



直立性高血压对高血压患者肾脏损害影响的双向队列研究

龙云玲, 王晓春, 张 庚, 杨光磊, 商黔惠, 赵 宇

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0151>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

高血压患者体位性血压变化与早期动脉硬化指标的关系

中华高血压杂志. 2025, 33(11): 1033-1042 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0107>

Stanford A型主动脉夹层患者术后院内死亡的危险因素:基于23项队列研究的荟萃分析

中华高血压杂志. 2025, 33(2): 145-151 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025.02.008>

原发性醛固酮增多症患者无症状颅内动脉狭窄的危险因素及临床特征

中华高血压杂志. 2023, 31(4): 347-352 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.04.009>

郑州市年龄 ≥ 18 岁居民正常高值血压流行状况与相关危险因素

中华高血压杂志. 2023, 31(1): 61-66 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.01.013>

河南省郸城县农村年龄 ≥ 35 岁常住居民心血管病危险因素聚集情况及发病风险评估

中华高血压杂志. 2023, 31(7): 655-660 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.07.010>

社区中老年心血管疾病高危人群危险因素暴露特征

中华高血压杂志. 2025, 33(7): 647-652 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0373>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

• 论 著 •

直立性高血压对高血压患者肾脏损害影响的双向队列研究

龙云玲^{1,2}, 王晓春¹, 张庚¹, 杨光磊¹, 商黔惠^{1,2}, 赵宇¹

1. 遵义医科大学附属医院, 临床医学研究所, 心血管病研究所, 高血压研究室, 贵州 遵义 563003;

2. 遵义医科大学附属医院心内科

摘要:目的 探讨直立性高血压(OHT)与高血压患者肾功能恶化的关联。**方法** 采用双向队列研究设计,基于遵义医科大学附属医院高血压门诊数据,纳入2016年1月至2024年5月期间的高血压患者。研究终点包括:①肾功能快速下降(RKFD),定义为随访期间估算的肾小球滤过率(eGFR)较基线每年下降超过 $5\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$;②新发慢性肾脏病(CKD),定义为基线无CKD的受试者在随访期间出现 $\text{eGFR}<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 或尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR) $\geq 3.0\text{ mg}/\text{mmol}$,持续超过3个月;③复合肾脏终点事件,即RKFD或新发CKD。终点结果在2024年12月31日之前获得。以标化累积血压、随诊间血压变异性作为随访期间评估患者血压控制情况的指标。采用Kaplan-Meier曲线和多因素Cox回归分析评估OHT对高血压患者肾脏损害的影响。**结果** 最终队列共纳入856例高血压患者[男性393例(45.91%),OHT患者135例(15.80%)],平均年龄为 (50.0 ± 10.5) 岁。中位随访3.75年期间,共有210例(24.53%)患者发生了复合肾脏终点事件,其中171例(19.98%)出现RKFD,62例(7.24%)新发CKD。多因素Cox回归分析结果显示,与体位性血压正常(ONT)者比较,OHT患者发生RKFD、新发CKD的风险均增加($HR=3.03$, 95%CI: 2.16~4.25; $HR=3.16$, 95%CI: 1.78~5.62),复合肾脏终点事件风险亦增加($HR=2.81$, 95%CI: 2.06~3.84)。亚组分析显示,OHT与肾脏终点事件的关联在不同年龄、性别、标化累积收缩压及基线eGFR水平中均保持稳定。**结论** OHT是高血压患者发生肾功能恶化的独立危险因素。

关键词: 直立性高血压; 肾功能恶化; 危险因素

The impact of orthostatic hypertension on renal damage in patients with hypertension: a bidirectional cohort study

LONG Yunling^{1,2}, WANG Xiaochun¹, ZHANG Geng¹, YANG Guanglei¹, SHANG Qianhui^{1,2}, ZHAO Yu¹

1. Clinical Medicine Institute, Cardiovascular Disease Institute, Hypertension Research Institute, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University

Abstract: Objective To investigate the association between orthostatic hypertension (OHT) and worsening of renal function in hypertensive patients. **Methods** From January 2016 to May 2024, a bidirectional cohort was established based on data from the hypertension clinic of the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University. The study endpoints included: ① Rapid decline in renal function (RKFD), defined as during the follow-up period, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased by more than $5\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ per year compared with the baseline. ② New-onset chronic kidney disease (CKD), defined as $\text{eGFR}<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ or urinary microalbumin/creatinine ratio (ACR) $\geq 3.0\text{ mg}/\text{mmol}$ during follow-up for more than 3 months in a subject who did not have chronic kidney disease at baseline. ③ A composite renal endpoint event, defined as a rapid decline in renal function or a new episode of CKD during follow-up. The deadline for the endpoint event was December 31, 2024. Cumulative blood pressure and inter-visit blood pressure variability used as indicators to evaluate the blood pressure control of patients during the follow-up period. Kaplan-Meier curve and multivariate Cox regression analysis were used to investigate the effect of OHT on renal damage in hypertensive patients. **Results** A total of 856 hypertensive patients (45.91% [393 cases] were male and 15.80% [135 cases] had OHT) were included in the final cohort, with a mean age of (50.0 ± 10.5) years. During a median follow-up of 3.75 years, a

total of 210 (24.53%) patients experienced composite renal endpoint events, 171 (19.98%) patients experienced rapid decline in renal function, and 62 (7.24%) patients developed new CKD. Multivariate Cox regression analysis showed that compared with patients with orthostatic normotension (ONT), the risks of RKFD and new-onset CKD in OHT patients were increased ($HR = 3.03$, 95% CI : 2.16–4.25; $HR = 3.16$, 95% CI : 1.78–5.62), and the risk of composite renal endpoint events also increased ($HR=2.81$, 95% CI : 2.06–3.84). Subgroup analysis showed that the association between OHT and renal endpoint events remained stable across age, gender, normalized cumulative systolic blood pressure, and baseline eGFR levels.

Conclusion OHT is an independent risk factor for worsening renal function in hypertensive patients.

Keywords: orthostatic hypertension; renal function deterioration; risk factors

高血压作为心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的重要危险因素,是全球威胁人类健康的常见慢性病。高血压对肾脏的损害是一个渐进过程,持续的高血压会导致肾小球内高压、高灌注和高滤过,通过缺血和压力途径损伤肾小球血管内皮细胞,促使细胞外基质增生,引发肾小球硬化和肾小管间质纤维化。这些病理变化会导致肾功能快速下降(rapid kidney function decline, RKFD),显著增加新发CKD风险,一旦发展为CKD,可通过钠潴留、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统,进一步升高血压,两者相互促进,形成恶性循环,患者将面临肾功能恶化至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的威胁^[1]。最新数据显示,我国CKD患者达1.32亿,是全球CKD患者最多的国家^[2-3]。因此,早期识别RKFD和CKD高危人群并及时干预,减少后续ESRD和CVD的发生,具有重要的临床意义。

迄今为止,已有几项大型观察性研究表明,高血压的一些特殊表型(隐蔽性高血压、非勺型高血压等)与较低的估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、较高的蛋白尿和CKD风险相关^[4],其靶器官损害和总体心血管风险与未经治疗的高血压患者相当^[1,5-6]。直立性高血压(orthostatic hypertension, OHT)作为血压变异的一种表型,表现为个体从卧位转为立位时血压异常升高^[7],近年来逐渐受到关注。在晨峰高血压患者昼夜血压节律研究中发现OHT患者的尿微量白蛋白排泄率显著升高,同时伴有血浆脑钠肽水平的异常增高,这一发现提示OHT可能是导致心肾靶器官损害的潜在危险因素^[8]。同样,在一项为期8年的慢性肾功能不全队列研究中发现OHT与进展为ESRD或eGFR下降50%的风险增加独立相关($HR=1.51$, 95% CI 1.14~1.97)^[9]。目前,传统持续性高血压对肾脏损害的研究已较为广泛和深入,但OHT对高血压患者肾脏损害的影响却尚未得到足够重视。由于OHT定义的不确定性及其血压波动特点与持续性高血压存在差异,其对肾脏的损害机制、病理过程及临床特征可能也有所不同。因此,深入探讨OHT对高

血压患者肾脏损害的影响,不仅有助于完善高血压对肾脏损害的理论体系,还能为高血压患者肾损害的早期诊断、精准治疗及预后评估提供新思路 and 依据,具有重要的临床意义和科研价值。

