

降压治疗保护血管功能中国专家共识

中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 降压治疗保护血管功能共识专家组

随着影像与计算技术的进步, 直接、无创、重复测量动脉血管的结构与功能已成为可能。动脉血管的结构检测除了测量斑块的数量与大小之外, 还包括测量动脉血管的内径大小、整个或部分血管壁的厚度, 比如主动脉内径、表浅动脉内膜中层厚度以及小动脉腔壁比值等。这些大、小动脉的结构检测指标可用于评估心血管风险, 也可预测心脑血管并发症, 但在评估治疗效果时, 往往不敏感或需长期观察。动脉血管的功能既可直接检测, 比如, 测量大动脉弹性功能的脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)、波反射的反射波增强指数(augmentation index, AI)以及内皮功能的血流介导的血管扩张(flow mediated dilation, FMD), 也可通过测定生物样本中的一些标记物间接反映血管功能, 比如, 尿液中白蛋白的排泄量、血液中与一氧化氮合成有关的若干化合物。直接检测通常需要专门仪器, 但结果更可靠; 而后者影响因素较多, 因敏感性与特异性较差, 诊断准确性较差。动脉血管的功能检测指标虽然不像结构检测指标稳定, 但也可用于评估心血管风险、预测心脑血管并发症^[1-3], 而且在评估治疗效果时, 更有可能在个体水平上, 在有限时间里, 观察到治疗所带来的变化, 因而可能更适用于观察各种危险因素干预治疗的效果, 具有更高的临床应用价值。

降压治疗是最有效的心血管药物治疗方法。降低血压, 可保护血管与心、脑、肾靶器官, 预防脑卒中、心力衰竭、心肌梗死、肾功能不全等心脑血管并发症。由于心脑血管并发症发生的具体时间目前并不能准确预测, 长期以来, 主要通过观察血压变化来评估降压治疗的效果。尽管血压可准确预测心脑血管并发症, 但只观察血压无法准确评估治疗过程中心血管病变进展情况。血管病变是靶器官损害及其终末期并发症的共同病理学基础。因此, 近年来, 在观察血压等危险因素变化的同时, 也开始直接观察血管结构与功能变化, 以评估降压治疗效果。直接测量动脉血管的结构与功能可能还有助于选择不同作用机制的降压药物, 更大程度地发挥降压治疗的心血管保护作用。在以临床结局为目标、对比不同作用机制降压药物的大规模临床试验

中, 尽管预防心脑血管并发症作用的差别并不十分显著, 但这些研究同时显示, 在特定患者中, 特定药物, 对特定的器官病变, 仍可能有很大差别。如何将合适的药物, 以合适的剂量, 在正确的时间, 提供给最需要的患者, 都需要而且可以通过直接测量血管结构与功能而实现。因此, 过去十多年中, 研究开发出许多种无创动脉血管检测仪器, 进行了大量的随机对照临床试验, 探讨不同作用机制的降压药物对血管的影响。这些研究的结果已经对临床诊治产生影响。因此, 亟需对这一领域的临床试验证据进行分析评估, 探讨其机制与临床意义, 并提出阶段的临床建议。

1 降压治疗保护血管功能的临床试验证据

共识的临床试验证据, 选择采用目前最常用的3种血管功能直接测量方法进行的随机对照的降压治疗临床试验, 即PWV[颈股动脉脉搏波传导速度(carotid femoral pulse wave velocity, cfPWV)或肱踝动脉脉搏波传导速度(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)]、AI(主动脉)或脉搏压扩大(pulse pressure amplification, 主动脉到肱动脉)以及FMD(肱动脉)。主要包括那些安慰剂对照或不同作用机制降压药物相互对比的临床试验, 也包括那些组分相同的联合或复方制剂之间的对比试验, 但不包括起始联合治疗与单药治疗对比或组分完全不同的起始联合或复方制剂之间的对比试验; 排除那些相同作用机制的不同制剂之间的对比试验。

