension to 130/80 mmHg, down from the current trigger of 140/90.

Key words: Hypertension; Diagnostic Threshold; Evidence-based medicine

高血压是导致我国城乡居民心血管疾病发病和死亡的首要危险因素,在我国人群的总心血管病事件中,36.1%可归因于高血压^[1]。2013年,高血压导致我国≥25岁人群中208.79万人死亡,占总死亡人数的22.78%^[2];2018年,我国≥25岁成人中死于高血压所致心血管疾病者增加到267万^[3]。显然,预防和治疗高血压是降低我国人群心血管疾病发病和死亡风险的重要策略之一。

为了治疗高血压,首先需要准确测量血压和诊断高血压。目前,我国的高血压诊断标准是诊室测量的收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥140 mmHg和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP)≥90 mmHg(简称≥140/90 mmHg)^[4]。然而,最近出现了要把高血压诊断标准下调至SBP≥130 mmHg和DBP≥80 mmHg(简称≥130/80 mmHg)的声音^[5],引发学术界激烈争论和全社会广泛关注。许多专家从社会影响和慢病管理负担的高度来反对下调高血压诊断标准,指出如果下调高血压诊断标准,我国的高血压患病率将在一夜之间翻倍增长,高血压控制率将降至3%,高血压患者将增加3亿,社会和医疗保障体系将受到重大冲击^[6]。以下,笔者将从学术角度来论证,高血压的诊断界值不应该从140/90 mmHg,下调至130/80 mmHg。

1 高血压诊断标准几经变迁定格在≥140/90 mmHg

100年前,许多专家认为高血压是一种不应干

预的代偿机制^[7],并使用术语“必要的高血压(essential hypertension)”来强调血压升高是为了维持适当的器官灌注^[8]。随着临床观察、流行病学研究和随机对照试验(randomized clinical trial, RCT)证据的积累,人们发现高血压伴随着显著增高的心血管疾病风险,而降压治疗能显著降低高血压患者的心血管事件发生率^[9]。最初,人们主要关注DBP增高,随后逐渐认识到SBP增高和DBP增高均有害,均需要积极干预,且SBP可能是更重要的干预靶点。为了更好地管理和治疗高血压,人们开始制订高血压指南和设置高血压诊断界值。

美国是第一个主张高血压管理和制订高血压指南的国家。1972年,美国国立卫生研究院心肺和血液研究所(National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI)设立了国家高血压教育项目^[9-10],后者又分成若干专题工作组,其中的检测、评价和治疗高血压联合全国委员会(Joint National Committee, JNC)负责撰写高血压指南。1977年发表的第1版美国高血压指南(JNC 1),推荐对所有DBP≥105 mmHg的患者进行降压药物治疗;对DBP 90~104 mmHg的患者结合分析其他危险因素进行个体化治疗;对血压为140/90 mmHg至160/95 mmHg的患者定期监测血压^[11]。1980年发表的JNC 2则首次推出了高血压诊断标准,其定义为非同日多次血压测量证实平均DBP≥90 mmHg^[12]。1984年发表的JNC 3,首次将成人高血压诊断界值确定在≥140/90 mmHg^[13]。随后20年中依次发表的JNC 4至JNC 7,都把高血

压诊断标准设定为 $\geq 140/90$ mmHg^[14-17]。

诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg作为高血压诊断标准,很快得到各国指南的一致认同。例如,世界卫生组织/国际高血压学会(World Health Organization/International Society of Hypertension, WHO/ISH)的轻度高血压定义,1983年发表指南时为DBP 90~105 mmHg^[18],1993年修订为(140~180)/(90~105) mmHg^[19]。我国的高血压指南,从1999年第1版^[20]到目前的2018年版^[4],一直采用 $\geq 140/90$ mmHg作为成人高血压的诊断标准。欧洲^[21-22]和英国^[23-24]的高血压指南也都如此。

2 高血压诊断界值为什么是 140/90 mmHg

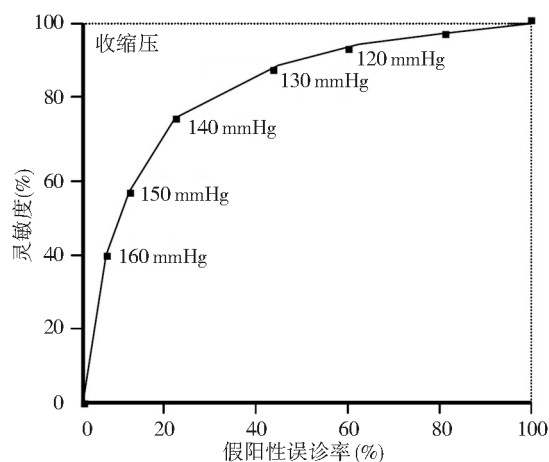
为了阐明这一问题,首先需要了解正常血压和高血压的定义。正常血压没有公认的定义。首先,正常血压不是基于人群血压测值的频数分布或均数、经统计处理后得到的“血压正常值范围”。其次,各国指南中“正常血压”的定义不尽相同,例如我国指南中将其为 $<120/<80$ mmHg^[4],而欧洲指南则定义为(120~129)/(80~84) mmHg^[22]。第三,在许多指南中,血压水平的分类并不采用两分法,在正常血压与高血压之间存在着“正常高值血压”或“高血压前期”等中间状态。因此,高血压与正常血压不是非此即彼,“高于正常的血压”不等于就是高血压。

高血压是一种临床诊断,其定义是人为的^[19-22]。由于血压水平与心血管疾病的发病及死亡风险呈连续的正相关关系,因此,无论选择哪一个血压数值作为诊断高血压的界值点,都不可避免地带有随意性。从实用角度出发,Evans和Rose^[25]于1971年提出具有临床可操作性的高血压定义:高血压是指血压水平高于某一界值点,此时降压治疗的获益将明显大于风险。这一定义得到WHO/ISH等指南的认可^[19,22]。根据这一定义,高血压的界定不能基于流行病学证据。因为后者显示,SBP水平与心血管病死亡率间的正相关关系,从115 mmHg甚至更低就已经开始^[26];但如果临床对于SBP为115 mmHg的成人一律给予降压药物治疗,结果很可能是风险大于获益。

诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg作为高血压诊断标准能够成为各国指南的共识,不仅是因为美国高血压指南的领头羊效应,更重要的是有较充分的循证依据。多项RCT和荟萃分析显示,高血压患者,尤其是基线血压 $\geq 160/95$ mmHg的患者,在接受降压药

物治疗并使血压降至 $<140/90$ mmHg后,发生卒中、主要心血管事件和心血管病死亡的风险均显著降低^[27-30]。

从统计学角度来看,选择140/90 mmHg作为高血压诊断界值也是合理的。由于血压受多种生理、病理或环境因素的影响而不断变化,个体的一次随机血压测值很可能会偏离其在理想状态下的真值^[31]。假设正常血压与高血压间的真正临界值为140/90 mmHg,随机测量血压时会产生一个“不确定区(uncertainty range)”,范围为130/85 mmHg至160/95 mmHg^[31]。因此,采用诊室血压测值来检出高血压患者时,由于不可能做到灵敏度和特异度均为100%,就会产生真阳性、真阴性、假阳性和假阴性等四类结果。上调分割点(例如设为160/95 mmHg)能减少假阳性结果,但会增加假阴性结果;下调分割点(例如130/85 mmHg)能减少假阴性结果,但会增加假阳性结果。帮助选择“最佳临界值”的一种方法是绘制受试者操作特征曲线,后者显示140/90 mmHg是相对最佳的临界值(见图1),兼顾了较高的灵敏度和较低的假阳性误诊率,从而能更多地检出真正的高血压患者,同时减少正常血压者被误诊为高血压患者。



