

第一章 高血压研究概述

国外对于高血压的研究已有百年历史，而我国高血压研究只是近 60 年才陆续开展，尤其是近 30 年，我国在高血压流行病学、发病机制及临床治疗等领域取得了宝贵的经验和成果。

一、高血压的流行病学研究

高血压已经成为严重危及人类健康的重大疾病，而高血压患者人群庞大。全球高血压患者大约有 10 亿，在英国 35~64 岁的人群中估计高血压患者占 42%。我国分别于 1958 年、1979 年、1991 年及 2002 年进行过 4 次全国性的高血压调查。结果显示，我国成人高血压患病率分别为 5.1%、7.7%、13.6% 和 18.8%，表明我国人群高血压患病率呈增长趋势^[1]。2002 年调查显示，我国的高血压人群达 1.6 亿，2009 年我国高血压患者多达 2 亿多人，患病率较 1999 年增加 30%^[2]。2011 年中国疾病预防控制中心的调查发现高血压的发病率已高达 33%，据此推算高血压的发病人数已达 3.3 亿。因此，面对如此庞大的高血压人群，如何做好高血压的防控工作是对政府和每一位医务工作者的严峻挑战。

在过去的数十年中，我国流行病学、基础医学和临床医学专家做了大量的工作，先后进行的高血压普查使我们已掌握了我国高血压人群的基本患病情况，并制定了高血压的分期标准，同时，在高血压发病机制的研究、临床诊断及人群防治工作等方面给予了指导性的意见。然而，我国高血压普遍存在“三高”“三低”“三不”现象。“三高”即患病率高、致残率高、增长趋势高，“三低”即知晓率低、治疗率低、控制率低，“三不”即患者普遍不规律用药、不监测血压、不重视非

药物治疗。1991 年我国公众的高血压知晓率、治疗率和控制率分别为 27%、12% 和 3%，即使到了 2002 年也只有 30%、25% 和 6%，明显低于美国。而 2010 年我国高血压患者总体的知晓率、治疗率和控制率仍较低，且分别低于 50%、40% 和 10%^[2]。

心脑血管疾病已经成为威胁我国居民健康的首要疾病，我国人群心脑血管疾病的患病率处于持续上升的阶段。根据《中国心血管病报告 2011》^[3]显示，全国约有 2.3 亿人罹患心血管疾病，即每 5 个成年人中就有 1 人患心血管疾病。其中，高血压患者至少 2.0 亿人，脑卒中患者至少 700 万人，心肌梗死患者 200 万人，心力衰竭（心衰）患者 420 万人，肺源性心脏病患者 200 万人，风湿性心脏病患者 250 万人，先天性心脏病患者 200 万人。在死因构成中，心脑血管疾病占 35%~40%，已成为目前我国第一位致死原因（见图 1-1）。1970 年以前，高血压患者心血管病危害不明显，而如今，高血压已成为我国居民心脑血管疾病的首要危险因素。近年在高血压领域已将重点集中在大型研究进展、指南更新亮点、诊疗新策略和高血压管理等方面，以及对高血压与糖尿病、高血压与肾脏病、卒中与高血压等跨