在指南推荐的5大类降压药物中, 血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)是研究血管功能较多的一类药物。根据Shahin等^[4-5]进行的荟萃分析, 在以PWV为血管功能指标的研究中, 有5项安慰剂对照的临床试验($n=2469$); 有9项与其他种类降压药物对比的临床试验 [$n=2378$, 血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)4项, 钙拮抗剂与利尿剂各3项, β 受体阻滞剂2项, ACEI与ARB联合1项。因为1项试验可以包含2个以上治疗药物组, 因此各项药物相加大于试验总数], 与安慰剂相比, ACEI平均降低cfPWV 1.69 m/s(95% CI 1.33~2.05); ACEI与这

些药物相比,cfPWV差异较小,仅为0.19 m/s(95% CI -0.21~0.59)^[4]。在AI研究中,有7项安慰剂对照临床试验($n=2618$);有7项与其他种类降压药物对比的临床试验($n=2323$,ARB 1项,钙拮抗剂 3项, β 受体阻滞剂 7项,利尿剂 4项,ACEI与ARB联合 1项),与安慰剂相比,ACEI平均降低AI 3.79%(95% CI 1.63~5.96);与这些药物相比,ACEI平均降低AI 1.84%(95% CI 0.68~3.00),尽管ACEI与其他4类药物相比均有明显优势,但仅在与 β 受体阻滞剂对比时差别有统计学意义,为1.60%(95% CI 0.36~2.84)^[4]。在FMD研究中,有10项安慰剂或无治疗对照临床试验($n=21\ 129$);有11项与其他种类降压药物对比临床试验($n=2805$,ARB 7项,钙拮抗剂与 β 受体阻滞剂各 4项),与安慰剂相比,ACEI平均增加FMD 1.26%(95% CI 0.46~2.07);与这些药物相比,ACEI平均增加FMD 0.89%(95% CI 0.22~1.56)。ACEI与ARB相比差异无统计学意义(0.21, 95% CI -0.24~0.66),但与钙拮抗剂及 β 受体阻滞剂对比差别均有统计学意义,分别为2.15%(95% CI 0.55~3.75)与0.59%(95% CI 0.05~1.13)^[5]。与钙拮抗剂对比的4项试验的结果存在显著异质性($P<0.01$),ACEI与尼群地平或硝苯地平相比^[6-8],差异显著,但在与氨氯地平相比的2个试验中,培哚普利增加FMD差异显著^[8],而雷咪普利对FMD的增加则不显著^[9]。在一项ACEI与利尿剂对比试验中,两类药物对1型糖尿病患者FMD的作用未观察到显著差别^[10]。

β 受体阻滞剂也是血管研究较多的一类药物,但通常都是作为试验的对照药物。从以上荟萃分析可看出,与ACEI相比, β 受体阻滞剂对cfPWV的作用并无明显劣势^[4],但对AI^[4]与FMD的作用则有较明显劣势^[5]。在一项有关 β 受体阻滞剂对AI作用的荟萃分析中,有9项与其他种类降压药物对比的试验($n=2754$,ACEI 6项,ARB、钙拮抗剂、利尿剂各 3项, β 受体阻滞剂 1项), β 受体阻滞剂治疗组AI平均高出8.6%(95% CI 6.7~10.4),与所有其他4大类降压药物相比, β 受体阻滞剂对AI的作用均有明显劣势,与ACEI相比差别最大,为10.9%(95% CI 7.6~14.2)^[11]。在另一项荟萃分析中, β 受体阻滞剂即便与安慰剂相比(3项研究)或与ARB联合(1项研究与ARB/钙拮抗剂联合相比),仍有显著劣势,分别为6.87%(95% CI 2.42~11.14)和3.24%(95% CI 1.72~4.77)^[12]。

