

• 讲 座 •

从欧洲 2007 ESH/ESC 高血压指南看高血压防治趋势

张廷杰 伍悦蕾

2007ESH/ESC 高血压指南在欧洲高血压学会年会上发布,因它揭示了高血压防治趋势和进展,从而引起了广泛的关注,我国高血压领域的专家对此已进行了研讨,下面就指南与高血压防治的某些发展趋势提出个人管见。

1 2007 欧洲指南的背景与特点

欧洲高血压学会与心脏学会(ESH/ESC)在较长时间中均未发布自己独立的高血压指南,主要支持世界卫生组织/国际高血压协会(WHO/ISH)制定的指南。但由于 WHO/ISH 指南复杂而较广,而欧洲地区人群经济卫生条件均有其地区特点,有条件更深入评估高血压的危险,更细致积极地进行预防,因而在 2003 年发布了欧洲的高血压指南,并获得临床界的关注、好评与引用。自 2003 年后,在高血压许多重要领域,包括诊断与治疗均取得了进展,增加了许多新的证据,包括随机与高质量非随机试验结果,促进了指南更新。

2007ESH/ESC 指南具有以下特点:(1)为高血压防治提供了更为平衡与可行的建议。(2)为提高指南建议的论证强度,专家组复习了大量有关资料(825 篇),如 Liudholm 所述指南“清新,而没有推断与猜测”,言必有据,依据严谨,并公正、客观的引述了“多种来源的证据”(美国 ASH 主席 Oprail),包括观察性研究,中国的研究证据,及其他资料,但均有高度科学性。(3)为适应临床复杂多变的情况,真正“以病人为本”,指南以教育为主,有多种建议可供选择,授渔而非授鱼。(4)为避免时下某些指南仅凭证据类型,僵硬的划分建议等级,指南批判性评估了各种类型证据的质量,不是单纯证据决定一切,要求必须符合有关对象的具体情况,这正是倡导循证医学的灵魂。(5)指南为表达一些关键观点,对许多问题列出专门评述意见,有助临床医生去繁就简,明确问题重点。纵观整个指南,不难感受编写专家从临床一线出发的良苦用心,注意关键;但决不草率,坚

持原则,刻意避免僵化,切实可行。

2 2007 指南与 2003 指南的异同

2.1 血压水平定义与分类 两个指南基本相同,即正常、理想、正常高值、高血压(1、2、3 级)及收缩期高血压。对 130~139/58~89mmHg 仍列为正常高值,由于高血压与大多数心脑血管病(cardiovascular disease, CVD)尤其是中风、冠心病、心衰、终末期肾病及外周血管病的发生及死亡高度相关(一些观察报告,中国血压增加与中风关系更陡峭,但欧洲一些地区,血压对冠心病归因危险度更强),因而高血压应视为心血管与相关疾病的主要危险因素,WHO 将其列为全球首要死因。指南指出,收缩压(SBP)与 CVD 相关,而舒张压(DBP)在老年人与 CVD 呈负相关,脉压在 <55 岁者预后意义不大,而中老年高血压(55 岁以上)伴多危险因素或临床情况者,脉压有高度预测价值,但并无确切的阈值。

2.2 总心血管危险及其评估 由于心脑血管病属多因疾病,血压“正常”与否不单取决于血压水平,“高血压”最好不用于血压分类,但为便于实践仍一直沿用,真正血压增高的阈值应基于个体总的心血管危险,因此评估高血压患者时,应同时评估有关心血管危险因素。2007 欧洲指南仍高度重视心血管危险的定量或整体评估。实际高血压患者仅很少数只有高血压,糖及脂质代谢异常与血压升高常常相关,不仅它们常共存,并且互相强化,证据表明,高危患者降压治疗阈值、强度、策略均不同于低危者,并具有卫生经济学(价/效比)的重要意义。

患者危险分层两个指南相同,包括了血压水平、危险因素、靶器官损害、糖尿病、代谢综合征和已有心血管或肾脏病。值得注意的是 2007 指南作了以下改变:(1)危险因素中血脂异常增加了高甘油三酯,糖耐受异常,空腹血糖 5.6~6.9mmol/L,去除了 C-反应蛋白;(2)亚临床器官损害中增加了颈动脉波速率(>12m/s),踝肱血压指数(<0.9),肾小

收稿日期:2007-09-14

作者单位:610041 成都市,成都市第一人民医院高血压及相关疾病研究室。Tel:028-85315539

球滤过率降低($<60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$),或肌酐清除率降低($<60\text{ml}/\text{min}$),对代谢综合征十分重视,代谢综合征在这一指南中是指腹型肥胖,空腹血糖升高,血压 $>130/85\text{mmHg}$,高密度脂蛋白(HDL)低,高甘油三酯(TG),5项中有3项以上;专家组提出了心率增快也可能是危险因素的证据,但由于缺乏明确的切割点,未正式将心率增快列入危险因素。