SBP ≥ 140 mmHg是诊断高血压的最佳临界值。

图1 诊断高血压的受试者操作特征曲线^[31]

Figure 1 A receiver operating characteristic curve for diagnosing hypertension^[31]

3 高血压诊断界值为什么不应该是 130/80 mmHg

高血压诊断标准不应下调至 $\geq 130/80$ mmHg的主要原因是缺乏循证依据。在2010年前,高血压领域中极少有将SBP <130 mmHg作为治疗目标的RCT,因此只能通过对已有RCT的二次分析或事后

分析,来评价 SBP 降至 <130 mmHg 能否获益^[32-33]。替米沙坦单药或与雷米普利联用全球终点试验和血管紧张素转换酶抑制剂不耐受患者的替米沙坦研究共纳入 31 546 例高危患者,接受替米沙坦和(或)雷米普利治疗平均 56 个月,二次分析采用基于 SBP 是连续变量的理念,进行 3 次样条回归分析。结果显示,患者治疗后取得的平均 SBP 水平与心血管终点事件发生率呈 U 形曲线关系,曲线的最低点为 130 mmHg;治疗后 SBP<130 mmHg 的患者,主要心血管事件发生率、心血管病死亡率和全因死亡率均呈增高趋势^[34]。

缬沙坦长期降压试验纳入 15 245 例高危的高血压患者,随机分组后接受缬沙坦或氨氯地平治疗平均 4.2 年。事后分析显示,与治疗 SBP 仍然 ≥ 140 mmHg 的患者相比,治疗后 SBP 为 130~139 mmHg 的患者发生卒中、心肌梗死、主要心血管事件的风险以及心血管病死亡率和全因死亡率均显著降低,但治疗后 SBP<130 mmHg 的患者各类事件均无进一步降低。与治疗 SBP 为 130~139 mmHg 的患者相比,治疗后 SBP<130 mmHg 的患者除卒中风险有降低倾向外,发生心肌梗死、主要心血管事件的风险和全因死亡的风险均趋于增高^[35]。

意大利控制收缩压心血管效益试验是 2010 年前唯一提示强化降压有可能获益的 RCT。该试验纳入 1 111 例非糖尿病高血压患者,随机分入强化组(目标 SBP<130 mmHg)或常规组(目标 SBP<140 mmHg),主要终点是心电图左心室肥厚检出率^[36]。平均随访 2 年后,2 组患者的平均血压分别降至 131.9/77.4 mmHg 和 135.6/78.7 mmHg,左心室肥厚检出率分别为 11.4% 和 17.0%($P=0.013$),主要心血管事件发生率分别为 4.8% 和 9.4%($P=0.003$)。但这项试验是非盲设计、样本量小,且心血管事件为二级终点、事件数量少,故结果缺乏统计学价值^[36-37]。此外,该研究中强化组的平均 SBP 未能降至 <130 mmHg。

4 美国指南下调部分患者的降压治疗靶目标

2003 年,JNC 7 将糖尿病和慢性肾脏病患者的降压治疗目标下调至 <130/80 mmHg^[17],但没有提供循证依据,反而指出 2 点^[38]:①糖尿病患者血压目标 <130/80 mmHg 的证据“有点稀缺”;②在美国黑人肾病与高血压研究中,平均血压分别降低至 128/78 mmHg 和 141/85 mmHg 的 2 组患者,肾脏病恶化

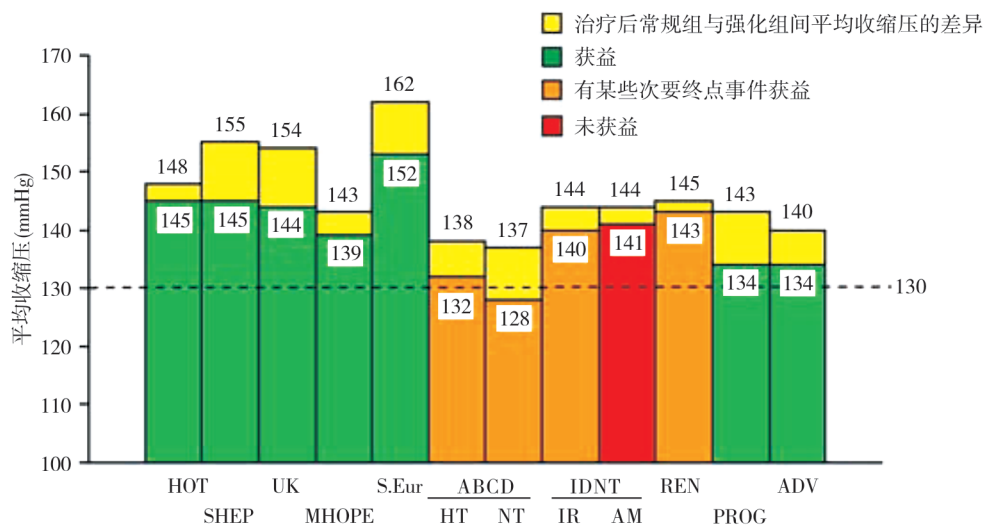
的速率没有差异^[39]。JNC 7 发表后,许多国家的指南跟进,有些指南还将强化降压的人群范围扩大至卒中、冠心病、心力衰竭和代谢综合征等患者^[40-41]。

但这种匆忙下调高危患者降压治疗靶目标的做法,很快受到质疑。欧洲相关领域的专家们仔细复习文献后发现,在高血压合并糖尿病、卒中或心肌梗死后的患者中,没有 RCT 证据支持血压应降至 <130/80 mmHg^[32-33]。

以糖尿病患者为例,有 10 项 RCT(共 12 个研究)头对头比较了常规降压与强化降压对主要临床终点事件的影响(见图 2)。从图 2 中可以看到,除糖尿病患者适当控制血压试验的正常血压分支研究(ABCD-NT)外,大多数试验中的强化治疗未能将平均 SBP 降至 <130 mmHg,因此无法证实 SBP<130 mmHg 能更多获益。ABCD-NT 研究纳入 480 例血压正常的 2 型糖尿病患者,随机分组接受降压药物(目标是使 DBP 降低 10 mmHg)或安慰剂治疗,主要终点是肌酐清除率的变化^[42]。平均治疗 5.3 年后,降压组与安慰剂组患者的平均血压分别为 128/75 mmHg 和 137/81 mmHg($P<0.000 1$),2 组间的肌酐清除率变化差异无统计学意义($P=0.43$)。降压组的卒中发生率显著降低($P=0.03$),但心肌梗死、心力衰竭、心血管病死亡率及全因死亡率均与安慰剂组间无统计学差异。总体来看,ABCD-NT 研究不能作为 SBP 应降至 <130 mmHg 的有力证据。

