

主办单位：高血压联盟(中国)

国家心血管病中心

中华医学会心血管病学分会



第五届中国高血压世纪行

高血压指南辅导教材

NEW
Guideline

目 录：

高血压诊断评估	朱鼎良	1
血压和血压测量	张维忠	3
左心室肥厚的诊断和临床意义	张维忠	7
蛋白尿与肾小球滤过率的测定和临床意义	王 玉	10
心血管风险概念和分层的研究动向	王增武	12
高血压治疗血压目标的研究进展	王 文	14
高血压联合治疗的理论与实践	孙宁玲	16
心血管危险因素综合控制的理论和实践	严晓伟	20
老年高血压的降压治疗及相关问题	刘梅林	23
高血压合并糖尿病	潘长玉	26
慢性肾脏疾病	王海燕 王 玉	28
高血压合并冠心病的处理	李新立	29
心力衰竭合并高血压的处理	黄 峻	31
难治性高血压的处理	陈鲁原 林曙光	33
原醛症的筛查和处理	李南方	35
2010年中国高血压指南的特点-与2005年比较的差别	王 文	38
高血压社区管理的模式和操作	姚崇华	42
高血压患者的抗血小板治疗	李小鹰	46
必须重视对高血压患者的调脂治疗	李 勇	47
肾血管性高血压的诊断与治疗：现状与进展	蒋雄京	51
卒中后高血压治疗	王拥军	55

高血压诊断评估

上海市高血压研究所 朱鼎良

高血压诊断评估内容包括：确定血压水平及其它心血管病危险因素，明确有无继发性高血压和寻找靶器官损害以及相关临床情况。所需信息来自患者的家族史、病史、体格检查及实验室检查。

一、高血压诊断的确立

在未用抗高血压药情况下，收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ ，定义为高血压。根据血压升高水平，又进一步将高血压分为1级，2级和3级。人体血压具有明显的波动性，非同日反复测量2-3次才能确定是否患有高血压。

目前临床诊断高血压主要依据诊所血压。诊所血压的测量简便易行，与心血管危险的关系已有大量循证医学研究的证据。诊所血压应由医护人员在标准条件下按统一的规范进行测量。为了排除白大衣高血压和发现隐蔽性高血压，在诊所测压的同时，应进行家庭血压测量和24小时动态血压监测。

目前高血压诊断只考虑收缩压和舒张压水平，血压变异性或波动性可能是独立于血压水平的心血管事件预测因素，中心性动脉压也引起广泛重视。但上述指标尚需要更多、更充分的前瞻性临床试验的证据。

原发性高血压是一种心血管综合征，血压水平增高虽然是该病最重要临床表现、但不一定是唯一和理想的诊断标准。建立心血管功能和结构改变的检查新技术、新指标是高血压诊断和疗效评估的研究方向。

二、高血压的病因诊断

按发病原因，高血压分为原发性和继发性两大类，一般认为继发性高血压约占高血压人群的5-10%。继发性高血压是指病因明确的高血压，临幊上大多表现为难治性高血压、这类患者发生心脑血管并发症的危险高，但只要及时、积极地去除或控制病因，高血压作为一种症状将随之治愈或明显缓解，心血管危害也将大大降低。以往对继发性高血压的重视程度及认识不足，不少继发性高血压患者被漏诊。因此，及早发现和查明继发性高血压病因已成为高血压临床诊断的重要任务和必须内容。

继发性高血压目前最常见的病因有肾实质性高血压、原发性醛固酮增多症（原醛症）、肾血管性高血压和睡眠呼吸暂停综合征。其他病因还有内分泌性高血压（如嗜铬细胞瘤、库欣综合征，甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进和肢端肥大症等）、药物性高血压、主动脉缩窄等和一些罕见的单基因遗传性高血压。由此可见继发性高血压的诊断涉及多学科，一些特殊检查和确诊通常在高血压专科或其他相关科室中完成。但对于高血压患者的接诊医师，无论来自哪个科室，对继发性高血压都应保持警惕性、都应具备筛查继发性高血压的知识和能力，别让继发性高血压从您手中溜走。

由于肾实质性高血压患者大多在肾脏科就医，国内高血压科的资料显示，继发性高血压的常见病因依次为原醛症、肾血管性高血压、嗜铬细胞瘤和库欣综合征等。此外睡眠呼吸暂停综合征和因精神心理因素引起的高血压也较常见。为此，本文列出一些常见继发性高血压疾病的筛查要点。

对有以下情况的高血压患者，应测定血浆醛固酮/血浆肾素活性比值（ARR）筛查有否原醛症：（1）难治性高血压；（2）伴有无法解释的持续性低血钾或应用利尿剂后出现低血钾；（3）一级亲属中有原醛症患者；

(4) 伴有肾上腺偶发瘤。

以下情况提示肾血管性高血压可能性：(1)年轻女性发生高血压需警惕大动脉炎或肾动脉纤维肌性结构不良(FMD)，55岁以后发生高血压需警惕肾动脉粥样硬化；(2)原先控制良好的高血压突然加剧、且难以控制；(3)突然发生恶性高血压，而无其他病因可解释；(4)难治性高血压；(5)腹部闻及血管性杂音；(6)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)的降压幅度特别大，发生氮质血症；(7)一侧肾萎缩或两侧肾脏大小不对称；(8)其他部位血管存在动脉粥样硬化病变；(9)反复发作的充血性心力衰竭或肺水肿，无其他病因可解释。

对有以下情况者，应进一步检查排除嗜铬细胞瘤可能：(1)阵发性高血压，持续性高血压阵发性加重，或因腹部受压、排便等诱因导致高血压发作；(2)高血压伴头痛、心悸和多汗；(3)难治性高血压，血压波动大的高血压患者；(4)手术或麻醉过程中血压异常波动；(5)高血压伴无原因可解释的各种相关体征。

对有以下症状和体征的高血压患者：向心性肥胖，满月脸、水牛背、皮肤紫纹，低血钾、碱中毒等表现者，须进一步检查排除库欣综合征可能。

对睡眠时打鼾并伴有呼吸暂停、白天嗜睡者，须进一步检查排除睡眠呼吸暂停综合征可能。

在儿童、青少年高血压以及难治性高血压患者中，继发性高血压较为常见。因此，在这些患者中筛查继发性高血压显得尤为重要。

三、心血管危险因素、靶器官损害和相关临床情况

对高血压患者进行心血管危险因素、靶器官损害以及相关临床情况的识别，对于评估患者心血管风险，指导疾病治疗具有重要意义。近年来，高血压亚临床靶器官损害受到普遍关注。这是因为在高血压到心血管事件的整个疾病链中，亚临床靶器官损害是一极其重要的中间环节。在高血压患者中检出无症状性亚临床靶器官损害已成为高血压诊断性评估的重要内容之一。

在临幊上开展亚临床靶器官损害的检查，需要采用相对简便、花费较少和易于推广的检查手段。指南中列入高血压亚临床靶器官损害的检查内容有：左心室肥厚、颈动脉内膜中层厚度(IMT)和粥样斑块、估算的肾小球滤过率(eGFR)、微量白蛋白尿和脉搏波传导速度(PWV)等。左心室肥厚的检测和诊断可采用心电图或超声心动图，后者诊断左心室肥厚的灵敏度优于心电图。尿微量白蛋白检查可采用晨起的点样尿，检测和计算尿微量白蛋白/肌酐比值。

目前亚临床靶器官损害的检查仅限于心、肾和血管，对脑这一最为重要的靶器官，却缺乏简便易行的亚临床靶器官损害的检查手段。对已有的心、肾和血管的亚临床靶器官损害检查技术，有的还需要进一步规范检查技术、提高检查者的操作水平(如超声检查)和降低检查费用。

血压和血压测量

上海市高血压研究所 张维忠

血压是机体重要的生理参数，综合反映了心血管结构与功能以及神经、激素等调节状态。血压升高又是心血管疾病发生和发展的重要危险因素，测量血压是诊断高血压及评价其严重程度的基本手段。临幊上通常采用间接方法在上臂部位测得血压值。本文介绍和评价目前三种主要血压测量的方法和意义。

诊室血压

诊室血压，又称偶测血压，由医护人员在标准条件下按统一的规范进行测量。诊室血压测量的规范方法见治疗指南。诊室血压水平是目前临幊上诊断高血压并进行分级的标准方法和主要依据，因为几乎绝大多数已有的流行病学、临床随访和临床治疗试验证据，血压数据都来自诊室血压测量。诊室血压测量可获得的收缩压（SBP）和舒张压（DBP）值，从SBP与DBP值又可以获得脉压（PP）和平均动脉压（MAP）值， $PP=SBP-DBP$ ， $MAP=DBP+PP/3$ 。

诊室血压水平与脑卒中、冠心病事件密切相关。全球61个约100万人群前瞻性观察研究的汇总资料显示，成年人不同年龄组的诊室血压水平与脑卒中、冠心病事件的相对危险性均呈连续的、对数线性正相关关系。诊室血压从110/75mmHg起，每增加20/10mmHg，心脑血管病风险增加1倍。按此数据计算，收缩压每升高2mmHg，脑卒中增加10%，冠心病事件增加7%。诊所血压水平与慢性肾功能衰竭的发生也密切有关。多因素干预前瞻性研究（MRFIT）证实，随着血压分级递增，在长期随访中慢性肾功能衰竭的发生率明显增高，高血压3级患者慢性肾功能衰竭的发生率是正常血压者的10-20倍。

诊室血压测量方法虽然简单易行，但是容易受到许多因素干扰，存在局限性，主要是测量次数少，观察误差和白大衣效应，从而影响对血压数值的判断，影响个体患者的血压水平与心血管风险关联的敏感性和准确性，尤其当血压测量次数较少情况下。

以下列举一些常见的影响诊室血压测量的因素和注意事项：

- [1] 测量血压的环境应尽量安静，温度适当。被测量者在测量前30分钟内禁止吸烟或饮咖啡，排空膀胱。紧张、焦虑、疼痛、疲劳、膀胱内充满尿液等均影响准确测量血压。焦虑明显升高血压，收缩压甚至可迅速上升30mmHg以上。大部份人到诊室在医护人员测量血压时会出现警觉或防御反应，引起血压升高。这种现象称为白大衣效应，是导致诊室血压值高于实际情况下血压值的一种常见原因。白大衣效应在临幊上可使一些正常血压者诊断为轻型高血压，也使部分患者在评价降压疗效时产生假象。
- [2] 上臂必须裸露或者仅有内衣。如果穿着过多或过厚衣服，例如毛线衣，则测得的血压不准确或者听不清柯氏音；测得的血压读数常偏高，因为需要更高的气囊内压力来克服衣服的阻力与弹力。
- [3] 气囊和袖带的长度、宽度对准确测量血压极为重要。气囊的长/宽之比至少为2:1，气囊的宽度至少应包裹80%上臂长。如果采用标准长度的袖带测量血压，在臂围过大者测得的血压偏低；在臂围过小者测得的血压偏高。因此，在儿童、肥胖或臂围大者，以及测量下肢血压时要使用不同规格的袖带。在儿童和偏瘦成年人，使用长18cm、宽12cm的小号袖带；在肥胖或臂围大者，使用长40cm、宽12cm的大号袖带；测量下肢血压时应使用长42cm、宽20cm的下肢特制袖带。
- [4] 水银柱血压计内的水银必须足量，刻度管内的水银凸面在刻度零处。刻度管必须垂直。出气孔不能被堵塞，否则水银柱上升反应迟钝造成测量误差。

- [5] 通常测量诊室血压采用坐位，但是在老年人、糖尿病患者及出现体位性低血压情况者，应加测站立位血压。站立位血压应在平卧位改为站立位后的1分钟-5分钟时测量。测量站立位血压时，要注意将上臂置于有支撑的物体上，或者用手托住被测者肘部位置，并使上臂与心脏处在同一水平。
- [6] 采用水银柱血压计和柯氏音听诊法测量血压时，使用钟形听诊器部件对于听取音调较低的柯氏音较佳，使用面积较大的膜形听诊器部件则较容易触及肱动脉，尤其在肥胖者。在多数情况下，这个问题并不重要。
- [7] 有时在柯氏音第一音与第五音（消失音）之间出现较长的听诊间隙，可能低估收缩压读数。应注意气囊内充气压力必须高到足以使桡动脉搏动消失。凡<12岁儿童、妊娠妇女、严重贫血、甲状腺功能亢进、主动脉瓣关闭不全或柯氏音不消失者，建议以柯氏音第IV时相（变音）定为舒张压。
- [8] 首次就诊时应测量左、右上臂血压。如果左、右上臂血压相差较小，属于正常现象。如果左、右上臂血压相差20/10mmHg以上，提示可能存在锁骨下动脉等处的外周血管病，应该作进一步检查。
- [9] 心律不规则时要想获得准确的血压读数较困难。长心动周期使该周期的舒张压下降而使下一周期的收缩压上升。偶发早搏影响不大，但频繁早搏或心房颤动时影响较大。反复多次测量（一般6次）取平均值可减少误差。
- [10] 不同测量者同时测量获得的血压读数有时也有较大误差，误差主要来自对柯氏音判断和数值读取的主观性，因此要求测量者必须熟练掌握正确的测压方法与步骤。

因此，在临幊上采用诊室血压进行诊断和治疗评估时，必须充分考虑诊室血压的优缺点。是否血压升高，不能仅凭1次或2次诊室血压值来确定，需要一段时间的随访，观察血压变化和总体水平。需要时结合自测血压和动态血压，才能较合理地评价患者的血压水平。

动态血压

动态血压是通过仪器自动间断性定时测量获得的血压值，这种诊断技术称为动态血压监测(ABPM)。由于ABPM克服了诊所血压测量次数较少、观察误差和白大衣效应等局限性，因此能较客观地反映血压的实际水平与波动状况。

ABPM采用无创性携带式动态血压检测仪。监测仪内的电动泵使上臂袖带自动充气，根据压力示波法或柯氏音听诊法测压原理拾取信号并记录贮存收缩压、舒张压和心率值。测压间隔时间一般可选择15min或20min。一般而言，为了提供诊断性资料，夜间测压间隔时间可适当延长为30min或60min，甚至不测，但为了考核降压疗效或观察血压昼夜节律状况，则应作整个24小时血压监测，并且白昼与夜间的测压间隔时间尽量保持一致。监测结束后，贮存的数据可通过计算机或专用分析仪打印出每次测量的血压读数和一些初步的统计分析结果。注意事项：自动测量血压时，佩戴袖带的上臂要尽量保持静止状态。袖带位置移动或松脱可导致较大的数据误差或测不出。睡眠时上臂位置变化或被躯干压迫可影响血压读数的准确性。部分数据因可信度较差，分析时应该舍弃。有效的血压读数次数应该达到监测次数的80%以上，每个小时至少有1次血压读数，否则结果的可靠性与重复性较差。常用的动态血压参数和正常上限值参考请参见指南。

动态血压能提供24小时、白昼与夜间各时段的血压平均水平，较敏感地、客观地反映实际的血压状况，能观察到血压变异和血压昼夜变化的节律，对于评估靶器官损害以及预后，相对较诊室血压更为准确。目前，动态血压主要用于以下临幊情况：

（1）检测和诊断白大衣性高血压，白大衣性高血压患者在诊所或医院内血压升高，但动态血压值正常，

约占轻型高血压患者的1/5。（2）评估高血压严重程度，动态血压参数与高血压靶器官损害之间的相关程度较诊室血压关系更为密切。（3）评价与指导高血压治疗，检测降压效应，治疗前后动态血压随时间的趋势曲线呈明显分离状是判断降压效应的主要参考标准。评价治疗过程中血压的总体水平、作用高峰与持续时间，计算降压效应的谷/峰（T/P）比值和平滑指数（SI），可调整降压治疗方案与服药时间。T/P比值是降压谷效应值（下一次剂量前2小时血压下降的平均值）除以峰效应值（最大降压作用时间段2小时血压下降的平均值）。SI是治疗后24小时内每小时血压下降值的均数与标准差的比值。根据血压波动程度和昼夜节律状况选择治疗方案。提高降压治疗的疗效考核水平，包括合理选择对象、简化设计、减少样本量。（4）分析心肌缺血或心律失常诱因，同步进行动态心电图和动态血压监测，可观察心肌缺血、心律失常与血压升高、降低之间的因果或时间顺序关系。

动态血压监测虽然在临幊上可用于诊断白大衣性高血压、隐蔽性高血压、顽固难治性高血压、发作性高血压或低血压，评估血压升高严重程度，但是目前主要仍用于临幊研究，例如心血管调节机制、预后意义、新药或治疗方案疗效考核等，因此不能取代诊室血压测量。

自测血压

自测血压是自我测量血压（Blood Pressure Self-measurement）的简称，由于通常在家中进行，所以也称为家庭血压监测（Home Blood Pressure Monitoring，HBPM）。自测血压可以提供日常生活状态下有价值的血压信息，在反映血压水平和评价降压治疗过程方面能弥补诊室血压的不足和缺陷，有利于患者提高治疗依从性和血压控制率以及对疾病处理的参与意识。目前，自测血压在评价血压水平和指导降压治疗上已经成为诊室血压的重要补充。在信息技术日益发展并普及的可以预见的将来，自测血压数据通过互联网还可以实施人群血压监控和高血压治疗随访。由于电子血压计测量血压简便、直观，无主观偏差，大部分自测血压采用电子血压计。

较早期研制的电子血压计大多数测量不准确。各种品牌型号的电子血压计在采用压力波震荡法测量原理确定收缩压与舒张压的标准各不相同。近年来已经有较多品牌电子血压计通过了国际性验证标准（BHS和/或AAMI）的考核，准确性较满意。尽管如此，临幊上尚无具体考核每一台仪器准确性的简易统一方案。

自测血压的具体方法与诊所血压测量基本上相同。推荐使用经国际标准（BHS和AAMI）考核的上臂式全自动或半自动电子血压计。不推荐使用腕式和指式电子血压计，手腕部位置因明显低于心脏水平，测量数据相对偏低；手指部位的动脉压力波形提前受到反射波叠加，测量数据相对偏高并且变异较大，因此在手腕和手指部位进行自测血压还有待继续研究。自测血压时，也以2次读数的平均值纪录，同时记录测量日期、时间、地点和活动情况。关于自测血压方案，尽管尚未统一，一般建议每周测3天，每天测2次，每次测3遍取平均值；血压控较平稳者，可以每月测1-3天；当治疗方案变更或者血压极不稳定者，需要每天测量，连续监测2-4周。关于自测血压正常值上限，在最近一项17个横断面研究的荟萃分析中推荐135/85毫米汞柱，日本Ohasama地区人群纵向随访研究也获得类似数值，这与白昼动态血压的正常值上限相一致，相对应于诊所血压140/90毫米汞柱。应注意患者向医师报告自测血压数据时可能有主观选择性，即报告偏差，患者有意或无意选择较高或较低的血压读数向医师报告，影响医师判断病情和修改治疗。有记忆储存数据功能的电子血压计可克服报告偏差。血压读数的报告方式可采用每周或每月的平均值，如果能采用图表形式显示血压变动趋势则更好。由于消除了白大衣性升压效应以及较多次数测量使数据更接近均值，自测血压值常低于诊所血压值，收缩压差别更明显，尤其在高血压患者。然而，极少数人可能在自测血压时产生异常升压反应。对于精神焦虑或根据血压读数常自行改变治疗方案的患者，不建议自测血压。

自测血压具有很大的应用潜力和发展前景，虽然目前阶段它还不具备条件成为决定临幊诊治的主要依据，

但是随着更准确可靠的有记忆功能的电子血压计问世，随着在长期前瞻性随访研究和临床治疗试验中证实自测血压比诊所血压能更有效地判断预后与指导治疗，自测血压将成为临床实践的一个重要组成部分。

以上三种血压测量方法除了上述的评估血压水平，还可用于评估血压变异。血压受各种生理、病理、精神或环境等因素的影响而不断地波动，所谓血压变异（Blood Pressure Variability，简称BPV），就是指一定时间内血压波动的程度。近年来，血压变异成为血压测量的热点问题。

血压变异根据观察时间的长短分为短时变异和长时变异，前者指24小时内；后者指数天、数周、数月或数年期间。反映血压变异的指标，通常以不同时间多次（至少3次）血压读数的标准差(SD)作为主要衡量指标。由于标准差大小明显地取决于血压水平，血压平均水平越高，标准差越大，所以又采用经血压水平校正后的变异系数（CV，标准差/血压值）来表示。在美国一般人群包括正常血压和高血压患者的健康与营养调查（NHANES III）中，根据三次非同日测量血压的数据，收缩压标准差在第10、第50与第90的百分位数分别是2.2、6.4与15.1mmHg，收缩压变异系数在第10、第50与第90的百分位数分别是1.9%、5.1%与12.0%。因此，可以初步将长时血压变异增大的收缩压标准差切点定为15mmHg，收缩压变异系数切点定为12.0%。大于这些数值认为长时血压变异增大。非同日血压测量次数在7次以上，所获得血压变异参数值的准确性和重复性较好。经血压水平一次校正后的变异系数，仍然在相当程度上受血压水平的影响，因此需要进行二次校正，衍生出独立于血压水平的变异系数（VIM，标准差/血压值 x ），公式中的 x 值是血压水平与标准差之间的关系指数，可以通过曲线拟合法估计。在不同人群中 x 值不同，在ASCOT-BPLA（盎格鲁斯堪的那维亚心脏终点试验-降压治疗分支）研究的人群中， x 值是1.78。还有一些辅助指标能反映血压变异，例如多次血压读数的最高值（max）、最低值（min），多次血压读数中每两个相邻血压读数绝对差的平均值（ASV），可以在一定程度上较直观地了解血压波动情况。

