

# 难治性高血压治疗新策略的研究进展

何艳丽 邹成凤 雷雨 周啟林\*

内江市市中区人民医院药剂科, 中国·四川 内江 641000

**摘要:** 难治性高血压 (TRH) 通常指在改善生活方式并规律应用  $\geq 3$  种不同机制降压药 (其中至少 1 种为利尿剂) 后血压仍未达标, 或需  $\geq 4$  种药物方可控制的状态。其背后往往叠加依从性不足、盐敏感与体液容量负荷、醛固酮驱动、交感神经兴奋以及血管张力异常等多种机制, 使传统药物加量或简单叠加方案获益受限。近年来, 高血压的治疗出现了多条更上游、更长效、更精准或可绕开依从性的新路径: 靶向血管紧张素原的 siRNA 可实现半年一次给药并从肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 源头降压; 醛固酮合成酶抑制剂通过抑制醛固酮生成, 为盐敏感/低肾素谱系的难治性高血压提供内分泌靶向选择; 内皮素受体拮抗剂 Aprocitentan 在美国获批用于在其他药物基础上仍未充分控制的高血压; 肾动脉去神经在美国相继获得器械批准, 成为控制不佳患者的介入选项。本文围绕上述新兴策略, 从关键机制、临床证据、适用人群与联合路径出发, 概述 TRH 治疗格局的最新进展与未来研究重点。

**关键词:** 难治性高血压; 血管紧张素原; 醛固酮合成酶抑制剂; 内皮素受体拮抗剂; 肾动脉去神经

## Research Progress in New Strategies for the Treatment of Resistant Hypertension

He Yanli, Zou Chengfeng, Lei Yu, Zhou Qilin\*

Department of Pharmacy, People's Hospital of Shizhong District, Neijiang City, China Sichuan Neijiang 641000

**Abstract:** Resistant hypertension (TRH) generally refers to a condition in which blood pressure remains uncontrolled despite lifestyle improvements and the regular use of three or more antihypertensive drugs with different mechanisms (including at least one diuretic), or requires four or more drugs to achieve control. It is often driven by multiple overlapping mechanisms, such as poor adherence, salt sensitivity and volume overload, aldosterone-driven processes, sympathetic nervous system overactivity, and vascular tone abnormalities, which limit the benefit of simply increasing doses or combining traditional medications. In recent years, new approaches for hypertension treatment have emerged that are more upstream, longer-acting, more precise, or can bypass adherence issues: siRNA targeting angiotensinogen can achieve blood pressure reduction from the source of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with dosing every six months; aldosterone synthase inhibitors reduce aldosterone formation, providing an endocrine-targeted option for salt-sensitive/low-renin resistant hypertension; the endothelin receptor antagonist Aprocitentan has been approved in the United States for hypertension that remains inadequately controlled on other medications; and renal artery denervation has been successively approved as an interventional option for patients with poor control. This article focuses on these emerging strategies, discussing key mechanisms, clinical evidence, applicable patient populations, and combination pathways, to provide an overview of the latest advances and future research priorities in the treatment landscape of TRH.

**Keywords:** Resistant hypertension; Angiotensinogen; Aldosterone synthase inhibitor; Endothelin receptor antagonist; Renal artery denervation

## 0 引言

难治性高血压 (TRH) 患者的血压长期难以达标, 因此发生脑卒中、冠心病等心脑血管事件的风险更高, 同时肾功能受损和进展为慢性肾病的风险也更大。很多 TRH 患者血压控制不佳, 并不完全是因为药物不够强, 而是多种机制叠加所导致的。例如, 盐敏感与体液容量负荷偏高, 醛固酮相对过多导致持续钠潴留, 交感神经长期兴奋使外周血管阻力维持在高水平。同时, 依从性不足、白大衣效

应或家庭 / 动态血压未充分评估等因素也会造成看起来治不住的假象。正因如此, 近年来的新兴治疗更加强调整路径升级, 而不是简单再加一种口服药物, 主要体现在四个方向: 其一, 从肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 更上游入手的源头抑制, 如靶向血管紧张素原 (AGT) 的 siRNA, 具备长效给药潜力; 其二, 基于表型分层的内分泌靶向 (以醛固酮轴为代表); 其三, 针对血管张力异常的补位治疗 (如内皮素受体拮抗剂); 其四, 通过介入手