欧洲专家的反思引起了美国同行的共鸣。Weber 教授^[43]认为,欧洲专家治学严谨,反思到位,提出的观点和建议有理有据有节,值得美国高血压指南的撰写者学习。Aronow 教授^[44]则补充指出,国际维拉帕米-群多普利研究、心肌梗死后患者普伐他汀或阿托伐他汀试验等 RCT 的事后分析同样显示,在 SBP 降至 130~139 mmHg 时,高危患者的心血管事件发生率和死亡率相对最低。JNC 7 推荐将糖尿病和慢性肾脏病患者的血压降至 <130/80 mmHg,完全无视了 RCT 证据。除 RCT 证据外,许多真实世界研究的结果也显示,SBP 降至 <140 mmHg 的临床获益超过 SBP 降至 <130 mmHg。

反思的结果是,许多指南在再版时回调了降压治疗的靶目标^[45]。例如,2013 年欧洲高血压指南将糖尿病、卒中、冠心病以及慢性肾脏病患者的 SBP 目标全部回调至 <140 mmHg^[46]。美国的糖尿病指南也将糖尿病高血压患者的 SBP 目标回调至 <140 mmHg^[47],不再与美国高血压指南保持一致。



横坐标显示试验的英文缩写名称, HOT: 高血压最佳治疗试验 (Hypertension Optimal Treatment Trial); SHEP: 老年收缩期高血压试验 (Systolic Hypertension in the Elderly Program); UK: 英国前瞻性糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study); MHOPE: 心脏结果预防评价研究微量白蛋白尿、心血管和肾脏结果子研究 (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes sub-study); S.Eur: 欧洲收缩期高血压试验 (Systolic Hypertension in Europe Trial); ABCD-HT: 糖尿病适当血压控制研究-高血压患者 (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study-Hypertensive Patients); ABCD-NT: 糖尿病适当血压控制研究-正常血压患者 (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study-Normotensive Patients); IDNT-IR: 厄贝沙坦糖尿病肾病试验-厄贝沙坦组 (Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial-irbesartan); IDNT-AM: 厄贝沙坦糖尿病肾病试验-氨氯地平组 (Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial-amlodipine); REN: 血管紧张素 II 拮抗剂氯沙坦降低非胰岛素依赖型糖尿病患者终点事件研究 (Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan Study); PROG: 培哚普利预防再发卒中研究 (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study); ADV: 糖尿病和血管疾病患者雅施达和达美康对照评价试验 (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation Trial)。长条图中黄色区域的上下端分别显示常规组和强化组患者在降压治疗后取得的平均收缩压水平。

图2 糖尿病患者强化降压治疗的随机临床试验^[33]

Figure 2 Randomized clinical trials comparing intensive versus conventional blood pressure lowering treatment in patients with diabetes^[33]

5 美国指南下调高血压诊断标准但证据不足

2017年美国心脏学院(American College of Cardiology, ACC)和美国心脏学会(American Heart Association, AHA)联合发表高血压指南(ACC/AHA指南),将高血压的诊断标准下调至 $\geq 130/80$ mmHg^[48]。这一改变未得到大多数国家的认同,随后几年中,中国、英国、日本和加拿大及欧洲地区发表的新版高血压指南,仍采用 $\geq 140/90$ mmHg来诊断高血压^[4, 22, 24, 49-50]。

ACC/AHA指南的高血压诊断新标准是行政干预的产物。从21世纪初开始,美国的心血管死亡率下降趋势开始放缓^[51-53]。为了改变这种情况, NHLBI选择把强化降压作为主要干预手段之一,为此决定撰写一部新的高血压指南和实施3项新的RCT,目的是为强化降压提供理论基础和循证依据,但结果却不尽如人意。

5.1 JNC 8

NHLBI对撰写JNC 8提出极高的要求:①短小

精悍、回答临床关键问题;②穷尽文献、每一条建议都有充分的RCT证据^[43, 54-55]。JNC 8写作组由美国顶尖专家组成,从6 136篇文献中精选出148篇质量较高者作为证据来源^[56],花了整整5年时间才写出终稿并通过了外部专家评审^[57],主要结论是现有循证依据不支持强化降压、不支持下调高血压诊断标准。NHLBI要求该指南重写,但被写作组拒绝。于是NHLBI宣布解散JNC 8写作组,不承认JNC 8是官方文件,并将重新撰写高血压指南的任务下放给ACC和AHA^[58-59]。

JNC 8最终只能以写作组成员个人的名义发表^[60]。这部指南推出的“尽可能基于高质量循证依据”的主要建议是:①60岁及以上老年人降压治疗的目标是 $<150/90$ mmHg;②60岁以下成人的降压治疗目标是 $<140/90$ mmHg;③糖尿病和慢性肾脏病患者的降压治疗目标是 $<140/90$ mmHg^[60]。

5.2 皮质下小卒中二级预防试验

该试验研究采用2×2析因设计,主要目的是在脑小血管病患者中评价强化降压和强化抗血小板治疗是否疗效更优^[61-63]。其中降压研究为开放设

计,入选 3 020 例患者,随机分组接受强化降压(SBP<130 mmHg)或常规降压(SBP 130~149 mmHg)治疗平均 3.7 年,主要终点是再次发生卒中(包括缺血性和出血性卒中)。治疗期间,2 组患者的平均 SBP 分别降至 127 mmHg 和 138 mmHg,年卒中复发率分别为 2.25% 和 2.77% [风险比(hazard ratio, HR)=0.81, 95% 置信区间(confidential interval, 95%CI)为 0.64~1.03, $P=0.08$], 而 2 组间的缺血性卒中、出血性卒中、心肌梗死发生率及心血管病死亡率均差异无统计学意义^[63]。

5.3 糖尿病患者控制心血管风险行动试验

该试验研究目的是在高危的 2 型糖尿病患者中评价强化干预主要危险因素(高血糖、高血压和血脂异常)能否降低心血管事件发生率^[64]。其中降压部分研究为非盲设计^[65],纳入 4 733 例患者,随机分组接受强化降压(SBP<120 mmHg)或常规降压(SBP<140 mmHg)治疗,平均随访 4.7 年。结果显示,强化组和常规组在治疗期间平均 SBP 分别为 119.3 mmHg 和 133.5 mmHg,主要终点事件(心肌梗死、卒中或心血管病死亡)年发生率分别为 1.87% 和 2.09% (HR=0.88, 95%CI 为 0.73~1.06, $P=0.20$), 全因死亡率分别为 1.28% 和 1.19% (HR=1.07, 95%CI 为 0.85~1.35, $P=0.55$)。该试验研究的结论是,以 SBP<120 mmHg 为目标的强化降压策略不能降低高危糖尿病患者的主要心血管事件发生率^[66]。

5.4 收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)

SPRINT 是 NHLBI“最高优先级”的指令性任务,目的是确定 SBP 降至<120 mmHg 能比降至<140 mmHg 更多地减少主要临床事件^[67-68]。NHLBI 要求结果一锤定音,如证实强化降压更优,将全力推动将高血压治疗的靶目标设定在 SBP<120 mmHg^[69]。

SPRINT 是开放设计研究,其纳入了 9 361 例年龄 ≥ 50 岁、无糖尿病或卒中病史的高危患者,随机分入强化降压组(目标 SBP<120 mmHg)或标准降压组(目标 SBP<140 mmHg)治疗,1 年后其平均 SBP 分别降至 121.4 mmHg 和 136.2 mmHg。该试验提前终止,平均随访 3.26 年^[70]。强化组和标准组的主要终点事件(心肌梗死、其他急性冠状动脉综合征、卒中、心力衰竭或心血管病死亡)年发生率分别为 1.65% 和 2.19% (HR=0.75, 95%CI 为 0.64~0.89, $P<0.001$), 全因死亡率分别为 1.03% 和 1.40% (HR=0.73, 95%CI 为 0.60~0.90, $P=0.003$)。该试验研究的结论是,在非糖尿病的心血管高危人群中,以