影响短时或长时血压变异的因素并不相同。影响短时血压变异的因素，包括体力活动和情绪等，主要通过交感神经活性和血浆去甲肾上腺素的作用，快速、短暂地调节血压，例如血浆去甲肾上腺素水平的昼夜改变影响血压昼夜水平或血压晨峰。影响长时血压变异的因素，主要是机体的心血管病理生理状态，包括年龄，性别，压力感受器敏感性，动脉结构或功能，摄盐量，季节，治疗持续性和治疗方案。动脉结构或功能和压力感受器敏感性与长时血压变异的关系最为密切，压力感受器敏感性与长时血压变异呈明显负相关，敏感性越低血压波动越大。因此，在老年人，女性，心肌梗死、脑卒中史或糖尿病患者以及靶器官损害患者，例如脉压明显增宽、微量白蛋白尿或肾小球滤过率降低，长时血压变异往往明显增大。靶器官损害和心、脑血管病患者由于存在大动脉与小动脉的结构和功能损害，机体对各种刺激的血压反应性增强，导致血压的自身稳定机制减弱。

多年来，对血压变异的研究主要集中在短时变异，尤其是24小时的血压波动，例如白昼高峰值和血压晨峰，提示短时血压变异与靶器官损害和心脑血管病事件有一定关联。近年来最重要的进展是证实长时血压变异与心、脑血管病事件之间存在更密切的关系，这种影响独立于血压水平，即使在血压水平不高的患者也有预后价值。在Bogalusa心脏研究，人群随访资料的多变量回归分析揭示，收缩压或舒张压的长时变异均与左心室肥厚有显著相关性。在UK-TIA（英国短暂性脑缺血发作）研究的回顾性分析中，在校正年龄、性别和基线危险因素后，显示随访期间的诊室血压变异程度与脑卒中发生风险有关，脑卒中发生率在长时血压变异增大患者是长时血压变异较小患者的4-5倍。在ASCOT-BPLA研究的回顾性分析中，无论收缩压标准差、变异系数或独立于血压水平的变异系数等指标，均与脑卒中或冠心病事件的发生风险之间显著关联，长时血压变异增大患者心血管事件的发生风险显著较高。因此，血压变异将可能成为心血管风险的又一个独立的重要危险因素和标记。

左心室肥厚的诊断和临床意义

上海市高血压研究所 张维忠

高血压以及相伴随的多种心血管危险因素可导致多个靶器官损害，靶器官损害是高血压发生并发症的病理基础，而且独立于血压水平影响并发症的发生与发展。左心室肥厚（LVH）是重要的靶器官损害之一。

左心室肥厚诊断标准

左心室肥厚是病理概念，指左心室重量增加。临幊上无法直接获得左心室重量，通常采用体表心电图参数间接反映，或者采用超声心动图或其他影象学指标进行计算。

（一）心电图

心电图仅在5%–18%高血压患者检测到左心室肥厚，取决于检测的人群和心电图诊断左心室肥厚的标准。左心室肥厚的心电图表现包括QRS波电压改变，胸导联改变比肢导联显著；QRS波时间延长；继发性ST与T改变；电轴左偏；QT间期延长和QT离散度增加。文献中有多种心电图诊断左心室肥厚的标准，各有优缺点和假阳性、假阴性。中国高血压防治指南（2010）参照临床试验LIFE研究关于左心室肥厚的心电图诊断标准和欧洲高血压治疗指南（2007），采用以下两种标准，符合其中一种或两种标准可诊断为左心室肥厚：

1，Sokolow-Lyon(简称SL)电压标准： $SV1+RV5(或RV6)>38mV$ 。年龄、性别、体型或体重等因素可能影响QRS波电压幅度；存在左束支传导阻滞时，采用QRS波电压标准诊断左心室肥厚有困难。

2，QRS波电压与时间乘积（Cornell Product，简称CP）标准： $(RaVL+SV3) \times QRS$ 间期时间 $>2440mV \cdot msec$ （男）， $(RaVL+SV3+6) \times QRS$ 间期时间 $>2440mV \cdot msec$ （女）。LIFE研究证实，采用心电图QRS波电压与时间乘积诊断LVH，能明显提高检出率和准确性。同时采用QRS波电压与时间乘积和/或Sokolow-Lyon电压两种标准，高血压患者的左心室肥厚检出率高达20%。以超声心动图诊断LVH为标准，心电图诊断LVH的能力在SL一项阳性者是SL和CP均阴性的1.22倍，CP一项阳性者是2.65倍，SL和CP均阳性者检出LVH的能力提高到4.12倍。结果提示QRS波电压与时间乘积标准明显提高了心电图诊断LVH的阳性检出率，并且补充了Sokolow-Lyon标准的不足。

心电图诊断LVH虽然敏感性和检出率较低，但它有较强的预后意义。美国费莱明翰研究根据心电图QRS波电压百分位数或ST-T压低程度，显示电压较高百分位数或ST-T较严重改变者的心血管风险是电压最低百分位数或正常ST-T者的3–5倍。在长期随访中，随着QRS波电压降低和ST-T改变改善，心血管风险减少约50%。

（二）超声心动图

超声心动图能评估左心室的切面构形，计算左心室重量，诊断LVH的敏感性是心电图的7–10倍。超声心动图检测LVH的准确性，取决于仪器、方法、采用的指标以及较可靠的正常值上限区分值。目前，在操作方法、指标选择和采纳的公式方面已经有了统一的规范和公认的标准。测量超声心动图的腔径与壁厚度时，应采用从上缘测到上缘，不剔除心内膜回声。左心室重量指数（LVMI）被认为是反映LVH的较理想的指标。按照Devereux的校正公式： $LVM (g) = 0.8 \times 1.04 [(IVST + PWT + LVDD)^3 - LVDD^3] + 0.6$ ， $LVMI (g/m^2) = LVM / BSA$ （LVM：左心室重量，IVST：室间隔厚度，PWT：左心室后壁厚度，LVDD：左心室舒张末期内径，BSA：

体表面积），计算获得的LVMI与尸检的符合率以及相关性最佳。如果采用未经校正的Penn公式，即 $LVMI(g) = 1.04[(IVST + PWT + LVDd)^3 - LVDd^3] - 13.6$ ，则过高地估计了实际的左心室重量。关于LVMI的正常范围上限值，Devereux推荐的标准： $>134g/m^2$ （男）和 $>110g/m^2$ （女）。国内根据大样本的调查数据提出：LVMI $>125g/m^2$ （男）和 $>120g/m^2$ （女）作为超声心动图诊断LVH的参考标准，中国高血压防治指南（2010）采用此国内标准。如果采用IVST与PWT的实际厚度测量值作为诊断LVH的指标，虽然与LVMI指标的符合率较高，但假阳性率也较高。因为IVST与PWT除了受年龄影响外，与体表面积有关，不经体表面积校正，肥胖者常诊断有LVH。在无明显左心室壁节段性活动异常的患者，M型超声心动图获得的LVMI较准确且简单易行。二维超声心动图计算LVMI，公式较复杂，实际测量又容易产生误差，所以并不优于M型超声心动图。超声心动图除了诊断LVH及其严重程度，还能区分LVH的结构类型，即向心性重构、不对称性室间隔肥厚、对称性向心性肥厚与离心性（扩张性）肥厚。随着血流动力学负荷不同，左心室肥厚的类型也不同。容量负荷过重导致离心性肥厚，血压负荷过重引起左心室壁增厚而不伴有心室腔的容量增加，即向心性肥厚。LVH的类型还受到动脉硬度、脉搏波传导速度和血黏度的影响。在Wachtell等（2001）在913例高血压患者超声心动图检测的研究中，各种类型的百分比：正常几何形态19%，向心性重构11%，离心性肥厚47%，向心性肥厚23%。

超声心动图获得的左心室重量指数（LVMI），对诊断LVH有较高的敏感性和阳性检测率。在无选择性的成年高血压患者中，30%可发现左心室肥厚，在严重高血压患者甚至高达90%。在肥胖、高盐饮食摄入，终末期肾脏病贫血、嗜酒、糖尿病和高胆固醇血症患者中，左心室肥厚检测率较高。在Devereux汇总的文献资料中，临床高血压患者的LVH检出率为23%～48%（平均42%）。国内一项连续检测5000多例门诊和住院高血压患者的研究中，发现LVH检出率为31.6%。

超声心动图LVMI有助于评估高血压患者的预后。在一组10年随访的研究中，LVMI $>125g/m^2$ 比 $<125g/m^2$ 的患者有较高死亡率，当超声心动图上左心室从向心性重构向左心室肥厚演变时，紧接着的心血管病事件发生率和死亡率显著增加。大多数研究还发现，向心性肥厚患者的预后较差，但是有些研究认为LVMI仍然是左心室功能障碍的决定因素，独立于左心室的几何形状。

超声心动图同时还可以评价高血压患者的心脏收缩功能和舒张功能。常用的左心室收缩功能指标是左心室短轴缩短率、射血分数、收缩期左心室壁应力等。左心室舒张功能指标中，最常用的是多普勒超声检测的二尖瓣血流速度E/A比值。高血压LVH患者的舒张功能障碍明显早于收缩功能减退，左心房增大、心房颤动、左心室充盈压升高等都与左心室舒张功能异常有关。

然而，采用超声心动图进行大规模临床试验在质量控制方面还存在困难。

左心室肥厚的临床意义

长期压力负荷增高，儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ和醛固酮等生长因子都可刺激心肌细胞肥大和间质纤维化。长期高血压发生心脏肥厚或扩大时，称为高血压心脏病。高血压心脏病常合并冠状动脉粥样硬化和微血管病变，最终可导致心力衰竭或严重心律失常，甚至猝死。高血压发生症状性冠心病包括急性心肌梗死和猝死的危险在2倍以上，发生慢性心力衰竭在3倍以上。而且，高血压患者的心脏肥厚病变与血管结构重构之间存在高度显著的相关性，因此左心室肥厚既是接着发生心血管风险的危险因素，又是高血压靶器官损害的重要标记。

（一）高血压—左心室肥厚—心力衰竭进展模式

长期高血压情况下，心脏以三种方式进行适应性调节：发生左心室肥厚，心肌细胞体积增大，细胞外胶原

基质沉积增多；交感活性增强，心率加快，心肌收缩力增强；血容量扩张，心室容量增大，心输出量提高。上述机理使患者的心脏功能在高血压状态下可以稳定相当长一段时期，即处于代偿阶段。

从高血压进展到心力衰竭通常需数年或数十年，经历左心室肥厚或合并心肌梗死的心室重构过程。当左心室肥厚处在代偿阶段时，虽然左心室收缩期室壁应力和心输出量仍保持正常，但已经出现心室舒张功能障碍与间质纤维化增多。代偿阶段的各种适应性调节方式的负面效应以及经常同时合并的一些因素，促使心脏向失代偿阶段发展，包括以下几个方面的变化：心肌收缩蛋白基因表达发生改变，肌浆网钙泵活性和肌球蛋白重链结构改变，导致心脏收缩功能减退；心肌间质纤维化和疤痕形成，影响微循环血液供应，导致心肌细胞缺血；因缺血等原因造成心肌细胞凋亡或坏死，导致心肌细胞数目减少；心肌组织的交感活性和肾素血管紧张素系统激活，激活一方将刺激另一方，共同对心室重构起重要作用。

高血压患者伴左心室肥厚容易发生射血分数保留的舒张性心力衰竭。高血压患者当血液动力学上受到各种应激时（如运动，心动过速，后负荷或前负荷增加），由于左心室松弛和顺应性的下降，不能增加心室舒张末容量（即前负荷储备有限），导致左心室舒张末压升高，左心房压力上升，接着发生肺水肿。

（二）高血压—左心室肥厚—心律失常或猝死进展模式

高血压并发左心室肥厚后，容易发生各种类型心律失常，包括室性早搏（单源、联律、多源性）、发作性房性或室性心动过速，以及心室内传导阻滞等。不少高血压患者在病程后期伴有心房颤动，左心室肥厚者发生心房颤动的危险是无左心室肥厚者的2倍，心房颤动是心力衰竭发生的主要诱因之一。在2482例以前未治疗的高血压患者随访16年，61例发生心房颤动，发生率为0.46/100人年。心房颤动发生的可能性随年龄、血压水平、左心室重量和左心房腔径的增加而升高。高血压患者通过有效控制血压，心房颤动的发生风险可减少60%以上。

关于左心室肥厚发生心律失常的机制，可能与肥厚心肌电生理异常、肥厚心肌缺血改变以及心肌纤维化有关。高血压患者猝死危险增加很可能与LVH相伴随的心室传导和复极异常有关。

（三）高血压—左心室肥厚—心肌缺血或心肌梗死进展模式

高血压左心室肥厚时，由于心肌细胞体积增大和组织纤维化，以及伴随的微血管病变和冠脉动脉扩张能力受损，常常有冠脉动脉血流储备显著减少和心肌缺血，尤其心内膜下心肌。血压升高更容易破坏心肌氧的供需平衡，更多地发生隐匿性心肌缺血和无痛性心肌梗死。在高血压左心室肥厚患者，当发生冠心病心肌梗死时，往往梗死面积较大，病情较为严重，即使存活也容易进展到心力衰竭。

蛋白尿与肾小球滤过率的测定和临床意义

北京大学第一医院 王玉

高血压与肾脏损伤关系的关系密切。无论在西方国家还是在我国，高血压都是导致终末期肾脏病（俗称“尿毒症”）的第二位病因；而在慢性肾脏病患者，高血压的患病率高达50%–75%，并且随慢性肾脏病趋向晚期、高血压的患病率愈高、也愈难控制。因此，高血压和肾脏损伤关系密切，可以形成互相促进的恶性循环，需要重视高血压患者肾脏损伤指标的定期检测，也需要对肾脏病患者密切观察并控制血压。目前较为公认的肾脏损伤指标主要包括对于蛋白尿和肾小球滤过率的检测，以下将对于这两项指标的测定方法和临床意义进行简述。

一、蛋白尿

蛋白尿是肾脏损伤的重要标志，大量的研究表明蛋白尿与患者预后独立相关。例如在“洛沙坦治疗降低终点事件”（LIFE）研究中^[1]，校正了血肌酐等混杂因素后，尿尿白蛋白/肌酐比值（ACR）水平与高血压患者的心血管死亡率、脑卒中、心肌梗塞发生风险呈现线性相关：ACR每增加10倍，风险分别增加97.7%（95% CI 66.5%–235%）、51.0%（95%CI 28.8%–76.9%）和45%（95%CI 19.9%–75.4%）。此外，另有研究显示蛋白尿与肾脏预后显著相关。在来自挪威的“Nord-Trøndelag健康研究”（HUNT2）中^[2]，应用大规模人群（65,589例）、为期长达10年的前瞻性随访资料就尿微量白蛋白与终末期肾脏病的关系进行了详尽分析。结果显示，在校正了多种混杂因素之后，合并微量白蛋白尿和显性白蛋白尿者进入终末期肾脏病的HR分别为13.0（95%CI 6.76–25.1）和47.2（95%CI 19.8–109.0）。因此，在临床应用中蛋白尿对于判断患者的肾脏、心脑血管即全因死亡预后、指导治疗有重要的意义。

对于蛋白尿的检测分为两大类：1) 对于总蛋白的检测，包括尿常规试纸法、单次尿的尿蛋白/肌酐比值（晨尿或随意尿）、24小时尿蛋白定量；2) 对于尿白蛋白的检测，包括尿白蛋白特异性试纸、单次尿的尿白蛋白/肌酐比值（晨尿或随意尿）、定时尿白蛋白排泄率、24小时尿白蛋白定量。关于究竟检测尿总蛋白还是尿白蛋白，目前并无定论。基于前期研究结果，有专家建议对于糖尿病患者应该检测尿白蛋白，对于肾炎患者应该检测尿总蛋白^[3]。关于高血压患者并无明确的建议，但值得指出的是，目前多数关于高血压患者预后的研究均采用尿白蛋白检测。此外，关于留尿方法，24小时尿蛋白或白蛋白定量是公认的最准确的检测方法，但由于存在定时不准确、部分尿样丢失、尿量记录不准确等问题，影响最终结果；而且留尿过程影响患者日常工作生活，因此在临床应用收到一定限制。而尿常规试纸和尿白蛋白特异性试纸诊断的准确性较低，尤其存在假阳性率高的问题；因此虽然应用方便，但是会造成不必要的医疗负担。目前较为推崇的是应用单次尿标本检测尿（白）蛋白/肌酐比值，其具有便捷、准确性相对好的优势，推荐在临床应用。

二、肾小球滤过率（GFR）

GFR即平常所说的肾功能，其对于判断有无肾脏病、随访患者、监测治疗效果、调整药物治疗剂量等具有重要的意义。GFR测定的理想标准—菊粉清除率—过程繁复、价格昂贵，不适用于临床。因此，在以往的临床工作中，常用血尿素氮和血肌酐作为间接评价GFR的指标。如果人体从食物中摄入大量的蛋白质，可引起一过性尿素氮的升高；这种情况下的尿素氮升高往往是生理性的，因此血尿素氮不能正确地反映GFR。血肌酐虽然受饮食影响较尿素氮小，但是也存在一定缺陷。肌酐主要由肌肉的肌酸代谢而来，它的生成和肌肉的容量呈一

定比例，因此血肌酐在不同年龄、性别之间存在差异：男性高于女性，青年高于老年。这种差异与实际GFR并无相关性。另外，肾脏病患者存在营养不良时肌肉的消耗使得肌酐的产生减少，导致血肌酐水平下降，与实际GFR水平也不相一致。在一定程度上，肌酐的产生量还受饮食中大量红肉摄入量的影响，因为在肉类烹调过程中一定比例的肌酸会转化为肌酐。此外，对于肾功能正常者，肾小球外的肌酐排泄量微乎其微；但是对于肾功能下降的患者，此部分对肌酐的清除增加。这些因素都使得在CKD患者中，应用血肌酐会高估GFR，造成“GFR正常”的假象。因此，不能单独依靠血肌酐水平来判定患者的肾功能状态^[4]。

除血尿素氮和肌酐外，也有人采用肌酐清除率的方法来评价GFR，其相对于单独应用血肌酐有一定优点，但是留尿过程的繁琐和难以确保准确性是肌酐清除率难以克服的问题。此外，肾功能下降的患者，肾小管对于肌酐的分泌会代偿性增加，导致肌酐清除率过高估计GFR真实值。粗略的估计是，临床检测得出的肌酐清除率乘以0.84大致相当于真实的GFR。

基于缺乏实用可靠的估计GFR方法的现实，近十余来出现了大量相关的研究工作。多数研究致力于开发基于血肌酐的GFR估计公式。这种估计公式包括项目都是临床简单易得的指标，不需要额外的费用支出，非常便于临床应用。目前能够供中国人群应用的公式是根据中国CKD患者的资料开发的GFR估计公式^[5]，具体如下：

$$GFR[\text{ml/ (min } - 1.73\text{m}^2\text{)}] = 175 \times [\text{血肌酐 (mg/dl)}] - 1.234 \times [\text{年龄}] - 0.179 \times [\text{女性} \times 0.79]$$

该公式包括的变量简单，将以上3个变量代入公式后即可得出GFR的估计值。为了方便临床医生应用，已经有简易的专用计算器和计算尺面世；许多国家业已将GFR的估计值随血肌酐一并在化验单中报告。该估计公式在临床应用简便，但值得注意的是其在一些情况下并不适合应用，如严重营养不良或肥胖、瘫痪或肢体残缺患者、重度水肿、素食者、肌病患者，以及急性肾功能衰竭患者等。当存在这些临床问题时，推荐应用肌酐清除率来估计GFR。此外，由于老年人存在生理性肾功能下降，究竟GFR降至多少可以在老年人定义为肾脏病，目前并无强有力的研究证据。

参考文献

- 1.Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Ann Intern Med 2003;139(11):901–6.
- 2.Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. Arch Intern Med 2007;167(22):2490–6.
- 3.de Jong PE, Bakker SJ, Gansevoort RT. What to measure—albuminuria or total proteinuria? Am J Kidney Dis;57(1):1–2.
- 4.王芳, 左力. 慢性肾脏病检查方法的评价. 中华内科杂志 2008;47(11):891–892.
- 5.Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for chinese patients with chronic kidney disease. J.Am.Soc.Nephrol. 2006;17(10):2937–2944.