1 对象与方法

1.1 对象 连续纳入遵义医科大学第一附属医院2016年1月至2024年5月期间首次就诊完成卧立位血压监测的患者。

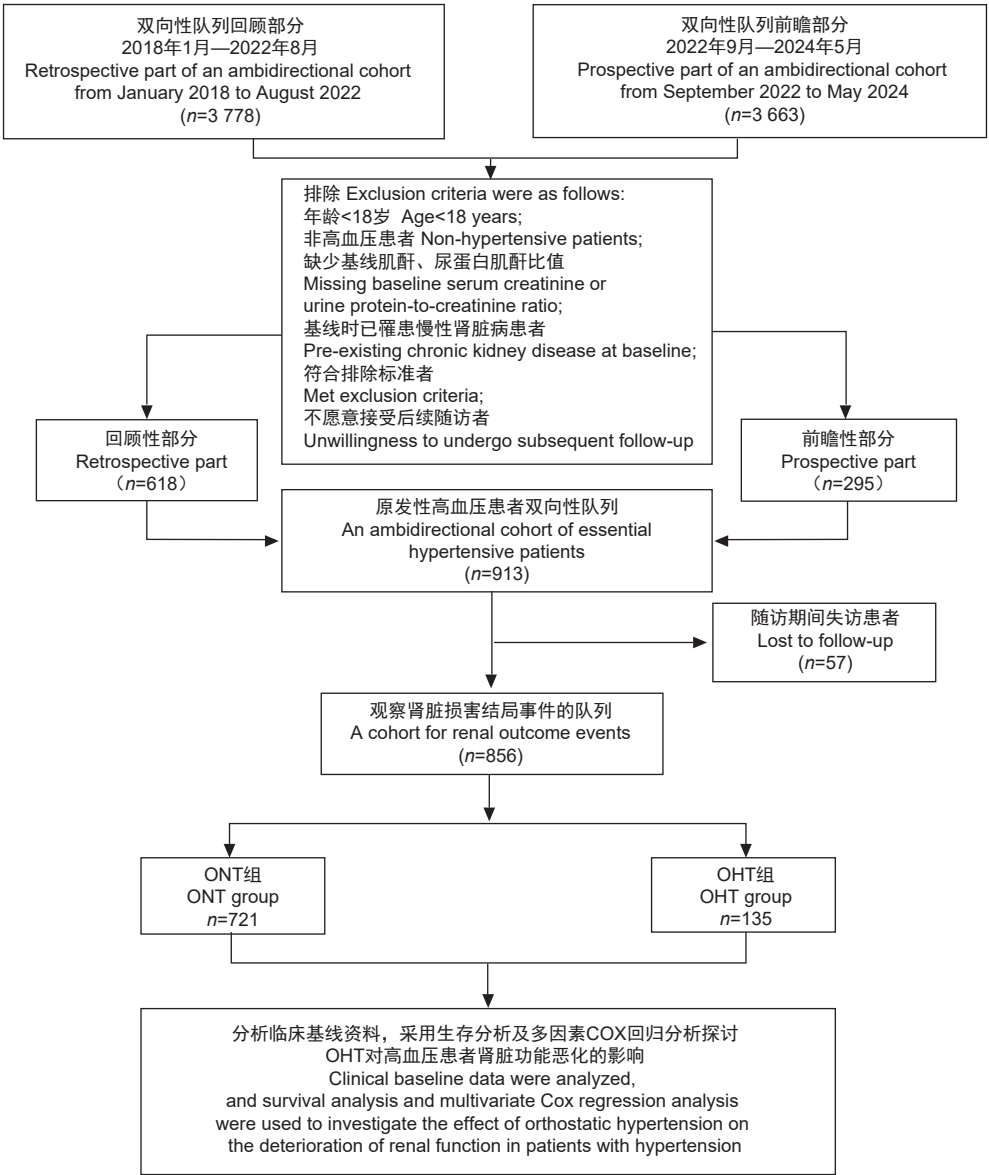
入选标准:①年龄 ≥ 18 周岁。②明确诊断原发性高血压,诊断标准参考《中国高血压防治指南(2024年修订版)》^[10]:在未使用降压药的情况下,非同日3次测量诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);或连续5~7 d测量家庭血压 $\geq 135/85$ mmHg;或动态血压监测24 h平均血压 $\geq 130/80$ mmHg,白天平均血压 $\geq 135/85$ mmHg,夜间平均血压 $\geq 120/70$ mmHg。患者既往有高血压史,目前使用降压药,血压虽然低于上述诊断界值,仍诊断为高血压。③基线时完成卧立位血压监测及相关生化指标[必备项目:血肌酐、尿微量白蛋白/肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, ACR)]检测。④总随访时间大于6个月并至少有包括基线在内的3次及以上诊室血压、肾功能检测结果。

排除标准:继发性高血压,直立性低血压,动脉硬化狭窄,外周大动脉血管炎,急性冠脉综合征,中重度心力衰竭(NYHA心功能Ⅲ~Ⅳ级),导致血流动力学异常的心律失常、瓣膜病及心肌病,中度以上肝功能不全,妊娠,严重精神障碍,基线已罹患CKD及近1个月服用 α 肾上腺素受体阻滞剂者。

本研究方案已获得遵义医科大学附属医院伦理委员会的批准(KLLY-2023-073),同时已获得所有参与者的口头知情同意。

1.2 随访策略与终点事件定义

1.2.1 研究设计 采用双向队列研究设计,以最大限度地利用现有数据并确保前瞻性数据的规范性。研究技术路线见图1。



注: CKD 为慢性肾脏病; ONT 为体位性血压正常; OHT 为直立性高血压。
Abbreviations: ONT, orthostatic normotension; OHT, orthostatic hypertension.

图 1 研究技术路线

Figure 1 Research technology roadmap

1.2.2 患者招募与数据采集策略

1.2.2.1 回顾性部分 回顾性地纳入 2016 年 1 月至 2022 年 8 月期间在遵义医科大学第一附属医院高血压门诊就诊并完成了卧立位血压监测的患者, 通过电子病历系统, 采集同期基线资料及历史临床资料, 包括每 3 个月间隔一次的诊室血压、血生化等数据。

1.2.2.2 前瞻性部分 对于 2022 年 9 月至 2024 年 5 月期间首次就诊并完成卧立位血压监测的新患者, 直接开展前瞻性研究, 获取首次就诊的完整基线资料后, 开启定期随访。

1.2.3 随访方案 所有纳入队列的患者均接受统一的主动前瞻性随访。

随访间隔: 每 3 个月常规门诊随访一次。对于血

压控制未达标的患者, 根据临床指南和实际需要, 增加了随访频率(如每个月一次), 以确保患者安全和数据收集的连续性。

随访内容: 每次随访均记录患者诊室血压, 并采集血液和尿液标本用于检测 eGFR、ACR 等关键生化指标。

随访截止: 随访截止日期为 2024 年 12 月 31 日或患者发生预设的终点事件(以先发生者为准)。

1.2.4 终点事件定义 ①RKFD 定义: eGFR 下降速率 $> 5 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{年})$; eGFR 下降速率 $= (\text{基线 eGFR} - \text{随访 eGFR}) / \text{随访时间}$ 。②新发 CKD: 基线时期肾功能正常, 随访期间新出现 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或 $\text{ACR} \geq 3.0 \text{ mg}/\text{mmol}$, 持续时间超过 3 个月。③复合肾脏终点事件定义为随访期间患者出现 RKFD 或新

发CKD。

1.3 数据采集 本研究以患者首次完成卧立位血压监测时获得的数据定义为基线水平,随访数据来源是通过患者唯一ID号匹配的遵义医科大学附属医院门诊和体检系统资料以及电话随访的外院检查资料。

1.3.1 一般资料收集 收集基线人口学资料(出生日期、性别),既往病史(高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中等),个人史(吸烟、饮酒)以及随访期间用药情况(包括降压药、降脂药及降尿酸药物种类);由受过培训的医务人员根据标准要求量身高、测体重。体重和身高分别精确到0.1 kg和0.5 cm。计算体重指数(body mass index, BMI): BMI=体重/身高² (kg/m²)。

1.3.2 实验室检查 采集研究对象空腹8 h以上静脉血5 mL。生化指标包括甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖、血清肌酐及尿酸,使用OlympusAu5400全自动生化仪检测。采用慢性肾病学流行病学合作研究(collaborative study on epidemiology of chronic kidney disease, CKD-EPI)^[11]公式计算eGFR。采集患者随机清洁中段尿5 mL测量ACR。

1.3.3 血压测量 由专业医务人员使用OMRON-7136型电子血压计进行血压测量。测量前30 min,避免吸烟和饮酒,且排空膀胱。患者静坐休息5 min后,进行肱动脉血压测量,根据患者上臂周长选择适宜的袖带,首次测量双上臂血压,选取较高侧(两侧血压差值均小于10 mmHg),每间隔1 min重复测量2次,取3次测量血压平均值作为诊室血压值。卧立位血压监测时,患者需平卧位休息5 min后测量,重复测量2次,取平均值作为患者卧位血压,同样方法测量站立后即刻、3 min血压,计算立位3 min内卧立位血压最大差值。在测量过程中,要求患者保持站立姿势平稳,避免下肢活动。

1.4 相关定义

1.4.1 OHT OHT定义为站立后3 min内收缩压升高 ≥ 20 mmHg,不考虑舒张压变化^[12]。直立性低血压定义为站立位后3 min内收缩压下降 ≥ 20 mmHg和/或舒张压下降 ≥ 10 mmHg^[13]。无上述两种异常改变者定义为体位性血压正常(orthostatic normotension, ONT)。