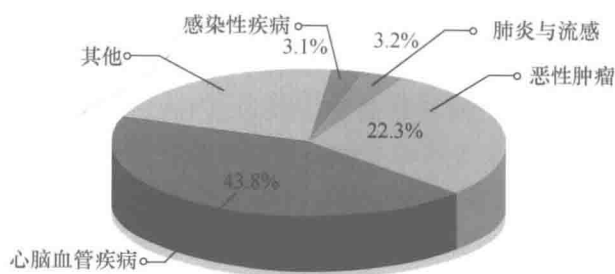


图 1-1 我国死亡原因比例分布（来源于：Jiang He, et al. N Engl J Med, 2005, 353: 1124-1134）

学科话题进行广泛探讨，并从基础研究、临床实践到社区管理，全方位总结、回顾高血压防治及相关疾病的管理策略。

随着经济的快速发展，城市化速度加快，人口老龄化加重，心脑血管疾病对我国居民健康所构成的威胁以及所带来的经济负担将进一步加重。据调查，我国 60%~70% 的脑卒中和 40%~50% 的心肌梗死与血压升高有关。每年新发脑卒中 200 万人，新发心肌梗死 50 万人，导致其中 1/2~2/3 的患者不同程度地丧失劳动能力。在中国，高血压是导致冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病，CHD）的重要因素，23.7% 的急性冠心病归因于高血压，而 2004 年城市居民冠心病死亡占有心脏病死亡的 48%（见图 1-2）。全国每年死于心血管疾病约 350 万人，其中一半以上与高血压有关，因而控制高血压是预防心脑血管病的切入点。美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告（JNC7 报告）中指出，收缩压每降低 2~5 mmHg，脑卒中的发生降低 35%~40%、死亡降低 6%~14%，心肌梗死的发生下降 20%~25%、死亡降低 4%~9%，心衰的发生下降 >50%，总死亡率下降 3%~7%。



图 1-2 2004 年城市居民心脏病死亡中冠心病所占比率
（来源于：《中国心血管病报告 2005》）

二、高血压发病机制研究

高血压的发病因素与机制十分复杂，对原发性高血压、继发性高血压及包括妊娠期高血压、高血压危象等特殊类型高血压疾病在内的疾病的发病机制的研究至今仍是高血压领域研究的热点。对在高血压发病过程中，血管平滑肌细胞 Ca^{2+} 转运、利用、代谢及其调控等参与的血管平滑肌收缩机制进行系统深入的研究发现，血压的升高与外周小动脉（阻力动脉）平滑肌张力持续增高密

切相关，并且受到遗传因素的影响。多年来各国医学工作者已在高血压的基础研究领域，特别是在分子生物学领域取得突破性的进展。而我国的医学工作者也在各领域正逐步达到与国际接轨、同步发展，甚至力争在部分领域取得领先之势。我国高血压临床研究在流行病学和基础研究的基础上，从国情出发，结合国际先进经验，经过几十年的不懈努力，在抗高血压的临床研究方面取得了重要成果。我国的首个全国高血压抽样调查由中国医学科学院阜外医院吴英恺院士在 20 世纪 70 年代末组织并开展，首次估计出当时我国约有 5000 万以上的高血压患者。截止于 2010 年的调查显示我国高血压患病人群约 2 亿左右，即约 10 人中就有 2 人患有高血压^[2]。而且，流行病学研究显示我国不同地域、种族、民族具有不同的高血压流行特点。其中，遗传因素、居住环境、气候及个体的精神心理因素都可以成为影响血压的因素。

长期以来的研究发现，高血压发病与生活方式、膳食习惯具有密切关系。体重超重、体重增加幅度大、经常饮酒、盐摄入量增加、吸烟等都是高血压发生及恶化的重要影响因素。因此，高血压的防治主要以预防为主。国内外多个多中心流行病学合作研究已于 20 世纪 80 年代证明了膳食钠在血压升高中所起到的关键作用^[4]，而钾、钙、动物蛋白质和其中的某些氨基酸则作为保护因素对抗血压的升高。为阐明膳食因素和血压的关系，我国参与了国际多中心、大规模的 INTERSALT 和 INTERMAP 研究，并做出了重大贡献^[5-6]。由研究可知，戒烟、限制饮酒、减重、坚持有氧运动等改善生活方式的措施能在一定程度上起到控制血压的作用，甚至减少高血压患者冠心病、脑卒中等并发症的发生率。

血压和相关疾病的发病危险：高血压作为常见的慢性疾病，往往伴随患者终身。大量临床研究显示血压升高是冠心病和脑卒中发病的最重要的危险因素，高血压也是糖尿病、血清总胆固醇升高和吸烟等冠心病和脑卒中几大危险因素中人群归因危险度最高的因素。高血压患者与血压正常者相比，前者的冠心病和脑卒中发病率更

高^[7-8]。严格控制血压对于降低冠心病及脑卒中的发病率及改善患者预后具有积极作用^[9-10]。前瞻性研究表明血压水平对于冠心病和脑卒中发病的危险呈线性增加,并无所谓阈值。当收缩压(SBP)在120~139 mmHg或舒张压(DBP)在80~89 mmHg时,脑卒中发病的危险已显著增加,提示高血压临床前期或临界高血压时靶器官损害就已经存在。因此,防治高血压必须采取全人群和高危人群相结合的策略,而不仅仅是针对确诊高血压的患者。