心血管风险概念和分层的研究动向

中国医学科学院阜外心血管病医院 王增武

上世纪五十年代，Minnesota和Framingham研究发现生活习惯和饮食习惯可能是冠心病的易患因素，并提醒应重视血胆固醇升高、血压升高和吸烟三个因素，注意超重和早发心血管病的家族史。1961年Framingham的研究报告中第一次使用了“危险因素”一词。早期的研究主要集中在单因素可能导致的发病及死亡危险增加。随后的研究证实罹患心血管病的危险性更多地决定于多个危险因素的协同作用，多个危险因素相互作用的综合危险远远高于单个危险因素作用的总和。这既是所谓的心血管病风险。

WHO 2002年的世界卫生保健报告中分析了主要心血管危险因素（例如高血压、血脂紊乱、肥胖、水果和蔬菜摄入不足、缺乏运动和吸烟）分别和联合对全球心血管疾病的影响程度。在心血管疾病所致死亡中，710万（12.8%）死亡归因于血压控制不理想（收缩压 $> 115\text{mmHg}$ ），440万（7.9%）死亡归因于TC水平控制不理想（TC $> 3.8\text{mmol/L}$ ）。大约半数30岁以上患者的心血管疾病可归因于血压控制不理想，31%归因于高TC，14%归因于吸烟，该组65%的心血管疾病归因于上述三个危险因素的综合作用。全球83%–89%冠心病和70%–76%的脑卒中归因于以上提到的6个危险因素。INTERHEART的研究调查了全球52个国家的29972人，其中有15152例心梗首发病人和14820名没有心脏病但年龄、性别与心梗病人相匹配并来自同一城市的人。该研究是调查心脏病危险因素最大规模的病例对照研究。研究结果显示，吸烟、血脂比值（ApoB / ApoA-1）、高血压、糖尿病、腹部肥胖、紧张、每日水果和蔬菜摄入不足和每天缺少运动这9种危险因素总体可预测全球人群90%以上心梗发病危险。

事实上，心血管病的危险因素具有很高的聚集性。美国成年人同时具有高血压、高TC血症、糖尿病、肥胖、吸烟等两个以上危险因素的人数超过25%。国内的调查也显示，针对研究的五种冠心病主要危险因素，即高血压、高TC、高血糖、吸烟和超重，具有1项以上危险因素的个体占76.4%、具有2项以上危险因素的个体占38.4%，个体心血管病发病危险随个体危险因素的聚集数的增加成倍升高，危险因素间存在明显的协同作用。另有报道34–64岁人群多重危险因素聚集的个体占到34%，甚至有报道高达46.4%。

基于这些认识，在心血管疾病的防治过程中不仅要重视单一危险因素的水平，还要注重并存危险因素及相关情况，而且要注重各种因素不同水平的组合对预后的影响。美国Framingham研究最早报道了心血管病多重因素的协同作用，并于1991年报道了将危险因素按水平分层积分预测心血管病发病危险的估算方法。德国明斯特研究（the Prospective Cardiovascular Munster Study, PROCAM）于1993年也报道了基于该项研究数据，应用多重危险因素计算心血管病危险度的预测公式。我国也于2003年报道了国人缺血性心血管病发病危险的评估方法和简易评估工具。这些研究的结果促成了“心血管病整体危险”概念的提出，倡导对心血管病患者要全面考虑，综合分析患者的“危险状况”，不要只针对医生所关心的危险因素，不能只见树木不见森林。

美国成人胆固醇教育方案（NCEP）首次提出了“应根据危险度大小决定对危险因素控制的力度”的观点，并在其第二次报告中进一步强化了这一观点，将患有冠心病或其他动脉粥样硬化性疾病的患者列为“非常高危人群”，将具有多重危险因素者列为“高危人群”，将危险因素少于2个者列为“低危人群”，分别采取不同强度的非药物和药物控制措施。欧洲各协会于1994年提出，1998年修订的“临床实践中的冠心病预防联合建议”也采用了同样的危险因素控制策略，并更加强调“整体危险评估”。其后美国于1997年发表的高血压检出、评价、预防和治疗指南和1999年发布的WHO/ISH高血压防治指南均采用了这种“根据整体危险度大小决定对危险因素控制措施”的方式。2001年新发布的NCEP III更加强调了“整体危险度评估”的观念。我国

有关学会于1997年提出的“血脂异常防治建议”和1999年发布的《中国高血压防治指南》也均采用了上述危险因素评估和控制的观点和方法。即使最近更新的ESH/ESC (2007) 、日本 (2009) 和中国 (2010) 的高血压防治指南仍贯彻对患者心血管病整体危险进行评估，并按照危险分层分而治之的理念。而且2007 ESH/ESC 高血压指南更是将心血管疾病风险的考虑延伸到低于140/90 mmHg，在这一区域也应针对危险分层进行干预。

随着“整体危险评估”概念逐渐被认同和接受，针对多种危险因素开展的综合干预也使心血管病的防治取得了辉煌成就。WOSCOPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study) 降脂的一级预防研究显示，随访5年，饮食结合他汀类药物治疗可使CVD相关事件下降31%，死亡事件下降22%。联合使用降血压、降TC 和抗血小板治疗，可使脑卒中发生危险减少60%，冠心病减少50%。通过控制高血压、血脂异常和吸烟不仅使危险因素水平可得到有效改善，而且这一作用对随后10年的冠心病死亡事件都有积极的影响作用。美国经过长期综合干预使得心血管病的发病率下降了50%，而日本则使得脑卒中的死亡率下降了近80%。研究还表明，多重危险因素干预无论是针对社区人群，还是针对门诊患者都具有很好的卫生经济效益，能够在同样的卫生资源投入的情况下取得更好的卫生效果，有效降低医疗成本。

我国心血管病的人群监测数据显示，心、脑血管病死亡者占我国总死亡人数的40%以上，死亡分析表明，高血压是首位危险因素。我国每年心血管病死亡300万人，其中至少一半与高血压有关。虽然高血压及其血压水平是影响心血管事件发生和预后的独立危险因素，但是血压水平并不是唯一的决定因素。80%–90%高血压患者有血压升高以外的心血管危险因素。因此，高血压患者的诊断和治疗不能只根据血压水平，必须在心血管风险理论指导下对患者进行心血管风险的评估并分层。高血压患者的心血管风险分层，有利于确定启动降压治疗的时机，有利于采用优化的降压治疗方案，有利于确立合适的血压控制目标，有利于实施危险因素的综合管理。

判定高血压患者的心血管预后风险水平，应该根据影响心血管预后多方面的资料，包括心血管危险因素，靶器官损害，临床有关并发症和糖尿病。根据以往我国高血压防治指南实施情况和有关研究进展，2010年修订的指南对影响风险分层的内容作了部分修改。将糖耐量受损和/或空腹血糖受损列为影响风险分层的心血管危险因素；将判定腹型肥胖的腰围标准改为：男性 $\geq 90\text{cm}$ 女性 $\geq 85\text{cm}$ ；将估算的肾小球滤过率降低 (eGFR $<60\text{ml/min/1.73m}^2$) 或颈-股动脉脉搏波速度 $>12\text{m/s}$ 或踝/臂血压指数 <0.9 ，列为影响风险分层的靶器官损害指标。这些修订可更准确地判断患者心血管风险，并具有可操作性，有助于实施早期治疗和优化治疗。

高血压治疗血压目标的研究进展

国家心血管病中心 高血压联盟 中国医学科学院阜外医院 王文

高血压患者降压治疗的血压目标是2010年中国高血压防治指南修订讨论的重点。尤其对某些高危患者的血压目标缺乏足够证据，有较大的争议，为此，指南修订委员会先后与相关学会（中华糖尿病分会，中华肾脏病分会，中华老年科分会，中华预防医学会卒中防控委员会等）多次举行联合讨论会，专家们各抒己见，集思广议，最后达成基本共识。

2010年中国高血压防治指南有关高血压治疗的血压目标如下：

1.一般高血压患者血压目标为<140/90mmHg

一般高血压患者是指没有严重血管病变的高血压患者，对其血压目标<140/90mmHg的研究证据较多，专家意见完全一致。

① 国际降压试验协作组对已公开发表的抗高血压随机临床试验进行汇总分析，总体结果是：与安慰剂比较；利尿剂， β 阻滞剂，钙拮抗剂（CCB），血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），血管紧张素受体拮抗剂（ARB）均可降低高血压患者的血压水平，均可减少高血压患者的血管事件。

② 我国FEVER研究表明，高血压患者血压水平降至<140/90mmHg比>140/90mmHg者显著减少脑卒中，心脏病发生风险。

对一般高血压患者、降压药可选用CCB，ACEI，ARB，利尿剂及 β 阻滞剂。

2.高血压冠心病患者的血压目标为<130/80mmHg

高血压是心肌梗死，心脏猝死及心力衰竭的危险因素。对病情稳定的一般冠心病患者，积极降压治疗是有益的。控制了升高的血压水平，有利于预防心肌梗死等并发症。对稳定性心绞痛病患者，可首选 β 阻滞剂，也可选用长效CCB，ACEI，ARB等降压药。对不稳定型心绞痛，避免用短效CCB。一般冠心病患者血压目标<130/80mmHg，但对严重血管病变或高龄老人的血压目标可放宽至<140/90mmHg，舒张压一般不低于60mmHg；如舒张压低于60mmHg，应谨慎降压和密切观察病情。INVEST等研究提示舒张压降至60–70mmHg，心血管事件发生风险可增加。

3.高血压伴慢性肾脏病的血压目标为<130/80mmHg

高血压是慢性肾脏病（CKD）患者发生心脑血管病的危险因素，降低CKD患者的血压水平是有益的。根据现在研究证据，专家对CKD血压目标<130/80mmHg的意见是一致的。但对终末期肾脏病——肾透析者的血压目标应放宽至<140/90mmHg。

一般CKD患者降压治疗首选ACEI或ARB，必要时往往需加CCB， β 阻滞剂或袢利尿剂。终末期肾脏病未透析者，慎用或不用ACEI或ARB，可用CCB，袢利尿剂， β 阻滞剂；透析后可用ACEI或ARB。

4.高血压伴糖尿病的血压目标为<130/80mmHg

近期ACCORD及INVEST试验发表后，有关糖尿病各的血压目标争议较大。经过多次研讨和专家讨论，多数认为一般糖尿病的血压目标仍为<130/80mmHg。主要理由如下：

①ACCORD等试验不足以证明一般糖尿病血压目标<130/80mmHg是有害的。ACCORD试验

SBP<120mmHg与<140mmHg相比，虽没有明显降低心血管事件，但毕竟有降低心血管事件的趋势，没达到统计学差别；且减少脑卒中发生风险达40%。对于中国脑卒中高发区来说，可能更有意义。

②中华糖尿病分会2010年中国糖尿病防治指南征求意见稿，仍将一般糖尿病的血压目标定为<130/80mmHg。

③2011年美国糖尿病协会（ADA）发表的有关糖尿病血压目标仍为<130/80mmHg。

也有部分专家认为糖尿病血压目标应<140/90mmHg。理由是血压目标<130/80mmHg未见到明显益处，且不容易达到此目标。

对病程短，年轻，无严重血管病变的一般糖尿病患者血压目标为<130/80mmHg；但对老年人，病程长，伴严重血管病变的糖尿病患者血压目标应放宽至<140/90mmHg。

糖尿病降压治疗首选ACEI或ARB；往往需要加CCB，利尿剂或β阻滞剂。

5.脑血管病后血压理想血压目标为<130/80mmHg；一般目标为<140/90mmHg

血压升高是脑卒中再发的危险因素。中国PATS和国际PROGRESS两项大型降压治疗预防脑卒中再发的研究表明，降低脑血管病后患者血压水平，可降低28%的脑卒中再发风险。但对老年人，伴双侧颈动脉严重狭窄患者应根据耐受性，逐步降低，谨慎降压。如耐受，理想血压目标为<130/80mmHg。脑卒中二级预防的降压药有利尿剂，CCB，ACEI，ARB，β阻滞剂等。

6 老年高血压（>65岁）的血压目标为<150/90mmHg。如能耐受，还可进一步降低至<140./90mmHg
初始降压治疗应谨慎，小剂量开始，逐步加量，平稳降压。可用CCB，利尿剂，ACEI，ARB及β阻滞剂等。

对高危患者的血压目标，还需要进一步研究。故应考虑患者的具体情况与耐受性，不应千篇一律。

高血压联合治疗的理论和实践

北京大学人民医院 孙宁玲

高血压是最常见的心血管病，是全球范围内的重大公共卫生问题。全球有近10亿以上的高血压患者。据世界卫生组织预测，至2020年，非传染性疾病将占我国死亡原因的79%，其中心血管病将占首位^[1]。我国的高血压的防治面临着严峻的形势，高血压的知晓率、治疗率和控制率很低。最近的资料显示上述指标有所改善，但远未到达理想目标。因此高血压患者的血压达标已经成为目前高血压治疗中的重要环节。

1、有效的血压控制对预防高血压相关心血管事件具有重要意义

据估计，在有危险因素的I期高血压患者，10年内如能将持续降低收缩压12mmHg可以在11例患者中避免1例死亡。对有心血管疾病或者靶器官损害的患者采用同样的标准可在治疗的9例患者中就可以避免1例死亡。在临床中，抗高血压治疗平均可以降低35–40%的脑卒中发生，20–25%的心肌梗死和超过50%的心力衰竭的发生。

2、联合治疗是大多数高血压患者控制血压的实际需要

临床试验表明单一用药一般仅可控制40%–60%或更少患者的血压，对II级以上高血压患者以及高危的高血压患者则血压的控制效果更差。JNC-7和2007–2009年欧洲高血压协会/欧洲心脏病学协会的高血压治疗指南均明确指出为了达到目标血压，大部分患者需要用一种以上的药物的联合治疗。中国2011年高血压指南指出：“多年的临床研究归纳出降压治疗中药物应用的4个基本原则，即小剂量开始，优先选择长效制剂，联合应用及个体化…。在联合治疗原则中提出：联合用药具有增加降压效果又不增加不良反应的优点，一般是在低剂量单药治疗疗效不满意时，可以采用两种或多种降压药物联合治疗。事实上，2级以上高血压为达到目标血压常需一开始就联合治疗。对血压 $\geq 160/100\text{mmHg}$ 或中危及以上患者，起始即可采用小剂量两种药联合治疗，或用小剂量固定复方制剂”。因此两种药物的联合治疗具有一定高血压治疗的优势。

3、固定复方是联合治疗的重要形式

以往高血压药物治疗策略基本有以下几种：阶梯治疗（一种药物治疗无效增加另一种药物）、序贯治疗（一种药物治疗无效换另一种药物）和联合治疗（2种药物一起治疗）。前两者均以单一药物治疗为基础，其优点是简便、花费少，但有许多缺点：（1）控制率不佳^[2]；（2）目前常用药物量效曲线低平，效果不好增加剂量时，疗效增加不多，副作用可按指数级增加^[3]；（3）机体代偿机制可产生反调节；（4）患者并存疾病或危险因素，常难兼顾，从而限制充足剂量的使用。

而联合用药理论上具有下述优点^[4–7]：（1）作用机制不同降压作用可累加、协同或互补；（2）小剂量联合可减少单一用药时剂量过大导致的不良作用；（3）并用药物可钝化反调节，相互限制另一药物诱导的不良代偿；（4）有利于兼顾患者存在的多种危险因素与并存疾病；（5）改善患者的依从性与生活质量；（6）由于剂量的减少，可降低药物的价格。

目前认为固定复方制剂是对高血压联合用药及个体化用药原则的补充或延伸。固定配比的复方制剂可以降低用药剂量、提高疗效、减少副作用、可以提高病人的依从性，从而可以提高血压患者的治疗率。治疗高血压的复方药物是经过科学的筛选而产生，其配比对大多数高血压患者来说应具有一定的合理性。这些复方制剂为

高血压治疗的联合用药提供了一种选择，为个体化用药提供了一个参考，特别是对基层医生的用药具有指导意义。

4、固定复方制剂的优势

(1) 协同降压、减小不良反应 与单药治疗相比，固定复方制剂具有明显优势，多种药物通过不同机制降低血压，疗效叠加，显著增加了血压降低的比例，可使更多的患者达到目标水平。如血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)与噻嗪类利尿剂联用可对高血压RAAS机制与容量机制进行双重阻断，降压方面具有协同作用：利尿剂减少血浆容量从而降低血压，但是血浆容量降低会激活RAAS系统，由此导致的血管收缩和醛固酮分泌增加会部分抵消利尿剂的降压作用，而ARB可以抑制RAAS系统，从而与利尿剂产生降压的协同作用；同时，ARB还可抵消利尿剂因醛固酮增加引起的不良反应，如低血钾等。因此两者合用既加强了降压作用又减少不良反应。获得单药无法比拟的降压效果。

(2) 提高依从性 高血压患者的过于复杂的方案常常影响了病人的依从性。HOT研究证实血压下降至130/83 mmhg对心脑血管的保护作用最佳，但大部分病人(69%)需要两种以上的药物才能将血压降到这一目标值。UKPDS研究也证实若要严格控制血压至少需要两种药物。若血压能在治疗数周，不是数月内达标，病人的信心和服药的顺应性增加，血压较快达标减少病人处于持续高血压状态的不良影响。固定复方制剂具有协同降压、服用方便的特点，能够提高患者的依从性。

(3) 减少治疗费用 研究发现若病人采用按顺序单药治疗方案，换用一种单药降压治疗，每年的药费将增加20%。而固定复方制剂对不同机制导致的高血压人群均有效，同时相互协同、相互补充，提高了疗效、减少了副作用，降低了治疗费用。

5、传统固定复方制剂在高血压治疗中的应用

目前，老复方种类繁多，根据是否纯化学药分为两大类：化学药复方和化学药加中药复方。后者以复方罗布麻片和珍菊降压片为代表，传统国产固定复方制剂中以北京降压0号、复方降压片、珍菊降压片等较为常用。

北京降压0号是一种降压疗效确切，副作用相对小，价格比较便宜，在临床广为使用，为我国高血压的防治工作做出了突出的贡献。但由于北京降压0号主要是由利血平、双肼屈嗪、双氢克尿噻和氨苯蝶啶等老药组成，其配方的科学性以及是否适宜于当代的高血压治疗，在学术界有争议。

复方降压片其中含利血平、双肼苯哒嗪、氢氯噻嗪、异丙嗪、利眠宁以及小剂量维生素B1和B6、泛酸钙、氯化钾及三硅酸镁。起主导降压作用的是前三种成分。此复方制剂是根据抗高血压药联合用药的原则而组成的复方制剂，目的在于增加疗效、抵消或减少药物不良反应，对轻、中度高血压有一定的疗效，因价格低廉，服用方便，目前仍在临幊上应用。

珍菊降压片含可乐定、氢氯噻嗪、野菊花、槐花米、珍珠层粉等成分，在临幊上也有一定的应用。国产固定复方制剂在抗高血压中的临床价值和地位有待于循证医学证据的支持。

6、新型固定复方制剂在高血压治疗中的应用

相对传统国产固定复方制剂而言，新型的固定复方制剂配伍更加科学合理，有更多的循证医学证据支持。参考联合用药方法的AB/CD法则(A是指ACEI和ARB，B指β受体阻滞剂，C指CCB，D指利尿剂；其中A、B

两类药物抑制RAAS、SNS活性；C、D两类药物激发RAAS、SNS活性），新型固定复方制剂又可以分为四大类即ACEI或ARB与利尿剂固定复方制剂，ACEI或ARB与CCB固定复方制剂，β受体阻滞剂与CCB固定复方制剂以及目前不太提倡的β受体阻滞剂与利尿剂的固定复方制剂等。近几年，美国JNC-7和欧洲高血压指南对联合用药尤其是新型固定复方制剂相当重视。本文主要介绍已经上市，而且有应用经验的ARB/利尿剂的固定复方。

ARB和噻嗪类利尿剂固定复方制剂能够更有效降低轻、中或重度高血压病人的血压，对必须联合用药的病人来说无疑是一种合理有效的选择。

此类固定复方制剂中，氯沙坦/氢氯噻嗪（海捷亚），厄贝沙坦/氢氯噻嗪（安博诺）上市较早，应用广泛。近期缬沙坦/氢氯噻嗪（复代文）和替米沙坦/氢氯噻嗪（美嘉素）的也相继上市，而替米沙坦/氢氯噻嗪（美嘉素）作为最新一代的固定复方制剂，其主要成分替米沙坦是经欧洲药品评审局（EMEA）和美国食品药品管理局（FDA）批准，惟一个具有全面心血管保护适应症的ARB类药物。正是由于固定复方期疗效好、依从性好才体现了较好的临床高血压控制的疗效。

（1）ARB/氢氯噻嗪的固定复方体现了更强的降压疗效。在INCLUSIVE研究中，使用厄贝沙坦/氢氯噻嗪（安博诺）治疗8周，如果血压仍未达标，安博诺剂量增倍再治疗8周。观察结果显示，固定剂量复方制剂获得了显著的治疗效果，且耐受性良好。替米沙坦/氢氯噻嗪（美嘉素）80mg/12.5mg较替米沙坦80mg或氢氯噻嗪12.5mg单药治疗可以大幅度降低平均卧位舒张压和收缩压（都有统计学意义）。

（2）ARB/氢氯噻嗪的固定复方体现了比单药治疗有更快的达标率。氯沙坦50mg /氢氯噻嗪12.5 mg（海捷亚）降压的起效时间从原来单药（氯沙坦）的3周提前到1周，T/P比值从原来单药的67%，增加到85%，降压幅度也明显增加。厄贝沙坦150mg/氢氯噻嗪12.5 mg（安博诺）从原来单药（厄贝沙坦）的起效时间2周提前到1周。T/P比值>80%，血压降到<90 mmHg的反应率由单药的71%上升到86%，明显提高了达标率。

（3）ARB/氢氯噻嗪固定复方治疗有低的不良反应和更好的安全性。替米沙坦/氢氯噻嗪固定复方不良事件的发生率要低于血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂联合氢氯噻嗪治疗相比基本相同。在老年收缩期高血压大规模随机试验中，替米沙坦/氢氯噻嗪导致周围性水肿的发生率明显低于氨氯地平/氢氯噻嗪。替米沙坦/氢氯噻嗪的临床试验包括超过1700位患者接受联合治疗没有出现药物意料之外的不良事件。意外事件发生率与安慰剂或替米沙坦单药治疗相似，大部分的不良事件是轻微的，短暂的，且不需要停药。

（4）新型固定复方在高血压治疗中的方便性调整，有利于血压的持续控制。

高血压患者在血压的治疗中会出现血压的波动，这种血压的波动有季节性也有神经原性等多种原因，鉴于这种固定复方中的主要成分为ARB，而副要成分为小剂量利尿剂，在调整药物过程中建议：冬季可以增加ARB单药的剂量，夏季减去复方制剂中的利尿剂保持ARB的成分，这样有利于血压的稳定。

（5）CCB+他汀类降脂药物的联合，氨氯地平/阿托伐他汀的固定复方（多达一）

胆固醇水平是唯一与冠心病风险增加显著相关的危险因素，一些研究显示：高血压患者合并血脂紊乱的达50%，这些患者可能已经存在进展性的动脉粥样硬化病变。ASCOT-LLA研究显示，高血压患者在严格控制血压的基础上，随机接受阿托伐他汀10mg/日或安慰剂治疗，联合治疗（氨氯地平加用阿托伐他汀比单纯降压治疗可以进一步显著降低心病事件36%（P=0.0005）。降压+降胆固醇可以更多降低冠心病事件。多达一是在这一背景下诞生，为高血压的多重危险因素的综合控制提供了最佳的可能。

（6）ACEI+叶酸的联合，依那普利/叶酸的固定复方（依叶片）

高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 也是导致心脑血管事件发生的另一重要因素，高血压患者有约 70% 存在 Hcy 增高，叶酸是迄今为止已知降低 Hcy 水平最有效的药物。2007 年《 Lancet 》中发表了有关叶酸预防脑卒中的荟萃分析结果，确认了长期服用叶酸降低 Hcy 能够显著降低脑卒中风险^[2]。同时研究也表明叶酸降低 Hcy 疗效与基线 Hcy 水平成正比，在降压的同时补充叶酸显然是我国高血压的重要防治策略。我国研究显示： ACEI/ 叶酸的固定复方组（依那普利 / 叶酸 10/0.8 ）较相同剂量的自由联合组（ 10+0.8 ）降低 Hcy 的疗效进一步提高。显示了固定复方的治疗方案在协同降压和降低 Hcy 方面的优势。

