

强化降压对高血压患者的影响

任蕾 张鸿青

【摘要】 随着各国降压指南的修订,强化降压方案广泛应用。该文概括了强化降压对伴随心血管疾病、动脉硬化、脑卒中和慢性肾病高血压患者的影响,介绍了部分国家降压指南推荐的强化降压方案和适应人群。

【关键词】 强化降压;标准降压;高血压

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.02.006

强化降压是相对于标准降压的概念,标准降压是临床长期沿用的降压方案,即将血压控制在 140/90 mmHg 以下,而强化降压在不同的研究中设定的血压值不同,一般要求收缩压降至更低,通常为 <130 mmHg,甚至 <120 mmHg。

1 强化降压方案的应用

1.1 强化降压减少心血管事件

高血压与多种心血管事件的发生独立相关,包括心肌梗死、猝死及心力衰竭等^[1]。在高血压患者中,血压的降低与致死和非致死性预后的发生率降低平行相关^[2]。调查显示,高血压患者的血压控制情况并不理想^[3]。ACCORD 试验^[4]纳入了 4 733 例合并 2 型糖尿病的高血压患者,随机分为收缩压 <120 mmHg 的强化降压组和收缩压 <140 mmHg 的标准降压组。随访 4.7 年后发现,强化降压组降低严重心血管事件的优势并不明显。SPRINT 研究^[5]显示,在无糖尿病的成年高血压患者中,将收缩压降低到 <120 mmHg 的强化降压方案与标准降压方案相比,致命和非致命心血管事件的发生率明显降低,相对危险度降低 25%。此外,强化降压组其他几个重要结局的发生率也较低,包括心力衰竭(相对危险度降低 38%),心血管原因导致的死亡(相对危险度降低 43%)及任何原因导致的死亡(相对危险度降低 27%)。基线收缩压是心血管高危患者最重要的预后指标之一^[6]。Sun 等^[7]在 SPRINT 研究的基础上,将基线收缩压不同的患者随机分为强化降压组和标准降压组,经过 3 年的随访发现,基线收

缩压低(<140 mmHg)的高血压患者可以从强化降压方案中获益,而基线收缩压较高(>140 mmHg)的高血压患者未能从强化降压方案中获益,且相对于标准降压患者,不良事件的发生率上升。这提示对于不同患者,降压方案应个体化、特异化。

1.2 强化降压抑制动脉硬化进展

高血压是促进动脉硬化进展的重要因素,动脉硬化是一种进行性炎性疾病,提示高血压和动脉硬化可能具有共同的致病途径^[8-10]。脉搏波传导速度(PWV)是最常使用的动脉硬化测量方法。动脉硬化加重时,反射波将更早返回中央主动脉,因此,动脉硬化程度越严重,PWV 越快^[11-17]。Ichihara 等^[18]利用 PWV 测量患者动脉硬化程度,设定强化降压组血压 <130/85 mmHg,标准降压组血压 <140/90 mmHg,治疗 3 个月后,标准降压组的动脉硬化程度几乎没有变化,而强化降压组患者的动脉硬化程度明显下降,在 12 个月的治疗后差异更加显著。该研究表明,随着治疗时间延长,强化降压患者血管硬化的程度比标准降压患者下降更明显,即血压 <130/85 mmHg 可能对抑制动脉硬化斑块的形成、降低心血管事件的风险有积极作用。

1.3 强化降压预防脑卒中

高血压是与脑卒中最相关、最普遍的危险因素,尤其是与脑小血管疾病相关的卒中。降低血压是预防卒中最有效的干预措施^[19-21]。2017 美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南^[22]建议脑卒中患者降压目标值设定为 <130/80 mmHg。全国高血压预防、检测、评价和治疗联合委员会的第七份(JNC7)报告^[23]建议脑卒中患者降压目标值设定为 <140/90 mmHg。针对这一差异,Lekoubou 等^[24]进行了对比分析,在 2003 年至 2010 年随访期间,舒张压