SBP<120 mmHg 作为目标的强化降压治疗能显著降低主要心血管事件发生率和全因死亡率^[70]。

SPRINT 试验结果成为制订 ACC/AHA 指南的重要依据^[71],并导致加拿大高血压指南将 75 岁以上老人的血压目标值调整为 SBP ≤ 120 mmHg^[50],改善全球肾脏病预后组织推荐将慢性肾脏病患者的 SBP 控制在<120 mmHg^[72]。然而,ACC/AHA 指南推荐的 SBP 目标值是<130 mmHg,而不是之前强调的<120 mmHg。这可能是因为 SPRINT 试验有以下重要局限性,以致 NHLBI 不得不做出妥协。

5.4.1 采用非常规的血压测量方法

血压测量是评估血压水平、诊断高血压和观察降压疗效的主要手段,目前的临床实践以及既往的临床试验,几乎都采用诊室血压测量方法,测量时有医务人员在场。目前的高血压诊断标准($\geq 140/90$ mmHg)和降压目标值(<140/90 mmHg)全都是基于这种常规的诊室血压测值。

而 SPRINT 采用的是无人诊室自动测压(automated office blood pressure, AOBP)的方法,即患者进入诊室,医师辅助其绑好血压计袖带后离开,患者独自静坐 5 min,然后由全自动血压计自动充气测压,每隔 1 min 重复,共测量 3 次取平均值。患者静坐和测压期间,诊室内没有任何医务人员。AOBP 的优点是能避免白大衣效应,获得更准确的血压测值^[73]。但既往从未有大型临床试验采用 AOBP 方法,因此,SPRINT 试验的结果很难与其他研究相比较。

SPRINT 的结果发表时,隐瞒了采用 AOBP 方法测量血压的事实^[68, 70, 74-75]。在欧洲专家偶然得知这一信息并提出质疑后,SPRINT 试验的研究者最初保持沉默,被反复追问后,先回答说是采用常规诊室测压,后改口称各家医院采用不同测压方法,最后才承认采用 AOBP 方法^[76-79]。

近年来模拟 SPRINT 场景、采用同款血压计进行的多项研究显示^[80-84],AOBP 的 SBP 测值比常规诊室血压测值低 10 mmHg 或更多(见表 1)。假如 SPRINT 采用常规血压测量方法,则强化组和标准组治疗后的平均 SBP 可能分别位于 130~140 mmHg 和 140~150 mmHg 区间^[22]。因此,按照目前公认的血压测量方法,SPRINT 实际上再一次证实,将高血压患者的血压降至 SBP<140 mmHg 有确切的心血管保护效益。

5.4.2 人为升高患者血压的做法不符合临床实践

SPRINT 的患者,90% 以上在入选时已经服用

表1 有人在场和无人诊室收缩压平均测值的比较^[80-84]Table 1 Comparison of Attended versus Unattended Office SBP Measurement: Mean (\pm SD) BP Values^[80-84]

作者及国家	年份	例数	诊室收缩压平均值* (mmHg)		
			有人诊室测压	无人诊室测压	血压差
Filipovský, 捷克	2016	353	146.9 \pm 20.8	131.2 \pm 21.8	15.7 \pm 13.8
Agarwal, 美国	2017	275	134.5 \pm 19.5	121.7 \pm 17.9	12.7 \pm 12.0
Bauer, 德国	2018	51	135.7 \pm 21.5	134.2 \pm 19.2	1.5
Paini, 意大利	2019	329	129.8 \pm 15.5	138.4 \pm 16.7	8.6 \pm 7.7
Cheng, 美国	2019	202	145.6 \pm 23.5	135.3 \pm 23.5	10.3

* 数据表达为均数 \pm 标准差,个别文献原文未提供标准差数据,仅为均数。

降压药物,入选后立即调整用药。强化组患者采用2~3种药物联合治疗,随访期间通过药物增量和加药维持SBP<120 mmHg;标准组患者要求SBP维持在135~139 mmHg,对基线或随访时SBP<135 mmHg者通过减药或停药来升高血压^[68]。试验期间至少有87%的标准组患者被减药或停药^[85]。这种做法增加了强化组治疗效果,但不符合临床实践。在临床工作中,对用药后SBP稳定控制在<135 mmHg的高血压患者,只要患者能耐受,临床医师通常不会改变治疗方案而使其血压回升^[4,60]。此外,人为升高并长期维持患者血压在正常高值上限水平的做法,有可能对患者不利^[86]。

5.4.3 其他问题

SPRINT还存在以下问题。①众所周知,降压治疗通常能显著降低卒中发生率,但在SPRINT试验中,强化组的卒中发生率与标准组相似^[70]。强化组的获益主要来自心力衰竭发生率降低,有专家认为这是因为强化组较多使用利尿剂的结果^[87]。②试验提前终止导致心血管获益程度夸大。统计专家指出,SPRINT试验中强化组的主要终点事件降低幅度应为15%左右^[88],但实际为25%。③SPRINT将入选患者按基线SBP分成<132 mmHg、132~145 mmHg和>145 mmHg 3个亚组后,接受强化治疗者的主要终点事件发生率分别较标准治疗者降低30%、23%和17%^[89]。这种基线血压越低者治疗获益越多的现象,或许只能用对照者被人为升高血压来解释。

总之,SPRINT存在诸多局限性,不能据以改变高血压诊断标准^[22]。英国高血压指南认为,SPRINT不能作为撰写指南的证据来源^[28]。

6 晚近高血压随机临床试验的启示

SPRINT之后,高血压领域中又有3项大型RCT发表,兹介绍如下。

6.1 心脏后果预防评价试验-3

该试验研究纳入了12 705例无心血管疾病、但有至少一项心血管危险因素的中老年人,按2 \times 2析因设计随机分组,接受瑞舒伐他汀或安慰剂治疗以及降压药或安慰剂治疗,目的是评价他汀、降压、以及他汀联合降压治疗能否有效降低中危人群的主要心血管事件^[90]。

在降压部分研究中,6 356例受试者接受降压药物治疗,6 349例受试者接受安慰剂治疗,平均随访5.6年。试验采用常规诊室血压测量方法,受试者的平均基线SBP为138.1 mmHg,治疗后2组受试者的SBP分别降低(10.0 \pm 13.1) mmHg和(4.0 \pm 12.9) mmHg,主要心血管终点事件(心血管病死亡、心肌梗死或卒中)发生率分别为4.1%和4.4%(HR=0.93,95%CI为0.79~1.10, $P=0.40$)。将受试者按基线SBP分成 \leq 131.5 mmHg、131.6~143.5 mmHg和>143.5 mmHg 3个亚组后,与安慰剂相比,只有>143.5 mmHg亚组在降压治疗后显著降低了主要心血管终点事件(HR=0.73,95%CI为0.56~0.94),而 \leq 131.5 mmHg亚组治疗后主要心血管终点事件发生率有增高倾向(HR=1.16,95%CI为0.82~1.63)。这些结果提示,在无心血管疾病的中危人群中,降压药物治疗仅适用于SBP>140 mmHg的高血压患者^[91]。