小结：高血压患者需要积极有效的控制血压，在高血压治疗中已有循证和临床研究证实采用联合治疗在降压中的优势，其中固定复方治疗是联合治疗的一种好的方式，固定复方具有疗效增加、不良反应低、依从性好以及效益经济比好的优点，是目前高血压治疗中的一种选择。

参考文献：

1. 中国高血压防治指南起草委员会. 中国高血压防治指南. 高血压杂志, 2000, 8(1): 102-108
2. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet, 2007. 369: 1876-1882.
3. Materson BJ, et al. Single-drug therapy for hypertension in man. N Engl J Med 1993; 328:914-921
4. Stanton T, Reid JL. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16(2):75-78
5. Waeber B, Brunner HR. Rationale for the use of very-low-dose combination as first-line treatment of hypertension. J Hypertens Suppl 2001; 19 Suppl 4:S3-S8
6. Prisant LM. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. J Hypertens 2002; 20(suppl 1):S11-S19
7. Moser NM, Black HR. The Role of Combination Therapy in the Treatment of Hypertension. Am J Hypertens 1998; 11:73S-78S

心血管危险因素综合控制的理论和实践

中国医学科学院 北京协和医科大学 北京协和医院心内科 严晓伟

近20年来，针对心血管疾病及其危险因素的治疗手段在不断发展。他汀类药物在降低LDL-C的同时，显著改善患者的心血管预后；对高血压发病机制了解的深入、大规模降压临床试验不断提供有价值的信息和治疗理念，临床试验中血压的达标率可以高达70%。然而，对调脂和降压临床试验的荟萃分析显示，这些有效的治疗手段仅能使患者发生心脑血管事件的危险性降低约30%；另一方面，流行病研究的结果显示，人群心脑血管事件的发生率在很多国家尤其是发展中国家均呈逐年上升。应该如何理解这些治疗手段的有效性？我们对心血管疾病的防治还存在哪些问题？哪些因素构成了残余心血管危险？如何才能更大幅度地降低患者心脑血管事件的危险性？…，是多年来人们思考和讨论的问题。

一. 危险因素与心血管事件链

1991年Dzau和Braunwald率先提出了心血管疾病的发展过程是从各种心血管危险因素到终末期心血管事件和死亡的心血管事件链，揭示了动脉粥样硬化性心脑血管疾病发生、发展的本质^[1]。心血管疾病起源于心血管危险因素，随着危险因素数量的增加、靶器官损害的出现、以及心血管合并症的发生，患者总体心血管危险性逐步增高，未来十年内发生心血管事件的危险性可达到20%以上。INTERHEART研究揭示了各种心血管危险因素与心脏事件的关系，该研究显示，吸烟、脂质代谢异常、高血压和糖尿病决定了90%的急性心肌梗死的危险性^[2]。

随着心血管领域循证医学的发展，针对各种心血管危险因素的治疗指南不断更新，新药不断应用于临床，临床医生对各种危险因素病理生理和危害性的认识也逐步深入。然而，作为心血管危险因素的高血压、糖尿病、高胆固醇血症、肥胖、静坐生活方式的罹患率仍然在不断升高，人群的吸烟率在包括我国在内的大多数国家居高不下。多年来对心血管疾病防治的巨大花费所换来的回报非常有限。

二. 心血管危险因素防治中的问题与思考

近年来更新的高血压和脂质代谢异常的治疗指南中，强调应根据患者的血压、胆固醇水平，结合其他心血管危险因素的数量、靶器官损害或心脑肾合并症，对患者的心血管总体危险性进行评估，以此作为对患者进行心血管危险分层的主要依据，从而决定降压和调脂的策略、治疗目标等。

迄今为止，虽然心血管循证医学的发展为规范心血管疾病及其危险因素的诊治，已经做出了巨大贡献，是其他医学领域所无法比拟的。然而几乎所有的临床试验仅仅针对单个（极少数试验针对多个）危险因素（或靶器官损害）进行干预，试验过程中对其他的心血管危险因素、已经存在的靶器官损害或心血管合并症只维持常规治疗，这些临床研究虽然可以有效控制某个危险因素，如血压或胆固醇，但是对患者总体心血管危险性的影响非常有限。因此，在目前的治疗理念和治疗模式下，针对单个心血管危险因素的干预，不可能全面降低患者的总体心血管危险性，也不可能真正有效地降低患者总体心血管危险。

与此相似的是，很多临床医生在处理患者时，依然习惯头痛医头、脚痛医脚，人为地将各个危险因素与患者的总体心血管危险割裂开来，而且过分依赖药物对危险因素的控制能力。在一些大的医疗中心，分科越来越细，高血压、糖尿病、脂质代谢异常分属不同的专科，这种“属地管理”的模式显然不利于对患者总体危险性的控制。患者常常要分别就诊来处理各个心血管危险因素，医生通常仅仅针对某个或某几个危险因素进行干预，而对存在的其他危险因素或靶器官受损视而不见或治疗不到位。同样，针对各种危险因素的治疗指南也由不同领域的专家分别制定，相互之间并没有密切沟通，虽然各种指南均强调对患者总体危险性的评估，但对同一位患者，不同指南的危险分层可能得出不同的结果，让基层医生和广大患者莫衷一是。

三. 心血管危险因素综合控制的落实与实践

对心血管危险因素的综合控制，需要对目前心血管疾病预防理念和治疗模式的变革。需要将降低患者总体心血管危险性做为治疗目标进行综合干预。卫生管理部门应组织心血管科、糖尿病、肾内科、神经科等学科的专家共同努力，制订出针对各种心血管危险因素的综合指南；在临床医生层面，需要在综合性诊治指南的指导下，掌握对心血管总体危险性的评估方法，以及更广泛的心血管病防控知识，打破亚专科的界限，除了对血压、血脂、血糖指标进行评估和治疗以外，让患者得到包括合理饮食、戒烟、控制体重、规律运动、情绪放松等在内的全面的健康指导。

国内外心血管界已经认识到目前对心血管疾病的防控模式存在的缺陷，欧洲心脏学会在2003年已经制定旨在针对多种心血管危险因素的综合指南^[3]；国内由胡大一教授组织和发起、多学科专家共同合作，发表了《心血管疾病一级预防中国专家共识》^[4]，从患者的十年心血管事件风险的预测，到血压、血糖、血脂、吸烟、肥胖等心血管危险因素的全面管理，为心血管危险因素的综合控制和心血管疾病的预防提出了适合于国人的综合防治策略；美国心脏学会（AHA）战略规划工作委员会发布了《定义并制定促进心血管健康和减少疾病的国家目标》^[5]。提出至2020年，使全美心血管健康改善率达20%，同时使心血管疾病和卒中引起的病死率降低20%。该文对心血管健康进行了明确定义，并详细阐述了实现目标的步骤和建议：普及理想的健康行为（不吸烟、体重指数<25kg/m²、适当的体力活动、合理的饮食结构），并且达到理想的健康状态（在未接受医疗干预的情况下，总胆固醇水平<200 mg/dl，血压<120/80mmHg，空腹血糖<100 mg/dl）。这些战略目标的实现，在降低国民的总体心血管危险性中所起的作用是不言而喻的。即将发表的美国心血管多重危险因素综合防治指南将整合对血压、血脂、血糖的控制、以及治疗性的生活方式改善等诸方面的内容，成为心血管危险因素综合控制、和心血管疾病防控的纲领性文件。

更重要的是，国家的决策层面以及卫生管理部门要真正、充分认识到心血管危险因素的综合防控在提高人民健康水平、降低心血管疾病患病率和死亡率方面的意义，不仅组织制定相关指南，还要监督各级媒体发挥正确的导向作用、增加防控资金投入并扩大基本医疗保险的覆盖面（尤其对于贫困地区）、提高烟草税收、颁布控烟法规、切实提高基层医疗单位的防治水平…，这些举措是保证我国心血管危险因素综合防控得以全面落实、心血管疾病患病率和死亡率出现转折点的最重要环节。

总之，为了心血管危险因素的综合控制，不仅需要改变现有的治疗模式，制定旨在降低总体心血管危险性的综合防治指南，以十年心血管事件危险性降低的幅度做为终极的治疗目标，对患者进行从生活方式改善、

到危险因素控制、靶器官保护、合并症防治等全方位的综合性干预，还需要国家决策层和卫生管理部门的正确领导和大力支持。只有通过长期不懈的共同努力，才能切实提高对心血管危险因素的综合控制，提高整个社会的心血管健康水平。

参考文献：

- 1.Dzau V, Braunwald E, and participants. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121:1244–1263.
- 2.Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case – control study. *Lancet* 2004; 364: 937 – 952.
- 3.De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al, for the Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601 – 1610.
- 4.中国医师协会心血管内科医师分会，《中华内科杂志》编辑委员会。心血管疾病一级预防中国专家共识。中华内科杂志,2010,49(2):174–185.
- 5.Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction – The American Heart Association’s Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. *Circulation*, 2010, 121: 586–613

老年高血压的降压治疗及相关问题

北京大学第一医院老年内科 刘梅林

高血压是老年人最常见的疾病，是导致老年人心力衰竭、卒中、冠心病、肾功能衰竭、主动脉疾病发病率和病死率升高的重要危险因素，严重影响了老年人的生活质量和寿命。根据1999年WHO/ISH高血压防治指南，年龄在60岁以上、血压持续或3次以上非同日坐位血压收缩压（SBP） ≥ 140 mmHg和（或）舒张压（DBP） ≥ 90 mmHg，定义为老年高血压。若收缩压（SBP） ≥ 140 mmHg，舒张压（DBP） < 90 mmHg，则称为老年单纯收缩期高血压（ISH）。ISH是老年高血压的最常见类型，60岁以上老年人的收缩压升高、舒张压降低，标志着患者发生心血管事件的危险增加；研究显示，随着年龄增长，高血压的患病率显著增加。2002年卫生部组织的全国居民27万人营养与健康状况调查显示，我国60岁及以上老年人群高血压的患病率为49%，即约每2位老年人中就有1人患有高血压。其他研究显示，年龄 ≥ 80 岁的高龄老年人，高血压的患病率高达90%。

过去认为血压升高是一种生理现象，为衰老过程的正常表现。因此，对老年高血压的降压治疗多较慎重，甚至认为老年人的血压升高不需要治疗。同时，鉴于老年人对药物的耐受性差、容易发生不良反应，担忧降压药物可导致体位性低血压、脑血流灌注不足甚至诱发心脑血管事件，对老年人的血压升高干预不积极，导致了老年高血压患者治疗率及控制率均较低的现状。国外研究显示，随着年龄增长，接受降压治疗的高血压患者的血压控制率下降。在年龄<60岁、60–79岁和>80岁的人群中，血压控制正常率分别为38%、28%和23%。在我国，仅32.2%的老年高血压患者接受降压治疗，血压控制率仅为7.6%。

一、循证医学证实降压治疗使老年人获益

近年来，随着老年高血压一系列大规模临床试验的陆续揭晓，高血压防治的观念不断更新，人们对老年高血压有了新的认识。在Framingham研究中，65–94岁入选人群收缩压 > 180 mmHg比 < 120 mmHg的个体冠心病危险高三倍。与60岁以下的高血压患者比较，相似程度的血压升高，老年人发生心脑血管事件的危险显著升高。大量临床试验结果证明降压治疗使老年高血压患者心脑血管病的发生率和病死率显著降低，对心脑血管病高发的老年人群中降压治疗不仅安全可行，而且获益相对更大。老年收缩期高血压项目（Systolic Hypertension in the Elderly Program，SHEP）、欧洲收缩期高血压（Syst-Eur）和中国收缩期高血压（Syst-China）研究是针对收缩压升高的老年人设计，结果均证实降低收缩压和主要心血管事件、卒中及全因死亡率之间呈正相关，降压治疗使老年患者的绝对获益增加，使卒中减少33%–42%，主要心血管事件减少53%–59%。在Syst-China研究中降压治疗使老年高血压患者的死亡率降低55%。Syst-Eur研究显示降压治疗使老年高血压患者的痴呆发生减少19%。对多项针对老年高血压临床试验的荟萃分析表明，降压治疗可使老年人卒中减少40%，心血管事件减少30%。多个大规模临床试验证实，老年患者无论是收缩/舒张期高血压，还是单纯收缩期高血压，降压治疗可降低心脑血管病的发生率及死亡率。降压治疗使老年人持久获益，平均降低10mmHg的收缩压和4mmHg的舒张压使治疗组卒中的危险降低30%、心血管事件和死亡率降低13%，70岁以上的老年男性、脉压增大或存在心血管系统合并症者获益更多。

二、老年高血压治疗的主要目标

老年高血压治疗的主要目标是保护靶器官、改善生活质量，最大限度地降低心血管事件和死亡的风险。2005年我国高血压防治指南将老年人（ ≥ 60 岁）降压目标确定为收缩压/舒张压降至150/90mmHg以下，如能耐受可进一步降低。2011年中国高血压防治指南提出65岁以下的老年人的降压目标为140/90mmHg，对于80岁以上的高龄老年人，降压的目标值仍应是150/90mmHg。老年人降压治疗应强调收缩压达标，不应过分关注或强调舒张压变化的意义，若单纯由于舒张压不高或降低影响收缩压达标，则不利于降低收缩期高血压带来的危害。通常，降压药物更多地是降低收缩压和脉压，在患者能耐受的前提下，逐步、平稳降压可得到更多益处。在强调老年人降压达标的同时，不应过度降压，应尽量避免把血压降低过多、过快、波动过大，以最大程度上减少降压带来的不利影响。对所有的老年患者，应在患者能耐受的前提下逐渐使血压达标。

应强调，目前尚未明确脑血栓、脑出血急性期的患者积极降压的意义，对此类患者不应积极降压。但对于稳定期的脑血管病患者降压目标应为140/90mmHg。此外，对于伴有双侧颈动脉 $\geq 70\%$ 狭窄的老年高血压患者的降压治疗应慎重，收缩压一般不应低于150mmHg。

三、80岁以上老年高血压患者降压治疗的益处

在大规模临床试验中，专为 ≥ 80 岁的高龄老年患者设计的临床试验不多。HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial，高龄老年高血压试验) 研究为高龄老年高血压患者的降压治疗提供了重要证据，这是迄今唯一针对80岁以上高龄老年高血压患者的大规模临床试验。该研究采用随机、双盲、安慰剂对照设计，共入选3845例高龄老年高血压患者，其坐位收缩压160–199mmHg，和/或坐位舒张压90–109mmHg，随机分为高血压药物治疗组（缓释吲哚帕胺1.5mg或加用培哚普利2–4mg）和安慰剂组。其主要终点为致死性或非致死性卒中事件发生率，次要终点为总死亡率、心血管死亡率、心脏性死亡率、卒中死亡率以及骨折发生率。1.8年的随访结果显示，治疗组平均血压144/78 mmHg、安慰剂组平均血压161/84mmHg，治疗组较安慰剂组血压水平下降15.0/6.1mmHg。与安慰剂组相比，降压药物治疗组总死亡率降低21%，卒中发生率降低30%，致死性卒中减少39%，心力衰竭减少64%，严重不良心血管事件发生率降低34%。HYVET研究的结果提示，经过选择的80岁以上老人人群将血压控制在150/80mmHg以内，可从降压治疗中获益。进一步降低血压是否可使高龄患者获益尚需更多的临床研究证实。

由于高龄老年高血压患者常伴有心脑肾疾病、糖尿病、血脂代谢异常及联合使用多种药物，患者的临床特征更为复杂，治疗更困难，更容易发生药物不良反应。在控制血压的同时，需要注意合并疾病及靶器官的保护，应避免使用加重或诱发心血管并发症的药物。高龄老年高血压患者的降压药物选择应更谨慎，应逐步降低血压，尽量避免血压波动，在患者能耐受降压治疗的前提下，在数周内逐渐使血压达标。

四、老年高血压的药物治疗原则

治疗老年高血压的理想降压药物应符合以下条件：①平稳、有效；②安全，不良反应少；③服药简便，依从性好。

常用的5类降压药物利尿药、钙拮抗剂(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)及 β -受体阻滞剂均可用于老年高血压的治疗。对于高血压合并前列腺肥大或使用其他降压药物血压控制不理想的老年患者， α -受体阻滞剂可用于降压治疗。

联合治疗降压效果好、药物用量小、不良反应少，更有利于靶器官保护，同时提高患者的用药依从性和成本/效益比。当使用单药常规剂量不能降压达标时，应采用多种药物联合治疗。通常，老年高血压患者常需服用2种以上的降压药物才能使血压达标。可根据老年个体特点选择不同作用机制的降压药物，以达到协同增效、减少不良反应的目的。

总之，高血压对于老年人的危害更大，老年高血压患者发生靶器官损害以及相关死亡的危险显著增高。在老年人群中有效地控制血压可获得与年轻高血压患者一样、甚至更大的益处。长期以来，老年人高血压的治疗率、控制率均低于普通人群，达标率极低。因此，老年高血压患者的防治工作亟待加强。希望广大临床医生和公众充分重视老年人的降压治疗，使更多的老年高血压患者获益。

参考文献：

1. Chalmers J. The 1999 WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension. *Med J Aust.* 1999;171(9):458–459.
2. Kario K, Shimada K. Risers and Extreme-Dippers of Nocturnal Blood Pressure in Hypertension: Antihypertensive Strategy for Nocturnal Blood Pressure. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2004; 26 (2) : 177–189.
3. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
4. Staessen JA, Fagard R, Thijss L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al., the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757–764.
5. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823–1829.
6. 老年高血压诊断与治疗中国专家共识组. 老年高血压诊断与治疗2008中国专家共识. *中华内科杂志* 2008;47(12):1046–1050.
7. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 2008; 336:1121–1123.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–98.
9. 刘力生, 张维忠, 郝建生等. 非洛地平缓释片在高血压治疗中的达标率和安全性研究. *中华心血管病杂志* 2004;32(4):291–294.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009, 27:2121–2158.

高血压合并糖尿病

解放军总医院 潘长玉

高血压常伴发糖代谢异常^[1, 2]。高血压人群的糖尿病患病率平均为18%。高血压也是糖尿病心血管和微血管并发症的重要危险因素。糖尿病一旦合并高血压，不仅使患者心脑血管意外的风险显著增加（至少是单一高血压或糖尿病的两倍），更易于发生心肌梗死、脑血管意外及末梢大血管病，并加速视网膜病变以及肾脏病变的发生和发展，其死亡风险将增加7.2倍^[3-5]。

1. 降压治疗的目标 UKPDS研究^[6]显示，糖尿病合并高血压患者的收缩压每下降10mmHg，糖尿病相关的任何并发症风险下降12%，死亡风险下降15%。ADVANCE研究^[7]显示，药物治疗使平均血压降低5.6/2.2 mmHg，微血管或大血管事件发生率下降9%，心血管死亡率降低14%，全因死亡事件的相对危险性减少14%。不过，晚近的ACCORD研究^[8]表明，强化降压（收缩压降至<120mmHg）较之常规降压治疗（降至<140mmHg），患者并未进一步获益，而不良事件反而显著增加，提示降压治疗宜适度。经专家多次讨论认为^[9-11]，一般糖尿病患者的降压目标是<130/80mmHg；老年或伴严重冠心病的糖尿病患者血压目标是<140/90mmHg。

2. 药物的选择和应用^[12-14]收缩压在130–139mmHg或者舒张压在80–89mmHg的糖尿病患者，可以进行不超过3个月的非药物治疗，包括饮食管理、减重、限制钠盐摄入、适当限酒和中等强度的规律运动。如血压不能达标，应采用药物治疗。血压≥140/90mmHg的患者，应在非药物治疗基础上立即开始药物治疗；伴微量白蛋白尿的患者，也应该直接使用药物治疗。首先考虑使用ACEI或ARB，对肾脏有保护作用，且有改善糖、脂代谢上的好处；当需要联合用药时，也应当以其中之一为基础。

亦可应用利尿剂、β受体阻滞剂或二氢吡啶类钙通道阻滞剂。利尿剂和β受体阻滞剂宜小剂量使用，糖尿病合并高尿酸血症或痛风的患者，慎用利尿剂；反复低血糖发作的，慎用β受体阻滞剂，以免掩盖低血糖症状。有前列腺肥大且血压控制不佳的患者可使用α受体阻滞剂。血压达标通常需要2个或2个以上的药物联合治疗。联合治疗的方案中应当包括ACEI或ARB。老年糖尿病患者降压目标可适当放宽至<140/90mmHg。

参考文献：

1. 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民2002年营养与健康状况调查. 中华流行病学杂志. 2005; 26(7): 478–484
2. Conen D, Ridker PM, Mora S, et al. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. Eur Heart J. 2007; 28(23): 2937–2943
3. Lin S, Cheng TO, Liu X, et al. Impact of dysglycemia, body mass index, and waist-to-hip ratio on the prevalence of systemic hypertension in a lean Chinese population. Am J Cardiol. 2006; 97(6): 839–842
4. 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南（2005年修订版）. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993; 16(2): 434–444
6. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000; 321(7258): 412–419
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;

370(9590): 829–840

- 8.Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood–pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1575–1585
- 9.ADA. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care.* 2011; 34 Suppl 1: S11–61
- 10.UKPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317(7160): 703–713
- 11.Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood–pressure lowering and low–dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998; 351(9118): 1755–1762
- 12.Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289(19): 2560–2572
- 13.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. *Lancet.* 2002; 360(9349): 1903–1913
- 14.Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996; 335(4): 257–265