三、高血压的诊断方法及诊断标准的确立与变更之路

有若干测量血压的方法,其意义不同。高血压的诊断主要是通过测量血压,血压值满足高血压的诊断标准即可诊断。患者在诊所、家中或采用动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)所得的血压值不尽相同,但目前对高血压的诊断主要以诊室血压为主。ABPM及家庭式自测血压(home blood pressure monitoring, HBPM)的兴起为高血压管理开辟了新的维度,也确立了全新的“立体化”血压管理模式。ABPM可用于评估监测日间、夜间、清晨血压以及昼夜节律和血压短时变异,而一天中清晨及夜间都是心脑血管事件的高危时段。近年来晨峰高血压、夜间高血压也逐渐成为高血压临床研究的热点^[11]。此外,ABPM对诊断阵发性高血压、鉴别白大衣效应及预测心血管事件死亡率及病死率均具有重要意义,并可作为评价服用降压药物后疗效的参照^[12]。2011年加拿大指南也将HBPM作为轻中度高血压监测评估的手段之一^[13]。确立高血压诊断之后还需要对高血压患者进行常规的危险因素筛查、危险分层,包括一些重要的评估靶器官损害的检查方法,如血常规、尿常规、肾功能、血管彩超、心脏彩超、头颅计算机断层扫描(CT)/磁共振成像(MRI)等。双肾及肾血流超声、肾上腺CT、皮质醇节律、血浆肾素、醛固酮及醛固酮与肾素之比、血浆和尿液儿茶酚胺及其代谢产物测定、间碘苄胍试验、螺旋CT三维重建

联合肾血管造影(CTA)等则是筛查继发性高血压的常规检查方法。当然,诊断过程中需要密切结合患者的临床表现,而不是盲目地进行不必要的检查。

高血压的诊断标准及降压目标的确立:数十年来,随着对高血压病的深入研究,临床工作者们对高血压的诊断标准进行了数次变更。1996年世界卫生组织(WHO)在有关高血压控制的报告中首次推荐根据血压水平、危险因素、靶器官损害及合并症综合评估患者整体心血管风险,并据此决定患者的治疗时机和治疗方案。根据年龄、性别、吸烟、糖尿病、血胆固醇、靶器官损害、心血管疾病或肾脏病史等病史资料和血压水平将患者分为低度危险、中度危险、高度危险或极高度危险四组,以便于临床医师决定是否启动降压药物治疗、实施治疗措施的强度和治疗其他存在的危险因素,也为合并冠心病、肾脏疾病、脑卒中、糖尿病等疾病的患者制定了具体的降压目标值,使高血压病患者得到最大的临床获益。美国JNC7在血压分类中引进了一个新概念“高血压前期”,指SBP 120~139 mmHg,或DBP 80~89 mmHg,强调了其血管危害性及早期干预的重要性^[14]。在JNC7与2003欧洲高血压指南中提出:高血压治疗的主要目的是最大限度降低远期心血管疾病死亡率和病残率,并推荐降压治疗目标设定为:最大限度获得血压值的下降,至少对大部分高血压患者应降至140/90 mmHg以下,若能耐受,应降至更低水平;对糖尿病患者应降至130/80 mmHg以下;老年人可适当放宽降压目标。但在2014年公布的JNC8中,则以大量随机、对照试验(randomized controlled trial, RCT)为依据,建议在年龄 ≥ 60 岁的一般人群中,可放宽降压目标值至SBP < 150 mmHg和DBP < 90 mmHg(推荐级别为A级),同时启动降压治疗的时机也放宽至SBP ≥ 150 mmHg或DBP ≥ 90 mmHg。而对于其他合并肾脏疾病、糖尿病的高血压患者的降压目标,也因为不具备明显统计学意义的证据表明更低的降压目标能有效地改善患者预后而放宽至SBP < 140 mmHg和DBP < 90 mmHg^[15]。对于高血压患者,达到预定的降压目标固然重要,但因为

高血压是一个由多重心血管代谢危险因素所致，并可引起多种心肾血管及代谢损害的临床综合征，近年国内外推出的各种高血压指南也不断纳入新的代谢危险因素作为高血压危险分层的评估指标，而临床上也高度关注高血压及其靶器官损害与代谢危险因素的关系，使得高血压的治疗观念不至于仅仅停留在将血压值的降低作为唯一的治疗目标，更强调血压控制与代谢危险因素的综合处理。