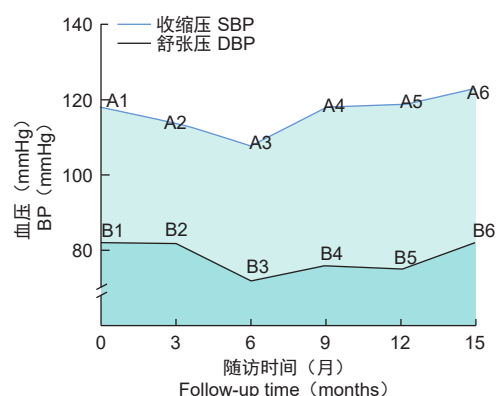
1.4.2 CKD 根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 2024年CKD评估和管理临床实践指南^[14]中的评估标准将eGFR < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)或ACR ≥ 3.0 mg/mmol,持续时间超过3个月,定义为CKD。

1.4.3 糖尿病 根据《中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)》^[15]诊断标准,有糖尿病典型症状,同时满足下述任一标准即可诊断:①随机血糖 $\geq$

11.1 mmol/L;②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;③口服葡萄糖耐量试验后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L;④糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 。无糖尿病典型症状者,需择日复查确认。

1.4.4 累积血压(cumulative blood pressure, cumBP)^[16]

cumBP定义为连续两次随访中血压平均值与两次随访间隔时间的乘积之和。如图2所示,A1~A6表示在第1次基线、第1~5次随访时的收缩压值,time为两次随访时间间隔(如time_{1,2}为第1~2次随访的时间间隔),累积收缩压(cumulative systolic blood pressure, cumSBP)=[(A1 + A2)/2 $\times$ time_{1,2}] + [(A2 + A3)/2 $\times$ time_{2,3}] + [(A3 + A4)/2 $\times$ time_{3,4}] + [(A4 + A5)/2 $\times$ time_{4,5}] + [(A5 + A6)/2 $\times$ time_{5,6}];图中蓝色曲线下面积即为cumSBP暴露值(mmHg $\cdot$ 月)。为了便于比较不同随访时间的参与者,计算标化累积血压(standardized cumBP, ScumBP): ScumBP=cumBP/(time_{1,2} + time_{2,3} + time_{3,4} + time_{4,5} + time_{5,6})。



注:蓝色曲线下面积即为cumBP暴露值。A1~A6, B1~B6分别表示在第1次基线、第1~5次随访时的收缩压和舒张压,time为两次随访时间间隔(如time₁₋₂为第1~2次随访的时间间隔),累积收缩压(cumSBP)=[(A1 + A2)/2 $\times$ time_{1,2}] + [(A2 + A3)/2 $\times$ time_{2,3}] + [(A3 + A4)/2 $\times$ time_{3,4}] + [(A4 + A5)/2 $\times$ time_{4,5}] + [(A5 + A6)/2 $\times$ time_{5,6}]。

Abbreviations: BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. The area under the blue curve represents the cumulative BP exposure. A1 to A6 and B1 to B6 denote the systolic and diastolic blood pressure values at the first baseline and the first to fifth follow-ups, respectively. "time" refers to the interval between two follow-up visits (e.g., time₁₋₂ represents the interval between the first and second follow-ups). The cumulative systolic blood pressure = [(A1 + A2)/2 $\times$ time_{1,2}] + [(A2 + A3)/2 $\times$ time_{2,3}] + [(A3 + A4)/2 $\times$ time_{3,4}] + [(A4 + A5)/2 $\times$ time_{4,5}] + [(A5 + A6)/2 $\times$ time_{5,6}].

图2 研究队列中1例参与者的累积血压(cumBP)计算示例
Figure 2 Example calculation of cumulative blood pressure for 1 participant in the study cohort

1.4.5 诊间血压变异性^[17](office blood pressure variability, OBPV) 根据血压均值及标准差计算 OBPV: OBPV=(血压标准差/血压平均值) $\times 100\%$ 。血压均值

与标准差根据基线期和随访期的血压数据计算。

1.4.6 吸烟、饮酒 当前吸烟定义为近1年平均吸烟 ≥ 1 支/d; 饮酒定义为近1年平均饮白酒(酒精含量 $\geq 50\%$) ≥ 100 mL/d且持续时间 ≥ 1 年^[18]。

1.5 统计学方法 采用SPSS 29.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间差异采用Student's *t*检验。非正态分布的计量资料采用中位数(P_{25} , P_{75})表示, 两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。分类变量以频数和百分比[例(%)]表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 并通过log-rank检验比较不同组别间肾脏终点事件的累积发生率差异。采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型进一步评估OHT与肾脏预后的关联性及其风险比。使用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)评估卧立位血压变化作为连续变量与肾脏终点事件之间的潜在非线性关系[根据贝叶斯信息标准(Bayesian information criterion, BIC)定义节点数]。按年龄(<45 、 $45\sim<60$ 、 ≥ 60 岁)、性别(男性与女性), ScumBP(<130 mmHg与 ≥ 130 mmHg), 基线是否存在肾功能下降[eGFR <90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)与eGFR ≥ 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)]进行分层分析, 评估OHT与肾脏终点事件之间关联的稳定性。以不同的诊断阈值定义OHT, 进行敏感性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

本研究原始数据因伦理限制(受试者隐私保护、伦理审批条款)暂不对外共享, 相关数据可联系通信作者获取(需提供伦理审查机构许可证明)。

2 结果

2.1 研究对象的基线特征 本研究共纳入856例原发性高血压患者, 平均年龄(50.0 ± 10.5)岁, 男性占45.91%, 基线平均血压138.96/90.57 mmHg, eGFR(93.44 ± 13.49) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²), 其中ONT组721人(84.2%)、OHT组135人(15.8%)。两组基线资料在年龄、性别、诊室及卧位收缩压与舒张压、尿酸、血肌酐、HDL-C及吸烟史等方面差异具有统计学意义(均 $P<0.05$, 表1)。

2.2 研究对象随访期间标化cumBP、诊间血压变异及药物使用情况 随访期间平均ScumSBP为(128.01 ± 8.61) mmHg、平均ScumDBP为(83.73 ± 6.65) mmHg, 平均OSBPV为(8.65 ± 4.17)%、平均ODBPV为(8.60 ± 4.07)%。随访期间降压药使用情况: 血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB)占87.15%, β 受体阻滞剂占14.49%, 钙通道阻滞

药占53.74%, 利尿剂占4.91%。与ONT组比较, OHT组随访期间ScumSBP水平及利尿剂使用率较高($P=0.011$, 0.006), 而ScumDBP水平及钙通道阻滞药使用率较低($P=0.001$, 0.030); 两组随OBPV及其他药物使用率差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表2。

2.3 OHT患者出现肾脏终点事件的情况及Kaplan-Meier曲线分析 在中位随访的3.75年间, 出现复合肾脏终点事件210例(24.53%), RKFD 171例(19.98%), 新发CKD 62例(7.24%)。其中ONT和OHT组复合肾脏终点事件发生率分别为19.69%(142例)、50.37%(68例), RKFD发生率分别为15.53%(112例)、43.70%(59例), 新发CKD发生率分别为5.69%(41例)、15.56%(21例), 组间比较, 差异有统计学意义(均 $P<0.001$), 见表3。Kaplan-Meier生存曲线分析显示, OHT组发生RKFD、新发CKD及复合肾脏终点事件的风险高于ONT组(均 $P<0.001$), 见图3。

2.4 OHT对高血压患者发生肾脏终点事件的Cox回归分析 以是否发生肾脏终点事件为因变量的单因素Cox回归分析结果显示, 年龄、性别、基线诊室收缩压、卧位收缩压、卧位舒张压、ScumSBP、OBPV、甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、基线eGFR水平、ACR、ACEI/ARB类降压药及OHT进入Cox回归模型, 其中OHT患者发生RKFD的 $HR(95\%CI)$ 为3.24(2.36~4.44), 新发CKD的 $HR(95\%CI)$ 为3.18(1.88~5.38), 复合肾脏终点事件的 $HR(95\%CI)$ 为2.95(2.21~3.94)。

以上述单因素Cox回归中有统计学意义的自变量作为协变量后进行多因素Cox回归分析, 结果显示, 调整混杂因素后, OHT患者发生肾脏终点事件的风险较前略有降低, 但并没有改变与肾脏结局事件风险的关联。将卧立位收缩压变化、舒张压变化作为连续变量分别纳入肾脏终点事件的多因素Cox回归模型中, 发现随着卧立位收缩压变化、舒张压变化的增加, 肾脏终点事件的风险也随之增加, $HR(95\%CI)$ 分别为1.02(1.01~1.03)、1.03(1.00~1.05), 见表4、表5。进一步拟合限制性立方样条图(图4), 结果显示, 立位收缩压变化增加与肾脏终点事件发生风险呈J形曲线相关($P_{\text{总}}<0.001$, $P_{\text{非线性}}=0.002$), 在预测肾脏终点事件发生时, 立位血压变化值 ≈ 6 mmHg为风险最低点, 而一旦立位血压变化值远离该水平, 肾脏终点事件发生风险逐渐增加。单因素限制性立方样条图结果显示, 卧立位舒张压变化与肾脏终点事件发生风险无关, 但调整混杂因素后, 立位舒张压变化值与肾脏终点事件发生风险呈线性正相关($P_{\text{总}}=0.020$, $P_{\text{非线性}}=0.174$)。