为 130 mmHg 或收缩压为 80 mmHg 的患者死亡率为 5.55%，舒张压为 140 mmHg 或收缩压 90 mmHg 的患者死亡率为 8.25%，相对死亡率降低 32.72%。提示对于脑卒中患者，强化降压方案比标准降压方案对患者更有益。2013 年的 SPS3 研究^[25]随访了 3 020 例患者，纳入标准为：年龄 ≥ 30 岁，血压正常或高血压，近期(180 d 以内)有脑卒中症状，并且有磁共振成像确认的腔隙性脑梗死。将患者随机分配为收缩压目标 130~149 mmHg 的标准降压组及 <130 mmHg 的强化降压组，随访 1 年后发现，虽然强化降压组脑卒中发生率无明显下降，但脑内出血率显著降低。SPS3 研究结果支持在近期发生腔隙性脑梗死的患者中，设定收缩压 <130 mmHg 的强化降压方案相对于标准降压可能更有益。SPS3 研究还显示强化降压组比标准降压组发生了更多与低血压相关的不良反应，但这种差距并不明显(每年 0.26% 对每年 0.40%)。Croall 等^[26]纳入 70 例磁共振成像确诊的症状性腔隙性脑梗死及白质融合性高信号的高血压患者，随机分为标准降压组(收缩压 130~140 mmHg)和强化降压组(收缩压 <125 mmHg)，首要终点是比较基线和随访 3 个月时的脑动脉灌注，该研究结果提示强化降压并不减少伴有严重小血管病高血压患者的脑动脉灌注。

1.4 强化降压降低肾小球滤过率

第一个评估慢性肾病降压目标的大型随机对照试验是 MDRD 研究^[27]，该研究将 840 例非糖尿病慢性肾病患者随机分为平均动脉压 <92 mmHg(约 125/75 mmHg)的强化降压组和平均动脉压 102~107 mmHg(约 135/85~140/90 mmHg)的标准降压组。研究结果显示，尽管估算的肾小球滤过率(eGFR)的下降率因基线水平蛋白尿的不同而不同，但强化降压对慢性肾病进展无显著影响。2010 年的 ACCORD 试验^[4]指出，收缩压 <120 mmHg 的强化降压组患者比收缩压 <140 mmHg 的标准降压组患者发生尿肌酐水平升高和 eGFR 降低的概率更高。然而，强化降压组发生大量白蛋白尿的概率比标准降压组低，这种差异对肾脏的影响并不确定。SPRINT 研究^[5]与 ACCORD 试验设定了相同的收缩压降压目标(<120 mmHg 对 <140 mmHg)，但 SPRINT 研究纳入了慢性肾病[eGFR 为 20~60 mL/(min \cdot 1.73 m²)]患者，并且排除了糖尿病或脑卒中患者。研究得出，在基线时即有慢性肾病的研究对象中，eGFR 降低 50% 及以上或终末期肾脏病(ESRD)发生的综合结

果在强化降压与标准降压间无显著组间差异。在基线期无慢性肾病的研究对象中，强化降压后 eGFR 降低 30% 甚至 <60 mL/(min \cdot 1.73 m²) 的发生率比标准降压组更高(每年 1.21% 对每年 0.35%)。在所有研究对象中，强化降压组的急性肾损伤或急性肾功能衰竭的发生率比标准降压组高。SPRINT 研究认为，强化降压组因为需要更大程度地降低血压，势必会使用更多的利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂，而这些药物可能导致肾内血流动力学效应不良^[28-29]。参考 SPRINT 研究结论，2017 ACC/AHA 指南重新定义高血压为 $\geq 130/80$ mmHg，并建议慢性肾病患者和其他心血管风险增加患者的血压目标为 130/80 mmHg。2018 年欧洲心脏病学会/欧洲高血压学会(ESC/ESH)指南^[2]仍建议慢性肾病患者目标收缩压为 130~139 mmHg，舒张压为 70~79 mmHg。

针对强化降压降低 eGFR 原因的分析，Malhotra 等^[30]在基线 eGFR 为 60 mL/(min \cdot 1.73 m²) 的随机参与者中，测量了在基线、第 1 年和第 4 年的肾小管损伤的生物标志物。研究结果显示，尽管 eGFR 下降，但是 8 种小管损伤的生物标志物($\beta 2$ -微球蛋白、 $\alpha 1$ -微球蛋白、尿调素、白细胞介素-18、肾损伤分子 1、中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白、单核细胞趋化蛋白 1、人软骨糖蛋白 40)在强化降压组中均未升高，且 $\beta 2$ -微球蛋白、 $\alpha 1$ -微球蛋白在强化降压组中更低。这些发现表明，在强化降压过程中出现的 eGFR 降低可能主要反映了血流动力学效应的改变，而不是肾脏损伤。目前的证据表明，强化降压对终末期肾病患者的风险是不确定的，尽管如此，对于尿蛋白增加的慢性肾病患者来说，降低血压似乎可以延缓慢性肾病的进展^[31]。

2 强化降压方案的适应人群

随着强化降压相关研究证据不断增加，多国指南作出相应修订，2018 年 ESC/ESH 指南^[2]建议对于 <65 岁的大多数患者采用收缩压降至 120~129 mmHg 的强化降压方案；对于年龄 ≥ 65 岁的老年患者，建议将收缩压控制在 130~139 mmHg；而所有高血压患者的舒张压均应该 <80 mmHg。2020 全球高血压实践指南^[32]建议 <65 岁的高血压患者血压值应控制在 130/80 mmHg 以下，但应 $>120/70$ mmHg， ≥ 65 岁患者的血压应降至 140/90 mmHg 以下，并建议合并心血管疾病、脑卒中、心力衰竭、慢性肾病、慢性阻塞性