利尿剂的研究较少。但从ACEI荟萃分析中可看出,利尿剂降低cfPWV或AI的作用与ACEI相比未观察到显著差别^[4],但其降低AI的作用则优于 β 受体阻滞剂^[11]。在一项荟萃分析中,有2项安慰剂对照试

验,与安慰剂相比,利尿剂平均仅降低AI 3.47%(95% CI -2.15~9.10)^[12]。但在与ARB联合应用的1项试验中,其降低AI的作用则显著低于ARB/钙拮抗剂联合,与对照组相比差别为4.84%(95% CI 3.00~6.69)^[12]。

钙拮抗剂的血管功能研究也较少。以上荟萃分析显示,与ACEI相比,钙拮抗剂对cfPWV、AI的作用无显著差异^[4],但对FMD的作用则有显著劣势^[5];与 β 受体阻滞剂相比,钙拮抗剂降低AI的作用有显著优势^[11]。不同钙拮抗剂之间可能存在较大异质性。在日本进行的4项随机对照试验对比了钙拮抗剂(氨氯地平 2项^[13-14]、硝苯地平控释片或缓释片 3项^[14-16]、西尼地平 1项)与其他种类降压药物(ACEI 1项^[15],ARB 4项^[13-16])对PWV的作用。结果显示,与坎地沙坦相比,氨氯地平降低baPWV的作用较弱^[14],但与缬沙坦相比,降低baPWV作用的差别则无统计学意义^[13]。与ARB或ACEI相比,硝苯地平控释片或缓释片或西尼地平对baPWV的作用较弱^[14-16]。

ARB的血管功能研究较多。从以上荟萃分析可看出,与ACEI相比,ARB对cfPWV、AI、FMD的作用相似,治疗前后的变化略弱^[4-5];与 β 受体阻滞剂相比,ARB降低AI的作用有显著优势^[11];与钙拮抗剂相比,ARB降低PWV的作用也有显著优势^[4]。

综合分析上述临床试验证据,可以得出以下结论:5大类降压药物均可通过降低血压,降低PWV,改善大动脉的弹性功能,药物之间对比差别不大;肾素血管紧张素系统阻断剂对血管功能的保护作用较强,进一步比较这一系统的两大类药物,ACEI作用略强; β 受体阻滞剂对血管功能的影响较弱,是五大类降压药物中唯一升高AI的降压药物;钙拮抗剂与利尿剂对血管功能的作用居中。但同时也可看出,每类药物中的不同药物之间都可能存在较大异质性,除了和这些药物的降压作用有关之外,药物的某些化学或生物学特性可能具有重要作用,比如脂溶性药物可能更易到达血管壁,从而对血管产生更大作用。

2 降压治疗保护血管功能的机制

降低血压是各种类型降压药物改善动脉血管弹性功能的共同作用机制。与安慰剂相比,降压药物均可有效降低PWV,而药物之间的差别较小。这一结果既反映了降压治疗对改善血管弹性功能的重要性,只要降低血压,即可改善血管功能;同时也反映了PWV对血压的高度依赖性,短期降压治疗主要通过降低血压,降低了血管壁的张力,包括环形张力与纵向张力,并未改变血管壁的结构。如果进一步延长治疗时间,延长到数年,则有可能通过改善血管壁的结构,如预防和逆转血管内膜中层增厚^[17],发挥血管保护作用。因此,需