与SPRINT相比,心脏后果预防评价试验-3是随机双盲设计的国际多中心研究,样本量更大和随访时间更长,纳入人群中我国患者占比最大(3 691例,29.1%),因此对我国高血压管理有较大的参考价值^[92]。

6.2 老年高血压患者血压干预策略试验(Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients, STEP)

STEP是我国一项多中心随机开放试验,纳入8 511例60~80岁原发性高血压患者,随机分组接受强化[SBP 110~130 mmHg(不包括130 mmHg)]

或标准[SBP 130~150 mmHg(不包括 150 mmHg)]降压治疗,主要心血管终点事件包括心肌梗死、卒中、不稳定心绞痛或急性失代偿性心力衰竭住院、冠状动脉血运重建、心房颤动或心血管病死亡^[93]。

STEP被称为中国版SPRINT^[94],其设计方面与SPRINT有颇多相似,但测量血压采用常规诊室方法。治疗期间,强化组和标准组的平均SBP分别为126.7和135.9 mmHg。该试验提前终止,患者平均随访3.34年,强化组主要心血管终点事件发生率(3.5%)显著低于标准组(4.6%)(HR=0.74, 95%CI为0.60~0.92, $P=0.007$),但强化组的全因死亡率略有增高^[95]。

STEP存在明显局限性。①软终点事件过多。由于主要终点事件中包含了过多的“软终点”,如心力衰竭住院、不稳定心绞痛、冠状动脉血运重建和心房颤动等,故检验效能降低^[94]。②试验人群排除了有卒中病史的患者,这不甚妥当^[96]。因为我国高血压人群中有卒中病史者很多,对这些患者如何优化降压治疗是一个亟需探索的课题。③标准组SBP目标设置在130~150 mmHg(不包括150 mmHg)似乎太宽泛^[97],国内外最新指南均推荐80岁以下高血压患者的降压目标为SBP<140 mmHg^[22, 98-100]。④按照试验方案,标准组中部分患者因SBP<130 mmHg而需要通过减少或停用降压药物来升高血压^[93]。此外,随访期间标准组的家庭SBP测值呈持续上升趋势,从130 mmHg上升至超过136 mmHg(见图3)。2组终点事件发生率的差异是强化降压带来的获益,还是人为升高血压和放松血压管理带来的危害^[94],令人困惑。⑤患者按照基线SBP水平分成 ≥ 152 mmHg、139~151 mmHg和 ≤ 138 mmHg 3个亚组后,强化降压治疗的获益主要来自SBP ≥ 152 mmHg亚组^[95]。这一发现提示,对于80岁以下老年高血压患者,应推荐在SBP ≥ 140 mmHg时启动降压药物治疗^[100]。

6.3 中国正常高值血压人群降压治疗试验(Chinese High-Normal BP Management study, CHINOM)

正常高值血压人群发生主要心血管事件的风险高于正常血压者^[101]。但对于无心血管疾病、糖尿病和肾脏病的正常高值血压个体,目前研究并未明确启动降压药物治疗是否能预防心脑血管疾病。此外,这一人群最容易受到高血压诊断界值下调的影响,如果界值下调至130/80 mmHg,这一人群就“转型”成为高血压患者。这种转型不能促使患者改变饮食或增加运动,反而会引起焦虑、抑郁、

生活质量和工作效率下降等不利后果^[102-104]。

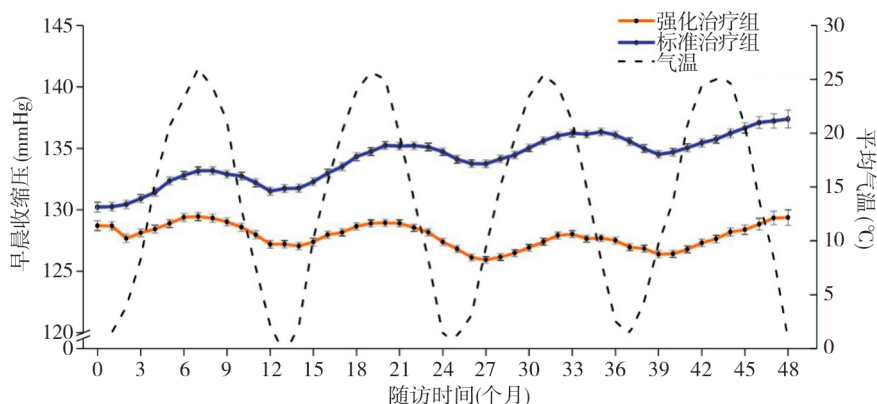
CHINOM是在正常高值血压人群中进行的最大规模随机对照降压试验^[105],其结果于2022年5月12日公布^[106]。该试验入选10 624名45~79岁的中老年成人,其血压在正常高值范围[(130~139)/(85~89) mmHg],且有1项以上心血管危险因素,但排除心血管疾病、糖尿病、慢性肾脏病和正在服用降压药物的高血压患者。随机将入选者分为4组,分别服用替米沙坦、吲达帕胺缓释片、复方利血平氨苯蝶啶片或安慰剂,平均随访时间超过6年,主要终点事件为卒中、心肌梗死或心血管病死亡。与安慰剂组相比,替米沙坦组(HR=0.97, 95%CI为0.70~1.35)、吲达帕胺缓释片组(HR=1.23, 95%CI为0.91~1.66)、复方利血平氨苯蝶啶片组(HR=1.29, 95%CI为0.96~1.74)以及3组合计(HR=1.16, 95%CI为0.92~1.47)的主要终点事件发生率均无显著差异(P 均 >0.05)(见图4)。各降压组的全因死亡率也与安慰剂组间差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

CHINOM试验表明,对于无心血管疾病、糖尿病和肾脏病的正常高值血压个体,生活方式干预是主要的降压策略,不推荐服用降压药^[105, 107]。

7 讨论与小结

高血压是基于诊室血压测值的临床诊断,其诊断界值是否恰当,只能通过高质量的RCT来确定。回眸历史,高血压诊断标准曾几经变化,1984年起定格在 $\geq 140/90$ mmHg。诸多高质量RCT和荟萃分析显示,将血压降至 $<140/90$ mmHg能显著降低高血压患者的主要心血管事件和心血管病死亡率^[25-28, 108]。2003年,JNC 7将糖尿病和慢性肾病患者的降压治疗目标下调至 $<130/80$ mmHg^[17],但欧洲专家发现,没有高质量RCT证实这种下调能更多地降低主要心血管事件^[32-33]。

本世纪初,美国政府为推进强化降压而打出一套组合拳:撰写一部高血压新指南(JNC 8)和实施三项RCT(皮质下小卒中二级预防试验、糖尿病患者控制心血管风险行动试验和SPRINT)。然而,JNC 8的结论是不支持强化降压、不支持下调高血压诊断界值^[60]。皮质下小卒中二级预防试验显示强化降压治疗不能降低卒中后患者的卒中复发率^[63],糖尿病患者控制心血管风险行动试验显示强化降压治疗不能降低高危糖尿病患者的主要心血



注:随时间变化,标准组的收缩压呈逐渐上升趋势。

图3 STEP试验随访期间2组患者的家庭早晨收缩压平均值与天气温度有关^[95]

