·综 述·

高血压的治疗管理与药物治疗评价

郑　刚
（天津市第三中心医院分院心内科，天津 300250）

摘要：高血压是全球导致死亡的最重要因素之一。目前对血压控制的合理水平还存在争论，同时药物的不良反应和患者对药物的抗性也成为限制抗高血压药疗效的重要因素。本文回顾近年发表的与高血压的药物治疗相关的临床研究，旨在对高血压的药物治疗有新的认识。

关键词：高血压；依从性；叶酸；药物治疗
中图分类号：R544.1；R972^{+}.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)06-0365-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.06.002

Evaluation of hypertension drug therapy

ZHENG Gang
(*Department of Cardiology, Tianjin Third Central Hospital Branch, Tianjin 300250, China*)

Abstract: Hypertension is one of the major diseases caused to death in the world. At present, the reasonable level of blood pressure control is still controversial. Meanwhile, the drug adverse reactions and drug resistance are also important factors to affect the efficacy of antihypertensive drugs. This article reviews the recent clinical studies related to the hypertension drug therapy in a new understanding.

Key words: hypertension; compliance; folic acid; drug therapy

高血压是全球导致死亡的最重要因素之一，目前全世界有三分之一的人罹患高血压。对于 40 岁以上的成年人来说，舒张压（DBP）每上升 10 mmHg，因心脏病致死的风险就会加倍[1]。然而，对于这样一个世界性的健康问题，近十几年里，只有一种治疗高血压的新药问世，而药物的不良反应和患者对药物的抗性也成为限制抗高血压的药疗效的重要因素。本文回顾近年发表的与高血压的药物治疗相关的临床研究，旨在对高血压药物治疗有新的认识。

1 高血压治疗的管理

1.1 心血管疾病（CVD）风险联合血压水平指导降压治疗

目前，大多数临床指南推荐仅根据血压水平决定是否进行降压治疗，然而，这种做法存在一定的局限性。Muntner 等[2]分析了单纯按血压水平和采用 CVD 风险这两种方法指导降压治疗的优势和局限性，该项针对随机研究的 Meta 分析显示，收缩压（SBP）≥ 140 mmHg 或 DBP ≥ 90 mmHg 时降压治疗可使 CVD 风险明显降低。研究推荐两类人群接受降压治疗：① SBP ≥ 140 mmHg 或 DBP ≥ 90 mmHg 的所有成人；② SBP 130 ～ 139 mmHg 或 DBP 80 ～ 89 mmHg，且 10 年 CVD 风险≥ 10% 的患者。研究结果提示，需关注患者的 CVD 风险水平，联合 CVD 风险及血压水平指导降压治疗可为降低风险提供更个性化的方案。

收稿日期：2018-01-13；**修回日期：**2018-04-16
作者简介：郑　刚，科主任，主任医师，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

1.2 血压控制水平和心血管事件（CVE）

对于血压控制水平目前还存在争论。Ko 等[3]的研究结果显示，达到“2014 年美国成人高血压治疗指南（JNC8）”推荐的血压控制目标的高血压患者比达到收缩期血压干预试验（SPRINT）推荐的血压控制目标的患者多（70.8% 对 11.9%）。此外，强化降压组（低于SPRINT血压控制目标）10年心血管（CV）风险最低，中等程度降压组（高于 SPRINT 血压控制目标，但低于 JNC 8 推荐血压控制目标）CV 风险居中，而血压未控制组（高于 JNC 8 推荐血压控制目标）CV 风险最高（分别为 6.15%、7.65% 和 9.39%，$P < 0.001$）。校正多变量后，中等程度降压组和血压未控制组发生主要不良心血管事件（MACE）的风险比强化降压组更高。该结果提示，严格的血压控制可使 CV 风险降低。