对于CVD危险总评估,2003及2007年指南基本相同。但即使血压正常,新指南将所有确诊心肾血管病的患者均列为极高危。患者治疗决策取决于评估的初始危险水平。新的指南对肾功与肾脏病的预后意义给予了高度重视,并正式将血管功能指标列为被评估因素。ALLHAT发表后曾有学者认为,新发糖尿病与原发糖尿病预后不同,前者并不增加死亡率。指南指出一般糖尿病的心血管并发症常在10年后发生,长于目前一般随机对照观察期。一些16~30年的观察,证实采用利尿剂与(或) β 受体阻滞剂后发生糖尿病的患者心血管并发症显著更高。惟一例外的是一组SHEP随访14年患者新发糖尿病未伴有死亡增加,该研究的局限是并未纳入糖尿病极常见的微血管并发症进行评估。

在列表介绍总心血管危险评估的同时,2007指南特别列出常见的高危/极高危患者情况,临床医师不必经过较繁琐的评估即可对患者大致判断。指南提出常见高危/极高危高血压患者类型如下:(1)BP ≥ 180 /与(或)110mmHg;(2)SBP $>160\text{mmHg}$ 伴DBP $<70\text{mmHg}$;(3)糖尿病;(4)代谢综合征;(5)危险因素 ≥ 3 个;(6)确诊心血管或肾脏疾病;(7)具以下1个或多个亚临床器官损害:左心室肥厚(心电图尤其伴劳损者或超声心动图尤其伴向心性肥厚者),颈动脉增厚或斑块;动脉僵硬增加,肾小球滤过率或肌酐清除率降低,微白蛋白尿或蛋白尿。

可贵的是,指南还对目前采用的一些评估预后或器官损害的检测方法从预测意义、可行性与费用等方面,用简表作了介绍(表1),有利于临床选择,避免某些意义不大、费用高的重复检查,具有重要卫生经济学意义。

2.3 降压治疗及其相关证据

2.3.1 证据的评估 指南有关治疗的证据来源广泛,包括全球以及中国的研究(如中国的STONE、Syst-Chin、Fever等),而且资料种类多样。虽然在大型随机试验中,以死亡或事件为终点的研究论证强度最高,但指南指出了它们的局限。由于多数研究选择高危或老年患者,因而常不能代表较年轻与

无并发症的患者,同时研究过程中药物即使无效,治疗对象常常仍必须坚持采用,但临床上不可能始终使用无效药物,结果治疗组效益常被无效患者稀释;尤其研究常为短期(4~5年),而中青年患者治疗常在20~30年以上,即使近年采用较长期试验,但往往不可能坚持对照方案;其他还有多种因素及实施中的失误,均可影响随机结果。目前常用汇总分析,虽然它较个体有更大统计学力度,但同样有局限,包括它本身属于事后分析,对纳入的研究是人为的,常非同质,统计本身无法纠正其异质性。指南对引用的各类研究均进行了严格评估,保证了指南论述的科学性与可信度,同时专家组特别注意避免某些指南单纯按研究类型,僵硬进行分级的方法,这是2007欧洲指南严谨与可贵的特点。

2.3.2 有关证据的主要结论 指南采用8页篇幅,介绍了经严肃评估后选用的各类证据,包括高血压治疗安慰剂对照,不同强度对照,不同活性药物及以中间终点评估的研究结果等等。根据大量高质量的研究,专家组主要结论如下:(1)有关研究强化了降压药物效益主要取决于血压下降本身的认识,心衰是惟一例外。(2)某些药物可能对特殊病因具有更良好的效果(即在两组血压无差异情况下,药物使某组某终点降得更低),如 β 受体阻滞剂,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)降冠脉事件,但这一效果小于降压的主要效益,常仅有5%~10%的差异。(3)关于降压对中间终点影响的有关研究及其临床意义,指南特别进行了评述:如心脏左室肥厚,舒张功能障碍,左房增大;动脉壁及动脉粥样硬化;脑损害与认知功能减退;肾脏功能与器官损害;新发糖尿病等。由于低危与年轻患者发生死亡等终点事件所需时程较长,过去关注不够,中间终点在今后研究中将具更大作用。

2.4 治疗目的、方法与药物选择 在治疗方面2007指南体现了目前降压治疗更积极的趋势,即:更早开始治疗,靶目标更低,更强效药物和更快达标。这与AHA于2007年6月发布的文件一致,即血压正常高值者(SBP 130~139 mmHg与(或)DBP 85~89 mmHg),若存在糖尿病、心脑血管病、肾脏病等即应开始药物治疗;若合并危险因素 ≥ 3 个、有代谢综合征或靶器官损害,即应考虑药物干预。

