

hypertension. drugs, 2002, 62: 443

[8] 刘力生主编. 高血压, 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 2003, 1070-1071

[9] S U Shah, S Anjum, W A Littler, et al. Use of Diuretics in Cardiovascular Disease: (2) Hypertension. Postgrad Med J,

2004, 80: 271-276

[10] Lawrence R, Krakoff. Diuretics for Hypertension. Circulation, 2005, 112: 127-129

[11] 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). 高血压杂志, 2005, 13: 22-26

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0032-04

β 受体阻滞剂治疗高血压的回顾与展望

【作者】 于波

哈尔滨医科大学附属二院 (哈尔滨 150086)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

高血压是一种严重威胁人类健康的慢性长期疾病。据2002年全国居民营养与健康状况调查资料显示,我国成人高血压患病率为18.8%,全国有高血压患者约1.6亿^[1]。高血压可引发心、脑、肾等器官的损伤,严重威胁人类的健康和生命。因此,保护心、脑、肾,防治心力衰竭、肾衰和脑卒中已成为高血压治疗的重要目标。

1 β 受体阻滞剂治疗高血压的理论依据

β 受体阻滞剂最初由英联邦化学公司的James Black设计,自20世纪60年代用于高血压治疗以来,显著的降压效果使其一直广泛用于临床。近期新的研究证实了交感神经活性增强是早期原发性高血压的重要致病因素,且交感神经系统早于肾素-血管紧张素系统被激活。 β 受体阻滞剂用于治疗高血压有以下理论依据^[2]: ①对中枢神经的作用 β 受体阻滞剂可以直接作用于中枢神经系统的 β 受体,使其兴奋神经元活动减弱,减少交感神经冲动的传出,从而起降压作用。②对肾素-血管紧张素系统的抑制肾脏近球旁细胞的 β 受体兴奋,可促进肾素分泌,通过肾素-血管紧张素系统的作用,使血压升高,而 β 受体阻滞剂在阻滞 β 受体后,使肾素分泌减少,从而发挥降压作用。③对心脏 β 受体的阻

滞当心脏的 β 受体阻滞后,心率降低和心肌收缩力减弱,心输出量减少,心肌耗氧量降低,房室传导时间延长,从而降低血压。④压力感受器的重建 β 受体阻滞剂可降低卧位或坐位时的血压,说明 β 受体阻滞剂可使压力感受器维持正常。

β 受体阻滞剂通过对抗交感神经系统的过度激活、降低交感神经张力、抑制肾素-血管紧张素系统的激活而发挥降压作用,同时也发挥全面心血管保护作用,包括改善心肌重构、减少心律失常、提高心室颤动阈值,预防猝死等。因此, β 受体阻滞剂用于高血压的治疗有着坚实的理论基础。

2 β 受体阻滞剂在高血压一、二级预防中的作用

β 受体阻滞剂治疗高血压的大量循证医学证据证明, β 受体阻滞剂是治疗高血压的有效药物。国际高血压学会组织的第一与第二轮的前瞻性BPLTTC荟萃分析均显示, β 受体阻滞剂在降低血压和降低心血管危险方面与钙通道阻滞剂(CCB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)无显著差别。 β 受体阻滞剂能改善高血压患者的长期临床转归,包括降低病死率、脑卒中和心力衰竭患病率,许多大规模临床试验,如BCAPS、ELVA、STOP-H、MAPHY、UKPDS、CAPP、STOP-2研究,已经提供