Bohm 等[4]分析了患者治疗前（基线）血压、治疗后血压与 CV 死亡、心肌梗死（MI）、脑卒中和心力衰竭（HF）等 CVE 的关系。结果显示，治疗后 SBP ≥ 140 mmHg 的患者 CVE 发生率较 SBP 120 ～ 140 mmHg 患者高，而治疗前 DBP ＜ 70 mmHg 的患者 CVE 发生率较 DBP ＞ 70 mmHg 患者高；治疗后 SBP ＜ 120 mmHg 的患者 CVE 发生率、CV 死亡率及全因死亡率高于 SBP 120 ～ 140 mmHg 患者，治疗后 DBP ＜ 70 mmHg 的患者 CVE 发生率、MI 发生率和全因死亡率高于 DBP 70 ～ 80 mmHg 的患者；治疗后 SBP 在 130 mmHg、DBP 在 75 mmHg 的患者，其 CVE 风险最低。提示，因治疗导致的极低血压会增加多种 CVE 风险，一味的追求降血压是不可取的。

1.3 治疗依从性

降压治疗的依从性差是血压控制不佳的重要原因。Idir 等[5]纳入了 174 例门诊治疗的原发性高血压患者（年龄 67±11 岁），采用超高效液相色谱 - 串联质谱法测量患者就诊时尿液中抗高血压药含量以及问卷调查（Morisky 服药依从性量表）评价患者治疗的依从性。结果显示，10% 的患者尿液中没有发现药物的代谢产物，说明这些患者没有依从药物处方。校正年龄的影响因素后，发现治疗不依从组患者的 SBP 和 DBP 均高于治疗依从组（$P < 0.01$）。对 105 例患者进行的纵向分析显示，中位随访 11 个月，88% 的患者治疗依从性未发生变化。研究提示，在高血压患者的治疗和管理之中，依从性是一个非常大的问题，通过超高效液相色谱 - 串联质谱法检测尿液中抗高血压药含量是一个准确、实用的方法。

2 食物和叶酸对高血压的影响

已有指南推荐，通过饮食摄入治疗高血压和预防 CVD。研究显示，饮食中提高钾的摄入量可以有效降压。McDonough 等[6]发现，某些饮食中钾元素含量高的人群，血压较低；此外，通过某些补充钾的产品，也能达到直接降压的效果。同时在啮齿动物中进行的试验发现，当血钾含量高的时候，肾脏就会排除多余的盐和水分，因而钾甚至可以被当做一种天然的利尿剂。富含钾的食物，包括香蕉、红薯、鳄梨、菠菜和豆类等。Miranda 等[7]健康调查探讨了多酚的摄入和高血压间的关联，研究共纳入了 550 例成人，通过两个 24 h 膳食回顾来评估其饮食。校正潜在的混杂因素后发现，高血压与酪醇、烷基酚、木酚素、芪类和其他多酚（OR ＝ 0.33）间呈线性负性关系；同时，总的多酚和酚酸的摄入均与高血压相关。该研究提示，多酚类，如酪醇、烷基酚、木脂素类、芪类与高血压间呈负性线性关系。

研究显示，叶酸可以降低高血压患者 CVD 风险及其死亡率。中国脑卒中一级预防研究（CSPPT）的肾脏亚组研究纳入20 702例有CVD史的高血压患者，其中 10 348 例患者服用依那普利（一日 10 mg）联合叶酸（一日 0.8 mg），10 354 例患者单用依那普利（一日 10 mg），随访 4.5 年[8]。研究结果显示，依那普利联合叶酸组出现大量蛋白尿患者的全因死亡率（6.4%）显著低于单纯依那普利组（10.8%）患者。该研究首次证实了对高血压患者补充叶酸可降低大量蛋白尿导致的死亡风险。CSPPT 的事后分析纳入了 20 327 例无脑卒中史或 MI 史的高血压成年患者，患者随机分配到依那普利（一日 10 mg）联合叶酸

（一日 0.8 mg）组（n = 10 160）或依那普利（一日 10 mg，n = 10 167）组中[9]。结果显示，中国高血压成人中，空腹血糖≥ 7. 0 mmol/L 或糖尿病与脑卒中风险增加相关，叶酸治疗可以使该风险降低 34%。