段调控交感神经通路（如肾动脉去神经），以降低对长期多药依从性的依赖并提升血压控制的稳定性<sup>[1-3]</sup>。

## 1 TRH 的“可干预模块”

TRH 一般可以拆解为四个可干预模块。第一，体液容量与盐敏感模块。即便标准三联方案已包含利尿剂，部分患者仍存在钠潴留与容量负荷主导的血压升高，尤其在低肾素表型或合并慢性肾病时更明显。第二，RAAS 上游驱动模块。传统的血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）阻断位点偏下游，若源头底物与系统性驱动持续存在，可能出现代偿与“突破”。第三，交感神经兴奋模块。肾交感传入 / 传出信号可影响肾素释放、钠重吸收与外周血管阻力，构成高血压的神经—肾脏枢纽。第四，血管张力与内皮功能模块。内皮素等缩血管通路可在部分 TRH 中占据重要地位，与 RAAS 和交感兴奋共同维持高外周阻力<sup>[2, 4-5]</sup>。将患者放入上述模块框架，有助于解释为何同样是 TRH 但是对加药或介入反应差异显著，并为后文的新疗法定位提供逻辑基础。

## 2 AGT 的 siRNA

### 2.1 机制与创新点

AGT 主要由肝脏合成，是 RAAS 级联反应的上游底物。siRNA 通过 RNA 干扰降低 AGT 表达，可减少后续血管紧张素生成，从源头降低 RAAS 张力。与每日口服药相比，该策略强调长效维持，目标是通过半年一次皮下注射实现持续降压，从而改善长期依从性这一 TRH 常见痛点<sup>[6]</sup>。此外，上游抑制的理论优势在于减少下游受体阻断后可能出现的部分代偿，但其真实世界优势仍需更长期结局验证。

### 2.2 临床证据的阅读要点

以 Zilebesiran 为代表的 AGT-siRNA 在临床研究中显示可持续降低诊室血压与动态血压，并具有给药间隔长的特征。评估此类疗法时，除关注降压幅度外，更应重视降压曲线的平稳性（24 小时平均血压与昼夜节律）以及与标准药物联用时的额外获益。同时，需警惕过度抑制 RAAS 可能带来的低血压、肾灌注下降或电解质紊乱风险，特别是在合并肾功能不全或脱水风险人群中<sup>[6]</sup>。对于 TRH 人群，siRNA 并非可以替代所有药物，更可能的是扮演基础长效底盘角色，在此之上再按模块补齐利尿、血管扩张或交感抑制策略。

### 2.3 转化挑战与未来方向

siRNA 降压的关键挑战包括如何确定最合适的适用人群（例如依从性差、需要简化方案者）、如何建立可逆性与应急处置路径（当出现感染、腹泻、手术等需暂时提

高 RAAS 张力的情境时），以及如何与既有 ACEI/ARB、钠—葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂或利尿剂组合以兼顾肾保护与安全性。未来的研究还需回答 AGT 长期下调对心肾结局是否优于常规下游阻断，以及是否存在可预测的高反应表型。

## 3 醛固酮合成酶（CYP11B2）抑制剂

### 3.1 从“受体拮抗”到“合成抑制”

在 TRH 治疗中，矿物皮质激素受体拮抗剂（MRA）常是关键加药选项，但其受限于高钾血症、肾功能边界与耐受性。新一代的醛固酮合成酶抑制剂通过抑制 CYP11B2 减少醛固酮生成，提供了不同于受体拮抗的上游内分泌干预路径。其理论吸引力在于，若 TRH 的核心驱动是醛固酮过多与盐水潴留，那么直接降低激素生成可能获得更稳定的体液容量控制。

### 3.2 以 Baxdrostat 为例的证据与临床意义

Baxdrostat 作为选择性醛固酮合成酶抑制剂，在治疗抵抗性高血压人群的临床试验中报告了具有统计学与临床意义的动态血压下降，并显示总体耐受性可接受。解读此类数据时应重点关注患者是否为“真 TRH”（排除白大衣与依从性问题）、基线是否存在低肾素 / 盐敏感特征、以及在既有多药基础上的增量降压是否足以带来减药或达标的现实收益。在安全性方面，高钾血症仍是需要重点监测的不良事件，尤其在合并慢性肾病、糖尿病或同时使用 ACEI/ARB 与保钾利尿剂的患者中。

## 4 内皮素通路靶向

### 4.1 内皮素在 TRH 中的定位

内皮素（endothelin, ET）是强效缩血管肽，与血管重构、钠水潴留及肾脏血流调控相关。在部分 TRH 患者中，单纯强化 RAAS 与利尿并不足以克服持续升高的外周阻力，提示需要引入独立于 RAAS 的血管张力干预轴。因此，内皮素受体拮抗被重新关注，尤其是在使用其他药物基础上仍控制不佳的人群中，其补位价值更突出。