了充分的证据。因此， β 受体阻滞剂在高血压的一、二级预防中发挥重要作用。

高血压与动脉粥样硬化的病程密切相关。延缓动脉粥样硬化不仅应降胆固醇、降压和戒烟，阻断去甲肾上腺素的释放也非常重要。心理社会应激还能造成内皮细胞损伤，从而加快动脉粥样硬化发展。BCAPS 是一项随机双盲、用安慰剂对照的前瞻性临床试验^[3]，目的是在有颈动脉斑块但无动脉病变症状的患者中，评价氟伐他汀和小剂量倍他乐克对颈动脉壁内膜中层厚度（IMT）增厚状况以及心血管病事件发生率的影响。研究共入选 793 例患者，平均随访 35.9 个月。研究发现美托洛尔长期治疗（18 个月、36 个月）使高胆固醇血症患者的最大颈动脉内膜中层厚度（IMT_{max}）显著小于安慰剂组，美托洛尔组的总死亡率或所有冠脉事件发生率（心肌梗死或脑卒中）也显著低于安慰剂组（ $P=0.031$ ）。ELVA 研究也是一项用安慰剂对照的前瞻性随机双盲临床研究^[4]，目的是评价美托洛尔（倍他乐克）对颈动脉粥样硬化病变（以 IMT_{mean} 的增厚状况作为指标）的影响。92 例原发性高胆固醇血症、颈动脉有早期粥样硬化病变的患者，研究期间绝大多数患者接受调脂治疗药物主要是他汀类，研究结束时两组的平均总胆固醇水平均为 6.4mmol/L。与安慰剂组相比，美托洛尔组治疗 1 年后颈动脉球部的 IMT_{mean} 显著降低，治疗 3 年后颈总动脉 IMT_{mean} 显著降低，颈总动脉和颈动脉球部 IMT_{mean} 联合终点的增厚速率也显著降低（ $P=0.011$ ）。两项研究一致显示，美托洛尔很可能具有抗动脉粥样硬化的效益。

高血压的二级预防主要针对其并发症，如冠心病、心肌梗死、左室肥厚、心力衰竭及室性心律失常等。MAPHY 研究为国际多中心、分层、随机开放的对照研究，共纳入 3234 例轻中度高血压男性患者，年龄 40~60 岁，被随机分为美托洛尔组（1609 例）和利尿剂组（1625 例）。观察了美托洛尔作为高血压的初始治疗药物是否比利尿剂（噻嗪类）更有益处。研究结果显示，美托洛尔组的总死

亡率、心血管病（致死性冠心病、致死性脑卒中等）和非心血管病（癌症等）死亡率均较利尿剂组显著降低。更重要的是，美托洛尔对吸烟者同样有显著作用，因为美托洛尔为选择性 β_1 受体阻滞剂，因此不会因为吸烟者肾上腺素分泌增加导致外周血管收缩而干扰血压调控。总之，美托洛尔可以减少致死性冠心病和致死性脑卒中的发生，并降低患者总死亡率。

我国的 HOT-CHINA 研究^[6]共收入了 53 040 名高血压患者，在治疗的 10 周内 83% 的患者采用 2 种药物使血压降到目标值，其中 60% 的患者采取钙通道阻滞剂非洛地平（波依定）+ β 受体阻滞剂美托洛尔（倍他乐克），说明在我国高血压治疗中钙通道阻滞剂 + β 受体阻滞剂是一个广泛应用的组合，尤其是对高血压合并心绞痛患者更显益处。斯德哥尔摩研究显示，对于心肌梗死后高血压患者，美托洛尔比利尿剂更能显著降低再梗、脑卒中、冠脉搭桥、截肢及死亡的发生危险（ $P<0.01$ ）。MERIT-HF 研究^[7]对心功能 II、III、IV 级的心力衰竭合并高血压患者回顾性亚组分析结果显示，与安慰剂组相比，美托洛尔组总死亡率下降 39%（ $P=0.0022$ ），高血压心力衰竭患者的猝死危险下降 41%（ $P=0.0002$ ）。 β 受体阻滞剂在心肌梗死和心力衰竭治疗中，对病死率的降低主要来源于对猝死发生率的降低。Framingham 长达 26 年的前瞻性研究表明，心源性猝死中 90% 与心律失常相关，而心律失常性猝死中，80% 与室性快速性心律失常相关。 β 受体阻滞剂是惟一被证明能够降低猝死的药物，其作用是现有其他药物所不能替代的^[8]，而且脂溶性 β 受体阻滞剂（如比索洛尔、美托洛尔和普萘洛尔）预防猝死的作用可能优于水溶性 β 受体阻滞剂（阿替洛尔）。