3　抗高血压药的研究进展

降压治疗的关键是获得较大的疗效同时不良反应较低。Bennett 等[10] 针对四分之一剂量降压策略的荟萃分析纳入 20 284 例受试者。研究结果显示，四分之一剂量单药组降压效果较标准剂量单药组明显降低，四分之一剂量二联药物组降压效果与标准剂量单药组无明显差异，四分之一剂量四联药物组降压效果比标准剂量单药组或安慰剂组均强。不良反应方面，仅四分之一剂量四联药物组会引起轻度尿酸、肌酐异常，而标准剂量单药组、二联药物组均存在明显的低钾不良反应。目前，并无关于四分之一剂量三联药物组的相关研究。提示，将 4 种药物的剂量各减至 1/4 并联用可使药物的疗效加倍，且不增加不良反应，该治疗策略或许是一种既能降低血压又能减少不良反应的方法。

研究显示，从防止老年人跌倒损伤的角度考虑，一线抗高血压药更安全。MPES 研究共纳入了 26 408 例高血压患者，年龄 50 ～ 85 岁，旨在评估一线、二线抗高血压药对跌倒损伤风险的影响[11]。结果显示，50 岁左右未用药者的跌倒受伤风险为 1.7%，85 岁左右为 5.2%；而使用二线抗高血压药物上述这两组人群的风险分别增加了 1.5% 与 2.5%。该研究提示，二线抗高血压药可增加各年龄段患者的跌倒损伤风险，就跌倒损伤而言，一线抗高血压药更安全，因此临床在选择抗高血压药时需谨慎考虑风险与获益。

Horwitz 等[12] 纳入 1996 － 2012 年年龄 40 ～ 95 岁的丹麦人口数据，共覆盖＞ 260 万人，通过丹麦国家医药产品统计登记表确定所有接受青光眼药物治疗和抗高血压药的处方。研究中 739 494 例患者接受了抗高血压药治疗，其中有 115 617 例患者为青光眼患者。在所有接受抗高血压药治疗的患者中，5.8% 接受了青光眼药物治疗，另外，在青光眼患者中，32.1% 正接受抗高血压药治疗。回归分析发现，抗高血压药物可使青光眼风险显著降低（降低 43%）。提示，抗高血压药可推迟青光眼的发生发展，对青光眼具有预防作用。

研究显示，噻嗪类利尿剂治疗高血压可降低髋关节和骨盆骨折的发生风险。Puttnam 等[13] 的研究纳入了 22 180 例受试者，平均随访 8 年。结果显示，无论与赖诺普利还是与氨氯地平、阿莫洛地平相比，氯噻酮组的髋关节和骨盆骨折的风险均更低。进一步分析显示，与其他治疗组相比，氯噻酮组骨折的风险性较低，但差异没有统计学意义。

4　小结

虽然血压控制的合理水平目前还存在争论，但采用 CVD 风险代替或联合血压水平指导降压治疗已获得公认。因治疗导致的低血压会增加多种 CVE 风险，一味的追求降血压是不可取的。此外，控制血压还应考虑治疗依从性，超高效液相色谱 - 串联质谱法检测尿液抗高血压药水平是一个准确、实用的监测工具。优选的用药方案和良好的医患沟通在提高依从性方面也具有重要作用。

四分之一剂量降压策略可使抗高血压药的疗效加倍，且不增加不良反应，或许是一种两全其美的方法。研究显示，抗高血压药在降压的同时还具有预防青光眼发生发展的作用；从预防老年人跌倒损伤的角度考虑，一线抗高血压药更安全；噻嗪类利尿剂可减少高血压患者髋部和骨盆骨折的风险。高血压除了药物治疗外，健康的饮食模式有利于高血压患者的预防：饮食中提高钾的摄入量可有效降血压，多酚类，如酪醇、烷基酚、木脂素类、芪类也与高血压间呈负性线性关系；此外叶酸可降低高血压患者 CVD 风险及其死亡率。

参考文献：

[1]　陈晓平，王斯. 高血压的药物治疗与靶器官保护研究进展[J]. 世界临床药物，2010，31（3）：129-133.