2.5 OHT与高血压患者肾损害相关性的亚组分析 以年龄、性别、ScumSBP及基线肾功能水平等重要变量分组, 在各亚组中评估OHT与肾脏终点事件发生风

险之间的关联是否稳定。结果显示,在全部亚组中,OHT与肾脏终点事件发生风险的关联与主要结果一致。同时,不同亚组间的交互作用无统计学意义($P_{交互} > 0.05$)。见图5。

表1 ONT组和OHT组患者基线资料

Table 1 Baseline data of patients in the ONT group and OHT group

组别 Group	例数 <i>n</i>	男性 [<i>n</i> (%)] Male	年龄 (岁) Age(year)	体重指数 (kg/m ²) BMI	吸烟 [<i>n</i> (%)] Smoking	饮酒 [<i>n</i> (%)] Drinking	糖尿病 [<i>n</i> (%)] Diabetes	脑卒中 [<i>n</i> (%)] stroke	冠心病 [<i>n</i> (%)] CHD	高血压病程(年) Duration of hypertension (years)
ONT	721	344 (47.71)	49.5±9.9	25.8±3.2	192 (26.63)	179 (24.83)	63 (8.74)	40 (5.55)	31 (4.30)	12 (1, 36)
OHT	135	49 (36.29)	52.8±12.7	25.8±3.4	24 (17.78)	28 (20.74)	16 (11.85)	5 (3.70)	8 (5.93)	1 (2, 36)
总人群 Total	856	393 (45.91)	50.0±10.5	25.8±3.3	216 (25.23)	207 (24.18)	79 (9.23)	45 (5.26)	39 (4.56)	11 (1, 36)
χ ² /t/Z值		5.967	-2.948	0.096	4.723	1.035	1.316	0.776	0.692	-0.531
P值		0.015	0.004	0.924	0.030	0.309	0.251	0.378	0.406	0.595

组别 Group	诊室收缩压 (mmHg) Office SBP	诊室舒张压 (mmHg) Office DBP	诊室心率 (次/min) Office HR	卧位收缩压 (mmHg) Supine SBP	卧位舒张压 (mmHg) Supine DBP	卧位心率 (次/min) Supine HR (beats/min)	△SBP (mmHg)	△DBP (mmHg)	空腹血糖 (mmol/L) Fasting blood glucose
ONT	138.3±16.3	90.8±11.6	81.1±13.9	129.8±15.4	83.6±11.0	74.3±12.4	2.3±9.7	8.8±5.7	5.40±0.95
OHT	142.3±18.0	89.4±12.5	80.9±13.9	126.6±16.1	79.8±10.8	73.5±11.6	25.1±5.8	15.3±5.3	5.58±1.38
总人群 Total	138.9±16.6	90.6±11.8	81.1±13.9	129.3±15.6	83.0±11.1	74.2±12.0	5.9±12.4	9.8±6.1	5.43±1.02
χ ² /t/Z值	-2.567	1.200	0.145	2.248	3.760	0.653	-37.090	-12.292	-1.852
P值	0.010	0.230	0.885	0.025	<0.001	0.513	<0.001	<0.001	0.065

组别 Group	总胆固醇 (mmol/L) Total cholesterol	甘油三酯 (mmol/L) Triglyceride	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	尿酸 (mmol/L) Uric acid	血肌酐 (mmol/L) Serum creatinine	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	ACR (mg/mmol)	服降压药 [<i>n</i> (%)] Antihypertensive drugs use
ONT	5.1±1.1	1.62 (1.16, 2.37)	1.28±0.30	3.10 (2.62, 3.58)	360.2±95.5	74.3±15.1	93.3±13.4	1.56 (1.10,2.17)	415 (57.56)
OHT	5.2±1.1	1.52 (1.09, 2.31)	1.35±0.31	3.05 (2.54, 3.66)	341.0±86.5	69.4±14.7	94.1±14.2	1.69 (1.10, 2.37)	71 (52.59)
总人群 Total	5.1±1.1	1.62 (1.15, 2.34)	1.29±0.30	3.10 (2.62, 3.58)	357.2±94.2	73.5±15.1	93.4±13.5	1.63 (1.12, 2.14)	486 (56.78)
χ ² /t/Z值	-0.435	-1.232	-2.375	-0.150	2.174	3.444	-0.573	-1.014	1.143
P值	0.662	0.188	0.017	0.875	0.030	<0.001	0.567	0.305	0.285

注:正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。ONT为体位性血压正常;OHT为直立性高血压; Δ SBP为立位3 min内卧位收缩压最大差值; Δ DBP为立位3 min内卧位舒张压最大差值;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;eGFR为估算的肾小球滤过率;ACR为尿微量白蛋白/肌酐比值。

Measurement data for normal distribution are expressed as mean±standard deviation($\bar{x} \pm s$), and measurement data for non-normal distribution are expressed as median (P_{25}, P_{75}). Abbreviations: ONT, orthostatic normotension; OHT, orthostatic hypertension; BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; Δ SBP, maximum difference in systolic blood pressure within 3 minutes of upright position; Δ DBP, maximum difference in diastolic blood pressure within 3 minutes of upright position; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACR, urine microalbumin/creatinine ratio.

2.6 敏感性分析 敏感性分析显示,使用国内外较常见的几种诊断阈值定义OHT时,OHT的检出差异较大。标准1定义为站立时收缩压升高 ≥ 10 mmHg,不考虑舒张压,检出OHT 388例;标准2定义为站立时收缩压增加 ≥ 20 mmHg,不考虑舒张压,检出OHT 135例;标准3定义为站立时舒张压增加 ≥ 10 mmHg,不考虑收缩压,检出OHT 440例;标准4定义为站立时舒张压增加 ≥ 15 mmHg,不考虑收缩压,检出OHT 92例;标准5定义为站立时收缩压增加 ≥ 20 mmHg且舒张压增加 ≥ 10 mmHg,检出OHT 99例;标准6定义为站立时收缩压增加 ≥ 20 mmHg和/或舒张压增加 $\geq$

10 mmHg,检出OHT 456例。以标准2或标准5定义OHT时,OHT与血压患者发生肾脏终点事件独立相关(标准2: $HR=2.81, 95\%CI 2.06 \sim 3.84$;标准5: $HR=2.72, 95\%CI 1.95 \sim 3.77$)。而以其他标准定义时,OHT与肾脏终点事件之间没有统计学上的关联,见表6。

3 讨论

全球疾病负担数据显示,1990—2017年间,全球CKD全年龄患病率上升29.3%,死亡率增加41.5%。2017年CKD导致120万人死亡,另有140万人心血管

死亡与肾功能受损相关,占心血管总死亡的 7.6%^[3]。高血压是 CKD 的重要危险因素^[1,19],控制血压对延缓 CKD 进展至关重要^[14]。然而,即便诊室血压控制良好,CKD 进展仍常见。研究表明,血压变异性、夜间高血压以及收缩压峰值等,能独立于平均血压水平,是靶器官损伤的强预测因子^[5,20-25]。日常体位改变引起的

反复血压波动可能加剧肾脏损害、促进 CKD 的发展。既往研究已明确体位性低血压是 CKD 的独立危险因素^[26],而关于 OHT 与肾损害关系的研究较少且结论不一。为此,本次研究通过队列分析探讨 OHT 是否为中国高血压患者肾功能恶化的独立危险因素。

表 2 ONT 组和 OHT 组患者标化累积血压随诊间血压变异及药物使用情况
Table 2 Blood pressure and medication use during follow-up in ONT and OHT groups

组别 Group	例数 <i>n</i>	ScumSBP (mmHg)	ScumDBP (mmHg)	OSBPV (%)	ODBPV (%)	服药 Medication [<i>n</i> (%)]					
						ACEI/ARB	βB	CCB	利尿剂 Diuretic	降血脂药 Lipid-lowering drugs use	降尿酸药 Uric acid- lowering drugs
ONT	721	127.68±8.48	84.05±6.71	8.60±4.02	8.52±3.93	631 (87.52)	99 (13.73)	399 (55.34)	29 (4.02)	367 (50.90)	38 (5.27)
OHT	135	129.74±9.13	82.03±6.07	8.90±4.89	9.01±4.76	115 (85.19)	25 (18.52)	61 (45.19)	13 (9.63)	60 (44.44)	3 (2.22)
总人群 Total	856	128.01±8.61	83.73±6.65	8.65±4.17	8.60±4.07	746 (87.15)	124 (14.49)	460 (53.74)	42 (4.91)	427 (49.88)	41 (4.79)
<i>t</i> / χ^2 值		-2.564	3.249	-0.656	-1.117	0.742	-1.451	2.175	-2.115	1.896	2.317
<i>P</i> 值		0.011	0.001	0.513	0.265	0.457	0.147	0.030	0.036	0.168	0.128

注:正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。ONT为体位性血压正常;OHT为直立性高血压;ScumSBP为标化累积收缩压;ScumDBP为标化累积舒张压;OSBPV为诊间收缩压变异系数;ODBPV为诊间舒张压变异系数;ACEI/ARB为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂;βB为β受体阻滞剂;CCB为钙通道阻滞剂。
Measurement data for normal distribution are expressed as mean±standard deviation($\bar{x}\pm s$). Abbreviations: ONT, orthostatic normotension; OHT, orthostatic hypertension; ScumSBP, standardized cumulative systolic blood pressure; ScumDBP, standardized cumulative diastolic blood pressure; OSBPV, office systolic blood pressure variability; ODBPV, office diastolic blood pressure variability; ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; βB, beta-blocker; CCB, calcium channel blocker.