对血压靶目标,指南推荐一般患者至少应 $<140/90\text{mmHg}$ 或更低,对高危或极高危者(表1,2),至少应 $<130/80\text{mmHg}$,但常常较困难,尤其是对于合并糖尿病、老年与心血管受损患者更要如此。

指南强调为更好达标,降压治疗应早于心血管损害形成以前。除降压外还应尽力控制伴存的不可逆危险因素。

表 1 2007 ESC/ECH 指南靶器官检测项目意义、可行性与价格评估

检测项目	预测价值	可行性	费用
心电图	++	++++	+
超声心动图	+++	+++	++
颈动脉内中膜厚度	+++	+++	++
动脉弹性	+++	+	++
臂踝指数	++	++	+
冠脉钙化含量	+	+	++++
心脏/血管组织组成	?	+	++
循环中胶原标志	?	+	++
内皮功能障碍	++	+	+++
腔梗/白质损害	?	++	++++
小球滤过率或肌酐清除率	+++	++++	+
微白蛋白尿	+++	++++	+

表 2 2007 ESC/ECH 指南药物优化选择

1. 器官损害	
左室肥厚	ACEI CCB ARB
无症状动脉粥样硬化	ACEI CCB
微蛋白尿	ACEI ARB
肾功障碍	ACEI ARB
2. 临床事件	
陈旧中风	任一降压药
陈旧心肌梗死	BB、ACEI、ARB
心绞痛	BB、CCB
心力衰竭	D、BB、ACEI、ARB、抗醛固酮药物
房颤	
阵发	ARB、ACEI
持续	BB、非二氢吡啶钙拮抗剂
肾衰/蛋白尿	ACEI、ARB、襻利尿剂
外周血管病	CCB
3. 临床状况	
收缩期高血压	D、CCB
代谢综合征	ACEI、ARB、CA
糖尿病	ACEI、ARB
妊娠	CCB、甲基多巴、BB
黑人	D、CCB

注:ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体阻断剂;BB:β受体阻滞剂;CCB:钙拮抗剂;D:利尿剂

降压药物治疗是当前争论焦点之一。2007 指南不同于英国指南,基于降压主要效益来自降压本身的认识,与 2003 年指南相同,仍认为五大类药物均可作为初始、维持、单用或联合,且多数患者采用

联合治疗,强调所谓一线药物无实际意义,但是在某些情况选用某些药物可能更有利。具体应用时应结合患者以往用药反应,患者并存危险因素与疾病,靶器官损害,药物禁忌的其他情况,药物互相作用,药物价格等全面考虑。药物副作用影响患者依从性应予重视,长效药物有利血压控制质量与增加患者依从,应尽可能采用。

2007 指南按药物种类列出适应证与禁忌证的同时,按常见临床情况、靶器官损害、已存在的心血管病等,列表显示优选的药物,符合临床思维,有应用价值。指南总的趋势是不同于 JNC7 的不合理强调利尿剂,不同于英国指南的过分低估 β 受体阻滞剂,对 ACEI、ARB 及钙拮抗剂(CCB)给与了充分肯定,ARB 的适应证由 2003 年的 3 个增加为 2007 年的 8 个。在客观评价单用与联合用药时,突出联合用药在当前治疗中的重要作用,对联合用药方式作了细致调整,修改了 2003 年的示意图(图 1),不推荐利尿剂与 β 受体阻滞剂的联合,而 CCB 可作为与其他四类药物联合的基础,尤其与 ACEI、ARB、β 受体阻滞剂以及利尿剂,体现欧洲指南贯有的平衡与客观。

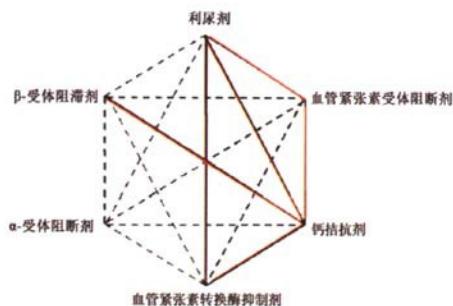


图 1 2007 ESC/ECH 指南降压药物联合应用策略

2.5 特殊情况及伴随危险因素的治疗 2007 指南对当前受到关注的一些特殊人群,包括老年人、糖尿病、脑血管病、冠心病与心衰、心房纤颤、肾脏病、女性高血压、代谢综合征以及抵抗性高血压、高血压急症、继发性高血压等,都结合最新进展进行了翔实的评述。