慢性肾脏疾病

北京大学第一医院 王海燕 王玉

肾脏引起的高血压可分为肾血管性病变及肾实质性病变引起者。本章主要针对后者，慢性肾脏病患者合并的高血压。慢性肾脏疾病的定义为（1）GFR<60ml/min/1.73m²；和/或（2）微量蛋白尿、尿沉渣异常；和/或（3）肾脏影像学检查或病理检查异常。肾脏是血压调节的重要器官，肾脏疾病患者易合并高血压；同时肾脏又是高血压损害的主要靶器官之一，原发性高血压可以导致肾小动脉硬化，肾功能损害。而高血压一旦对肾脏造成损害，又可以因肾脏对体液平衡调节以及血管活性物质等代谢障碍，加剧高血压的严重程度，造成肾损害与高血压之间的恶性循环，并进一步导致心脑血管病。慢性肾脏病患者的高血压发生率随肾功能的下降而升高，可达80–90%，同时高血压的严重程度和治疗难度也不断加重。无论何种病因所致的慢性肾脏病，控制高血压对于防止肾脏病变的持续进展和继发的心血管合并症都起十分关键的作用。在临床工作中必须注意对原发高血压病人常规检查尿常规及肾功能，对检查结果有异常者应密切监测，结果正常者应每年复查。尿常规检查中蛋白尿的出现往往提示肾脏损害的存在，尤其是进行尿微量白蛋白的测定，计算尿白蛋白/肌酐比，可检查出更早期的肾脏损害。通常使用的肾功能检查为血肌酐水平的测定，但敏感性较差，一般在肾脏损害较严重时方升高。建议采用公式通过血肌酐水平进行GFR的计算，以早期发现肾功能的异常。对肾脏病人强调每次就诊时有血压记录。

慢性肾脏病患者（包括糖尿病肾病）应严格控制血压（<130/80mmHg），当尿蛋白>1g/d时，血压目标应<125/75mmHg；并尽可能将尿蛋白降至<1g/天，从而延缓肾功能的进展，减少心脑血管并发症的发生。目前虽无循证医学证据提示血压控制水平的下限，但应避免血压过低影响肾脏以及心脑血管血流灌注，建议尽量避免收缩压低于110mmHg。

降压原则包括（1）生活方式改变，强调限制盐的摄入。慢性肾脏病患者，肾脏钠代谢调节能力下降，普遍出现血压的盐敏感性增加。推荐钠摄入<100mmol（相当于盐<5.8g）/d。（2）药物选择以阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统为中心，如ACEI和ARB。循证医学证据表明，对合并蛋白尿的患者，无论是糖尿病肾病还是非糖尿病肾病，在同等降低血压的前提下，使用上述肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂（RASI）可获得更多保护肾功能，降低蛋白尿的益处。为达到最佳降低尿蛋白的效果，ACEI/ARB通常需使用常规降压剂量的2倍以上。在使用过程中，应密切观察患者血压、电解质及肾功能的变化。目前证据提示二者联合应用在改善尿蛋白上较单药治疗可更多获益，但尚无长期肾功能保护的结果。虽有循证医学证据提示，中晚期慢性肾脏病患者（血肌酐3.1–5.0 mg/dL）仍可能从ACEI治疗中获益，但应谨慎使用，密切监测，尤应注意高钾血症可能带来的致死性后果。（3）多种降压药物联合治疗。可与钙拮抗剂、小剂量利尿剂、β-受体阻滞剂等联合应用。当血肌酐>2mg/dL时，利尿剂推荐选用袢利尿剂。目前尚无循证医学证据提示何种联合方案为最佳选择。联合治疗时应逐渐增加用药品种和剂量，避免使血压过急地下降，同时注意观察在血压下降时肾功能的变化。（4）因高血压急症（如恶性高血压时）出现的急性肾功能损伤，可同时出现血尿、蛋白尿，不要误诊为肾脏病引起肾损害；应在静脉降压的同时积极使用RASI控制血压，必要时及时进行肾脏替代支持治疗；原发高血压患者因高血压急症导致的急性肾功能损伤者可望在半年–一年肾功能有所恢复、脱离透析。

高血压合并冠心病的处理

南京医科大学第一附属医院 李新立

高血压是冠心病的重要危险因素之一。冠心病病人往往合并有血压的升高，血压的升高促使动脉粥样硬化发生与发展，致使再次发生心血管事件的风险增加^[1, 2]。冠心病心绞痛的发作是由于心肌短暂缺血缺氧所引起的，通常有冠状动脉血流绝对减少或心肌耗氧量突然增加两种情况，可以在休息时发生，但更多的是在心脏因各种原因负担加重，冠状动脉血流不能满足心脏需要时发生。当心绞痛发作时，往往伴有高血压、心率加快，而治疗心绞痛即在于减少心肌的耗氧量，降低血管阻力，减慢心率，改善心肌缺血，终止心绞痛发作。因此，两者治疗机理基本相同，并无矛盾。总的来说有三点核心原则^[3]：（1）对此类患者降压治疗应缓慢进行；（2）舒张压不应降得太低，一般不应低于60mmHg；（3）大多数此类患者降压治疗的起始与目标血压130/80mmHg左右，而对于缺血性心肌病致心力衰竭的患者，可将血压降至120/80mmHg。

1. 高血压合并急性心肌梗死患者

有研究证实，急性心肌梗死的患者服用β-阻滞剂、ACE-I、ARB可显著减少心血管事件的发生，降低死亡率。ISIS-4, CCS-1, GISSI-3 等大型临床试验均表明ACEI 早期治疗急性心肌梗死患者是有益的；β-阻滞剂在临床试验中减少急性心肌梗死病人再梗死及心血管死亡约1/4, CCS-2 试验表明美托洛尔早期治疗急性心肌梗死病人，明显减少了再梗死及室颤，但对血流动力学不稳定者需慎用，否则有可能增加休克。但大多数临床研究主要着眼于终点事件和靶器官的保护，降压本身在其中起的作用并不十分清楚。

2. 高血压合并稳定型冠心病患者

高血压常是心绞痛发生的基础和主要诱因，予以积极降压治疗，可减低心室前负荷，减少心肌工作和改善心肌顺应性，更有利于改善心肌缺血。近期的三项随机对照研究均表明，降压治疗可明显改善预后。EUROPA 试验^[4]表明稳定型冠心病患者在常规治疗基础上，培哚普利较安慰剂组一级终点事件显著降低；ACTION^[5]和CAMELOT 试验^[6]评估了钙拮抗剂治疗稳定型冠心病患者的长期疗效，均提示对冠心病伴高血压者有益，CAMELOT 结果还提示其作用与ACEI 相似，但PEACE 试验^[7]则没有发现群多普利的益处。INVEST研究证实，在预防新的冠心病事件发生方面，维拉帕米与β-阻滞剂效果类似，而ALLHAT, INSIGHT 等研究也表明长效二氢吡啶类钙拮抗剂与其他降压药的效果一样，在降低试验联合终点（心血管死亡，心肌梗死，心衰和卒中）方面与利尿剂作用相当。这充分说明稳定型冠心病患者可从降压治疗本身获益。

3. 高血压合并缺血性心肌病患者

缺血性心肌病是由于长期心肌缺血导致心肌局限性或弥漫性纤维化，从而使心脏收缩和（或）舒张功能受损，引起心脏扩大或僵硬，进而出现左心衰竭的症状。此时超声检查可见左室射血分数减低，并有左心室的扩大，后期可有全心扩大，除降血压治疗外，利尿剂可有效地改善临床症状。众多大规模临床试验证实，ACE-I 和β-阻滞剂能降低慢性心衰的死亡率和心血管事件的发生率，如果没有禁忌证，应该积极使用。基本原则是从很小剂量开始，逐渐递增，直至达到目标剂量维持，一般每隔1-2周剂量倍增一次。在重度心功能不全服用ACE-I 的患者中加用醛固酮拮抗剂可进一步改善预后。对不能耐受ACE-I 的患者可换用ARB。CHARM-alternative试验中，对不能耐受ACEI的2028例心力衰竭患者换用坎地沙坦治疗，使主要终点心血管病死亡或

心力衰竭恶化住院率降低23%，证明坎地沙坦有效；在急性心肌梗死后心力衰竭患者中进行的VALIANT试验显示，缬沙坦与卡托普利有相等的降低死亡率的效益。其他种类的ARB目前无相关循证医学依据。钙拮抗剂对心衰患者无益，不宜使用，但并发高血压或心绞痛而需要二氢吡啶类钙拮抗剂时，可使用氨氯地平和非洛地平。

参考文献

- 1.Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000 (Suppl 1); 13: S3–S10.
- 2.Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007; 25: 307–313.
- 3.Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115(21): 2761–2788.
- 4.The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782 – 788.
- 5.Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641 – 648
- 6.Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiorvascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217 – 2225.
- 7.The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;351:2058 – 2068.

心力衰竭合并高血压的处理

南京医科大学第一附属医院 黄峻

长期和持续的高血压可促进病理性心肌细胞肥厚和心肌损伤，后者又引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和交感神经系统的过度兴奋，使一系列神经内分泌因子和细胞因子激活，导致心肌重构。而心肌重构反过来又使RAAS和交感神经系统兴奋性进一步增加，加重心肌重构，形成恶性循环，产生心脏结构和功能的损伤与障碍，并最终发生心力衰竭（简称心衰）。流行病学研究表明，在既往健康的人群中高血压是心衰的主要归因危险。大多数心衰患者无论有无左心室扩张和左室射血分数 (LVEF) 降低，均可能有高血压史。因此，降压治疗是预防心衰和治疗心衰的主要策略。大型临床试验结果表明，降压治疗可降低高血压患者心衰的发生率，也可减少伴心衰患者的心血管事件，降低病死率和改善预后。

一、心衰各期的治疗要点

A期：患者仅有各种危险因素（如高血压、高脂血症、糖尿病等），尚无结构性心脏病和心衰的症状、体征。此时的治疗包括积极控制收缩压和舒张压，纠正血脂异常，避免那些会增加心衰危险的不良行为（吸烟、酗酒、高盐摄入等）；伴有动脉粥样硬化病变、糖尿病、高血压，以及伴心血管危险因素者，宜应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)；伴交感神经活动亢进（如心率快）、快速心室率的心律失常患者适用 β 受体阻滞剂。

B期：患者已有结构性心脏病如左心室肥厚或心肌梗死，但还未出现心衰的症状和体征。下列情况均应考虑使用ACEI和 β 受体阻滞剂：（1）有心肌梗死病史，无论LVEF值；（2）LVEF显著降低（<40%），无论有无心肌梗死史；（3）新发生的心肌梗死，无论LVEF值；（4）高血压伴显著的左室肥厚。

C期：患者不仅有结构性心脏病，而且已出现心衰的症状和体征。此时应采用心衰的基本(或标准)治疗，即利尿剂、ACEI和 β 受体阻滞剂，并达到优化，亦即使ACEI和 β 受体阻滞剂达到目标剂量或最大耐受剂量。如疗效仍不满意，可考虑加用醛固酮拮抗剂（螺内酯或依普利酮）、地高辛，以及ARB。

D期：此期特点是通常的治疗已不能完全缓解心衰的症状，往往需应用其他辅助性治疗。患者应继续使用C期的各种药物。

二、降压的目标水平

对于曾有过心衰或现在仍有心衰症状与体征的高血压患者，降压的目标水平为 < 130/80 mmHg。非高血压病因(例如冠心病)所致的心衰，即便原来血压正常（< 140/90mmHg），一旦发生心衰，血压也应降至 < 130/80mmHg。

三、药物的应用

药物种类和评价：临床研究证据表明，在伴临床心衰或LVEF降低的患者，阻断RAAS药物如ACEI或ARB、醛固酮拮抗剂，以及交感神经系统阻滞剂 β 受体阻滞剂等均对患者的长期临床结局有益，可降低病死率和改善预后。这些药物形成了此类患者抗高血压治疗方案的主要成分。临床试验证据表明，对于高血压伴动脉粥样硬化、糖尿病、肾病或其他冠心病危险因素的患者，ACEI或ARB在降压的同时，也能显著降低尔后发生

心衰的危险,故在治疗无明显心衰表现的高血压时,这两种药物亦很有益。此外,在一些研究中ARB应用于伴左心室肥厚的高血压患者,结果表明,左心室肌重降低更多,且这一优势可以转化为相对有益的临床结局。钙拮抗剂不能用于治疗心衰。长作用的二氢吡啶类钙拮抗剂如氨氯地平或非洛地平已证实不会使心衰患者的预后恶化,因此,如果上述降压药的应用仍未能有效控制血压至目标水平,可以加用此类钙拮抗剂。非二氢吡啶类钙拮抗剂如维拉帕米和地尔硫卓有显著负性肌力作用,可诱发和加重心衰,不宜使用。

药物的联合应用:高血压伴心衰患者通常需合用2种或3种降压药物。在应用利尿剂消除体内过多滞留的液体,使患者处于“干重”状态后,β阻滞剂加ACEI或ARB可发挥协同的有益作用,称之为心衰治疗的标准方案。一般情况下这一方案可以使血压达到目标水平。如降压不理想,可加用长效二氢吡啶类钙拮抗剂氨氯地平或非洛地平,尤其适用于血压难以控制和达标的患者。

药物应用方法:高血压伴心衰患者应用RAAS阻滞剂和β受体阻滞剂均应从极小剂量起始,约为通常降压治疗剂量的1/8-1/4,且应缓慢地增加剂量。这是因为在心衰时RAAS被激活,RAAS阻滞剂可能诱发低血压;而β受体阻滞剂具有负性肌力作用,有可能引起或加重心衰。此种小剂量起始和缓慢增量的方法实际上也正是这两类药物在心衰中的独特方法。不过,这两种药物的最终应用剂量往往显著高于高血压治疗中的剂量,这在一系列心衰临床试验中已得到证实。

四、心衰的类型及处理

收缩性心衰:此类患者适用利尿剂、β受体阻滞剂和ACEI(或ARB)这三者联合应用。患者如从未有过液体滞留,也可不用利尿剂;但如过去或现在有浮肿,则应首先用利尿剂,并需要长期甚至终身应用利尿剂。上述三联治疗后如心衰症状仍存在,可以加用醛固酮拮抗剂或地高辛。

舒张性心衰:高血压是舒张性心衰最常见的基础病因,尤其在老年人和妇女患者中。此类患者积极控制血压极为重要。利尿剂、β受体阻滞剂、ACEI或ARB等均可采用,亦可使用钙拮抗剂。但迄今的临床研究表明,这些药物可以改善心衰的症状,并不能降低病死率和改善预后。一些研究的亚组分析表明,ARB可减少因心衰的再住院率,并有助于保存左室收缩功能。

难治性高血压的处理

广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省心血管病研究所 陈鲁原 林曙光

一、难治性高血压的定义

2010年中国高血压防治指南指出：在改善生活方式基础上，应用了足够剂量且合理的3种降压药物（包括利尿剂）后，血压仍在目标水平之上，或至少需要4种药物才能使血压达标时，称为难治性高血压（或顽固性高血压）。所谓“难治”，需降压治疗研究已经具备了三个必备条件：联合生活方式改善、至少3种降压药物联合、剂量足够且合理（包括利尿剂）。至于不能控制血压的治疗时间是多久，有认为3个月，也有认为4–6个月。难治性高血压的患病率尚未有明确的定论，因为很多时候其测定是基于诊室的血压检测，受到白大衣效应或假性难治性高血压的影响。在临床试验中，难治性高血压约占高血压患者的15%~20%。虽然继发性高血压中难治性高血压比例很高，但原发性高血压占总高血压人群的90–95%，大多数均发生在后者。难治性高血压可增加心肌梗死、脑卒中、心衰、肾衰等并发症的发生。

二、难治性高血压原因的筛查

（一）判断是否为假性难治性高血压

1. 血压测量是否正确 血压测量不正确是假性难治性高血压常见原因。例如，患者背部没有支撑可使舒张压升高6mmHg，双腿交叉可使收缩压升高2–8mmHg。上臂较粗者未使用较大的袖带、只测量1次血压也是重要的原因。此外，某些老年人由于桡动脉钙化和增厚，袖带充气已经超过SBP实际水平。
2. 是否存在假性抗药 需了解患者有无服用拮抗降压的药物、治疗依从性如何、是否存在“白大衣效应”、是否存在不良生活方式，这些因素可以削弱药物的降压效果，而非患者真正“抗药”。

干扰降压效果的药物通常包括：非甾体类消炎药（可阻碍利尿剂、ACEI、ARB以及 β 受体阻断剂等数种药物的降压作用）、口服避孕药、咖啡因、节食丸、去氧麻黄碱、环孢素A、促红细胞生成素、糖皮质激素、可卡因、甘草、麻黄等。

只有1/2–2/3患者服药依从性达到75%，服药依从性<75%的患者血压达标率只有37%。治疗依从性差可表现为：某些患者对高血压病的危害性认识不足、不执行医嘱服药、出现不良反应时医生不能及时指导调整用药，随访病人不及时等。

肥胖是难治性高血压常见特点，减低体重对降低血压和减少降压药物的数量是明显有益的。高摄入盐常见于难治性高血压患者，老年人高血压、慢性肾脏病患者对盐更敏感，减少盐的摄入获益更大。此外，大量饮酒与难治性高血压有关联。

约80%的患者在诊室内测量血压时都会出现紧张反应，如果利用24小时动态血压监测评估，真正难治性高血压的患病率要低一些。诊室偶测、家庭自测、动态监测三种测压形式可相互补充，使血压测定结果更接近真实。

3. 排除继发性高血压 排除上述因素后，应启动继发性高血压的筛查。阻塞性睡眠呼吸暂停，肾实质病，原发性醛固酮增多症，肾动脉狭窄，进展性肾功能不全，多囊性卵巢常存在于难治性高血压患者中；也与常期焦虑、严重失眠相关。治疗这些疾病可改善血压控制。由于认识的原因，原发性醛固酮增多症在难治性高血压中的比例较预期的高，值得重视。

三、难治性高血压的降压治疗

(一) 非药物治疗

多与患者沟通，经常到诊室看病和鼓励家庭监测血压，一般有助于提高患者长期用药的依从性，并严格限制钠盐摄入。

(二) 药物治疗

1. 医嘱应尽可能简化，帮助患者按时并妥当的服药。联合用药合理但剂量不足够，是临床常见问题。但有研究显示，患者在睡觉前至少服用一种降压药能更好使血压控制，特别是降低夜间血压。

2. 联用不同作用机制的药物 可优先考虑ACEI或ARB+CCB+噻嗪类利尿剂，也可考虑由扩血管药、减慢心率药和利尿剂组成的三药联合方案。如有可能，选择单片复方制剂与其它药联合。

治疗抵抗常部分和容量负荷过重、利尿剂用得不够有关。对于多数患者，长效噻嗪类利尿剂效果最佳，氯噻酮以及吲哒帕胺缓释片的降压效果优于HCTZ。对于慢性肾病的患者，需要选择襻利尿剂，因其能有效地控制容量和血压。呋噻米（速尿）为短效利尿剂，需日服三次，否则利尿作用在短期内消失后更促使肾对水钠储留，造成相反的效果。效果仍不理想者可再加用一种降压药如盐皮质素受体拮抗剂（如螺内酯）、 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂或交感神经抑制剂（可乐定）。

在ASCOT降压分支研究中，1 411例肥胖的难治性高血压患者（平均BMI为29.4），在已经联合三种降压药物治疗的情况下，非随机加用螺内酯25–50mg/ d，结果平均降低血压21.9/ 9.5 mmHg。另有几个小样本临床试验也证实了螺内酯（25–100 mg/ d）治疗合并肥胖的高血压患者有类似降压效果。2003年美国FDA批准醛固酮受体拮抗剂依普利酮可单独应用或与其他药联用治疗高血压。盐皮质素受体拮抗剂的疗效不依赖于醛固酮水平；使用时应注意采用小剂量以及加强随访以避免高钾血症。

3. 调整联合用药方案 在上述努力失败后，可在严密观察下停用现有降压药，重启另一种治疗方案。

原醛症的筛查和处理

新疆自治区人民医院 李南方

原醛是由于肾上腺皮质自主性醛固酮分泌增多而导致的以高血压、低血浆肾素活性、高醛固酮血症为特征的临床综合征。Conn教授于1955年报道了首例原醛，Gordon等首先报道正常血钾的高血压人群中原醛的患病率达到12%，随后多个研究证实一般高血压人群中原醛的患病率为5%–10%，而在顽固性高血压的人群中达到15%–20%；有研究显示原醛引起的心、脑、肾等靶器官损害比原发性高血压更为严重，因而早期正确的诊断和治疗尤为重要。

1. 原醛的临床特点

原醛主要分为5个亚型，即醛固酮腺瘤、特发性醛固酮增多症、原发性肾上腺增生、家族性醛固酮增多症（包括I型和II型）及醛固酮腺癌，其中以醛固酮腺瘤和特发性醛固酮增多症多见。既往认为醛固酮腺瘤是原醛最常见的亚型，可占到原醛的65%，其次是特发性醛固酮增多症，占30%左右。近年来随着ARR和肾上腺静脉取血在原醛的筛查及原醛分型定侧诊断方面的广泛使用，特发性醛固酮增多症的检出人数明显增多。目前发现特发性醛固酮增多症在原醛中最常见，占2/3，而醛固酮腺瘤的患病率降至30%左右。

原醛的典型临床表现包括：（1）高血压：为最早且最常见的症状，以中重度高血压为主，可有头晕、头痛、乏力、耳鸣、眼花等症状，常规降压治疗效果不佳；（2）神经肌肉功能障碍：周期性发作性肌肉无力、瘫痪是最突出的症状，与低血钾有关。轻者出现间歇性肌肉无力，严重者可发生呼吸肌麻痹，导致呼吸困难。症状较轻者可自行缓解，严重者必须给予补钾治疗才能缓解；（3）失钾性肾病：由于长期大量失钾，使肾小管细胞颗粒样变性，肾小管浓缩功能减退，引起多尿和夜尿增多。其他症状可有肢端麻木、手足搐搦及肌肉痉挛，与低钾引起的代谢性碱中毒及低钙、低镁血症有关。此外，长期高醛固酮血症及高血压可导致原醛患者出现心肌肥厚、心律失常、心力衰竭、脑卒中、蛋白尿、肾功能不全、糖耐量异常等严重并发症。