表 3 ONT 组和 OHT 组患者终点事件发生情况
Table 3 Occurrence of endpoint events in ONT and OHT groups

组别 Group	例数 <i>n</i>	RKFD		新发CKD New-onset CKD		复合肾脏终点事件 composite renal endpoint		中位随访时间(月) median follow-up duration (months)
		例数 <i>n</i>	发生率 (%) Incidence	例数 <i>n</i>	发生率 (%) Incidence	例数 <i>n</i>	发生率 (%) Incidence	
ONT	721	112	15.53 (12.89~18.18)	41	5.69 (4.00~7.38)	142	19.69 (16.81~22.58)	47.5 (44.0~51.0)
OHT	135	59	43.70 (35.34~52.07)	21	15.56 (9.45~21.67)	68	50.37 (41.97~58.77)	30.5 (25.5~35.5)
总人群 Total	856	171	19.98 (17.3 ~ 22.7)	62	7.24 (5.5 ~ 9.0)	210	24.53 (21.6 ~ 27.4)	45.0 (39.7~50.3)
χ^2 值			56.444		16.485		57.793	
<i>P</i> 值			<0.001		<0.001		<0.001	

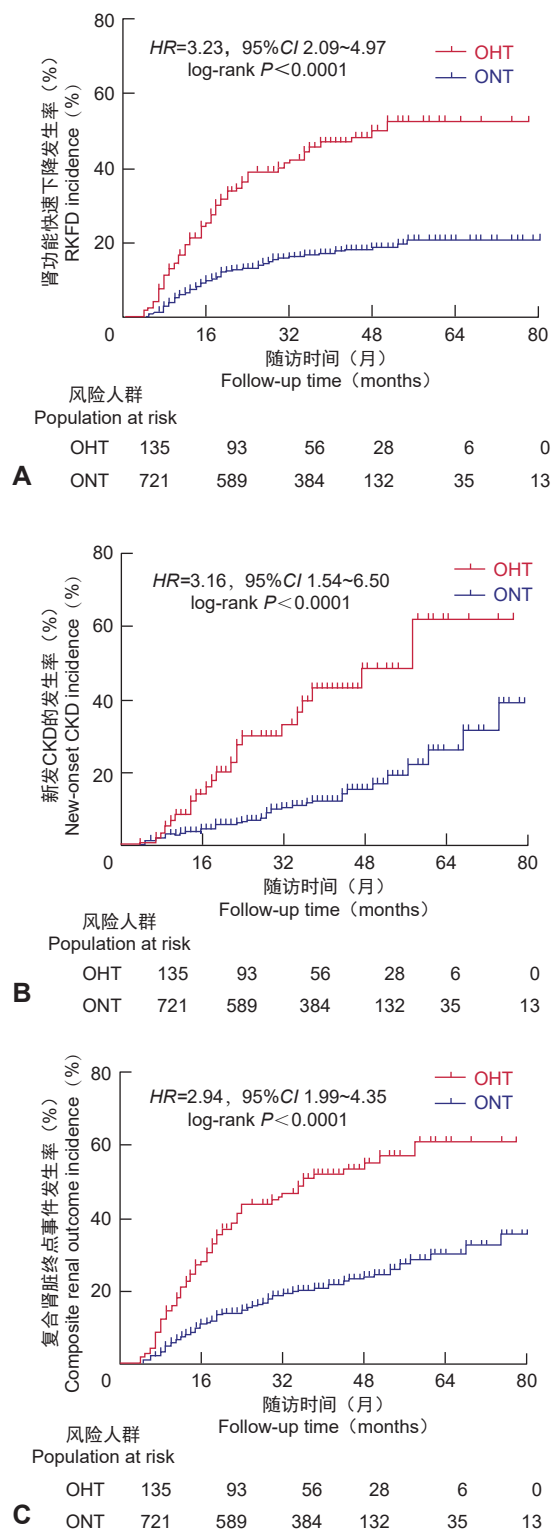
注:ONT为体位性血压正常;OHT为直立性高血压;RKFD 肾功能快速下降;CKD为慢性肾脏病。复合肾脏终点事件,中位随访时间及其 95%CI采用反向Kaplan-Meier法计算。括号内数据为95%CI。
Abbreviations: ONT, orthostatic normotension; OHT, orthostatic hypertension; RKFD, rapid kidney function decline; CKD, chronic kidney disease. Composite renal endpoint, median follow-up duration and its 95% confidence interval were calculated using the reverse Kaplan-Meier method. Values in parentheses are 95%CI.

本研究中 OHT 患病率较高(15.8%),与既往报告一致^[27]。高血压促进 OHT 的可能机制包括持续高压导致血管内皮损伤、小血管重塑、动脉硬化及压力感受器敏感性下降^[28]。此外,增龄、女性、较高尿酸、血肌酐及诊室收缩压升高亦与 OHT 患病率较高有关。本研究人群中位随访 3.75 年后,基线合并 OHT 的患者肾脏终点事件的发生率显著高于 ONT 组(RKFD: 43.70% 比 15.53%,新发 CKD: 15.56% 比 5.69%,复合肾脏终点事件: 50.37% 比 19.69%)。多因素 Cox 回归分析显示,OHT 患者发生 RKFD、新发 CKD 及复合肾脏终点事件的风险分别是 ONT 组的 3.03、3.16 和 2.81 倍,表明

OHT 是肾损害发生发展的独立危险因素。为更准确评估 OHT 的独立效应,本研究在调整常规混杂因素(如年龄、性别、基线血压水平、血脂、血糖等)基础上,进一步纳入了随访期间的 ScumBP 和 OBPV,此类指标在既往 OHT 研究中尚未被探讨。Rouabhi 等^[9]基于慢性肾功能不全队列研究(chronic renal insufficiency cohort, CRIC)队列(*n*=3 873)的研究显示,中位随访 7.9 年后 OHT 与 ESRD 或 eGFR 下降 50% 的风险增加独立相关(*HR*=1.51, 95%*CI* 1.14~1.97);该研究未控制随访血压水平及变异性,而这两者已被证实是肾功能恶化的强烈预测因子^[24,29-31]。本研究模型中,ScumSBP

及OBPV均进入了回归方程,提示CRIC结果可能高估OHT与肾脏结局的关联强度。

本研究还发现,立位收缩压变化(Δ SBP)每增加1 mmHg,肾脏终点事件风险增加1.02倍,限制性立方样条分析提示 Δ SBP与肾脏风险呈J形关系($P_{\text{非线性}}=0.002$),拐点位于 Δ SBP ≈ 6 mmHg处(对应第50百分位数)。提示立位收缩压适度升高是血压调节的有效代偿反应,对肾脏具有保护作用;而极端的 Δ SBP变化则可能加剧肾脏损害。低 Δ SBP(尤其符合体位性低血压标准者)反映压力反射敏感性与交感神经代偿不足,导致直立时肾脏灌注压不足和RAAS过度激活,已被多项研究证实能促进肾脏纤维化及eGFR下降^[32-34]。OHT如何介导高血压肾损害机制尚不明确。推测与以下机制相关:体位改变引发有效血容量下降,交感神经兴奋导致肾入球小动脉收缩、肾血流量减少,进而激活RASS;若神经体液调节障碍引发OHT,患者将长期暴露于高血压,刺激内皮细胞活化及微循环障碍,最终导致肾小管萎缩、肾小球硬化和间质纤维化。日本晨峰血压-1研究(Japan morning surge-1 study, JMS-1)研究^[35]显示体位性血压变化与尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion, UAE)呈正相关;王璞^[33]和马静等^[36]分别在中老年和老年高血压人群中证实OHT与微量白蛋白尿和eGFR下降相关。除交感-RASS机制外,OHT特有的肾血流动力学骤变可能是加速肾损伤的关键。立位血压骤升增加肾小球毛细血管壁剪切力^[37],诱发氧化应激,如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶激活并降低一氧化氮生物利用度^[38]。动物模型证实,血压反复波动可上调转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$),促进肾间质纤维化^[39]。此外,体位变化引起肾脏灌注下降-再灌注过程可能通过线粒体功能障碍加重氧化损伤。然而,亦有研究未发现OHT与eGFR下降的关联^[27]。一项韩国社区队列甚至显示,立位收缩压每增加1 mmHg,CKD风险降低2%($HR=0.98$, 95%CI: 0.98~0.99, $P=0.001$),卧立位舒张压变化与CKD无关^[23]。该结论与本研究的差异可能源于,①人群差异:韩国队列仅20%为高血压患者(平均基线收缩压118 mmHg),本研究全部为高血压患者(平均收缩压 >140 mmHg),后者更易因血管硬化与自主神经功能受损超出肾脏自身调节范围。②测量时机:该队列测量立位即刻血压,本研究采用站立3 min血压,后者更反映病理调节障碍,而非生理性代偿。③终点定义:韩国队列采用 $eGFR<60$ mL/(min $\cdot$ 1.73 m ^{2}),本研究同时纳入RKFD、新发CKD和ACR,识别早期肾损伤更敏感。但也有可能存在其他因素影响OHT与肾损害之间的关系,需进一步研究探索。