3 β 受体阻滞剂受到质疑

2006 年 6 月英国国家健康和临床优化研究所（NICE）和英国高血压学会（BHS）共同发布了《成人高血压治疗指南》的更新版，提出了“ β 受体阻滞剂不再是多数高血压患者的首选降压治疗药物”，并将 β 受体阻滞剂作为第四线的降压药物，

此举的根据是近年来发表的大型临床试验如 ASCOT 和 LIFE 研究, 以及瑞典学者 Lindholm 等 2005 年发表的荟萃分析^[9], 对 β 肾上腺素能受体阻滞剂 (β 受体阻滞剂) 在降血压治疗中的疗效以及长期使用对糖、脂代谢的影响提出了质疑。

近期公布的 ASCOT-CAFE 中可见, 以氨氯地平联合培哚普利为主体的治疗方案与 β 受体阻滞剂联合利尿剂的方案相比, 2 组肱动脉的血压 (SBP 及 PP) 下降基本是一致的, 但对中心动脉的收缩压降低而言, 氨氯地平组比阿替洛尔组多降低 4.3mmHg。主要终点事件比阿替洛尔组进一步降低 10%, 这证实了 β 受体阻滞剂 (阿替洛尔) 在血管的结构和功能改善上可能弱于钙通道阻滞剂或血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)。此外, 某些非选择性或水溶性的 β 受体阻滞剂的长期应用会对血糖、血脂产生不利的影响, 还有降低脑卒中发生方面的证据还不够充分。现有的研究已经显示: 水溶性的阿替洛尔在降血压的同时, 并不能减少心血管事件的发生率和死亡率, 并指出阿替洛尔不应再作为抗高血压研究的活性参照药物。由于 Lindholm 等 2005 年发表在 Lancet 杂志上的荟萃分析收集了 β 受体阻滞剂治疗高血压的 20 项临床研究, 其中 17 项来自阿替洛尔, 其他 β 受体阻滞剂治疗高血压的研究资料很少, 所以将从阿替洛尔得到的结论推广到所有的 β 受体阻滞剂, 还存在着不确定性。

β 受体阻滞剂在治疗高血压时一律列为首选或一概排在其他降血压药之后都是片面的, 应个体化用药。通过对既往 β 受体阻滞剂用于高血压及其相关疾病治疗的大规模临床研究的回顾, 对近年来临床试验和荟萃分析的解读, 以及对英国 NICE/BHS 成人高血压指南的分析, 2007 年 6 月中国专家已经对 β 受体阻滞剂用于治疗高血压达成以下共识: β 受体阻滞剂仍然是临床上治疗高血压有效、安全的药物, 是临床上常用的降血压药物之一; 鉴于阿替洛尔在临床试验中所暴露的问题, 除一些特殊人群 (飞机驾驶员), 一般不建议将其作为降血压治疗的

首选用药; 目前使用 β 受体阻滞剂进行治疗的患者, 如血压稳定控制, 应当继续使用, 不宜换药; β 受体阻滞剂对合并以下情况的患者具有不可替代的地位, 应当首选: 快速性的心律失常 (如窦性心动过速、心房颤动)、冠心病 (稳定或不稳定性心绞痛、心肌梗死后)、心力衰竭合并高血压患者; 交感神经活性增高患者 (高血压发病早期伴心率增快者、社会心理应激者、焦虑等精神压力增加者、围手术期高血压、高循环动力状态如甲亢、高原生活者等); 禁忌使用或不能耐受 ACEI 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 的年轻高血压患者; 在临床用药中, 注意尽量选用无内在拟交感活性、对 β_1 受体选择性较高、或兼有 α 受体阻断作用的 β 阻滞剂, 以减少长期用药的不良反应。选择性 β_1 受体阻滞剂和兼有 α 受体阻断作用的 β 受体阻滞剂不同于传统非选择性 β 受体阻滞剂, 它们对糖、脂代谢的影响以及对外周血管的影响相对较小, 可以较安全、有效地应用于糖尿病合并高血压患者; β 受体阻滞剂与其他药物的合用在降血压治疗中具有重要意义。 β 受体阻滞剂与长效二氢吡啶类 CCB 或 α 受体阻滞剂的联合, 不仅能获得协同降压作用, 还可以抑制 CCB 或 α 受体阻滞剂引起的反射性交感神经兴奋; 从靶器官保护的角度来讲, β 受体阻滞剂与 ACEI 或 ARB 的联合是目前推荐用于高血压合并冠心病或心力衰竭的标准治疗, ACEI 或 ARB 对糖代谢的有利作用可能抵消 β 受体阻滞剂潜在的对糖代谢的不利影响; 在无心力衰竭、心肌梗死的高血压患者, 应避免大剂量 β 受体阻滞剂与噻嗪类利尿剂的单独联合, 以减少引起糖、脂代谢紊乱的可能性; 对代谢综合征和易患糖尿病、且无心力衰竭或心肌梗死或快速性的心律失常 (如窦性心动过速、心房颤动) 的高血压患者, 以及 60 岁以上的老年患者 (除了以上说明的治疗中应首选 β 受体阻滞剂的患者外), 不推荐 β 受体阻滞剂作为初始治疗的用药选择。