要较长观察时间的降压治疗临床试验,对比不同作用机制的降压药物,结果可能不同,可能看到药物之间的差别。

使用 ACEI 或 ARB,阻断肾素血管紧张素系统,扩张血管,特别是微循环系统的小动脉与小静脉,保护血管功能,可能是肾素血管紧张素系统阻断剂更有效保护血管功能的重要机制。ACEI 与 ARB 与其他各种降压药物相比,不论反映波反射的 AI,还是反映内皮功能的 FMD,都具有较明显优势。这些优势可能和阻断血管紧张素 II 对血管的各种不良作用有关。但 ACEI 与 ARB 相比具有一些优势则提示,不同层面阻断肾素血管紧张素系统,对血管功能的影响不同。ACEI 除了抑制血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE),升高缓激肽水平并发挥其内皮依赖的扩血管作用外,近年来新发现的肾素血管紧张素系统的其他组分也可能具有重要作用,如 ACEI 抑制 ACE 时可升高 ACE2 水平,ACE2 将血管紧张素 1 转化为血管紧张素 1~9,并进一步在内肽酶的作用下转化为血管紧张素 1~7^[18],后者通过 Mas 受体发挥保护内皮功能等多种血管保护作用^[19]。另外,血管壁上存在组织的肾素血管紧张素系统,培哚普利、雷米普利等高脂溶性 ACEI 的血管保护作用也因此可能更强。需要进行更多脂溶性与水溶性药物的对比研究。

β 受体阻滞剂减慢心率是其升高 AI 的主要原因。但其收缩外周小血管的作用则不仅影响其对 AI 的作用,还可影响其对 FMD 的作用。具有 α 受体阻断作用的药物或具有扩张周围血管作用的 β 受体阻滞剂,是否可在一定程度上改善其升高 AI 及对 FMD 的作用,需要进行更多直接对比试验。

药物的脂溶性不仅对肾素血管紧张素系统阻断剂有意义,对其他种类的降压药物(如钙拮抗剂)可能同样重要。钙拮抗剂作用于细胞膜上钙通道,脂溶性药物可能更有利于这类药物发挥作用,从而发挥其保护血管的作用。内皮细胞膜上并无 L 型钙离子通道,只有脂溶性的二氢吡啶类钙拮抗剂才有可能通过非钙通道机制作用于内皮细胞。这些同样需要更多研究^[16]。

3 降压治疗保护血管功能的临床意义

认识到降压治疗保护血管功能的作用以及降压药物之间的差别具有重要的临床意义。

首先,当高血压患者接受血管功能检查并发现明显异常时,不论是 PWV、AI 升高,还是 FMD 下降,都宜选择血管保护作用更强的降压药物,尽可能将血压降低到目标水平,同时密切观察血管指标变化。

第二,降压治疗保护血管功能对心血管疾病高风险患者具有重要临床意义。ACEI 有效治疗心力衰竭、

冠状动脉性心脏病等重要心血管疾病、改善预后的作用和其血管保护作用有直接关系。因此,虽然未进行上述血管功能检查,仍可根据患者的心血管风险水平选择适宜的治疗药物。使用具有血管保护功能的药物,高心血管风险患者可实现更多获益。

第三,尽管我们仍以治疗高血压等心血管危险因素为主要手段预防心脑血管并发症,但我们已经具备观察血管、治疗血管的条件。对于尚无高血压者,如果有明显的不良生活方式,如吸烟、酗酒、钠盐摄入过多、缺少运动和精神心理压力较大,均可通过检测血管功能指标,发现高心血管风险者并给予具有血管保护作用的降压药物,降低这些患者发生心脑血管并发症的风险。

当然,目前所完成的临床试验大都样本量较小,随访时间较短,通常并未根据血管检测指标选择研究对象。至今为止,尚无直接证据显示改善这些血管功能检测指标能够有效预防心脑血管并发症发生。因此,需要选择血管检测指标异常的患者进行较大规模的临床试验,观察改善血管功能是否可有效预防心脑血管并发症发生。

4 降压治疗保护血管功能的临床建议

首先,高血压患者或血压正常的心血管病高风险者,均应定期评价血管功能。当血管功能异常时,宜选择血管保护作用较强的降压药物,如 ACEI 等,控制患者血压,改善血管功能,降低心血管风险。

第二,如果尚未行血管功能检查,或并无条件进行血管功能检查,则应根据患者的并发症、合并症、危险因素等对患者的心血管风险进行评估。高心血管风险患者宜选择血管作用较强的降压药物,如 ACEI,控制血压、降低心血管风险。