2. 原醛的筛查

鉴于原醛在高血压患者中的高发病率及其对靶器官损害的严重性，原醛的筛查日益受到重视。既往仅在高血压伴低血钾的患者中筛查原醛，导致原醛的检出率很低。近年来研究发现低血钾在原醛患者中的发生率仅为9%–37%，因此，低血钾不再是筛查原醛的必须条件。目前公认的较好的筛查指标是醛固酮/肾素活性比率（ARR）。研究表明ARR几乎不受年龄、性别、饮食的影响，且此指标可提高原醛诊断的敏感性。多个研究证实ARR值在20–50之间时，诊断原醛的敏感性和特异性均在90%以上，因此建议将ARR > 20作为原醛的阳性筛查指标。但由于ARR值受到药物的影响，因而为排除药物干扰应在检测ARR时停用相关的药物。二氢吡啶类钙拮抗剂、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂、 α 甲基多巴和可乐定以及非甾体类消炎药至少需停用2–4周，利尿剂需停用4–6周。停用上述药物期间，如果血压较高，可服用对ARR值影响较小的缓释维拉帕米片和（或） α -受体阻滞剂控制血压。

如果在所有高血压患者中筛查原醛，不论从成本效益比还是风险效益比上来看都是不可行的，因而应在原醛高发的人群中筛查原醛。2008年国际内分泌协会指南建议应重点在中重度高血压（血压大于160/100mmHg）、顽固性高血压、高血压伴自发性或利尿剂诱导的低血钾、高血压伴肾上腺偶发瘤、高血压伴早发高血压或早发脑血管意外家族史（发病年龄 < 40岁）以及一级亲属患有原醛的高血压患者中筛查原醛。

考虑到多数普通高血压患者可以用1到2种降压药控制好血压，故仅推荐在常规降压方法失败的患者中筛查原醛。但由于原醛在顽固性高血压患者中的患病率高达10%以上，而顽固性高血压患者常规降压治疗效果不佳，且ARR对制定顽固性高血压的治疗方案有指导意义，因此应在顽固性高血压患者中进行原醛的筛查。

3.原醛的定性诊断

由于在ARR增高的高血压患者中，有30%–50%的高醛固酮能被高钠负荷试验抑制，因此仅ARR增高不能用于原醛的诊断，需进一步行原醛的确诊试验。原醛患者异常增高的醛固酮不能被高钠、血管紧张素转化酶抑制剂及氟氢可的松等所抑制，因而钠负荷试验（包括口服高钠负荷试验和静脉盐水负荷试验）、卡托普利抑制试验和氟氢可的松抑制试验可作为原醛的确诊试验。上述任何一个试验结果阳性，均可作为原醛的确诊依据。在上述确诊试验中，口服钠盐负荷试验和氟氢可的松试验操作繁琐，加之氟氢可的松在国内没有销售，目前国内使用较少；卡托普利试验操作简单，安全性较高，但存在一定的假阴性结果；静脉盐水负荷试验操作方便，目前使用较为广泛。但应注意，高钠负荷试验不适用于未控制的重度高血压、肾功能不全、心功能不全、心律失常和严重低血钾的患者。此外，由于低血钾可抑制醛固酮的分泌，因此在试验前应充分补钾，保持血钾在正常范围内方可进行确诊试验。最后需要指出的是，上述确诊试验前均应排除药物的干扰，注意事项同ARR测定。

4.原醛的分型和定位诊断

正确的分型和定位诊断可以指导治疗并改善预后，因此对确诊的原醛患者均应进行分型和定位。内分泌协会指南建议对确诊的原醛患者应首先进行肾上腺CT扫描以排除可能是肾上腺皮脂腺癌的巨大肿块，同时应对小于20岁的年轻原醛患者、有家族史以及有早发脑卒中的原醛患者进行基因检测，以排除家族性醛固酮增多症I型（即糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症）。对于有手术指征和手术意愿的患者应行肾上腺静脉取血以判断是单侧还是双侧病变。此外，对于肾上腺静脉取血不成功而CT显示单侧肾上腺结节的患者，行体位刺激试验对醛固酮腺瘤和特发性醛固酮增多症的鉴别有一定的价值。

肾上腺CT扫描是原醛首选的无创分型定位方法，采用高分辨CT连续薄层及造影剂对比增强扫描并行冠状位及矢状位三维重建显像，可以发现几毫米大小的肿瘤并提高肾上腺肿瘤的诊断阳性率。研究显示肾上腺CT对对腺瘤的诊断阳性率可达到80–90%，对增生症的诊断阳性率为50–70%。核磁共振显像（MRI）在原醛亚型定位诊断中对较小腺瘤的分辨率低于CT扫描，故不推荐在原醛中首选MRI检查。

尽管肾上腺薄层CT平扫加增强对原醛的分型诊断有重要价值，但也存在一定的局限性。有研究表明CT提示腺瘤的患者，肾上腺静脉取血检查疾病定位却在对侧。单侧腺瘤对侧无功能瘤，可能被CT误诊为双侧增生。无明显结节的双侧增生，但伴随一个孤立的无功能瘤，可能被CT误诊为腺瘤。单侧的肾上腺结节不能排除特发性肾上腺增生、原发性肾上腺增生症，这些亚型易被CT误诊为腺瘤。腺瘤和增生的治疗方案是不同的，因此对于影像学检查阴性或病灶直径小于1cm者的患者应行肾上腺静脉取血检查以明确诊断确定治疗方案。肾上腺静脉取血判断一侧肾上腺优势分泌的灵敏度和特异度分别是95%和100%，因而肾上腺静脉取血目前被认为是原醛分型定位诊断的金标准。但应注意肾上腺静脉取血是有创检查，操作有一定难度，可能出现肾上腺静脉出血等并发症，应掌握好适应症并需有经验的大夫操作尽量减少并发症。

5.原醛的治疗

原醛患者不同亚型的治疗方案不尽相同，目前公认醛固酮瘤、原发性肾上腺增生及醛固酮腺癌患者应首选手术治疗，可通过腹腔镜行患侧肾上腺全切或瘤组织切除手术；而特发性醛固酮增多症和家族性醛固酮增多症则需行药物治疗，前者需使用盐皮质激素受体拮抗剂，后者中的I型需长期服用糖皮质激素。近年有报道对于特发性醛固酮增多症患者，如果治疗过程中药物剂量过大（安体舒通用量超过300mg/d），出现严重的性激素失衡或肾功能损害，而适当减少药量不能控制高血压和低血钾者，采用单侧肾上腺全切除治疗，可取得良好的效果。

原醛的药物治疗目的主要是通过抑制醛固酮合成或拮抗盐皮质激素受体，从而降低血中醛固酮的水平或对抗醛固酮的作用，以改善水钠潴留，降低高醛固酮、高血压及低血钾引起的靶器官损害的发生率，最终提高患者的生活质量、改善预后。药物治疗的适用范围较广泛，对于术后疗效不佳、不适合手术以及不愿意手术的患者均可选用药物治疗。

目前治疗原醛最常用的盐皮质激素受体拮抗剂是螺内酯，螺内酯与肾小管内的盐皮质激素受体结合，与醛固酮起竞争性抑制作用，致排钠潴钾。每天剂量为200–400mg，分3–4次口服。由于螺内酯属于非选择性盐皮质激素受体拮抗剂，在拮抗醛固酮作用的同时，可影响雄激素的合成与代谢，因而可导致阳痿、男性乳房发育、性欲减退及女性月经紊乱等副作用。此外可能出现高血钾的副作用，服药期间应注意检测肾功、血钾。

依普利酮是一种新型选择性的盐皮质激素受体拮抗剂，能特异性的阻断醛固酮的作用。每日剂量50–200mg，分二次口服。由于对性激素没有明显的抑制作用，因而拮抗性激素的不良反应如男性乳房发育等很少发生。主要的副作用是高血钾，因此服药期间应注意监测血钾。其他的药物如非醛固酮拮抗剂类利尿剂阿米洛利和苯氟噻嗪对低肾素的原醛可能有效，氨苯喋啶可用于无法耐受螺内酯的原醛患者。抑制醛固酮合成的安鲁米特、螺内酯的中间代谢产物坎利酸钾和坎利酮对原醛患者有一定疗效，但长期应用的有效性和安全性还有待验证。此外，对血压控制不理想的原醛患者，可考虑联用钙离子拮抗剂、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体1拮抗剂。

综上所述，原醛是由于肾上腺皮质病变产生过多醛固酮，导致水钠潴留，血压增高，肾素-血管紧张素系统受抑制以及可伴有心脑血管、肾脏等靶器官损害的临床综合征。原醛在高血压患者中的患病率约为10%，临床突出症状是周期性肌肉无力或麻痹，但常见表现是高血压，以中重度高血压多见，低血钾仅占1/3左右。原醛的诊断包括筛查、确诊和分型定位三部分，ARR是较好的筛查项目，静脉盐水负荷试验是操作简单应用广泛的确诊试验，肾上腺CT和肾上腺静脉取血有助于分型和定位诊断。对于有手术指征的患者首选腹腔镜手术，对于术后疗效不佳、不适合手术以及不愿意手术的患者可选择药物治疗，醛固酮拮抗剂螺内酯是原醛患者治疗的首选药物。最后，必须强调的是原醛的筛查和诊断应该细致、谨慎和规范，避免盲目的在全高血压人群进行原醛的筛查和避免在没有条件的情况下滥用创伤性的检查，给患者和社会带来不必要的医疗和经济负担。

2010年中国高血压指南的特点 —与2005年比较的差别

国家心血管中心 中国高血压联盟 中国医学科学院阜外医院 王文

2010年修订版《中国高血压防治指南》与2005年版指南相比，有以下特点：

1. 政府更加重视高血压的防治及指南的修订

2010年指南修订组织单位包括卫生部疾病控制局，中国高血压联盟，国家心血管病中心。卫生部疾控局的加入，体现了政府对中国高血压指南修订的重视，表明了政府对高血压防治工作的重视。我国高血压患病率持续增加，根据部分省市调查目前成人患病率达25%左右，全国至少有高血压患者2亿。高血压是我国心脑血管病的主要危险因素，70%的脑卒中和50%的心肌梗死的发病与高血压有关。政府主导的新医改中，已将高血压纳入社区公共卫生服务的范畴，表明政府对控制高血压的决心和具体措施。在2005年中国高血压指南基础上，根据我国的国情和人群特点，参考国内外研究证据，由近百位专家多次讨论，修订成2010年中国高血压指南。

2. 新指南强调了中国特点

2.1 我国居民是高盐饮食人群，高钠低钾是主要特点。2002年全国调查，我国平均每人每日摄入食盐12克，比WHO要求每人5克食盐高出1倍。有研究表明，我国系高钠低钾人群，钠/钾比例，中国人比欧美国家高出1-2倍。

2.2 我国是脑卒中高发区。我国八十年中期高血压试验中脑卒中与心肌梗死发病比例是8:1；九五FEVER高血压人群中和十一五CHIEF高血压人群中的比例是5:1；即5个脑卒中比1个心肌梗死。据估测，我国每年新发脑卒中史250万人，心肌梗死50万人，其比例为5:1。欧美西方发达国家人群脑卒中与心肌梗死发病比例基本是1:1。

我国高血压的主要并发症是脑卒中，治疗高血压的目标是预防脑卒中和心脏病，但主要目标是脑卒中。国内外研究均表明，降低高血压患者的血压水平是预防脑卒中的关键。

3. 强调我国高血压与心血管风险的关联性更强

我国心脏血管病死亡占总死亡的40%以上。我国每年心血管病死亡300万人，其中至少一半与高血压有关。

主要包括中国13个人群在内的亚太队列研究表明，我国人群血压水平与脑卒中、冠心病事件关系密切，东亚人群血压升高与脑卒中，冠心病事件的关系比西方人群更强，每升高10mmHg收缩压，东亚人群发生脑卒中和心梗事件风险增加53%和31%，而西方人群仅增加24%和21%。

4. 诊断检查方面的新指标及修改点

① 危险分层指标：

危险因素中新增加“糖耐量受损和/或空腹血糖受损”。去掉“C反应蛋白”。靶器官损害中新增加“颈-股动脉脉搏波传导速度（PWV），踝/臂血压指数，eGFR”。腹型肥胖的腰围修改为男 $\geq 90\text{cm}$ ，女 $\geq 85\text{cm}$ 。将糖尿病纳入临床疾患项目中，这是因为糖尿病是冠心病的等危症，有利于加强管理和预防。

②血压测量中强调了规范化测量血压。要用经国际标准（ESH, BHS, AAMI）验证的血压计。目前诊室使用水银柱血压计，自测血压推荐家庭电子血压计；推荐上臂式血压计。诊室血压，动态血压，家庭自测血压是目前常用的三种测量血压方式。现有研究提示自测血压及动态血压可更好地预测心血管发生风险。血压变异性是近年关注点，长时血压变异性可能是心血管风险的预测指标。

③高血压诊断标准仍为“非同日三次测量血压”， $\text{SBP} \geq 140\text{mmHg}$ 和/或 $\text{DBP} \geq 90\text{mmHg}$ 。血压的定义和分类与2005年相同。

④危险分层有所争论，根据大多数专家意见，仍沿用2005年指南方法，分为低、中、高、很高危4层。高血压伴糖尿病定义为很高危。

5. 高血压的治疗

①强调综合干预的理念，高血压是一种进行性心血管损害的疾病，常伴有其它危险因素，伴靶器官损害、其它临床疾患。综合评估后依据低、中、高、很高危决定治疗措施。高危/很高危者立即开始药物治疗。低/中危者可随访评估数周。

②抗高血压治疗包括非药物治疗法和药物疗法，所有患者均要长期坚持非药物疗法（改变不良生活方式），大多数患者需要终身药物治疗。

③大多数患者需要二种或以上药物联合治疗血压才能达标。对Ⅱ级高血压，高于目标血压 $20/10\text{mmHg}$ 以上的高危患者，初始可用小剂量两种药联合治疗。低剂量固定复方制剂有利于改善治疗依从性。联合治疗参考方案见表1。

④尽可能选用长效制剂，长期平稳有效控制高血压。如用中短效药，则每天用2~3次。

⑤降压药：CCB，ACEI，ARB，利尿剂， β 阻滞剂及低剂量固定复方制剂均可作为高血压初始和维持治疗药的选择。CCB、利尿剂可用于一般高血压，老年高血压等。ACEI、ARB可用伴代谢异常的高血压，如糖尿病，肾脏病，血脂异常，代谢综合症，蛋白尿等。 β 阻滞剂可用于伴心绞痛，心动过速的高血压患者。

表1 联合降压治疗方案

优先推荐	一般推荐	不常规推荐
CCB+ARB	D+BK	ACEI+BK
CCB+ACEI	α BK+BK	ARB+BK
ARB+D	CCB+D-K	ACEI+ARB
ACEI+D	D+D-K	中枢作用药+BK
CCB+D		
CCB+BK		

CCB:二氢吡啶类钙拮抗剂；ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体拮抗剂；D：噻嗪类利尿剂；D-K：保钾利尿剂；BK： β -阻滞剂

6.高血压患者的降压治疗的血压目标

高危患者的血压目标证据不足。由于ACCORD, INVEST等试验的影响, 对高危患者的血压目标争议较大。指南修订委员会利用一年多时间, 联合糖尿病, 肾脏病, 神经科, 老年科等专业学会召开多次研讨会, 充分听取各种意见, 最后以大多数专家意见为共识。在患者可耐受情况下, 逐步降压达标。一般高血压患者血压目标<140/90mmHg; >65岁老年人血压目标为<150/90mmHg; 对年轻人, 一般糖尿病, 一般冠心病, 脑卒中后, 慢性肾脏病患者的血压目标为<130/80mmHg; 对病程长的老年糖尿病, 冠状动脉严重狭窄的冠心病, 终末期肾脏病, 双侧颈动脉严重狭窄患者血压目标适当放宽为<140/90mmHg; 冠心病及高龄患者的DBP<60mmHg时应谨慎降压和密切观察病情。

8.高血压相关危险因素的处理

①调脂治疗: 基本参考2007年中国血脂异常指南。

②抗血小板治疗: 二级预防无争议; 对高血压伴糖尿病, 心血管高风险者可用小剂量阿司匹林(75~100mg/d)进行一级预防。

③血糖控制: 基本参考中国糖尿病防治指南。

④综合干预多种危险; 关注小剂量多效固定复方制剂的研究进展。

9.危险分层、血压级别的调整问题

对初期明确诊断为高血压的患者, 根据血压水平、伴发的危险因素、靶器官损害、临床疾患进行危险分层。对以往已诊断为高血压的患者, 现在无法确定以往情况的, 则根据目前的实际情况进行危险分层。尽可能用近一段时间非同日几次血压的平均值作为危险分层或血压分级的血压值; 也可用连续7天血压测量(如自测血压)的后6天血压的平均值作为参考。对管理的高血压患者进行年度评估。管理医师应每年对危险分层分级管理的患者进行年度评估。根据随访记录情况(全年血压记录、危险因素变化)确定新的管理级别。

一般情况下, 伴心脑肾疾病, 糖尿病者而归为高危或很高危的, 危险分层与管理级别长期不变; 伴有靶器官损害而分为高危的, 一般不作变动; 对仅根据血压水平或/和1~2个可改变的危险因素而分为中危或少数高危的分级管理者, 在管理1年后视实际情况而调整管理级别; 对血压长期(连续6个月)控制好的, 可谨慎降低血压分级及危险分层级别和管理级别; 对新发生靶器官损害、心脑血管病或肾病及糖尿病者, 应及时评估, 如原来为低危或中危的, 则现分为高危或很高危, 同时升高管理级别。

10.特殊人群高血压处理

针对老年高血压, 高血压伴糖尿病, 肾脏病, 冠心病, 脑卒中后, 妊娠高血压的特点, 采取个体化治疗。

对老年收缩期高血压患者, SBP升高, DBP不高甚至低的患者, 目前没有足够证据表明如何处理。建议对DBP<60mmHg, SBP>150mmHg者进行谨慎的小剂量利尿剂, ACEI, ARB, CCB治疗。对糖尿病, 肾脏病及代谢综合症患者首选ACEI, ARB治疗, 往往需加CCB或利尿剂。对妊娠高血压的降压治疗应谨慎, 必要时使用小剂量β阻滞剂, 血管扩张剂等。对难治性高血压首先要鉴别诊断, 表明原因, 可用利尿剂+CCB+ARB或ACEI+β阻滞剂或α阻滞剂联合治疗。对高血压伴冠心病心绞痛, 心动过速者首选β阻滞剂。对心血管高风

险者，可用A R B或ACEI等预防心血管事件的发生。

11.强调高血压社区管理的重要性

2010年指南与2009基层版中国高血压指南衔接，对高血压社区管理的内容、模式，流程作了叙述，供基层高血压防治参考。2-3级医院的专家，应积极参加和指导社区高血压的防治工作。

12.新增加两个章节：少儿高血压、继发性高血压

2010年指南新增少儿高血压章节。部分省市调查表明，我国学龄前儿童高血压患病率为2%~4%，学龄儿童4%~9%。肥胖是少儿高血压发生高血压的主要危险因素。强调从小进行健康教育和健康生活的重要性。

2010指南新增加继发性高血压章节。估计继发性高血压占高血压总人数的5%~10%，对初诊高血压患者，应考虑筛查继发性高血压。我国常见的继发性高血压是肾实质性高血压，肾血管性高血压，原醛等。

以正式发表的指南为准。

高血压社区管理的模式和操作

北京安贞医院 姚崇华

一.高血压社区管理要素

1. 建立社区高血压管理团队

社区高血压管理团队可根据条件由下列人员组成：

- 保健协调员 负责社区全人群的健康促进和健康教育
- 高血压管理护士 负责高血压病人的登记、随访、生活方式指导与评价
- 医生 负责高血压病人的诊断、治疗, 靶器官损害及其相关疾病的评估, 门诊高血压病人的随访与生活方式的简单干预
- 社区药师 监测药物的使用情况, 特别是药物的相互作用, 病及时与医生沟通

要完成这样的团队工作沟通十分重要, 准确的完整的医疗纪录和确立的政策、工作常规十分重要以保健人员之间沟通和信息能传递到医生。

2. 建立三级医院与社区卫生服务中心/站的双向转诊通道

3. 有条件的地方建立临床诊疗和高血压管理的信息系统

4. 培训社区医生进行高血压指南的解读和培训

5. 高血压病人的健康教育

- 在社区对全人群多种渠道开展高血压病的预防与治疗的健康教育
- 诊所对高血压病人及其高危个体开展面对面的健康教育
- 高血压管理协调员在随访病人时开展生活方式指导

二. 高血压社区管理操作步骤

1.高血压患者筛查

高血压患者有如下筛查方法:

• 健康档案 社区建立居民档案, 档案的基本内容包括个人一般情况、家族史、现病史、生活方式等, 并可结合当地实际情况进行增补。有条件的地方可将健康档案与社区常规的诊疗信息系统连接起来, 开展持续性保健服务。

- 体检 体检发现属于管理范围的病人

- 门诊就诊 常规门诊就诊的属于管理范围的病人进行 登记或输机。
- 家庭自我测量
- 其他途径的机会筛查 如流行病调查等

2.高血压患者分层

社区登记上来的高血压患者一般可分为三层，举例如下：

- 三层：血压 $>140/90\text{mmHg}$ 并且有并发症的和相关临床情况的高血压患者
- 二层：没有并发症的和相关临床情况的高血压患者，没有定期监测血压；血压 $>140/90\text{mmHg}$
- 一层：所有其他的高血压病

根据分层的情况来确定随访的频率、干预的方式和干预的强度。

3.选择干预方式

常见的干预方式包括电话咨询、邮寄文字材料或上网阅读、门诊或家访。其中电话干预是最重要的干预方式，费用低效果好。第一次最好是采用面对面的方式，以后可采用电话干预，通常电话干预的时间为每次10-20分钟，时间分派大致为：介绍与问候语2分钟，确定就诊的全科医生，了解最近的病情3分钟，确定目前用药，是否需要加、减或调整药物3分钟，完成评价5分钟，设立或回顾目标、教育病人、倾听病人意见5分钟，预约下一次电话时间，说再见2分钟，总计20分钟。

4.评价管理的高血压病人

尽可能详尽 收集与需要管理的疾病相关的病史、家族史、体检检查、实验室检查、生活方式等资料，明确相关疾病的主要危险因素，最后对被管理者的危险状况进行评估。如血压分级、危险分层等。确定患者当前疾病管理的主要内容。