四、高血压的治疗研究进展

1. 高血压启动药物治疗的时机

临床上我们常常见到收缩压及舒张压同时升高的患者，也可见到单纯性收缩压升高或单纯性舒张压升高。“收缩压增高更危险”的概念长期被忽视，20世纪70年代以前，我国的教科书也是以舒张压升高作为高血压的主要诊断依据，1977年美国的JNC1亦如此。人们对收缩压增高的重要性的认识不足，直到2003年JNC7、ESH/ESC和2004年中国高血压指南才强调了收缩压比舒张压更危险的观点^[14-16-17]。大量的流行病学和临床研究证明，收缩压与卒中、左心室肥厚、心力衰竭的相关性比舒张压更强。对于50岁以上的高血压患者，收缩压是比舒张压更重要的危险因素^[11]，因此专家们建议降压仍以收缩压为主，但临床研究显示收缩压的控制似乎较舒张压更为困难。

启动高血压药物治疗的时机在国际上存在分歧，并不是完全以高血压的诊断标准（SBP $\geq$ 140 mmHg或DBP $\geq$ 90 mmHg）为准，尤其是合并糖尿病、肾脏疾病、卒中等高危或很高危患者在SBP $\geq$ 140 mmHg或DBP $\geq$ 90 mmHg时，其心脑血管事件风险已明显增高。但根据JNC8，仍推荐对于年龄 $\geq$ 60岁患者降压目标可放宽至SBP $\geq$ 150 mmHg或DBP $\geq$ 90 mmHg^[15]。对于轻中度高血压患者JNC7指南并没有推荐发现高血压就启动药物降压治疗，而是根据患者危险分层对患者推荐早期通过运动、饮食等改善生活方式的途径控制血压或是直接启动药物治疗。而近年来的研究及指南中更倾向于改善生活方式的前提下早期启动药物降压治疗，对减少患者靶器官损害及预

后具有重要意义。

2. 降压药物选择

初始药物如何选择，是否联合药物治疗或阶梯治疗是近年临床研究的重点。尽管血管紧张素转化酶抑制药（angiotension-converting enzyme inhibitor, ACEI）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensinⅡ receptor blocker, ARB）、钙通道阻滞药（calcium channel blocker, CCB）、利尿药及 β 受体阻滞药都已被证实有确切的降压或减少高血压并发症的作用^[18-20]，但一开始JNC1~JNC3指南主要以利尿药为起始治疗的基础药物，到JNC4~JNC5，随着循证医学的兴起及发展，其他四种药物的地位才逐步提高。尤其是 β 受体阻滞药，与利尿药一起被强烈推荐作为一线降压药物。此外，从JNC1到JNC5，更多的是强调阶梯治疗，即从一种药物开始进行降压治疗，若在一段时间（一般1~3个月）内血压不能达标，则可通过增加药物剂量达到降压目标。到了JNC6~JNC7时期，由于新药物的研发及推广，临床研究证据的逐渐增多，开始强调根据指征选择降压药物，即根据患者个体情况，如年龄、靶器官损害、合并症等进行针对性的降压及危险因素的治疗^[21]。随着对高血压药物研究的深入，CCB类及ACEI类降压药物的地位逐渐超越利尿药和 β 受体阻滞药，并开始强调联合药物降压的重要性^[14]。JNC7指南在稳固利尿药降压地位的同时，开始提出初始联合治疗。《2003欧洲高血压指南》也提出，根据不同的降压药物降压机制的不同，在不同的高血压亚组人群中可发挥不同的作用，因此降压药物的选择更多的是在保证降压效果的同时，遵循个体化原则，即结合患者以前的用药史、耐受性、药物费用、药物之间相互作用、伴随的危险因素和合并症等进行最佳治疗方案的选择。目前在初始治疗药物的选择上，除了JNC8对 β 受体阻滞药的地位的下调外，其余四种一线降压药物仍作为初始治疗的平行选择。然而遗憾的是，JNC8指南并没有对患者进行危险分层，因此缺乏针对不同危险分层的患者进行单药治疗或者联合治疗的具体推荐，其在指导高血压治疗的权威性也随之受到质疑。