肺疾病的患者血压降至 $<130/80$ mmHg (老年患者 $<140/80$ mmHg)。2019 日本高血压管理指南^[33]设置了家庭血压的控制目标,建议对于 <75 岁的成年人,无论心血管危险因素如何或有无合并症,血压控制的目标均为 $<130/80$ mmHg(家庭自测血压 $<125/75$ mmHg);对于 ≥ 75 岁的老年患者,血压控制目标为 $<140/90$ mmHg(家庭自测血压 $<135/85$ mmHg)。中国高血压防治指南(2018 年修订版)^[34]建议,一般患者血压目标为 $<140/90$ mmHg,如果治疗耐受性良好,其中部分有糖尿病、蛋白尿等高危患者的血压可控制在 $130/80$ mmHg以下。强化降压方案正在全球多个国家逐步推行。

3 展望

关于强化降压的研究将有助于临床医生选择个体患者的降压方案。中国高血压控制具有低认知率的特点,但随着全国非传染性慢性病社区卫生服务机构的建立和家庭血压监测手段的日益普及,情况正在迅速改善。中国一些较发达地区的高血压知晓率和控制率已大幅度提高。在上海的一项老年人口研究中,2006 年至 2007 年高血压知晓率和控制率分别达到 71.2% 和 25.7%^[35]。

参 考 文 献

- [1] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9932): 1899-1911.
- [2] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3021-3104.
- [3] Torlasco C, Faini A, Makil E, et al. Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 world hypertension day[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:529-532.
- [4] Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17):1575-1585.
- [5] Group SR, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2103-2116.
- [6] Kajimoto K, Sato N, Takano T, et al. Association of age and baseline systolic blood pressure with outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191:100-106.
- [7] Sun X, Guo Y, Nie Z, et al. Influence of baseline systolic blood pressure on the relationship between intensive blood pressure control and cardiovascular outcomes in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(3):273-281.
- [8] Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, et al. Animal models of atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816:3-13.
- [9] Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):668-678.
- [10] McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6):1022-1033.
- [11] Kim HL, Kim SH. Pulse wave velocity in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6:41.
- [12] O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (1):1-13.
- [13] Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension[J]. *JAMA*, 2012, 308(9):875-881.
- [14] Safar ME, Toto-Moukoko JJ, Bouthier JA, et al. Arterial dynamics, cardiac hypertrophy, and antihypertensive treatment[J]. *Circulation*, 1987, 75(1 Pt 2):156-161.
- [15] Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study[J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 657-663.
- [16] Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study[J]. *Circulation*, 2010, 121(4):505-511.
- [17] Teixeira R, Vieira MJ, Goncalves A, et al. Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(3):233-246.
- [18] Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, et al. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(11 Pt 1):959-965.
- [19] Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4):447-454.
- [20] Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(1):315-353.
- [21] Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review[J]. *Stroke*, 2003, 34(11):2741-2748.
- [22] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Hypertension*, 2018, 71 (6):e13-e115.
- [23] 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[J]. JAMA, 2003, 289(19):2560-2572.
- [24] Lekoubou A, Bishu KG, Ovbiagele B. Nationwide impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines on stroke survivors[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(12):e008548.
- [25] Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke; the SPS3 randomised trial [J]. Lancet, 2013, 382 (9891): 507-515.
- [26] Croall ID, Tozer DJ, Moynihan B, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on cerebral blood flow in small vessel disease: The PRESERVE randomized clinical trial[J]. JAMA neurology, 2018, 75(6):720-727.
- [27] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group[J]. N Engl J Med, 1994, 330 (13):877-884.
- [28] Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(5):685-693.
- [29] Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function[J]. Kidney Int, 1997, 51(3):793-797.
- [30] Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(1):21-30.
- [31] Chang AR, Löser M, Malhotra R, et al. Blood pressure goals in patients with CKD: a review of evidence and gGuidelines[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14 (1): 161-169.
- [32] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines[J]. J Hypertens, 2020, 38(6):982-1004.
- [33] Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019)[J]. Hypertens Res, 2019, 42(9): 1235-1481.
- [34] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1):24-56.
- [35] Sheng CS, Liu M, Kang YY, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in elderly Chinese[J]. Hypertens Res, 2013, 36(9):824-828.

(收稿:2020-08-01 修回:2020-11-16)

(本文编辑:丁媛媛)