最新的 2007 年欧洲高血压指南指出, 在降低血压程度相同的情况下, 各类降压药物降低心血

管病残率和死亡率的效益差异很小。某些药物可能有一些降压以外的益处,但这种益处必定远小于降低血压本身所带来的保护作用,抗高血压治疗的效益主要来自降低血压本身。值得注意的是,在高血压治疗中,联合用药方案才是更重要的。目前我国 β 受体阻滞剂与钙通道阻滞剂的联合依然是治疗高血压的一种主导方案,在联合用药中,同样也需要注意尽量选用无内在拟交感活性、对 β_1 受体选择性高的药物,以减少长期用药的不良反应。目前,迫切需要有适合中国人的临床前瞻性研究来评价新型的 β 受体阻滞剂(比索洛尔、卡维地洛等)作用,来指导适合中国的高血压治疗指南的制定。

【参考文献】

- [1] 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
- [2] 方卫中, 林泽平. β 受体阻滞剂在心血管疾病应用中的几个问题. 实用医学杂志, 1996; 12 (8): 559-560
- [3] Hedblad B, Wikstrand J, Janzot L, et al. Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness. Main Results From the β -Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). Circulation, 2001, 103 (13): 1721-1726
- [4] Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima - media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3 - year randomized study. Stroke, 2002, 33 (2): 572- 577
- [5] Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension (MA-PHY) Study. JAMA, 1988, 259 (13): 1976
- [6] 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: 291-294
- [7] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT -HF). Lancet, 1999, 353 (9169): 2001-2007
- [8] Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J, 1993, 125: 1148-1154
- [9] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet, 2005, 366: 1545-1553
- [10] Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo -Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT -BPLA) . Lancet, 2005, 366: 907-913

(上接第 53 页)

糖控制得很好,但这时由于血浆渗透压突然改变,可能会出现水肿,此水肿随着血糖的稳定很快就会消失。病例中的这位患者病程不短,使用胰岛素的时间已经很长,而且在前一阶段使用胰岛素时血糖也控制得很好,因此可排除患者水肿是因胰岛素引起。接下来主要考虑的是使用钙通道拮抗剂引起的水肿。钙拮抗剂最常见的一种不良反应,就是引起下肢的水肿。在治疗的过程中,患者停用氨氯地平,水肿也就逐渐消失。

患者植入支架以后,用药上有的医院选用阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑,3 药联用。也有的医

院选择阿司匹林、氯吡格雷 2 药联用。一般阿司匹林用 100mg、氯吡格雷 75mg;阿司匹林要终身应用,氯吡格雷通常要用 1 年左右,根据治疗的状况再做进一步的选择。此外,他汀类的药物,无论患者的血脂是不是正常的,只要无禁忌证及不良反应都要终身坚持服用。

总之,该病例选得很好,讨论会也开得很成功,望今后临床药师和临床医生有更多的交流。

纪立伟¹ 整理,鲁梅花² 王育琴³ 审阅

1 卫生部北京医院药剂科,北京 100730

2 首都医科大学宣武医院内分泌科,北京 100053

3 首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053