Figure 3 Home morning SBP in relation to weather temperature in the two treatment groups throughout the trial in the STEP trial^[95]

随机分组	患者人数	事件数/随访人年(%)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	P值
安慰剂组	3 927	109/23 801(0.5)			
治疗组					
替米沙坦40 mg	1 988	55/12 307(0.4)	0.97(0.70~1.35)		0.877 1
吡嗪帕胺缓释片1.5 mg	1 981	69/12 241(0.6)	1.23(0.91~1.66)		0.186 2
复方利血平氨苯喋啶1片	1 971	72/12 172(0.6)	1.29(0.96~1.74)		0.095 6
3个治疗组合并	5 940	196/36 721(0.5)	1.16(0.92~1.47)		0.208 8

图4 CHINOM试验的一级终点事件发生率^[107]

Figure 4 The incidence of primary outcome events in CHINOM trial^[107]

管事件发生率^[66]。

SPRINT显示强化降压(SBP<120 mmHg)较标准降压治疗(SBP<140 mmHg)更多降低主要心血管事件^[70]。然而该试验采用与其他RCT不同的血压测量方法,导致显著低估SBP水平。如果校正这一因素,SPRINT试验实际上只能证实将SBP降至<140 mmHg有益于高血压患者。

近年来又有3项RCT发表。心脏后果预防评价试验-3结果提示,基线SBP<140 mmHg的中危一级预防人群并不需要降压药物治疗^[91]。CHINOM显示,降压药物治疗不能降低正常高值血压人群的心血管事件风险^[105]。STEP显示,在老年高血压患者中,强化降压较标准降压治疗更多降低主要终点事件发生率^[95]。然而,标准组的SBP目标为130~150 mmHg(不包括150 mmHg),故不能准确回答SBP<130 mmHg是否优于<140 mmHg的问题。此外,STEP与SPRINT一样,都是开放设计的研究,且2项试验都提前终止,导致试验效益可能被高估^[109]。同时,这2项试验都采用减药或停药的方法来升高标准组部分患者的血压,这种做法可能损害

患者利益,不符合临床实践、也违背“首先不伤害”的医学原则。

高血压诊断标准的调整与国家民生息息相关,必须非常慎重。如果把高血压诊断界值从140/90 mmHg下调至130/80 mmHg,全球高血压患病率将增加72.3%,给大多数国家的社会和医疗保障系统带来难以承受的冲击^[110]。从学术角度来看,这种情况不应发生,因为循证医学证据,包括最近十余年中发表的高质量RCT,强烈支持高血压诊断界值仍然应该是140/90 mmHg。SPRINT和STEP存在重要的局限性,其结果不足以改变现状。

需要指出的是,目前指南推荐高血压患者的降压目标是<140 mmHg,能耐受者和部分高危患者可进一步降至<130/80 mmHg^[4]。这种推荐是谨慎和合理的,符合“首先不伤害”原则。这完全不同于将高血压诊断界值下调至130/80 mmHg,后者意味着对基线血压≥130/80 mmHg者均应考虑降压治疗,可能导致部分患者发生严重低血压和其他有害的临床后果。

即将正式发布的2023年版《中国高血压防治

指南》将继续采用 $\geq 140/90$ mmHg 作为高血压诊断标准,坚持遵循循证医学的理念。

利益冲突说明/Conflict of Interests

作者不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

全文由施仲伟构思并撰写。

[参考文献]

- [1] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35-64 岁人群血压水平与 10 年心血管病发病危险的前瞻性研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(10): 730-734.
WANG W, ZHAO D, LIU J, et al. A prospective study of relationship between blood pressure and 10-year cardiovascular risk in a Chinese cohort aged 35-64 years[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2004, 43(10): 730-734.
- [2] 曾新颖, 刘世炜, 王黎君, 等. 2013 年中国人群血压升高对死亡和期望寿命的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(8): 1011-1016.
ZENG X Y, LIU S W, WANG L J, et al. Mortality and life expectancy that attributable to high blood pressure in Chinese people in 2013[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2017, 38(8): 1011-1016.
- [3] CAO X, ZHAO Z, KANG Y, et al. The burden of cardiovascular disease attributable to high systolic blood pressure across China, 2005-18: a population-based study[J]. Lancet Public Health, 2022, 7(12): e1027-e1040.
- [4] 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.
Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension Writing Group of 2018[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2019, 24(1): 24-56.
- [5] 罗兰. 最新发布! 中国高血压诊断标准下调![EB/OL]. 光明网. (2022-11-14) [2023-4-8]. <https://m.gmw.cn/baijia/2022-11/14/1303194218.html>.
LUO L. Latest Release! The diagnostic criteria for hypertension in China have been lowered![EB/OL]. Guangming Net. (2022-11-14) [2023-4-8]. <https://m.gmw.cn/baijia/2022-11/14/1303194218.html>.
- [6] 钱童心. 中国高血压联盟主席: 高血压诊断标准下调不适合我国国情[N/OL]. 第一财经日报. 第 A04 版. (2022-11-16). <https://www.yicai.com/news/101595160.html>.
- QIAN T X. Chairman of the Chinese Hypertension Alliance: Downregulation of hypertension diagnostic criteria is not suitable for China's national conditions[N/OL]. China Business News. A04. (2022-11-16). <https://www.yicai.com/news/101595160.html>.
- [7] CUNNINGHAM R L. MECHANISM AND CLINICAL ASPECTS OF CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION [J]. Cal State J Med, 1912, 10(7): 303-305.
- [8] LÜSCHER T F. What is a normal blood pressure?[J]. Eur Heart J, 2018, 39(24): 2233-2240.
- [9] KOTCHEN T A. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research[J]. Hypertension, 2011, 58(4): 522-538.
- [10] MOSER M, ROCCELLA E J. The treatment of hypertension: a remarkable success story[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013, 15(2): 88-91.
- [11] Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study[J]. JAMA, 1977, 237(3): 255-261.
- [12] The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[J]. Arch Intern Med, 1980, 140(10): 1280-1285.
- [13] The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[J]. Arch Intern Med, 1984, 144(5): 1045-1057.
- [14] 1988 Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[J]. Arch Intern Med, 1988, 148(5): 1023-1038.
- [15] The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V)[J]. Arch Intern Med, 1993, 153(2): 154-183.
- [16] The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure[J]. Arch Intern Med, 1997, 157(21): 2413-2446.
- [17] CHOBANIAN A V, BAKRIS G L, BLACK H R, 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.
- [18] BÜHLER F R, DOYLE A E, EPSTEIN F H, et al. Guidelines for the treatment of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting[J]. *Bull World Health Organ*,1983,61(1):53-56.
- [19] ZANCHETTI A, CHALMERS J P, ARAKAWA K, et al. The 1993 guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting[J]. *Blood Press*,1993,2(2):86-100.
- [20] 刘力生, 龚兰生. 中国高血压防治指南(试行本)[J]. *中国医药导刊*,2000,2(1):3-25.
LIU L S, GONG L S. Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension (Trial Version)[J]. *Chin J Med Guide*,2000,2(1):3-25.
- [21] European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *J Hypertens*,2003,21(6):1011-1053.
- [22] 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.
- [23] WILLIAMS B, POULTER N R, BROWN M J, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV[J]. *J Hum Hypertens*,2004,18(3):139-185.
- [24] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management[EB/OL]. NICE guideline (NG 136). (2022 - 3 - 18) [2023-7-11].<https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
- [25] EVANS J G, ROSE G. Hypertension[J]. *Br Med Bull*, 1971,27(1):37-42.
- [26] LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J]. *Lancet*,2002,360(9349):1903-1913.
- [27] LIU L, ZHANG Y, LIU G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients[J]. *J Hypertens*,2005,23(12):2157-2172.
- [28] THOMOPOULOS C, PARATI G, ZANCHETTI A. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials [J]. *J Hypertens*,2014,32(12):2296-2304.
- [29] BRUNSTRÖM M, CARLBERG B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*,2018,178(1):28-36.
- [30] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management[C/OL]. Evidence review for initiating treatment. NICE guideline (NG 136).(2019-8) [2023-7-11].<https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/c-initiating-treatment-pdf-6896748208>.
- [31] PATER C. The Blood Pressure "Uncertainty Range" - a pragmatic approach to overcome current diagnostic uncertainties (II)[J]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2005,6(1):5.
- [32] ZANCHETTI A, GRASSI G, MANCIA G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal[J]. *J Hypertens*,2009,27(5):923-934.
- [33] MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document[J]. *J Hypertens*,2009,27(11):2121-2158.
- [34] BÖHM M, SCHUMACHER H, TEO K K, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials[J]. *Lancet*,2017,389(10085):2226-2237.
- [35] MANCIA G, KJELDSEN S E, ZAPPE D H, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial[J]. *Eur Heart J*,2016,37(12):955-964.
- [36] VERDECCHIA P, STAESSEN J A, ANGELI F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial[J]. *Lancet*, 2009,374(9689):525-533.
- [37] CARLBERG B. Time to lower treatment BP targets for hypertension?[J]. *Lancet*,2009,374(9689):503-504.
- [38] CHOBANIAN A V, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[J]. *Hypertension*,2003,42(6):1206-1252.
- [39] 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.
- [40] MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*,2007,28(12):1462-1536.