β 受体阻滞药在争议中退出一线，以之为鉴，可思考国际指南对高血压管理的具体指导意义。多年以来，在大量前瞻性药物研究及回顾性研究的基础上，已经肯定了将 ACEI、ARB、 β 受体阻滞药、CCB 和噻嗪类利尿药作为高血压治疗一线用药的方案。一直到 JNC7 及《2013 欧洲高血压指南》都仍然进行上述推荐。但等待 10 年之久的 JNC8 指南却将 β 受体阻滞药排除在一线用药之外，此项建议并没有得到国际上众多专家的一致认可^[22-23]。其原因在于 JNC8 指南并未涉及应用 β 受体阻滞药的最优势人群——高血压合并冠心病和心衰患者，而仅基于一项 RCT 研究，并且仅纳入 1 个特殊的患者群（高血压伴左心室肥厚）的研究结果，因此并不足以作为下调 β 受体阻滞药在高血压治疗中的地位的依据。目前推荐将 β 受体阻滞药用于高血压合并既往心肌梗死（心梗）、心绞痛、心衰、心房颤动（房颤）等患者的治疗。同期的美国高血压学会（ASH）/国际高血压学会（ISH）《美国社区高血压管理临床实践》指南则对 β 受体阻滞药在高血压患者中的应用给予了重要定位。需特别指出的是，我国高血压患者发病和人群特点与西方存在明显不同，高血压是我国人群脑卒中及冠心病发病及死亡的主要危险因素，因此 β 受体阻滞药在高血压人群中的应用占据重要地位。我国的高血压治疗必须从国情出发，结合我国现有的高血压指南认真开展临床工作，而不必盲目跟随国外发布的各种高血压指南或仅以国外权威指南作为指导高血压治疗的最高准则。

3. 高血压治疗的新方法、新技术

目前高血压的治疗主要是药物治疗配合生活方式的改善。尽管给予了最佳的联合用药方案及具备良好的依从性，但仍然有部分难治性高血压患者的血压不能得到有效控制。因此，有效的新型降压药物及治疗新技术正逐渐成为治疗高血压的重要转折点。目前现有的及正在开发的新型降压药物主要包括以下几种：双重血管肽酶抑制剂、醛固酮合成酶抑制剂、肾素及肾素原抑制剂及血管紧张素转化酶-2 增强剂、血管紧张素 II 疫苗。因肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）在高血压发病及维

持环节中所扮演的重要角色，目前 RAAS 的调控已成为抗高血压治疗最重要的基石。而上述新型药物则正是以 RAAS 为靶点分别对该系统的各个环节进行阻断，从而减少血管紧张素、肾素、醛固酮的分泌及作用，以此达到降低血压的目的^[24-25]。此外，抗高血压疫苗也是主要针对 RAAS，其目的是简化降压过程、提高患者依从性及治疗达标率，但其长期的安全性及降压效果仍是研究者们需要努力克服及重视的问题^[26]。目前上述药物对控制血压的临床价值值得期待，需更多的临床研究对其适用人群、具体剂量以及不良反应等方面进行深入探讨。

对于难治性高血压患者，尽管药物仍然作为最主要的降压手段，但单纯的药物治疗已经不能得到满意的血压控制效果，随着研究的深入，研究者们已经将“触角”伸向更为直接的、对部分高血压患者或许更为有效的新技术。目前研究较多的器械及手术减压技术主要包括：持续气道正压通气治疗、脑干神经血管减压术、颈动脉窦压力感受器刺激、肾脏去神经术^[27]。其中，肾脏去神经术不仅降压幅度较大，在远期降压目标上也具有良好的发展前景，有望成为难治性高血压最主要的治疗方法。

五、总结与展望

我国高血压患者数量庞大，且我国仍为发展中国家，医疗服务水平及临床研究水平虽然有所提高，但与欧美发达国家仍有差距。目前国民高血压的控制及并发症的管理现状仍然堪忧，且受到多种因素，包括患者经济水平、依从性、药物敏感性 & 地区医疗水平的影响而未能达到理想的治疗效果。每年因为高血压相关并发症或合并高血压的心脑血管疾病死亡的患者已超过癌症居首位，约占全体死亡人数的 50% 左右。我国目前正积极开展基础及临床研究，以国内指南为主，结合国外先进经验，对高血压患者进行个体化的治疗及综合管理。然而，人口老龄化及饮食习惯等现实因素仍使我国人群高血压患病率逐年递增。国民的身体健康需要包括医务工作者、患者自身