注: OHT 为直立性高血压; CKD 为慢性肾脏病; ONT 为体位性血压正常。

Abbreviations: OHT, orthostatic hypertension; ONT, orthostatic normotension; RKFD, rapid kidney function decline; CKD, chronic kidney disease.

图3 OHT患者发生肾功能快速下降(A)、新发CKD(B)、复合肾脏终点事件(C)的Kaplan-Meier曲线

Figure 3 Kaplan-Meier curves for rapid kidney function decline (A), new-onset CKD (B), and the composite renal endpoint (C) in patients with orthostatic hypertension

表 4 OHT 对肾脏终点事件影响的单因素 Cox 回归分析(*n*=856)

Table 4 Univariate Cox regression analysis of the effect of OHT on renal endpoints

肾脏终点事件 Renal endpoint	自变量 Independent variable	<i>B</i> 值	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>HR</i> 值	95% <i>CI</i>
肾功能快速下降 Rapid kidney function decline	体位性血压变化分组 Orthostatic blood pressure change groups						
	ONT	参照 reference					
	OHT	1.175	0.161	53.213	<0.001	3.24	2.36~4.44
	Δ SBP(mmHg)	0.025	0.006	16.831	<0.001	1.03	1.01~1.04
	Δ DBP(mmHg)	0.025	0.012	3.954	0.047	1.03	1.01~1.05
新发CKD New-onset CKD	体位性血压变化分组 Orthostatic blood pressure change groups						
	ONT	参照 reference					
	OHT	1.156	0.269	18.492	<0.001	3.18	1.88~5.38
	Δ SBP(mmHg)	0.028	0.010	7.405	0.007	1.03	1.01~1.05
	Δ DBP(mmHg)	0.019	0.021	0.861	0.353	1.02	0.98~1.06
复合肾脏终点事件 Composite renal endpoint	体位性血压变化分组 Orthostatic blood pressure change groups						
	ONT	参照 reference					
	OHT	1.082	0.148	53.726	<0.001	2.95	2.21~3.94
	Δ SBP(mmHg)	0.022	0.006	16.192	<0.001	1.02	1.01~1.03
	Δ DBP(mmHg)	0.017	0.011	2.158	0.143	1.02	0.99~1.04

注:OHT为直立性高血压;ONT为体位性血压正常; Δ SBP为立位收缩压变化值; Δ DBP为立位舒张压变化值;CKD为慢性肾脏病。单因素Cox回归分析完整结果见附表S1~S3。

Abbreviations: OHT, orthostatic hypertension; ONT, orthostatic normotension; Δ SBP, orthostatic change in systolic blood pressure; Δ DBP, orthostatic change in diastolic blood pressure; CKD, chronic kidney disease. Detailed results of the univariate Cox regression analysis are provided in Supplementary Tables S1-S3.

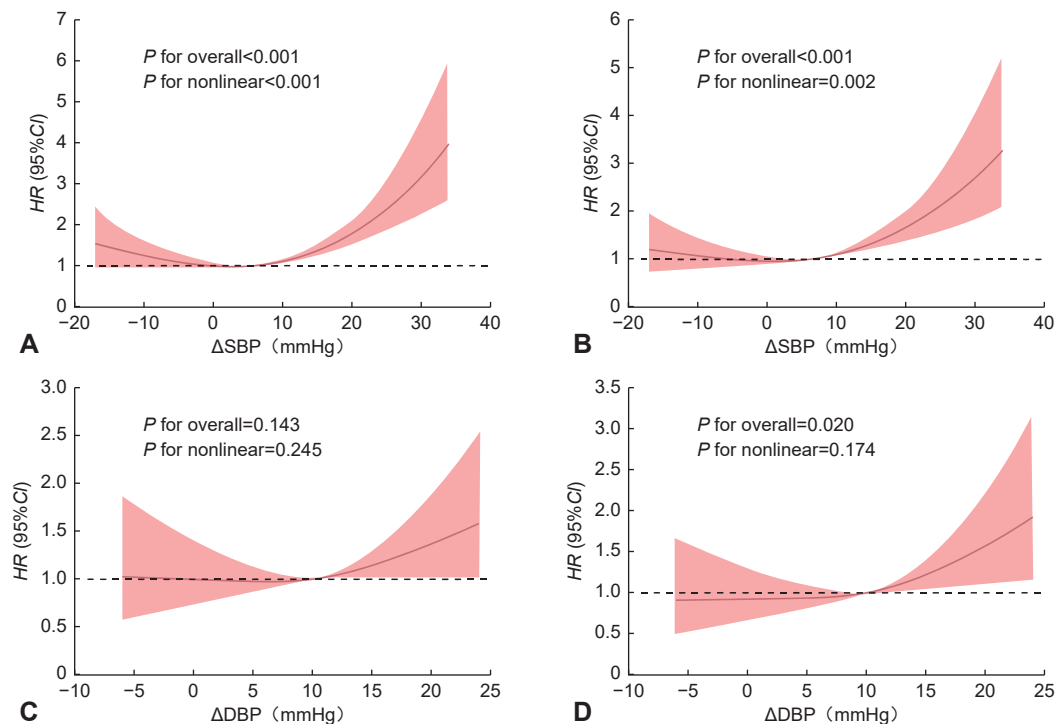
表 5 OHT 对肾脏终点事件影响的多因素 Cox 回归分析(*n*=856)

Table 5 Multivariate Cox regression analysis of the effect of OHT on renal endpoints

肾脏终点事件 Renal endpoint	自变量 Independent variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>HR</i> 值	95% <i>CI</i>
肾功能快速下降 Rapid kidney function decline	体位性血压变化分组 Orthostatic blood pressure groups						
	ONT	参照 reference					
	OHT	1.108	0.173	40.925	<0.001	3.03	2.16~4.25
	Δ SBP(mmHg)	0.023	0.006	13.480	<0.001	1.02	1.01~1.04
	Δ DBP(mmHg)	0.032	0.013	6.014	0.014	1.03	1.01~1.06
新发CKD New-onset CKD	体位性血压变化分组 Orthostatic blood pressure groups						
	ONT	参照 reference					
	OHT	1.151	0.293	15.824	<0.001	3.16	1.78~5.62
	Δ SBP(mmHg)	0.026	0.010	7.231	0.007	1.03	1.01~1.04
	Δ DBP(mmHg)	0.036	0.022	2.700	0.100	1.04	0.99~1.08
复合肾脏终点事件 Composite renal endpoint	体位性血压变化分组 Orthostatic blood pressure groups						
	ONT	参照 reference					
	OHT	1.035	0.158	43.046	<0.001	2.81	2.06~3.84
	Δ SBP(mmHg)	0.022	0.006	14.914	<0.001	1.02	1.01~1.03
	Δ DBP(mmHg)	0.028	0.012	5.438	0.020	1.03	1.00~1.05

注:OHT为直立性高血压;ONT为体位性血压正常; Δ SBP为立位收缩压变化值; Δ DBP为立位舒张压变化值;CKD为慢性肾脏病。模型校正了年龄、性别、基线诊室收缩压、卧位血压、随诊间累积收缩压、血压变异系数、甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、基线估算的肾小球滤过率水平、尿微量白蛋白/肌酐比值及血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞药服用史等混杂因素。

Abbreviations: OHT, orthostatic hypertension; ONT, orthostatic normotension; Δ SBP, orthostatic change in systolic blood pressure; Δ DBP, orthostatic change in diastolic blood pressure; CKD, chronic kidney disease. The model was adjusted for confounding factors including age, sex, baseline office systolic blood pressure, supine blood pressure, inter-visit cumulative systolic blood pressure, blood pressure variability, triglycerides, total cholesterol, fasting plasma glucose, baseline estimated glomerular filtration rate, urinary albumin-to-creatinine ratio, and history of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use.