5.制定保健计划

保健计划的制定一定要个体化，有针对性。记录应当用SOAP的格式书写。S为主观的叙述,O为客观的检查结果,A为评价,P为行动计划。

6.制定高血压管理的总目标和阶段目标

如高血压患者的管理总目标值是患者血压 $<140/90\text{mmHg}$, 高血压伴糖尿病者血压 $<130/80\text{ mmHg}$. 首先将总目标分解成多个小目标，如掌握坚持服药的方法或是改变一个不良的生活方式，小目标的设定可增强患者的自信心，一步一步达到最终的目标。

7. 高血压患者的随访管理

表1列出了高血压分级随访管理内容。

表1. 高血压分级随访管理内容

项目	一级管理	二级管理	三级管理
管理对象	低危患者	中危患者	高危患者
建立健康档案	立即	立即	立即
非药物治疗	立即开始	立即开始	立即开始
药物治疗 (初诊者)	可随访观察3个月, 仍 ≥140/90 mmHg即开始	可随访观察1个月, 仍 ≥140/90 mmHg即开始	立即开始药物治疗
血压未达标或不稳定, 随访测血压	3周1次	2周1次	1周1次
血压达标且稳定后, 常规随访测血压	3月1次	2月1次	1月1次
测BMI、腰围	2年1次	1年1次	6月1次
检测血脂	4年1次	2年1次	1年1次
检测血糖	4年1次	2年1次	1年1次
检测尿常规	4年1次	2年1次	1年1次
检测肾功能	4年1次	2年1次	1年1次
心电图检查	4年1次	2年1次	1年1次
眼底检查	选做	选做	选做
超声心动图检查	选做	选做	选做
转诊	必要时	必要时	必要时

注: 随访监测记录说明: ① 血压监测: 医院、社区站(中心)测量或患者自测血压均可; 血压不稳定者增加随访和测压次数; 鼓励患者自测血压。② 其他检测项目: 社区站(中心)或医院检测均可。③ 辅助检测的频率为基本要求, 根据需要可增加监测次数。

8. 高血压病人的自我管理

对所管理的高血压病人

- 病人对自己血压监测的能力
- 病人对自己血压评估的能力
- 病人对药物作用及付作用的简单了解
- 病人加强药物依从性的能力
- 病人掌握行为矫正的基本技能
如选择食物、进行体育锻炼的能力, 戒烟、戒酒、减重、压力管理的技能等
- 寻求健康知识的能力
- 就医的能力

三. 高血压社区防治主要的效果评价指标

高血压

高血压防治“三率”水平是社区高血压防治考核评价指标体系最重要的指标。考核评估工作至少每年进行1次，各地可根据需要增加定期考核评估工作。

(1) 高血压患者管理的主要考核指标：

①管理率 是指基层社区卫生服务机构管理的高血压患者人数占辖区高血压患病总人数的比例。计算公式：管理率=已管理高血压人数/辖区高血压患病总人数×100%。辖区高血压患病总人数估算：辖区常住成年人口总数×成年人高血压患病率（通过当地居民普查、抽样调查获得或是选用本省（全国）近期高血压患病率指标）。

②管理人群血压控制率 接受管理的高血压患者中血压达标的人数占管理高血压患者人数的比例。计算公式：管理人群血压控制率=血压达标人数/管理的高血压人数×100%。高血压的血压控制率是指收缩压<140和舒张压<90mmHg,即收缩压和舒张压同时达标。血压达标可分为时点达标和时期达标两种评估方法：时点达标：指高血压患者最近一次血压控制在140/90mmHg以下；时期达标：指选定时期（一般选用1年）不同时段测量的血压值，同一病人70%以上血压值控制在140/90mmHg以下。

(2) 人群高血压防治主要考核指标：

①高血压知晓率=知道自己患有高血压的人数/辖区高血压人数×100%

②高血压服药率=已服降压药的高血压人数/辖区高血压人数×100%

③血压控制率=血压达标患者数/辖区高血压患者总数×100%

高血压患者抗血小板治疗的原则

解放军总医院 李小鹰

1、高血压患者用于一级预防

尚未发生心血管事件的高血压患者如血压控制良好便可以从阿司匹林治疗中获益。高血压最适治疗(Hypertension Optimal Treatment, HOT)研究提示小剂量阿司匹林可使已控制的高血压患者主要血管事件降低15%，心肌梗死减少36%；血清肌酐 $>115 \mu \text{mol/L}$ 患者的心血管事件和心肌梗死显著减少；脑出血的发生率并未增加。女性健康研究(Women's Health Study, WHS)结果显示100mg/d阿司匹林使首次脑梗死发生率降低24%，100mg/d阿司匹林使首次脑梗死发生率降低24%，其中高血压人群获益更加显著，脑梗死发生率下降达27%。

建议无心血管疾病且血压控制良好($<150/90 \text{mmHg}$)的高血压患者，如男性50岁以上，女性60岁以上，伴至少一项高危因素(糖尿病、血脂紊乱、吸烟、心血管病家族史、蛋白尿)，或10年总心血管风险 $\geq 10\%$ ，推荐应用小剂量(75–100mg/d)阿司匹林一级预防。30岁以下人群缺乏用阿司匹林进行一级预防的证据，故不推荐使用；80岁以上老人获益增加，但胃肠道出血风险也明显增高，应仔细权衡获益–风险比并与患者充分沟通后决定是否使用阿司匹林进一级预防。

2、高血压患者用于二级预防

阿司匹林在心脑血管疾病二级预防中的作用得到了广泛的临床研究的支持，可以有效降低严重心血管事件风险25%，其中非致命心肌梗死下降1/3，非致命卒中下降1/4，所有血管事件下降1/6。

建议高血压合并稳定型冠心病、心肌梗死史、缺血性脑卒中或TIA史、以及合并周围动脉硬化疾病患者，应用小剂量阿司匹林(75–150mg/d)进行二级预防，推荐剂量为100mg/d。

3、高血压合并血栓急性发作(如急性冠脉综合症、缺血性卒中或TIA、闭塞性周围动脉硬化症)时，应按照相关诊治指南推荐的方法使用阿司匹林。

4、高血压合并心房纤颤时应按照房颤诊治指南推荐的方法使用阿司匹林。

5、对于阿司匹林不能耐受者可以应用氯吡格雷75mg/d代替。

6、高血压患者长期应用阿司匹林应注意防止副作用：

(1) 需在血压控制稳定($<150/90 \text{mmHg}$)后开始应用阿司匹林，而在血压未良好控制的高血压患者，阿司匹林可能增加脑出血风险。

(2) 服用阿司匹林前应筛查有无发生消化道副作用的高危因素，如消化道疾病病史(消化道溃疡或溃疡并发症史)、65岁以上、同时服用皮质类固醇或其他抗凝药或NSAIDs等等，如果有高危因素则应当采取预防措施，如筛查与治疗幽门螺杆菌(Hp)感染、预防性应用质子泵抑制剂(PPI)、合理联合应用抗栓药物等。

(3) 如果高血压患者合并有活动性胃溃疡、严重肝病、出血性疾病时需慎用或停用阿司匹林，以减少出血风险。

必须重视对高血压患者的调脂治疗

复旦大学附属华山医院 李勇

一、降压+调脂：预防心脑血管事件的必要性

《中国心血管病报告2008》显示近年我国的心脑血管病死亡率呈加速上升趋势，在2004年城市居民总心脏病死亡中，冠心病死亡占48%，而高血压是冠心病最重要的危险因素。因此，防治高血压是减少冠心病事件的重要措施。众多高血压患者均合并了血脂异常等其他危险因素，将进一步增加心血管疾病风险，这早在1996年的Framingham研究中即已证实。基础研究揭示冠心病、脑卒中等疾病发生原因在于多重危险因素促进动脉粥样硬化形成的作用。血脂异常是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的危险因素，高血压伴有血脂异常显著增加心血管病事件发生的危险，高血压对我国人群的致病作用明显强于其它心血管病危险因素。《中国成人血脂异常防治指南》^[1]强调了在中国人群中高血压对血脂异常患者心血管综合危险分层的重要性。（表1）

表1. 高血压对血脂异常患者心血管综合危险分层的影响^[1]

危险因素	危险分层	
	TC 5.18–6.19mmol/L (200mg–239mg/dl) 或LDL-C 3.37–4.12mmol/L (130–159 mg/dl)	TC \geq 6.22mmol/L (240mg/dl) 或 LDL-C \geq 4.14mmol/L (160 mg/dl)
单纯高血压或其它危险因素 \geq 3个	低危	中危
高血压同时合并其它危险因素 \geq 1个	中危	高危
冠心病或冠心病等危症	高危	高危

自中年开始到老年，日常血压与心血管及全因死亡率为直接的强相关。目前抗高血压治疗能降低心血管死亡30%~40%，如能控制其他危险因素，高血压患者的心血管风险将进一步显著降低。

我国流行病学调查显示，1984至1999年北京市居民胆固醇水平平均升高24% (1.0mmol/L)，同期新增冠心病死亡1862例。按IMPACT模型分析，死因权重的77%归咎于胆固醇水平的升高。众多研究已经证实LDL-C降低1 mmol/L，冠心病和卒中发生风险均下降20%。新近调查发现，我国门诊高血压患者合并的其他脑卒中危险因素中血脂异常高达63.38%，而接受药物治疗者达标率仅45.97%。因此我们在重视降压治疗的同时应关注调脂治疗。

对高血压合并血脂异常的患者，应同时采取积极的降压治疗以及降脂治疗，首先应强调治疗性生活方式改变，包括减轻体重，限制钠盐、胆固醇、饱和脂肪酸以及酒精的摄入，加强运动锻炼等，当严格实施治疗性生活方式改变3–4月后，血脂水平不能达到目标值，则考虑药物治疗，首选他汀类药物。

二、高血压患者的调脂治疗：他汀类药物的重要性

对高血压合并冠心病或冠心病等危症的患者，降脂治疗属于心血管病的二级预防。已有大量的随机对照临床试验^[2–9]表明，无论冠心病患者是否合并高血压，他汀类药物降脂治疗均能显著降低所有原因死亡以及

心血管事件的风险，我国完成的CCSPS研究^[10]表明，含有他汀类似物的中药血脂康对中国冠心病合并高血压患者的二级预防能显著获益：冠心病事件减少37% (RR=0.67, p=0.0009)，所有原因的死亡减少37% (RR=0.63, p=0.003)。

对无冠心病或冠心病等危症的高血压患者，降脂治疗属于心血管病的一级预防。大多数循证医学证据是在心血管危险分层为中危和高危的高血压患者中获得的。在已经接受有效降压治疗的高血压患者中，两项大样本随机临床试验ALLHAT-LLT^[11]和ASCOT-LLA^[12]评估了他汀类调脂药治疗对长期转归的效果。ALLHAT-LLT^[11]研究中 (14% 为冠心病患者，35% 为糖尿病患者)，他汀治疗组与常规治疗组相比，LDL-C降低幅度为17%，冠心病事件风险有降低趋势9% (RR=0.91; p=0.16)，但所有原因死亡风险相似 (RR=0.99; p=0.88)。ALLHAT-LLT他汀治疗未显示出显著心血管获益的原因是由于常规治疗对照组在随机分组后29.5% 的受试患者开始服用他汀类或其它降脂药物，因而，与常规治疗组相比，他汀治疗组降脂幅度缩小，心血管保护作用未能充分显示。ASCOT-LLA^[12]研究中 (高血压合并至少2种以上心血管危险因素的患者)，与安慰剂组相比，他汀治疗组LDL-C降低达30%，非致死性心肌梗死和致死性冠心病事件明显降低达37%，致死和非致死性脑卒中事件降低达29%。绝大多数他汀一级预防的临床试验，包括HPS (高血压占41%)^[6]，PROSPER (高血压占62%)^[13]，MEGA (高血压占42%)^[14,15]以及JUPITER (高血压占57%)^[16]研究也评估了调脂疗效。这些试验的亚组分析均表明，他汀类药物调脂治疗对高血压或非高血压者预防心血管事件的效果是相似的，均能有效降低心脑血管事件。尤其是来自日本的MEGA研究^[15]在无冠心病的轻中度高血压人群中证实，小剂量 (10~20mg/天) 普伐他汀治疗后，LDL-C降低17%，而冠心病事件减少29%，脑卒中减少46% (p=0.04)，所有心血管事件减少33% (p=0.01)。证实小剂量他汀用于高血压合并血脂异常患者的一级预防是安全有效的。

三、他汀降脂幅度与剂量的临床意义

冠状动脉腔内超声检测的研究表明LDL-C和血压的降低均能使斑块体积缩小，二者协同逆转动脉粥样硬化的进展，这可能解释了为何降压联合调脂治疗能够降低卒中发生率。ASCOT研究^[12]证实对胆固醇水平无明显升高的高血压患者，在降压治疗的同时给予他汀治疗，进一步降低总胆固醇 (1.1 mmol/L) 和LDL-C (1.0mmol/L)，能显著降低这些高血压患者的主要心血管转归终点，并且获得29%的总冠心病事件和27%的脑卒中的进一步下降。

HPS^[6]和ASCOT^[12]均证实，对中高危心血管病患者即使其LDL-C处于正常水平他汀均能显著减少心血管事件。因此，他汀治疗应取决于患者总体心血管危险，并不仅仅是LDL-C，尤其是高血压合并其他危险因素或明确的冠心病时。HPS研究^[6]发现即使基线LDL-C<2.6 mmol/L的患者也能从进一步的降脂治疗中获益 (P<0.0001)，在日本进行的MEGA研究^[14]同样证实了该结论。MEGA研究将8214例患者随机分为饮食治疗组和饮食治疗+普伐他汀 (10~20 mg/d) 组，平均随访5.3年。结果发现联合普伐他汀使主要终点显著下降了33%，提示对于亚洲人，每天10~20 mg/d普伐他汀即有显效并具有良好安全性。可见在相对低危的人群中不必过度积极降胆固醇治疗，小剂量普伐他汀能充分降低心血管事件。

因此，对高血压合并血脂异常的患者，应同时采取积极的降压治疗以及适度的降脂治疗。启动降脂治疗的血脂水平和维持治疗的目标水平如下 (表2)：

表2. 高血压合并血脂异常患者开始调脂治疗的TC和LDL-C值及其目标值^[1]

危险等级	药物治疗开始mmol/L (mg/dl)	治疗目标值mmol/L (mg/dl)
中危: (10年危险性 5%–10%)	TC>6.21 (240) LDL-C>4.14 (160)	TC<5.2 (200) LDL-C<3.41 (130)
高危:CHD或CHD等危症,或10年危险性10–15%	TC>4.14 (160) LDL-C>2.6 (100)	TC<4.14 (160) LDL-C<2.6 (100)
极高危:急性冠脉综合征, 或缺血性心血管病合并糖尿病	TC >4.14 (160) LDL-C>2.07 (80)	TC<3.1 (120) LDL-C<2.07 (80)

四、有效降压+他汀调脂：靶器官保护的协同效应

已有证据表明血压得到同样控制时, 加用他汀类药物能更显著改善糖尿病合并的动脉粥样硬化。UCSD他汀研究^[18]显示在未给予降压药物时, 由于能够改善血管内皮功能, 标准剂量的他汀治疗还具有轻度降压作用, 再次证实了他汀调脂治疗对于高血压患者的重要性。降压和调脂是其中最重要的基础。多重危险因素干预, 如血压降低10%和总胆固醇减少10%并非简单的相加作用, 而是能使心血管事件显著降低45%。因此, 须将注意力从知晓患者的血压和胆固醇水平转移到明确患者的绝对心血管风险及其决定因素上来, 即治疗的靶器官保护作用。

临床处理高血压合并血脂异常患者时, 应考虑到不同降压药物对脂质代谢的不同影响, 长期使用大剂量利尿剂可能升高胆固醇、LDL-C和甘油三酯水平, β 受体阻滞剂可能升高甘油三酯及降低HDL-C水平, 而钙拮抗剂、ACE抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂则对血脂代谢无明显影响。ASCOT-LLA进一步分析显示^[17], 他汀类药物在钙拮抗剂氨氯地平为基础的抗高血压治疗下的临床转归获益(冠心病事件相对风险降低53%)远大于同样剂量他汀类药物在 β 阻滞剂阿替洛尔为基础的降压治疗上的获益(冠心病事件相对风险降低16%)。

JUPITER研究^[19]数据分析显示, 他汀治疗对Framingham评分10年心血管危险 $\geq 5\%$ 中危和高危人群均能有效降低心血管事件风险, 但Framingham评分10年心血管危险<5%的低危人群未见获益。最近发表的荟萃分析^[20]提示, 对心血管危险分层为中高危的患者(包括高血压, 糖尿病, 微量白蛋白尿以及血脂异常), 他汀治疗能显著降低所有原因的死亡17% (RR 0.83, 95% CI 0.73 – 0.95), 降低致死性和非致死性心血管事件30% (RR 0.70, 95% CI 0.61 – 0.79) 以及降低血运重建手术34% (RR 0.66, 95% CI 0.53 – 0.83)。

五、结论

降压和调脂治疗的关键在于靶器官保护。对高血压患者, 如果已经存在明确的冠心病或冠心病等危症, 即使胆固醇水平尚未达到异常升高水平, 也应给予足够剂量的他汀类药物治疗。标准剂量的他汀药物能在降压药物的基础上进一步减少心脑血管事件。作为一级预防策略, 并非所有的高血压患者均须他汀类药物治疗。他汀类药物降脂治疗对心血管疾病危险分层为中高危患者可带来显著临床获益, 但是对他汀治疗对低危患者尚无有益的证据。基于安全性以及效益/费用比的考虑, 低危人群一级预防使用他汀治疗临床仍应慎重。

参考文献

1. 诸俊仁, 等《中国成人血脂异常防治指南》制订联合委员会编著。中国成人血脂异常防治指南。北京: 人民卫生出版社, 2007年5月第一版, ISBN 978-7-117-08573-1

- 2.Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344(8934): 1383–9.
- 3.Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335 (14): 1001–9.
- 4.The Long–Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349–57.
- 5.Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3215–22.
- 6.Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high–risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22
- 7.Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo–controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685–96.
- 8.Kostis JB, Breazna A, Deedwania PC, et al. The benefits of intensive lipid lowering in patients with stable coronary heart disease with normal or high systolic blood pressure: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *J Clin Hypertens*. 2008;10(5):367–76
- 9.Amarenc P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, High–dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549–59
- 10.Li Jian–Jun, Lu Zong–Liang, Kou Wen–Rong, et al. Beneficial Impact of Xuezhikang on Cardiovascular Events and Mortality in Elderly Hypertensive Patients With Previous Myocardial Infarction From the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *J Clin Pharmacol* 2009 49: 947
- 11.ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid–Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid–Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT–LLT). *JAMA*. 2002; 288(23): 2998–3007
- 12.Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower–than–average cholesterol concentrations, in the Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149–58.
- 13.Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346): 1623–30.
- 14.Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 30;368(9542):1155–63.
- 15.Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N, et al. Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild–to–moderate hypertension in the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Hypertension*. 2009;53(2):135–41.
- 16.Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C–reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195–207.
- 17.Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid–lowering and blood–pressure–lowering in the Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart Journal* 2006; 27:2982 – 2988
- 18.Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Reduction in Blood Pressure With Statins: Results From the UCSD Statin Study, a Randomized Trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):721–727
- 19.Ridker PM, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for Primary Prevention Among Individuals With Elevated High–Sensitivity C–Reactive Protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10–Year Risk: Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial for "Intermediate Risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:447–452
- 20.Taylor F, Ward K, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;1:CD004816

肾血管性高血压的诊断与治疗：现状与进展

中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院心内科 蒋雄京

肾血管性高血压 (renovascular hypertension, RVH) 根本特征是肾动脉主干或分枝狭窄，导致患肾缺血，肾素血管紧张素系统活性明显增高，引起严重高血压及患肾功能减退，尤其是动脉粥样硬化性肾血管病 (atherosclerotic renovascular disease, 简称ARVD) 的病情往往进行性加重，肾动脉从狭窄进展为闭塞，肾功能逐渐恶化，一些患者因此进入终末期肾病。RVH在高血压人群中的患病率各家报道不一，在西方发达国家约为：1%–3%，病因以动脉粥样硬化为主（约90%），其次为纤维肌性结构不良；在我国病因也以动脉粥样硬化为主（>70%），其次为大动脉炎(约20%)，纤维肌性结构不良（约5%）。鉴于我国成人的高血压患病率达18%，推测RVH的患病总数相当大。因此，安全准确地鉴别出RVH患者，并予以适当的治疗具有十分重要的意义。本文将就此进行综述，为临床医师处理RVH提供参考。

一. 肾血管性高血压的诊断

RVH的诊断目的包括：（1）明确病变部位及程度；（2）血流动力学意义；（3）血管重建是否能获益；（4）病变是否在发展。由于RVH的临床表现多无特异性，常依赖实验室检查作出诊断。可供选择的检查很多，但为了优化诊断流程，减少费用，多结合临床线索作进一步诊断性检查。根据文献及我们的经验，RVH的高血压大多持续在II级或以上，其它临床线索包括：1) 原来控制良好的高血压突然恶化；2) 未用利尿剂发生低血钾；3) 检查中发现一侧肾脏缩小；4) 合并其它严重的阻塞性血管病(冠心病，颈部血管杂音，周围血管病变)；5) 脐周血管杂音；6) 血管紧张素转换酶抑制剂或紧张素II受体拮抗剂降压幅度非常大或诱发急性肾功能不全；7) 无法用其它原因解释的血清肌酐升高；8) 与左心功能不匹配的发作性肺水肿。如果线索越多，则RVH的可能性越大，但单凭临床线索作出正确诊断的可能性一般低于40%。目前有许多无创诊断方法，主要包括二方面：肾动脉狭窄的解剖诊断（多普勒超声、磁共振血管造影、计算机断层血管造影）和功能诊断（开搏通肾图、分肾肾小球滤过率、分肾静脉PRA）。有创检查经动脉血管造影目前仍是诊断肾动脉狭窄的金标准，用于确定诊断及提供解剖细节。实际操作中可根据临床需要、费用效益比和能获得的检查项目予以选择。