在内的相关人士的不懈努力才能实现。2004 年中国医师协会高血压专业委员会的正式成立,旨在促进我国高血压医疗、科研和预防工作的开展,也充分体现了充分体现了我国政府对人民健康的关心,对科学工作者的关怀。更值得期待的是,越来越多的抗高血压药物及技术的不断涌现为抗高血压的道路注入了新鲜而有力的血液,但其临床价值还有待更多的大样本、多中心及前瞻性研究证实。我们期待着更多伟大研究的开展及突破,为人类健康事业贡献应有的力量。

(雷寒 郭瑞雪)

参考文献

- [1] 刘力生, 陈孟勤, 曾贵云, 等. 高血压研究四十年. 中国医学科学院学报, 2002, 24 (4): 401-407.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-743.
- [3] 王雯, 朱曼璐, 王拥军, 等. 中国心血管病报告 2011 概要. 中国循环杂志, 2012, 27 (6): 409-411.
- [4] Zhou BF, Wu XG, Tao SC, et al. Dietary pattern in 10 groups and the relationship with blood pressure. Chin Med J, 1989, 102: 257-261.
- [5] INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study with blood pressure. Chin Med J, 1989, 102: 257-261.
- [6] Molitor J, Brown IJ, Chan Q, et al. Blood pressure differences associated with Optimal Macronutrient Intake Trial for Heart Health (OMNIHEART)-like diet compared with a typical American Diet, 2014, 64 (6): 1198-204.
- [7] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factor for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet, 2010, 376 (9735): 112-123.
- [8] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agent on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT study: A randomized controlled trial. JAMA, 2004, 292 (18): 2217-2225.
- [9] Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med, 2012, 366 (20): 1914-1922.
- [10] Rosendorff C, Black HR. Evidence for a lower target blood pressure for people with heart disease. Curr Opin Cardiol, 2009, 24 (4): 318-324.
- [11] Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. Hypertension, 2013, 61 (2): 278-283.
- [12] Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension working group on blood pressure monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hum Hypertens, 2014, 32 (7): 1359-1366.
- [13] Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, et al. The 2011 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. Canadian Journal of Cardiology, 2011, 27 (4): 415-433.
- [14] 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 (25): 2560-2572.
- [15] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA, 2013, 311: 2204-2227.
- [16] European Society of Hypertension European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens, 2003, 21: 1011-1053.
- [17] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南, 中华心血管病杂志, 2004, 32 (12): 1060-1064.
- [18] 胡大一, 吴彦. β 受体阻滞剂治疗高血压过时了吗?——评英国高血压指南. 中华内科杂志, 2006, 45 (12): 971-973.
- [19] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA, 2004, 292 (18): 2217-2225.
- [20] Weir MR. Beta-blockers in the treatment of hyper-

- tension; are there clinically relevant differences?. *Postgrad Med*, 2009, 121: 90-98.
- [21] Marshall EC, Malinovsky VE. Hypertension and the eye: applications of the Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *J Am Optom Assoc*, 1998, 69 (5): 281-291.
- [22] Aronow WS. Current role of beta-blocker in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11 (16): 2599-2607.
- [23] Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 2014, 60 (3): 643-653.
- [24] Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet*, 2012, 380: 591-600.
- [25] Chen X, Qiu ZH, Yang SJ, et al. Effectiveness and safety of a therapeutic vaccine against AT1 receptor in hypertensive animals. *Hypertension*, 2013, 61: 408-416.
- [26] Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunization against angiotensin with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure; a double blind, randomised, placebo controlled phase a study. *Lancet*, 2008, 371: 821-827.
- [27] Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 2012, 126: 2976-2982.

第二章 高血压的危险分层在诊疗和预后评估中的指导意义

一、前言

2009年11月,美国高血压学会(ASH)高血压协作组(HWG)更新了高血压的定义及分类,提出高血压病是一种“由多种病因相互作用所致的复杂的进行性心血管综合征”^[1]。该更新是对高血压本质认识的升华,提出血压数值仅是高血压病的一个生物学标志,而高血压的预后不仅取决于血压数值,更为相关的是心脏、血管的结构与功能改变,以及肾、脑组织的损伤程度等,这些病变甚至可以发生在血压升高之前。因此,高血压除了根据血压值分为1级、2级、3级,还应结合危险因素、靶器官损害及并发症,将高血压分为低危、中危、高危。特别注意的是,HWG还重新引入了高血压分期的概念,即以病理生理变化为导向的分期。人们认识到综合考虑高血压的分级、分期及分层,将对高血压的诊治及预后带来重要影响。本文将重点阐述高血压危险分层在诊治及预后评估中的意义。