### 4.2 Aprocintentan 的转化进展与用药要点

Aprocintentan 为内皮素受体拮抗剂，美国 FDA 已批准其与其他降压药联用，用于在其他药物基础上仍未充分控制的成人高血压，以降低血压。用药实践中需注意其机制相关不良反应，尤其是液体潴留 / 外周水肿（必要时联用或调整利尿剂并加强体重与体液状态监测），同时关注血红蛋白下降等安全信号。总体上更适合作为在优化基础治疗与排除“假性难治”后，用于进一步提高达标率与血压控制稳定性的策略。

## 5 肾动脉去神经 (RDN)

### 5.1 机制与技术路线

RDN 通过导管能量 (射频或超声) 消融肾动脉周围交感神经, 降低肾交感传入 / 传出信号, 从而影响肾素释放、钠重吸收与外周阻力。相较于再加一种药来讲, RDN 的吸引力在于其效果不依赖每日服药依从性, 且理论上更贴近部分 TRH 的神经驱动本质。

### 5.2 监管与临床证据的关键点

近年来 RDN 从争议技术重新进入规范化路径, 核心标志是美国 FDA 已批准超声肾动脉去神经系统用于降低血压, 同时 2023 年相关器械评审及随后的批准进程也推动其从研究走向更明确的临床应用框架。

临床证据在解读时建议主要抓住三点。第一, 优先以 24 小时动态血压作为主要评价指标; 第二, 关注疗效的持续性与真实世界的减药 / 达标意义, 而不仅是短期降幅; 第三, 重视疗效异质性的来源, 避免将 RDN 简单理解为人人都有效的固定选项。

### 5.3 临床定位

在确认“真 TRH”后, RDN 更适合作为部分患者的辅助降压手段而非替代药物。一般认为, RDN 可能对以下人群更有价值: 一是长期需要多药但依从性难以长期维持、血压波动较大的患者; 二是因进一步加量或加药而出现明显不良反应、难以继续强化药物治疗者; 三是临床上提示交感神经兴奋可能参与程度较高的患者 (例如静息心率偏快、夜间血压负荷较重等)。RDN 的现实目标通常是以较小的边际风险获得更稳定的 24 小时血压控制, 并在可能情况下减少用药数量或剂量, 从而提高长期达标的可持续性。

## 6 结语与展望

总体而言, 难治性高血压的治疗正在从“反复加药”逐步走向“机制分层与路径化管理”的道路。靶向 AGT 的 siRNA 提供了更上游、长效化的 RAAS 源头干预思路; 醛固酮合成酶抑制剂强化了对盐敏感 / 容量负荷与醛固酮驱动人群的内分泌靶向; 内皮素受体拮抗剂为血管张力轴

补位提供了新的药物选择; 肾动脉去神经则为部分“真 TRH”患者带来不依赖日常依从性的介入选项。未来研究与临床落地的关键不在依赖于单纯“再堆新疗法”, 而在于先规范确认“真 TRH”, 再依据主导机制进行分层选择与联合, 并以 24 小时动态血压、体液状态、电解质与肾功能监测形成随访闭环。同时, 需要更多长期数据来回答疗效持久性、血压变异性、减药获益以及心肾终点改善等问题, 从而把“新药 / 新器械”真正转化为可复制的临床路径。

### 参考文献:

- [1] Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., et al. (2023). 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 41(12), 1874–2071.
- [2] Cluett, J. L., William, J. H. (2024). Evaluation and management of resistant hypertension: Core curriculum 2024. *American Journal of Kidney Diseases*, 84(3), 3744387.
- [3] Desai, A. S., Webb, D. J., Taubel, J., et al. (2023). Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 389(3), 228–238.
- [4] Bakris, G. L., et al. (2024). RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: The KARDIA-1 randomized clinical trial. *JAMA*, 331(9), 740–749.
- [5] Desai, A. S., et al. (2025). Add-on treatment with zilebesiran for inadequately controlled hypertension: The KARDIA-2 randomized clinical trial. *JAMA*, 334(1), 46–55.
- [6] Freeman, M. W., Halvorsen, Y. D., Marshall, W., et al. (2023). Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 388(5), 395–405.

作者简介: 何艳丽 (1994.05-), 女, 汉族, 四川眉山人, 本科, 研究方向: 用药依从性管理与安全性监测。

\* 通讯作者: 周啟林 (2000.02-), 男, 汉族, 河北秦皇岛人, 硕士, 药师, 研究方向: 高血压药物联合方案的优化。