二. 肾血管性高血压的治疗

当临幊上证实患者存在RVH时，治疗评估必须基于临幊情况进行个体化分析，要根据患者的年龄、伴随的临幊疾病、肾功能、患肾体积、血压水平、对降压药的反应及肾动脉狭窄纠正后对血压与肾功能可能的影响这些因素进行综合考虑。治疗的主要目标是保护肾功能，其次是控制血压，最终目标是降低心血管事件和死亡。关于ARVD的治疗，药物保守还是进一步经皮介入是近年来争论的焦点。无论是否进行经皮介入重建血运，危险因素改良是基本措施。有关ARVD的药物保守治疗，尤其是伴有肾功能不全者，目前尚无公认的“最佳治疗”，由于ARVD主要通过高血压和加速动脉粥样硬化引发心血管并发症，主要措施为药物降压和降血脂，同时还要处理其它危险因素，包括戒烟、控制糖尿病、抗血小板治疗等。

RVH所致的肾血管性高血压一般降压药物疗效不明显，但血管紧张素转换酶抑制剂或紧张素II受体拮抗剂是一柄双刃剑，一方面可特异性作用于肾素血管紧张素系统，控制肾血管性高血压十分有效，另一方面即阻断了出球小动脉的收缩，导致患肾肾小球滤过压下降，肾功能损害，对于双侧或单功能肾肾动脉狭窄患者，可诱发急性肾功能不全，故对这类患者应从小剂量开始，逐渐加量，并密切观察尿量，血肌酐及尿素氮的变化，如服药后

血肌酐较基线值上升>30%，需要停药。对于对侧肾功能正常的一侧肾动脉狭窄患者，尽管使用血管紧张素转换酶抑制剂或紧张素II受体拮抗剂使患肾功能减退，因有健肾代偿，仍可考虑应用该类药物。维持治疗阶段要定期测量肾体积及分肾功能，如患肾出现萎缩趋势或肾功能明显下降，则有血运重建指征。

对于禁用血管紧张素转换酶抑制剂或紧张素II受体拮抗剂的患者，钙通道阻滞为较安全有效的降压药物，其它药物如 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂、非特异性血管扩张剂及中枢性降压药也可考虑适当合用。需要注意的是，无论用何种降压药，如降压过度，均有可能导致患肾功能的严重损害，尤其是ARVD患者有可能发生患肾梗塞。因此，药物降压时宜保持血压在适当水平，以保证一定的患肾血流灌注，切忌一味追求血压正常。一些回顾性研究提示，通过药物保守治疗，对于一侧ARVD患者可达到长期有效地控制血压和保护肾功能，但对于双侧或单功能肾肾动脉狭窄患者疗效很差。有关ARVD治疗的随机临床试验也证实了药物保守较经皮介入有更高的肾动脉闭塞发生率。

由于经皮血管内介入技术的空前发展，尤其是受冠心病经皮介入治疗广泛开展的推动，临幊上用这种技术治疗ARVD逐渐增加。但哪些ARVD患者需要血运重建近年来一直是困惑临幊医生的问题。我们应该认识到，在进行肾动脉血运重建之前，最重要的步骤是评估肾动脉狭窄与临床症状之间是否存在因果关系。首先要确定是否存在显著的解剖狭窄，但临幊上仅有显著的狭窄还不够，需要伴有明确血运重建临幊标准。要确定是否存在显著的解剖狭窄，无创检查方法包括CT血管造影、MRI血管造影和多普勒超声，如果提示存在直径狭窄大于50%的病变，则要进一步作肾功能评估，如卡托普利激发的肾 γ 显像或分肾肾小球滤过率、患肾体积、患肾血流量测量等，如果功能评估表明患肾较对照侧肾功能下降>25%，要考虑行肾动脉介入重建血运。至于在血管造影时肾动脉狭窄到何种程度是进行血运重建强制适应征，目前尚无统一意见，一般认为肾动脉狭窄 $\geq 70\%$ 。总之，要有功能意义的狭窄作血运重建才合理。

目前已基本认可的肾动脉血运重建临幊标准包括：①高血压 – 急进型或顽固性高血压，恶性高血压，高血压伴一侧肾萎缩，不能耐受降压药物。②挽救肾功能 – 肾功能不全无法用其它原因解释；使用降压药，尤其是血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂后肾功能恶化。③伴随的心脏问题 – 不稳定心绞痛；反复发作的急性肺水肿与左室收缩功能不匹配。临幊上一般认为，如果患者系一侧肾动脉狭窄，肾功能正常，且双肾血流量基本对称，降压药效果好，可以密切随访而不进行有创介入；如果患侧血流量明显减少或双侧肾动脉狭窄，肾功能正常或轻度受损，建议肾动脉血运重建；肾功能进行性下降，血压升高或难以控制，或伴慢性充血性心力衰竭，则肾血运重建往往有益，需考虑积极进行血运重建。但决定是否需要进行血运重建还要依据是否存在其它严重的肾脏或肾外疾病，如存在糖尿病肾病、严重蛋白尿、患肾皮质血流差伴明显萎缩，则肾功能逆转可能性很少；单侧肾动脉狭窄伴严重肾功能不全提示存在双侧肾实质疾病，行血运重建往往无效。

哪些指标能预测肾动脉血运重建的临幊疗效？目前临幊上使用的无创指标有：1) 多普勒超声测量的肾内段动脉阻力指数(RI)；2) 脑钠素(BNP)；3) 卡托普利激发的肾 γ 显像；有创指标包括：1) 跨狭窄压差；2) 分侧肾静脉肾素活性比值。这些指标均有一定的预测价值，但在临幊实践中并没有得到充分的验证，尚需开展前瞻性大样本的队列研究，综合比较各种指标预测肾动脉血运重建临幊疗效的价值。

如果ARVD患者有肾动脉血运重建指征，目前多主张首选经皮置入支架，不论直接或选择性使用支架，与单纯球囊扩张比较，均大大提高了血运重建的成功率并显著减少再狭窄率。外科手术因创伤大，术后并发症多及死亡率高等问题，目前只用于不适合经皮介入的病例，如经皮介入失败或狭窄的肾动脉发自腹主动脉瘤等。ARVD尤其是缺血性肾病患者何时进行血运重建的问题仍有待探讨，这是因为约40%的ARVD患者自然病程超过5–10年，并且有10%–20%患者的肾功能在经皮介入后立刻恶化的风险。有些临幊医师不主张血运重建，除非

单功能肾肾动脉狭窄或双侧肾动脉狭窄伴血肌酐水平进行性升高,但是有证据显示在血肌酐水平升高前进行血运重建为更好的选择。

需要注意的是多数ARVD患者(尤其是老年患者)往往长期有原发性高血压合并动脉粥样硬化,随后逐步发展为肾动脉狭窄,因此肾动脉血运重建虽然纠正了肾动脉狭窄,消除了肾血管性高血压,但治愈高血压少见。多数文献结果表明,血运重建成功后血压易于控制,所需降压药明显减少,但治愈率一般<15%,部分患者甚至无效。这可能是长期高血压已经导致了肾实质损害或狭窄没有功能意义。如果介入的入选标准定在肾动脉直径狭窄≥50%,可能包括部分没有血流动力学意义的狭窄(50%–70%),肾动脉支架术不但无效,而且要承担介入治疗本身的风险。目前已认识到,以控制高血压为目的的肾动脉支架术,入选患者要满足二个关键点:1. 肾动脉狭窄≥70%,且能证明狭窄与高血压存在因果关系;2. 顽固性高血压或不用降压药高血压达Ⅲ级水平。

已发表的许多文献表明,对于ARVD人群,如以肾功能变化作为主要终点事件进行药物治疗或血运重建的随机临床研究,其结果往往是中性的。ARVD患者有多种原因可引起肾功能损害加重,如:长期高血压、患肾低灌注、胆固醇栓塞、糖尿病、造影剂肾毒性等。因此,期望通过肾动脉血运重建来彻底改善肾功能是不现实的。已有一些研究表明:严重肾动脉狭窄,尤其双侧或单功能肾的肾动脉严重狭窄所致的缺血性肾病患者,如果肾功能进行性恶化,则肾动脉血运重建可能获益最大;而肾功能正常或稳定的患者血运重建后的肾功能是否获益不确定。因为除了血运重建改善缺血的益处外,肾动脉介入本身有具有一定的肾脏损害危险,主要是造影剂肾毒性及操作过程中发生胆固醇栓塞,因此有些病例虽然血运重建成功,但肾功能无改善甚至恶化,这种并发症虽不多见,但不像肾动脉狭窄的自发进展,它在血运重建术后立即发生。

在严格把握肾动脉介入的适应证后,防范介入对肾脏的直接损害,提高手术成功率,是保证肾动脉支架术疗效的核心。肾动脉支架术后急性肾功能损害的主要原因有:1. 介入操作过程中发生的肾动脉栓塞及其它损伤;2. 造影剂诱发的肾毒性;3. 血容量不足导致的肾灌注不足。这些潜在的并发症,尤其对于已存在肾功能不全的患者明显有害。通过严格规范肾动脉介入术者的准入制度,提高团队的围手术期治疗经验,有可能克服这些不利因素,进一步提高经皮介入的疗效。需要的强调是,ARVD是全身动脉粥样硬化的一部分,肾动脉支架术成功并不意味着动脉粥样硬化进程的终止,积极控制危险因素,如降脂治疗、降糖治疗、降压治疗及阿斯匹林等对防止动脉粥样硬化发展有深远的影响,对预防心血管并发症有重大意义,应予高度重视。

纤维肌性结构不良(FMD)及大动脉炎所致的RVH的治疗与ARVD不同,有其特殊性。二十世纪八十年代以前,开放直视血运重建治疗FMD及大动脉炎所致严重肾动脉狭窄是外科医师的专利,随后外科治疗该病的作用逐渐下降,因为PTA同样很有效。对于肾动脉主干或主要分枝的局限病变,多数研究报告PTA技术成功率超过90%,早期临床成功率达85%–90%,远期临床获益80%–90%,因此FMD及大动脉炎患者行PTA的指征相对宽松。患者,尤其年轻患者,血压如果持续升高甚至轻度升高,依赖降压药,则应该接受治疗,以免高血压的长期不良影响。如病因系大动脉炎所致,炎症活动期不宜手术,一般要用糖皮质激素治疗使血沉降至正常范围后3–6个月方可考虑行PTA。一般不提倡FMD及大动脉炎患者使用血管内支架,有两个原因。1.单纯PTA治疗FMD及大动脉炎的结果较好,再狭窄率低于动脉粥样硬化性病变;2.这类病变放置支架的生物学效果及远期结果不清楚。不过,已有对单纯PTA不够满意的FMD及大动脉炎病变选择性放置支架,取得更好临床结果的经验性报告。

三.问题与展望

由于最近的一项较大样本的随机临床研究(ASTRAL),仍然没有证明肾动脉支架术联合药物治疗的效

果优于单纯药物治疗，所以对ARVD患者进行肾动脉支架术是否有益的问题又成为临床焦点。这一研究结果对ARVD患者进行肾动脉支架术的有效性提出了挑战，但国际上对该研究的方法学及结果有许多批评意见，主要质疑是：（1）平均每个中心每年入选肾动脉支架术患者不到1例，支架技术成功率低(88%)，术者明显缺乏介入治疗经验和资质。（2）该研究的设计时间在2000年前，入选标准太宽，大部分病例的肾动脉狭窄不能肯定是否有功能意义。（3）近年来在患者多、入选标准严格的医疗中心采用肾动脉支架术治疗ARVD患者的非随机研究结果明显优于ASTRAL的支架治疗组。因此，ASTRAL研究的结论显然只能局限于该研究的人群，不能随意延伸覆盖所有ARVD人群，仍需要设计及执行更好的随机临床研究予以验证。目前临幊上还需要进一步解决的问题是：①如何术前识别哪些RVH患者血运重建治疗无效，以避免不必要的手术；②对于需要血运重建治疗的RVH患者，如何进一步提高手术成功率和远期预后。以上RVH诊治中遇到的问题均是目前国际上这一领域的研究热点，急待解决。

卒中后高血压治疗

北京天坛医院 王拥军

一、卒中/TIA二级预防时高血压的治疗

一项系统评价集中分析了降压治疗与卒中和其他血管性事件二级预防之间的相关性。研究包括PATS(吲达帕胺), HOPE(雷米普利)和PROGRESS (培哚普利, 联用/不联用吲达帕胺), TEST (阿替洛尔) 等。这一分析包括7项已发表的随机对照试验, 总样本量为15527例 (缺血性卒中、脑出血或TI或患者), 在发生相应事件后3周 – 24个月随机分组, 随访2 – 5年。抗高血压药治疗能使所有复发性卒中、非致死性卒中、心肌梗死和所有血管事件显著减少, 致死性卒中和血管性死亡的降低尽管不显著, 但也呈下降趋势^[1]。

中国卒中后抗高血压治疗研究 (PATS) ^[2]于1995年发表结果, 该研究入选了5665例有脑血管病史的患者, 应用吲达帕胺降压治疗随访2年后结果显示, 治疗组较安慰剂对照组血压下降6/3mmHg (收缩压/舒张压, 下同), 卒中再发危险降低27% (5.6% 比 7.7%, p<0.001), (但冠心病事件和总死亡率两组无显著性差异)。这一结果首次在国际上证实了降压治疗对卒中二级预防的益处。

PROGRESS研究 (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) ^[3]发表结果于2001年, 入选了全球10个国家的172个临床中心的6000余例卒中/TIA患者, 在PROGRESS研究中国亚组中, 26个医疗机构的1520例患者随机进入治疗组和安慰剂组 (762 比 758), 结果治疗组卒中复发率较对照组有着比国际总体水平更显著的减少 (8.8% 比 19.4%), 相对危险下降55% (p<0.001)。同时, 心肌梗死发生率、心血管死亡率、总死亡率均明显下降。降压治疗在卒中/TIA二级预防中使中国患者获益更大, 可能与脑血管病在中国人口中发病率较欧美人群更高有关^[4]。

2008年5月发表结果的PRoFESS研究^[5]是迄今为止全球规模最大的卒中二级预防试验, 总共纳入了35个国家695个医院的20332例缺血性卒中患者, 随机分配入组, 在高血压治疗组中分别接受替米沙坦和安慰剂治疗, 主要终点为卒中的复发时间。结果两组主要终点无显著性差异, 复发卒中无显著性差异 (8.7% 比 9.2%, p>0.05)。

2007欧洲高血压指南^[6]指出, 在有卒中/一过性脑缺血发作病史的患者, 降压治疗可以显著降低卒中的复发率, 也可以降低相关心血管事件的高发风险。对所有高危和极危的高血压患者 (包括心肌梗死后、卒中、肾功能不全、蛋白尿), 推荐的降压治疗的目标应至少<130/80mmHg。

不同抗高血压药物对卒中二级预防的差异研究较少。MOSES(Morbidity and mortality after Stroke , Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention)研究中, 随机入组1405例患者, 用ARB (依普沙坦) 或钙通道阻滞剂 (尼群地平) 治疗, 二组的降压效果相当, 但在ARB治疗组中, 脑血管事件的发生降低 (发生密度比为0.75, 95%CI 0.58 – 0.97) ^[7]。但是一项试验中, 汇总3项试验的21 094患者 (其中2项研究中包含有39例卒中或TIA患者), CCB较ARB有明显优势 (OR 0.84, 95%CI 0.73–0.97) ^[8]。另外一些以心血管事件为主要终点事件的一些试验中, 卒中为研究的次要终点事件。在VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long–term Use Evaluation) 研究中, 氨氯地平较ARB, 卒中事件减少15%, 其中包含有3014例患者是卒中/TIA的患者^[9]。在ASCOT–BPLA (Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) 研究中, 氨氯地平组较阿替洛尔组降低卒中23%, 其中包含有2000多的患者是卒中/TIA后的患者^[10]。一些荟萃研究也显示, 在减少卒中事件方面, 钙拮抗剂较利尿剂/β受体阻滞剂 (OR 0.92,

95% CI 0.85–0.99)、ACEI (OR 0.86, 95% CI 0.74–0.99) 能更加减少卒中事件^[11]。

建议：

对一般脑卒中后的高血压患者，应进行积极的常规降压治疗。对缺血性或出血性卒中、男性或女性、任何年龄的患者均应给予降压治疗。但对老年尤其是高龄患者、双侧颈动脉或颅内动脉严重狭窄患者、严重体位性低血压患者应谨慎降压治疗。降压药从小剂量开始，密切观察血压水平与不良反应，根据患者耐受性调整降压药及其剂量。如出现头晕等明显不良反应的，应减少剂量或停用降压药。尽可能将血压控制在安全范围 (160/100mmHg 以内)。

同时综合干预有关危险因素及处理并存的临床疾患，如抗血小板治疗、调脂治疗、降糖治疗、心律失常处理等。

二、卒中急性期抗高血压治疗

卒中发生的最初几小时血压往往是升高的。60%的急性卒中患者血压 > 160 mmHg。血压过高与血压过低都与卒中预后不良有关。当患者进入安静的房间，血压就会自发下降，患者需要休息、排空膀胱、治疗疼痛。降低增高的颅内压也可能引起动脉压的下降。相当多的患者，在卒中发生后几小时，甚至没有进行特殊管理就会发生血压下降。

2008年包括12试验的1153名患者的一项Cochrane研究评估了卒中期后降压治疗的效果，结果指出任何一种降血压药物（钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体抑制剂、硝酸甘油）均不能对患者的功能预后或死亡产生影响，由于样本量的限制，结论是在卒中急性期，调整血压对患者功能预后影响的证据尚不充分^[12]。新近一项临床试验 (CHHIPS) 评估了卒中血压升高患者降压治疗的效果。降压治疗组和安慰剂组第一个24h内的收缩压降低幅度显著高于安慰剂组^[21] (17–25) vs 11 (5–17) mmHg; P=0.004，但并不会引起早期神经功能恶化。主要终点事件 (2周内死亡或残疾) 的发生率无明显区别 (RR 1.03, 95% CI 0.80–1.33; P=0.82)。治疗组严重不良事件也未见增加，且3月死亡率较安慰剂组的降低 (9.7% vs 20.3%, HR 0.40, 95% CI 0.2–1.0; P=0.05)。但由于样本量少，还需进一步观察^[13]。

降压治疗在缺血性卒中和脑出血方面是否有差异是临床医师关注的焦点。

一个Cochrane研究包括了34个随机对照试验的5368名患者，研究不同药物对急性缺血性卒中最初72 h期间的血压影响。有降压作用的药物包括口服和静脉应用的钙通道阻滞剂、口服的β-受体阻滞剂、硝酸甘油、ACEI、前列环素以及链激酶。但是，血压降低的作用不清楚，可能是由于治疗组和对照组之间基线血压明显不平衡。该研究的结论是，没有充分的证据以评价改变血压对急性缺血性卒中后的结局影响，但是β-受体阻滞剂或链激酶治疗与早期的住院病死率有关^[14]。2003年ACCESS研究 (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors)^[15]中随机分组观察了324例伴有高血压的急性缺血性卒中患者一周内应用坎地沙坦后的治疗效果，结果显示病死率在3个月时两组无显著差异而12个月时坎地沙坦组显著降低。但由于该试验未能完整进行，其发生机制尚待探讨。

由于缺乏来自临床试验的可信证据，目前尚无法得出急性缺血性卒中后抗血压应达到的水平。美国心脏协会 (AHA) 专家共识把血压高于220/120mmHg做为降压标准。目前普遍认为一些特殊情况，如严重心功能不全、急性肾功能不全、主动脉夹层、恶性高血压、急性肺水肿时应严格控制血压。接受溶栓治疗的患者，溶栓治疗前后血压应控制在小于185/110mmHg^[16]。

脑出血急性期如何降压目前尚有较多争议，理论上血压升高在最初几小时内会增加再出血的风险，血压与颅内压、血肿体积相关。但是，过度降压会导致脑灌注压的下降，理论上会增加脑损伤，尤其在颅内高压时。一项仅包括27例的前瞻性研究表明，当ICH患者发病60 h内使血压降至160/90 mmHg以下时，能够改善患者的功能预后^[17]。回顾性研究表明，入院时的急性期快速降压与病死率升高相关^[18]。新近的INTERACT研究对404例急性颅内出血患者进行的随机对照研究揭示，与指南推荐的降压目标（收缩压≤180 mmHg）相比，强化降压（目标收缩压≤140 mmHg）可安全快速地使该类患者血压进一步降低13.3 mmHg，同时颅内血肿增长速度减缓22.6%^[19]。

急性脑卒中的血压处理缺乏临床试验足够证据。仅供参考建议如下：

急性缺血性卒中溶栓前血压应控制在<180/100mmHg。急性缺血性卒中发病24小时内血压升高的患者应谨慎处理，除非收缩压≥200mmHg或舒张压≥110mmHg，或伴有严重心功能不全、主动脉夹层、高血压脑病者，一般不予降压，降压的合理目标是24小时内血压降低约15%。有高血压病史且正在服用降压药物者，如神经功能平稳，可于卒中后24小时开始使用降压药物。

急性脑出血患者，如果收缩压>180 mm Hg或平均动脉压>130 mm Hg，可以使用降压药物（可静脉用药）。收缩压150–220mmHg的住院患者，快速降压至140mmHg可能是安全的。

参考文献：

- 1.Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*, 2003,34:2741–8.
- 2.Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)*, 1995,108:710–7.
- 3.Weinberger J. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Curr Cardiol Rep*, 2003,5:140.
- 4.刘力生, 龚兰生, 王文. 降压治疗对中国脑血管病患者脑卒中再发预防的多中心随机双盲对照临床研究. *中华心血管病杂志*, 2005,33:613–617.
- 5.Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS). *Cerebrovasc Dis*, 2007,23:368–80.
- 6.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 Hypertens*, 2007,25:1105–87.
- 7.Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005,36:1218–26.
- 8.Wang JG, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*, 2007,50:181–8.
- 9.Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004,363:2022–31.
- 10.Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005,366:895–906.
- 11.Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*,

2006;48:187–95.

12. Geeganage C, Bath PM. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;CD000039.
13. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*, 2009;8:48–56.
14. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*, 2004;43:18–24.
15. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*, 2003;34:1699–703.
16. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007;38:1655–711.
17. Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med*, 2005;20:34–42.
18. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*, 2004;35:1364–7.
19. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*, 2008;7:391–9.