二、高血压分级、分期与分层^[2]

我国及大部分国家的指南对高血压采用分级描述,即根据血压水平将高血压分为1级、2级、3级。1级高血压(轻度高血压),收缩压140~159 mmHg和(或)舒张压90~99 mmHg;2级高血压(中度高血压),收缩压160~179 mmHg和(或)舒张压100~109 mmHg;3级高血压(重度高血压),收缩压 ≥ 180 mmHg和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg;若收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 $<$

90 mmHg则称为单纯收缩期高血压。分级是高血压管理的基础,应该先准确测量血压,提倡诊室外血压测量,包括动态血压和家庭血压监测在内的诊室外血压测量应作为高血压诊断的重要手段,提高白大衣高血压及隐匿性高血压筛查率。分级管理的意义是准确诊断、评估高血压,使用普遍有效的五大类降压药物,提高降压治疗达标率。但仅根据血压的绝对水平进行轻、中、重度分类似乎不够全面。

根据高血压病理生理变化进行疾病分期,即根据靶器官受损程度将高血压分为早期、中期、晚期。早期(I期高血压):没有血管或靶器官损害;中期(II期高血压):已有血管或靶器官损害,但尚处于功能代偿期;晚期(III期高血压):已发生心脑血管并发症。分期管理最重要的价值在于根据血管及心、脑、肾靶器官损害情况选择有效的降压治疗方案,不但有效控制血压,而且有效保护靶器官。

分层是根据危险因素、靶器官损伤及临床疾病,并且综合血压水平,将高血压分为低危、中危、高危。危险因素包括:男性 >55 岁;女性 >65 岁;吸烟;血胆固醇 >5.72 mmol/L;糖尿病;早发心血管疾病家族史(发病年龄为男性 <55 岁,女性 <65 岁)。靶器官损害有:心电图或超声证实左室肥厚;肾小球滤过率降低 [$eGFR < 60$ ml/(min $\cdot$ 1.73m²)]、微量白蛋白尿和(或)血肌酐轻度升高;超声或X线证实颈动脉内膜中层厚度(IMT) >0.9 mm或有动脉粥样斑块形成;视网膜病变;外周血管病变;可选择使用脉搏波传导速度(PWV) >12 m/s及踝臂指数(ABI) <0.9 。临床疾病包括肾病、糖尿病及心

脑血管并发症。低危是指没有危险因素, 血压在1级水平, 如果血压在2级水平就是中危, 血压到了3级水平, 即便没有危险因素也属于高危。中危是指已有1~2个危险因素, 血压水平可以在1级或2级, 如果血压水平在3级就进入高危。高危是指3个以上危险因素或者已有并发症。之前还有极高危之分, 目前大部分指南已将极高危合并入高危, 以便于管理。分层管理的意义在于强调干预高血压的同时, 必须考虑患者的多重危险因素。

三、高血压危险分层与心血管风险评估

多重危险因素评估是当今高血压防治的重要策略。自1998年Wilson等根据Framingham心脏研究结果开发了预测冠心病发病风险的评估工具以来, 世界卫生组织及国际高血压协会(WHO/ISH)、欧洲高血压协会/欧洲心脏病协会的高血压指南^[3]以及《中国高血压防治指南》相继推荐了危险分层的概念及估算方法, 即根据主要危险因素的数量及其高低对患者进行危险分层并以此决定治疗策略。这些方法都是建立在Framingham心脏研究基础上的简易评估方法。近年来, 各国指南都提出采用危险分层量化估计预后, 这无疑对高血压分层管理起了积极的促进作用。

将无症状靶器官损害列入危险分层是加强高血压管理、防治心脑血管事件的积极措施。特别是对无症状的高血压患者更应当进行早期评估, 除了常规生化指标评估血脂、血糖、肾功能外, 还应进行尿微量白蛋白, eGFR, 眼底病变, 心脏超声, 颈动脉内膜中层厚度等检查, 以便早期发现心、肾、脑及血管病变。值得注意的是, 近几年的指南更新特别强调了血管损伤对预后评估的重要性^[4]。我们近年来在上海青浦城乡结合部建立了研究基地, 主要研究血压、血管及相关心血管表型的前瞻性变化, 探讨人群疾病及死亡的影响因素, 寻找早期预防及控制的方法及防控策略。我们报道了这一地区自然人群臂踝脉搏波传导速