注: ΔSBP 为立位收缩压变化值; ΔDBP 为立位舒张压变化值。A、C 未校正混杂因素, B、D 校正了年龄、性别、基线诊室收缩压、卧位血压、标化累积收缩压、诊间血压变异系数、甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、基线估算的肾小球滤过率、尿微量白蛋白/肌酐比值及血管紧张素转换酶抑制药/血管紧张素受体阻滞药服用史等混杂因素。

Abbreviations: ΔSBP, orthostatic change in systolic blood pressure; ΔDBP, orthostatic change in diastolic blood pressure. Panels A and C were unadjusted for confounding factors, whereas panels B and D were adjusted for confounding factors including age, sex, baseline office systolic blood pressure, supine blood pressure, standardized cumulative systolic blood pressure, inter-visit blood pressure variability, triglycerides, total cholesterol, fasting plasma glucose, baseline estimated glomerular filtration rate, urinary albumin-to-creatinine ratio, and history of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use.

图 4 ΔSBP、ΔDBP 与复合肾脏终点事件关系的限制性立方样条图($n=856$)

Figure 4 Restricted cubic spline plots for ΔSBP and ΔDBP in relation to the composite renal endpoint

亚组subgroup	<i>n</i> (%)	ONT	OHT	HR(95%CI)	<i>P</i>	交互作用 <i>P</i> 值 <i>P</i> for interaction
		No. of events/No. of total				
总人群 Total	856 (100.00)	142/721	68/135	2.81 (2.06~3.84)	<0.001	
年龄 (岁) Age (years)						0.520
≤44	225 (26.29)	31/195	12/30	3.90 (1.88~8.11)	<0.001	
45~59	484 (56.54)	78/420	30/64	2.88 (1.85~4.48)	<0.001	
≥60	147 (17.12)	33/106	26/41	3.11 (1.64~5.83)	<0.001	
性别 Gender						0.786
女 Female	463 (54.09)	83/377	47/86	3.01 (2.04~4.44)	<0.001	
男 Male	393 (45.91)	59/344	21/49	3.45 (1.96~6.08)	<0.001	
ScumSBP (mmHg)						0.930
<130	521 (60.86)	83/445	37/76	2.94 (1.92~4.50)	<0.001	
≥130	335 (39.14)	59/276	31/59	2.61 (1.60~4.27)	<0.001	
eGFR [mL/ (min·1.73 m ²)]						0.713
≥90	525 (61.33)	79/441	38/84	3.05 (2.01~4.62)	<0.001	
<90	331 (38.67)	63/280	30/51	2.08 (1.48~4.02)	<0.001	

注: OHT 为直立性高血压;ONT 为体位性血压正常;eGFR 为估算的肾小球滤过率;ScumSBP 为标化累积收缩压。

Abbreviations: OHT, orthostatic hypertension; ONT, orthostatic normotension; ScumSBP, standardized cumulative systolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

图 5 OHT 与肾脏终点事件相关性的亚组分析

Figure 5 Subgroup analysis of the association between OHT and renal endpoints

表 6 OHT 与肾脏终点事件关联的多因素 Cox 回归分析(使用不同标准定义 OHT, $n=856$)

诊断阈值 Cutoff value	OHT例数 Number of OHT	调整后的 $HR(95\%CI)^a$ adjusted $HR(95\%CI)^a$		
		快速肾功能下降 Rapid kidney function decline	新发CKD New-onset CKD	复合肾脏终点事件 Composite renal endpoint
标准1: 站立时收缩压增加 ≥ 10 mmHg, 不考虑舒张压 Criterion 1: a SBP of ≥ 10 mmHg upon standing, regardless of DBP	388	1.35 (0.99~1.82)	1.36 (0.82~2.27)	1.33 (1.01~1.77)
标准2: 站立时收缩压增加 ≥ 20 mmHg, 不考虑舒张压 Criterion 2: a SBP of ≥ 20 mmHg upon standing, regardless of DBP	135	3.03 (2.16~4.25)	3.16 (1.78~5.62)	2.81 (2.06~3.84)
标准3: 站立时舒张压增加 ≥ 10 mmHg, 不考虑收缩压 Criterion 3: a DBP increase of ≥ 10 mmHg upon standing, regardless of SBP	440	1.16 (0.86~1.57)	1.25 (0.75~2.06)	1.13 (0.85~1.49)
标准4: 站立时舒张压增加 ≥ 15 mmHg, 不考虑收缩压 Criterion 4: a DBP increase of ≥ 15 mmHg upon standing, regardless of SBP	92	1.45 (0.95~2.22)	0.74 (0.30~1.84)	1.46 (0.97~2.19)
标准5: 站立时收缩压增加 ≥ 20 mmHg且舒张压增加 ≥ 10 mmHg Criterion 5: a SBP of ≥ 20 mmHg and a DBP increase of ≥ 10 mmHg upon standing	99	3.15 (2.23~4.45)	2.26 (1.21~4.21)	2.72 (1.95~3.77)
标准6: 站立时收缩压增加 ≥ 20 mmHg和/或舒张压增加 ≥ 10 mmHg Criterion 6: a SBP of ≥ 20 mmHg and/or a DBP increase of ≥ 10 mmHg upon standing	456	1.33 (0.98~1.81)	1.43 (0.85~2.40)	1.25 (0.95~1.65)

注: OHT为直立性高血压; CKD为慢性肾脏病。^a HR 为校正混杂因素后的风险比, 若 HR 对应的95% CI 不包含1, 则 $P<0.05$ 。。模型校正了年龄、性别、基线诊室收缩压、卧位血压、随访问累积收缩压、血压变异系数、甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、基线估算的肾小球滤过率水平、尿微量白蛋白/肌酐比值及血管紧张素转换酶抑制药/血管紧张素受体阻滞药服用史等混杂因素。

Abbreviation: OHT, orthostatic hypertension; CKD, chronic kidney disease; SBP, systolic blood pressure increase; DBP, diastolic blood pressure. ^a HR with 95% CI that does not contain 1 indicates $P<0.05$. The model was adjusted for confounding factors including age, sex, baseline office systolic blood pressure, supine blood pressure, inter-visit cumulative systolic blood pressure, blood pressure variability, triglycerides, total cholesterol, fasting plasma glucose, baseline estimated glomerular filtration rate, urinary albumin-to-creatinine ratio, and history of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use.

亚组分析显示,在不同年龄、性别、累积收缩压及eGFR水平下, OHT均持续增加肾脏终点风险,但其风险随年龄、累积收缩压升高和基线eGFR下降而有所降低,与CKD指南及既往研究一致^[14,40-44],提示增龄、高血压累积负荷和基线肾功能差本身就是肾损害的重要危险因素。遗憾的是本次研究未发现糖尿病与肾损害的关联,可能因入组排除了基线eGFR <60 mL/(min·1.73 m²)或ACR ≥ 3.0 mg/mmol且持续时间超过3个月的患者,其中多数为糖尿病患者。糖尿病肾病常表现为持续性蛋白尿和eGFR下降^[45]。未来需纳入更多糖尿病患者深入分析OHT在糖尿病人群中的肾脏效应。

目前, OHT缺乏统一定义,限制了研究间的可比性。因此,本研究采用多种常用阈值进行敏感性分析,发现仅标准2(立位收缩压升高 ≥ 20 mmHg, 不考虑舒张压)和标准5(立位收缩压升高至少20 mmHg且舒张压升高至少10 mmHg)可稳定识别肾脏终点事件的高风险人群。结合RCS曲线, Δ DBP与肾脏终点事件的关联呈正线性相关, 当 $HR=1$ 时, 对应 Δ DBP ≈ 10 mmHg, 既往认为立位舒张压升高约10 mmHg属正常生理反

应^[46], 本队列中51.4%患者 Δ DBP ≥ 10 mmHg, 故仅凭舒张压变化可能不足以评估肾脏风险。本研究为OHT的诊断阈值提供了初步探索性证据, 有助于未来建立更精准的OHT定义。

综上所述, 本研究证实OHT是中国高血压患者肾功能损害的独立危险因素, 与KDIGO 2024指南强调降低血压变异性的理念一致^[14]。据此建议: (1)将卧立位血压监测纳入高血压常规评估, 早期识别OHT; (2)强化OHT患者血压管理, 推荐家庭或动态血压监测评估24 h血压变异情况; (3)在控制平均血压基础上重视立位血压和变异性管理, 优先选择长效制剂平稳降压, 降压目标个体化, 治疗后复查立位血压; (4)未来可开展随机对照试验验证ACEI/ARB类药物通过抑制RAAS延缓OHT的肾损害效应, 为精准治疗提供证据; (5)增加OHT患者肾功能监测频率, 联合eGFR和ACR早期发现肾损伤; (6)开展患者教育, 告知OHT相关风险, 指导缓慢体位变换及健康生活方式。将OHT视为独立的风险标志, 有助于早期识别高危个体并实施精准干预。