2.5.1 老年人治疗目标应与较年轻者相同,可采用 5 大类药物,试验已充分证明利尿剂、CCB 与 ARB 的效益,后二者的联合,可能为今后的重要趋势。在 2007 指南发布时,80 岁以上老年人治疗尚无肯定结论,最近 HYVET 研究已证实 >80 岁者,降压仍可降低死亡与心血管事件,审慎而积极降压是需要的。

2.5.2 对糖尿病及肾脏病的治疗,已累积大量证据,应给予更积极治疗,更早开始,目标血压应更低,早期肾脏损害的标志如微量蛋白尿,肾小球滤过率下降应高度重视。指南明确提出利尿剂和 β 受体阻滞剂可能恶化胰岛素耐受,不宜在糖尿病患者中作为首选,ARB可能具有更大优势,尤其是对2型糖尿病及肾病患者。肾脏病者有时需联合使用降压、他汀及抗血小板活性药。

2.5.3 对合并脑血管病史者降压可明显减少中风复发与心血管事件,血压应 $<130/80\text{mmHg}$ 。对急性脑血管病患者的治疗,有多个试验正在进行,目前主张应待情况稳定后降压,一般至少在数天后。降压可能对改善认知与痴呆有益。

2.5.4 心肌梗死存活者尽早给与 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB,可减少梗死再发与死亡,主要机制是由于药物的保护作用,小部分与降压有关。最近证实,慢性稳定冠心病降压也有益,包括CCB的应用,血压 $<140/90\text{mmHg}$ 者也可用药,目标约 $130/80\text{mmHg}$ 。AHA 2007的新建议也主张血压应 $<130/80\text{mmHg}$;伴心衰者血压应小心降达 $<120/80\text{mmHg}$;但不主张 β 受体阻滞剂用于冠心病与中风的一期预防,对指南上述降压目标及 β 受体阻滞剂应用的建议,国外反馈意见尚不一致。

2.5.5 代谢综合征 目前对其意义的评估认识不一,在欧洲指南中较为重视,并有较深入评述,指南认为代谢综合征之血压正常高值者应考虑降压。

2.5.6 伴随危险因素的治疗 指南推荐对所有伴心血管病或糖尿病者,均应考虑他汀治疗,使总胆固醇 $<4.5\text{mmol/L}$,低密度脂蛋白 $<2.5\text{mmol/L}$ 或更低;即使基础胆固醇及低密度脂蛋白不高,无明显心

血管病,但属高危患者也考虑使用。对抗血小板药物的使用,指南推荐仅限于已有心血管病事件者,必须使用小剂量阿司匹林、且总心血管危险已为 $15\% \sim 20\%$ 、血压已有效控制($<140/90\text{mmHg}$)、并且无出血倾向者。当前国内对阿司匹林常过分强调应用,对出血问题重视不足,尤其脑出血,某些基层甚至三甲医院当患者收缩压高达 $170 \sim 180\text{mmHg}$ 时仍嘱患者使用,并采用大剂量,值得共同关注。对糖尿病的血糖控制推荐空腹 $<6\text{mmol/L}$,糖化血红蛋白 $<6.5\%$ 。

3 小结

在2003年欧洲指南及美国JNC 7发布以来,正从不同方面改变着高血压的防治。2007指南集中反映了在高血压的全面评估、检测指标、药物应用与联合用药、特殊人群的处理等方面的进展,尤其是对新近研究成果及汇总分析的评估,危险因素及器官损害的标志,药物的合理选择,一些目前有争论的问题,均有正面的、清晰的提示。更新了评估指标,强调了及早降压,更严格更快降压,强化药物治疗,要求防治重心前移。内容贯彻了循证医学的原则,符合临床思维,在许多看似细节的地方,体现了专家组的良苦用心。2007指南具有教育性、实用性、平衡性、客观性等特点,是高血压及相关领域很有价值的参考资料。我国指南也具有该指南的众多优点,主要观点很接近,且刚发布不久,目前关键是如何贯彻,2009年将要进行某些更新。JNC 8已在酝酿中,在2009年发布,也值得期待。个人体会2007指南的缺点,是某些地方稍显繁琐,如血压分类,单用与联合用药流程等。

(上接第467页)

内炎症渗出物机化后形成肉芽组织为病理特征,其病因和发病机制不明,可能与感染、药物、移植排斥和结缔组织病等多种因素有关。临床表现为咳嗽和进行性呼吸困难,高分辨CT对临床诊断有重要价值,肺功能检查常提示轻度或中度限制性通气障碍。临床上常根据临床症状和影像学表现考虑到COP,但需要组织病理学检查来进一步明确,COP对糖皮

质激素治疗反应良好,可以使临床症状和影像学变化迅速改善,但停药常导致复发。在临床工作中要提高对COP特征的认识,防止误诊。

(参加讨论医师:梁志欣、余丹阳、陈良安)

(梁志欣 整理)