- [41] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志,39(7):579-616.
LIU L S, Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi,39(7):579-615.
- [42] SCHRIER R W, ESTACIO R O, ESLER A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes[J]. *Kidney Int*,2002,61(3):1086-1097.
- [43] WEBER M A, MATERSON B J. Hypertension guidelines: a major reappraisal critically examines the available evidence[J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*,2010,12(4):229-236.
- [44] ARONOW W S. What should the optimal blood pressure goal be in patients with diabetes mellitus or chronic kidney disease?[J]. *Arch Med Sci*,2012,8(3):399-402.
- [45] 施仲伟. 血压目标将有回调,综合干预必须加强:从指南更新看高血压防治新动向[J]. 中华高血压杂志,2012,20(6):512-514.
SHI Z W. The blood pressure target will have a correction, and comprehensive intervention must be strengthened: new trends in hypertension prevention and control seen from the update of guidelines[J]. *Chin J Hypertens*,2012,20(6):512-514.
- [46] MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*,2013,34(28):2159-2219.
- [47] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013[J]. *Diabetes Care*,2013,36(Suppl 1):S11-S66.
- [48] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, 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-e115.
- [49] UMEMURA S, ARIMA H, ARIMA S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019)[J]. *Hypertens Res*,2019,42(9):1235-1481.
- [50] RABI D M, MCBRIEN K A, SAPIR-PICHHADZE R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children [J]. *Can J Cardiol*,2020,36(5):596-624.
- [51] WILMOT K A, O'FLAHERTY M, CAPEWELL S, et al. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women[J]. *Circulation*,2015,132(11):997-1002.
- [52] MA J, WARD E M, SIEGEL R L, et al. Temporal Trends in Mortality in the United States, 1969-2013[J]. *JAMA*,2015,314(16):1731-1739.
- [53] SIDNEY S, QUESENBERRY CP JR, JAFFE M G, et al. Recent Trends in Cardiovascular Mortality in the United States and Public Health Goals[J]. *JAMA Cardiol*,2016,1(5):594-599.
- [54] MATERSON B J. JNC 8 at last! No Holy Grail in hand, but useful recommendations[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*,2014,16(4):249-250.
- [55] FINKS S, REPLEY T L. Sorting it out: what JNC 8 is and what it is not[J]. *J Manag Care Spec Pharm*,2015,21(2):110-112.
- [56] MATERSON B J. JNC 8 transmogrified[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*,2013,15(10):704.
- [57] BAUCHNER H, FONTANAROSA P B, GOLUB R M. Updated guidelines for management of high blood pressure: recommendations, review, and responsibility[J]. *JAMA*,2014,311(5):477-478.
- [58] GIBBONS G H, SHURIN S B, MENSAH G A, et al. Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: an announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. *Circulation*,2013,128(15):1713-1715.
- [59] GIBBONS G H, HAROLD J G, JESSUP M, et al. The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention[J]. *Circulation*,2013,128(15):1716-1717.
- [60] JAMES P A, OPARIL S, CARTER B L, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*,2014,311(5):507-520.
- [61] BENAVENTE O R, WHITE C L, PEARCE L, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study[J]. *Int J Stroke*,2011,6(2):164-175.
- [62] SPS3 Investigators; BENAVENTE O R, HART R G, MCCLURE L A, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke[J]. *N Engl J Med*,2012,367(9):817-825.
- [63] SPS3 Study Group; BENAVENTE O R, COFFEY C S, CONWIT R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial[J]. *Lancet*,2013,382(9891):507-515.
- [64] ACCORD Study Group; BUSE J B, BIGGER J T,