研究局限性: 第一, 本研究为单中心短期队列研究, 中位随访 3.75 年可能不足以捕捉长期肾损害进展, 结果的普遍适用性及长期预后的外推性有限, 需今后开展长期多中心前瞻性研究验证; 第二, OHT 仅基于单次卧立位监测结果, 缺乏重复性验证, 可能存在误判; 第三, 未记录心脑血管事件和死亡等竞争风险事件, 可能影响结局分析。

利益冲突声明 在本研究的设计、实施、数据收集、分析及论文撰写过程中, 不存在任何可能影响研究客观性的财务利益、个人关系或其他利益冲突

作者贡献声明 龙云玲: 选题及研究设计, 数据收集及统计学分析, 撰写论文初稿; 王晓春: 设计与优化研究方案, 对数据处理提供技术指导, 修改论文初稿; 杨光磊、张庚: 数据采集及校对整理, 确保数据的准确性; 商黔惠、赵宇: 把关设计方案及整个研究过程, 对论文进行全面审阅、修改并最终定稿; 所有作者均对研究数据的真实性负责, 参与论文的讨论与修订, 阅读并同意最终提交的论文版本

本主题国内外已有的结论

- OHT 可能是肾损害的潜在危险因素。

本文特色与见解

- OHT 是高血压肾损害的危险因素, 且独立于标化累积血压及诊间血压变异性。
- 在高血压患者中以立位收缩压增加 ≥ 20 mmHg 定义 OHT 时, 可有效预测肾脏终点事件。

参考文献

- [1] Burnier M, Damianaki A. Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(8): 1050-1063.
- [2] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(8): 902-930.
- [3] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [4] Kanno A, Metoki H, Kikuya M, et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study[J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(11): 1192-1198.
- [5] Rahman M, Wang X, Bundy JD, et al. Prognostic significance of ambulatory BP monitoring in CKD: a report from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(11): 2609-2621.
- [6] Ghazi L, Cohen JB, Townsend RR, et al. Orthostatic hypotension, orthostatic hypertension, and ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease in CRIC[J]. *J Hypertens*, 2024, 42(2): 329-336.
- [7] 龚瑾, 谢良地. 直立性高血压: 一个应该关注的临床问题[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2025, 33(6): 501-504.
- [8] Hoshida S, Matsui Y, Shibasaki S, et al. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(8): 1509-1516.
- [9] Rouabhi M, Durieux J, Al-Kindi S, et al. Orthostatic hypertension and hypotension and outcomes in CKD: the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(2): 206-215. e1.
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- [11] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate[J]. *JAMA*, 2012, 307(18): 1941-1951.
- [12] 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.
- [13] Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome[J]. *Clin Auton Res*, 2011, 21(2): 69-72.
- [14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [15] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 中国成人 2 型糖尿病降糖治疗目标研究工作组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(1): 2-51.
- [16] Mahinrad S, Kurian S, Garner CR, et al. Cumulative blood pressure exposure during young adulthood and mobility and cognitive function in midlife[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): 712-724.
- [17] 李婷, 独梅枝, 徐丽, 等. 高血压患者随诊间血压变异性与脑卒中事件的相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(2): 144-149.
- [18] 刘凤玲, 商黔惠, 王晓春, 等. 原发性高血压患者血清碱性磷酸酶与颈动脉脉搏波传导速度的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(4): 360-366.
- [19] Ku E, Lee BJ, Wei J, et al. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(1): 120-131.
- [20] Bidani AK, Griffin KA, Epstein M. Hypertension and chronic kidney disease progression: why the suboptimal outcomes?[J]. *Am J Med*, 2012, 125(11): 1057-1062.
- [21] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895-905.
- [22] Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 938-948.
- [23] Ko HL, Min HK, Lee SW. Risk of chronic kidney disease associated with orthostatic hypotensive stress: a community-based Korean study[J]. *Am J Hypertens*, 2022, 35(7): 656-663.
- [24] Wan E, Yu E, Chin WY, et al. Association of visit-to-visit variability of systolic blood pressure with cardiovascular disease, chronic kidney disease and mortality in patients with hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(5): 943-953.
- [25] Yang L, Li J, Wei W, et al. Blood pressure variability and the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2023, 38(5): 1272-1281.
- [26] Chi HJ, Feng HJ, Chen XJ, et al. The association between orthostatic blood pressure changes and subclinical target organ damage in subjects over 60 years old[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(5): 387-394.

- [27] Fan XH, Wang Y, Sun K, et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(8): 829-837.
- [28] Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension[J]. *Physiol Rev*, 1982, 62(2): 347-504.
- [29] Li H, Xue J, Dai W, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analyses[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233233.
- [30] Wu S, Li M, Lu J, et al. Blood pressure levels, cardiovascular events, and renal outcomes in chronic kidney disease without antihypertensive therapy: a nationwide population-based cohort study[J]. *Hypertension*, 2023, 80(3): 640-649.
- [31] Sasaki T, Sakata S, Oishi E, et al. Day-to-day blood pressure variability and risk of incident chronic kidney disease in a general Japanese population[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(19): e027173.
- [32] 王欢. 老年人卧位高血压伴直立性低血压的治疗时机和治疗方案[J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(4): 305-311.
- [33] 王璞, 李涤病, 戴娇, 等. 老年直立性高血压和体位性低血压患者肾功能指标的差异[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(4): 376-379.
- [34] 汪贻熙, 王雨, 董一飞. 体位性低血压诊断和治疗研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(10): 923-929.
- [35] Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, et al. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan morning surge-1 study[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(6): 1257-1265.
- [36] 马静, 方红薇, 谢晓林, 等. 中老年体位性高血压与尿微量白蛋白排泄率及左心室质量指数的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(10): 1685-1687, 1694.
- [37] Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Blood pressure lability and glomerulosclerosis after normotensive 5/6 renal mass reduction in the rat[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(1): 209-218.
- [38] 丘雨旻, 陈曦, 张建宁, 等. NAD⁺激活 SIRT3/IDH2 信号通路改善高血压血管内皮功能障碍[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2025, 46(1): 70-80.
- [39] Shi Y, Tao M, Chen H, et al. Ubiquitin-specific protease 11 promotes partial epithelial-to-mesenchymal transition by deubiquitinating the epidermal growth factor receptor during kidney fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(3): 544-564.
- [40] Melsom T, Norvik JV, Enoksen IT, et al. Sex differences in age-related loss of kidney function[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(10): 1891-1902.
- [41] Wang HY, Meng Q, Yang C, et al. Association between pulse pressure, systolic blood pressure and the risk of rapid decline of kidney function among general population without hypertension: results from the China health and retirement longitudinal study (CHARLS)[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 512.
- [42] Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, et al. Development of risk prediction equations for incident chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2019, 322(21): 2104-2114.
- [43] Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 786-802.
- [44] 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.
- [45] Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(11): 740-750.
- [46] Smit AA, Halliwill JR, Low PA, et al. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure[J]. *J Physiol*, 1999, 519 Pt 1(Pt 1): 1-10.

收稿日期: 2025-06-03 修回日期: 2025-08-29
录用日期: 2025-09-24 责任编辑: 罗晓惠

• 简 讯 •

血压、蛋白质组学血管老化和心血管疾病

Kou M, Wang X, Ma H, Heianza Y, Dorans K, Bazzano L, Qi L. Blood pressure, proteomic vascular ageing, and incident cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*, 2026, 33(7): 1103-1112.

血液蛋白质组学分析可以高精度地模拟血管生物老化。本研究旨在评估血压与蛋白质组学血管老化之间的关系, 及其在高血压与心血管事件之间的潜在中介作用。方法和结果: 本研究在英国生物银行(UK Biobank)45 387名参与者中, 筛选21种主要富集于心脏与血管的蛋白, 采用LightGBM算法构建蛋白质组学血管衰老特征指标(血管年龄差值)。分别分析不同血压分级、连续收缩压/舒张压与血管年龄差值的相关性, 并通过中介分析明确蛋白质组学血管衰老在高血压和心血管事件关联中的中介效应。与血压正常者相比, 正常高值血压组[(0.122±0.048)岁, $P=0.011$]、1级高血压组[(0.266±0.049)岁, $P<0.001$]和2级高血压组[(0.494±0.071)岁, $P<0.001$]受试者血管年龄差值

明显增大。收缩压、舒张压与血管年龄差值均呈非线性关联, 阈值接近120/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。上述关联在中年人群中更为显著。在2级高血压致心血管事件的关联中, 血管年龄差值的中介效应占比为3.73%~10.59%; 但在2级高血压与外周动脉疾病的关联中未检出中介作用。多种关键蛋白表现出潜在的中介作用, 其中肿瘤坏死因子受体超家族成员11B和细胞因子受体样因子1在各血压分层、各类心血管终点中均稳定发挥中介效应。结论: 高血压与加速的蛋白质组学血管老化相关, 而血管老化在高血压诱发心血管事件的通路中发挥部分中介作用。提示血管年龄差值虽作用有限, 但可作为高血压相关心血管风险的有效标志物。

袁源(译), 郑武洪(审校)