第三, β 受体阻滞剂是重要的心血管治疗药物,但因其升高 AI,也不能改善 FMD,因此,通常应在同时有高血压之外适应证的情况使用,或与其他降压药物联合治疗,或将外周收缩压降得更低一些以达到其他降压药物相似的降低中心动脉收缩压的作用。

专家组主席:胡大一

专家组成员:安丰双,陈红,陈鲁原,陈曼华,陈苏,陈韵岱,程翔,初少莉,戴秋艳,党爱民,董波,董少红,董吁钢,杜志民,冯颖青,高平进,顾晔,郭涛,郭新贵,郝玉明,何红,胡申江,黄峻,黄凯,黄全跃,霍勇,季晓平,姜一农,郎明健,黎明江,李红,李向平,李小鹰,李晓东,李新立,李雄,李勇,李自成,励伟芬,林金秀,凌峰,刘靖,刘文娟,刘小慧,刘学波,卢才义,陆峰,罗建方,马文英,麦一峰,牟建军,彭道泉,钱菊英,任江华,施广飞,施海明,宋玉娥,孙宁玲,谭宁,陶剑虹,陶军,田青,汪道文,王承龙,王浩,王宏宇,王继光(执笔),王晓云,王杨淦,魏盟,

翁少翔,吴淳,吴瑰丽,吴杰,吴宗贵,向定成,谢良地,修建成,徐标,许顶立,闫建玲,杨波,杨天伦,杨新春,叶敏和,于波,于红,袁红,曾武涛,曾玉杰,张凤如,张梅,张维忠,张新霞,张宇清,赵冬,赵洛沙,赵玉生,郑琼莉,周京敏,周晓芳

参考文献

- [1] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13):1318-1327.
- [2] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15):1865-1871.
- [3] Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multiethnic study of atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2009, 120(6):502-509.
- [4] Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1):18-33.
- [5] Shahin Y, Khan JA, Samuel N, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1):7-16.
- [6] Uehata A, Takase B, Nishioka T, et al. Effect of quinapril versus nitrendipine on endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(12):1414-1416.
- [7] Fang L, Zheng F, Quingyin T, et al. Effect of ramipril on endothelial dysfunction in patients with essential hypertension[J]. *Clin Drug Invest*, 2002, 22(7):449-453.
- [8] Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of anti-hypertensive drugs on conduit artery endothelial function [J]. *Hypertension*, 2003, 41(6):1281-1286.
- [9] Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 140(1):73-81.
- [10] McFarlane R, McCredie RJ, Bonney MA, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition and arterial endothelial function in adults with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 1999, 16(1):62-66.
- [11] Ding FH, Li Y, Li LH, et al. Impact of heart rate on central hemodynamics and stroke: a meta-analysis of β -blocker trials[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(1):118-125.
- [12] Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(1):79-92.
- [13] Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, et al. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients [J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(10):787-794.
- [14] Ishii H, Tsukada T, Yoshida M. Angiotensin II type 1 receptor blocker, candesartan, improves brachial-ankle pulse wave velocity independent of its blood pressure lowering effects in type 2 diabetes patients[J]. *Intern Med*, 2008, 47(23):2013-2018.
- [15] Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(8):609-614.
- [16] Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(11 Pt 1):1050-1055.
- [17] Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Stroke*, 2006, 37(7):1933-1940.
- [18] Magy L, Vincent F, Messerli FH, et al. The renin-angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(25):3275-3291.
- [19] Jarajapu YP, Bhatwadekar AD, Caballero S, et al. Activation of the ACE2/Angiotensin(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors [J]. *Diabetes*, 2012. [Epub ahead of print].
- [20] 钙离子通道阻断剂抗动脉粥样硬化中国专家共识(2011)写作组. 钙离子通道阻断剂抗动脉粥样硬化中国专家共识(2011)[J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(10):793-799.

收稿日期:2013-01-16 责任编辑:陈小明