- BYINGTON R P, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods[J]. *Am J Cardiol*,2007,99(12 A):21i-33i.
- [65] CUSHMAN W C, GRIMM RH JR, CUTLER J A, et al. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial[J]. *Am J Cardiol*,2007,99(12A):44i-55i.
- [66] ACCORD Study Group; CUSHMAN W C, EVANS G W, BYINGTON R P, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(17):1575-1585.
- [67] Working Group Report: Expert Panel on a Hypertension Treatment Trial Initiative Meeting Summary[R/OL]. (2007-1-16)[2023-7-8].<https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/hypertension-full.pdf>.
- [68] AMBROSIUS W T, SINK K M, FOY C G, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [J]. *Clin Trials*,2014,11(5):532-546.
- [69] VERDECCHIA P, ANGELI F, REBOLDI G, et al. The SPRINT trial[J]. *J Am Soc Hypertens*,2015,9(10):750-753.
- [70] SPRINT Research Group; WRIGHT JT JR, WILLIAMSON J D, WHELTON P K, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control[J]. *N Engl J Med*,2015,373(22):2103-2116.
- [71] GREENLAND P, PETERSON E. The New 2017 ACC/AHA Guidelines “Up the Pressure” on Diagnosis and Treatment of Hypertension[J]. *JAMA*,2017,318(21):2083-2084.
- [72] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease[J]. *Kidney Int*,2021,99(3S):S1-S87.
- [73] MYERS M G, GODWIN M, DAWES M, et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution[J]. *Hypertension*,2010,55(2):195-200.
- [74] KJELDSEN S E, LUND-JOHANSEN P, NILSSON P M, et al. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials[J]. *Hypertension*,2016,67(5):808-812.
- [75] BUNDY J D, LI C, STUHLIK P, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. *JAMA Cardiol*,2017,2(7):775-781.
- [76] BAKRIS G L. The Implications of Blood Pressure Measurement Methods on Treatment Targets for Blood Pressure[J]. *Circulation*,2016,134(13):904-905.
- [77] BAKRIS G L. Response by Bakris to Letter Regarding Article, "The Implications of Blood Pressure Measurement Methods on Treatment Targets for Blood Pressure" [J]. *Circulation*,2017,135(7):e47.
- [78] WILLIAMSON J D, SUPIANO M A, APPLGATE W B, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged \geq 75 Years: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*,2016,315(24):2673-2682.
- [79] JOHNSON K C, WHELTON P K, CUSHMAN W C, et al. Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)[J]. *Hypertension*,2018,71(5):848-857.
- [80] FILIPOVSKÝ J, SEIDLEROVÁ J, KRATOCHVÍL Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients[J]. *Blood Press*,2016,25(4):228-234.
- [81] AGARWAL R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)[J]. *J Am Heart Assoc*,2017,6(2):e004536.
- [82] BAUER F, SEIBERT F S, ROHN B, et al. Attended Versus Unattended Blood Pressure Measurement in a Real Life Setting[J]. *Hypertension*,2018,71(2):243-249.
- [83] PAINI A, BERTACCHINI F, STASSALDI D, et al. Unattended versus attended blood pressure measurement: Mean values and determinants of the difference[J]. *Int J Cardiol*,2019,274:305-310.
- [84] CHENG R Z, BHALLA V, CHANG T I, et al. Comparison of routine and automated office blood pressure measurement[J]. *Blood Press Monit*,2019,24(4):174-178.
- [85] YUSUF S, LONN E. The SPRINT and the HOPE-3 Trial in the Context of Other Blood Pressure-Lowering Trials [J]. *JAMA Cardiol*,2016,1(8):857-858.
- [86] FILIPPONE E J, FOY A J. Blood pressure management in the wake of SPRINT[J]. *Clev Clin J Med*, 2016,83(3):196-198.
- [87] KJELDSEN S E, NARKIEWICZ K, HEDNER T, et al. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg[J]. *Blood Press*, 2016,25(2):63-66. 88.
- [88] LONN E M, YUSUF S. Should Patients With Cardiovascular Risk Factors Receive Intensive Treatment of Hypertension to <120/80 mm Hg Target? An Antagonist View From the HOPE-3 Trial (Heart Outcomes Evaluation-3) [J]. *Circulation*,2016,134(18):1311-1313.

- [89] SHAPIRO B P, AMBROSIUS W T, BLACKSHEAR J L, et al. Impact of Intensive Versus Standard Blood Pressure Management by Tertiles of Blood Pressure in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)[J]. *Hypertension*,2018,71:1064-1074.
- [90] LONN E, BOSCH J, POGUE J, et al. Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: The HOPE-3 Trial Rationale, Design, and Participants' Baseline Characteristics[J]. *Can J Cardiol*,2016,36(3):311-318.
- [91] LONN E M, BOSCH J, LÓPEZ-JARAMILLO P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease[J]. *N Engl J Med*,2016, 374(21):2009-2020.
- [92] PAIS P, JUNG H, DANS A, et al. Impact of blood pressure lowering, cholesterol lowering and their combination in Asians and non-Asians in those without cardiovascular disease: an analysis of the HOPE 3 study[J]. *Eur J Prev Cardiol*,2019,26(7):681-697.
- [93] ZHANG S, WU S, REN J, et al. Strategy of blood pressure intervention in the elderly hypertensive patients (STEP): Rational, design, and baseline characteristics for the main trial[J]. *Contemp Clin Trials*,2020,89:105913.
- [94] 张宇清, 苗欢欢, 杨世杰, 等. 谋定后动——新近高血压重要研究中的启示[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2022,30(7):518-521.
- ZHANG Y Q, MIAO H H, YANG S J, et al. Planning after Action: Enlightenment from Recent Important Research on Hypertension[J]. *Chin J Interv Cardiol*,2022,30 (7):518-521.
- [95] ZHANG W, ZHANG S, DENG Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension[J]. *N Engl J Med*,2021,385(14):1268-1279.
- [96] NELSON M R. Moving the Goalposts for Blood Pressure-Time to Act[J]. *N Engl J Med*,2021,385(14):1328-1329.
- [97] BENETOS A, PERSU A, KREUTZ R. Hypertension in older patients: a STEP forward? [Formula: see text] [J]. *Blood Press*,2022,31(1):118-120.
- [98] 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.
- [99] AL-MAKKI A, DIPETTE D, WHELTON P K, et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary [J]. *Hypertension*,2022,79(1):293-301.
- [100] MANCIA G, KREUTZ R, BRUNSTRÖM M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)[J]. *J Hypertens*,2023,41(12):1874-2071.
- [101] CHEN X, BARYWANI S B, HANSSON P O, et al. High-normal blood pressure conferred higher risk of cardiovascular disease in a random population sample of 50-year-old men: A 21-year follow-up[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(17):e19895.
- [102] MUSCAT D M, MORRIS G M, BELL K, et al. Benefits and Harms of Hypertension and High-Normal Labels: A Randomized Experiment[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*,2021,14(4):e007160.
- [103] HAMER M, BATTY G D, STAMATAKIS E, et al. Hypertension awareness and psychological distress[J]. *Hypertension*,2010,56(3):547-550.
- [104] RANTANEN A T, KORKEILA J J A, LÖYTTYNIEMI E S, et al. Awareness of hypertension and depressive symptoms: a cross-sectional study in a primary care population [J]. *Scand J Prim Health Care*,2018,36(3):323-328.
- [105] 王继光. 必须高度重视降压药物治疗的安全性[J]. *中华心血管病杂志*,2022,50(7):625-626.
- WANG J G. [Taking the safety of antihypertensive drug treatment seriously][J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*,2022,50(7):625-626.
- [106] 潘锋. CHINOM 研究填补国内外心血管疾病同类研究空白——正常高值血压人群如无其他严重疾病无需服用降压药[J]. *中国医药科学*,2022,12(11):1-4.
- PAN F. CHINOM research fills the gap in similar research on cardiovascular diseases both domestically and internationally - people with normal high blood pressure do not need to take antihypertensive drugs if there are no other serious diseases[J]. *China Med Pharm*,2022,12(11):1-4.
- [107] 医师报循环频道. 该怎么看待 CHINOM 研究? 张新华教授等独家解读[EB/OL]. 医师报循环频道. (2022-5-17) [2023-7-17]. <https://mp.pdnews.cn/Pc/ArtInfoApi/article?id=28689628>.
- [108] KREUTZ R, BRUNSTRÖM M, THOMOPOULOS C, et al. Do recent meta-analyses truly prove that treatment with blood pressure-lowering drugs is beneficial at any blood pressure value, no matter how low? A critical review[J]. *J Hypertens*,2022,40(5):839-846.
- [109] BASSLER D, MONTORI V M, BRIEL M, et al. Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic[J]. *J Clin Epidemiol*,2008,61(3):241-246.
- [110] NOLDE J M, BEANEY T, CARNAGARIN R, et al. Global Impact of Different Blood Pressure Thresholds in 4 021 690 Participants of the May Measurement Month Initiative[J]. *Hypertension*,2022,79(7):1497-1505.

(收稿日期:2023-06-24)

(本文编辑:张 宁)