[2]　Muntner P，Whelton PK. Using predicted cardiovascular disease risk in conjunction with blood pressure to guide

antihypertensive medication treatment[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(19): 2446-2456.
[3] Ko MJ, Jo AJ, Park CM, *et al*. Level of blood pressure control and cardiovascular events: SPRIN[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(24): 2821-2831.
[4] Bohm M, Schumache H, Teo KK, *et al*. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials[J]. Lancet, 2017, 389(10085): 2226-2237.
[5] Idir H, Vincent J, Pierre B, *et al*. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients[J]. J Hypertension, 2017, 2017, 35(9): 1891-1898.
[6] McDonough AA, Veiras LC, Guevara CA, *et al*. Cardiovascular benefits associated with higher dietary K(+) vs. lower dietary Na(+): evidence from population and mechanistic studies[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 312(4): E348-E356.
[7] Miranda AM, Steluti J, Fisberg RM, *et al*. Association between polyphenol intake and hypertension in adults and older adults: a population-based study in Brazil[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165791.
[8] Li Y, Qin X, Luo L, *et al*. Folic acid therapy reduces the risk of mortality associated with heavy proteinuria among hypertensive patients[J]. J Hypertens, 2017, 35(6): 1302-1309.
[9] Xu RB, Kong X, Xu BP, *et al*. Longitudinal association between fasting blood glucose concentrations and first stroke in hypertensive adults in China: effect of folic acid intervention[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105(3): 564-570.
[10] Bennett A, Chow CK, Chou M, *et al*. Efficacy and safety of quarter-dose blood pressure-lowering agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Hypertension, 2017, 70(1): 85-93.
[11] Lee DS. The risk of serious falls injury in adults aged 50 to 85 years taking first-line and second-line hypertensive medications[C]. Long Beach: 2016, American Geriatrics Society 2016 Annual Meeting.
[12] Horwitz A, Klemp M, Jeppesen J, *et al*. Antihypertensive medication postpones the onset of glaucoma[J]. Hypertension, 2017, 69(2): 202-210.
[13] Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, *et al*. Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvic fractureri sk in older adults: secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(1): 67-76.

（责任编辑：赵绪韬）

本刊“医药专论”专题预告

帕金森病是一种常见的神经系统变性疾病，其临床症状表现为静止性震颤、肌强直等运动症状及认知功能障碍等非运动症状。震颤是帕金森病的主要表现，也是该病与其他疾病相辨别的重点。由上海市浦东新区浦南医院神经内科**王宇卉**主任撰写的**解读 2017 国际帕金森病和运动障碍学会震颤工作组共识声明之震颤的分类**一文就声明中的震颤分类要点做详细解读，以供临床诊疗参考。帕金森病患者还常伴心血管自主神经功能障碍，**帕金森病心血管自主神经功能障碍的病理生理学及其治疗**一文为临床相关治疗提供了参考。认知功能障碍是帕金森病患者中常见的非运动症状，**帕金森病认知功能障碍生物标志物的研究进展**一文对帕金森病轻度认知功能障碍和痴呆生物标志物的研究进展进行了综述。帕金森病症状的特殊性使患者生活质量受到严重影响，因此有效的管理模式能显著缓解患者症状，提高患者生活质量。由上海交通大学医学院附属新华医院神经内科**刘振国**主任组织撰写的 **2017 年英国国家健康与护理研究所成人帕金森病管理指南解读**一文对指南中帕金森病的诊治建议进行了简要解读，以期为国内帕金森病管理提供相关参考。

与路易体相关的痴呆主要包括路易体痴呆和帕金森病痴呆，两者在神经病理学基础及临床表现方面有相当多的重叠，**路易体相关痴呆的诊断与治疗进展**一文对两者之间的关系、临床诊断标准、神经影像学检查以及药物治疗等多方面的进展进行综述。多系统萎缩的临床症状与帕金森病相似，两者易被混淆、误诊，由上海长征医院神经内科**王文昭**主任组织撰写的**多系统萎缩的诊断和治疗的临床研究进展**一文对多系统萎缩的临床诊断和治疗的相关临床研究进行了综述。

敬请关注本刊近期发表的由上海市浦东新区浦南医院神经内科**王宇卉**主任撰稿的**帕金森病及运动障碍性疾病基础和临床研究进展**专题。