度在中国人群中的死亡预测价值, 发现其预测价值在高血压人群中更加显著。我们还开拓性地探讨了四肢血压的死亡预测价值, 发现在老年人群中传统血压水平的预测死亡风险价值降低, 而双臂间或双踝间血压差值在传统血压水平及踝臂指数的基础上能独立预测死亡风险, 建议将四肢血压纳入到心血管预防评估体系。可见充分认识血压与血管之间的病理生理变化, 利用简单无创的评价方式检测血管损伤的程度是提高无症状靶器官损伤的有力措施^[5]。

然而, 目前人们对高血压无症状靶器官损害的认识不足。2015年美国高血压学会(ASH)年会上公布一项单中心高血压专科中心就诊数据, 目的是评估高血压患者对高血压靶器官损害的知晓情况。研究纳入2012年11月至2014年1月连续于该中心就诊的1320名中-重度高血压患者, 对患者血肌酐浓度、尿微量白蛋白、左心室肥厚(LVH)及颈动脉内膜中层厚度(IMT)或斑块情况进行评估; 对所有患者进行问卷调查, 了解他们是否知晓上述靶器官损害变量的变化情况。结果显示: 27%的高血压患者存在血肌酐升高($>1.2 \text{ mg/dl}$), 但仅14%患者知晓其存在肾功能损害; 13%的高血压患者存在微量白蛋白尿[$>30 \text{ mg/(g} \cdot \text{Cr)}$], 但仅4%患者知晓; 39%的高血压患者存在左心室肥厚, 但知晓率仅为14%; 45%高血压患者存在颈动脉肥厚及粥样斑块, 但仅14%患者知晓。研究表明即便在专科就诊的中-重度高血压患者中, 无症状靶器官损害的知晓率仍然偏低。很多患者虽然进行了相关检查, 但未被充分告知相关测量值的正常范围, 以及是否存在靶器官损伤及损伤程度, 这对于加强高血压管理及积极防治是十分不利的。

四、目前高血压危险分层存在的问题

总体来说, 目前心血管分层存在的主要问题有以下几点: ①各医疗机构用于评估心血管风险的检测项目相差较大, 特别是用于无症状靶器官损伤评估的设备如超声心动图、颈动脉中内膜厚度, 脉搏波传导速度及踝臂指数等指标评估所用

设备在一些大医院都不能配备齐全,在基层单位更不理想。②不少医生仍然习惯根据血压分级考虑疾病的严重性,对分层与心血管风险评估的认识不足。③即便进行了高血压分层,也没有与管理挂钩。

危险分层的结果直接受纳入的危险因素影响,例如检测指标越多,发现的危险因素越多,对危险程度分层级别的提高越有作用。我们曾经以心血管病的危险因素为切入点,探讨了两种不同心血管病风险评估方法对社区高血压患者危险水平分层的影响^[6]。研究共纳入 1464 例高血压患者,分别采用 2005 年《中国高血压防治指南》量化估计预后方法和 2007 年 WHO/ISH《心血管疾病预防指南》适合中国人群的 10 年心血管事件风险预测图方法,以心血管危险因素为依据进行低危、中危、高危和很高危分层评估。按照 2005 年《中国高血压防治指南》方法,1464 例高血压患者分布在低、中、高、很高危组的比例分别为 2.3%、31.9%、52.9%和 12.9%;中、高和很高危组患者比例之和为 97.7%。而按照 2007 年 WHO/ISH《心血管疾病预防指南》方法,低危组患者比例为 81.6%,中、高和很高危组患者比例之和为 18.4%。两种方法对社区高血压患者低、中、高和很高危分层比例的比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。两种危险分层方法结果比较,2005 年《中国高血压防治指南》预测心血管病风险级别高于 WHO/ISH 指南方法($P<0.01$)。造成这一差异的主要原因显然是纳入分析的危险因素指标不同^[6]。

作为发展中国家,我国不同地区的经济发展水平和医疗卫生资源还不平衡,即使在较发达地区的社区卫生服务中心也并非都具备早期靶器官损伤检测的心脏超声、颈动脉超声等仪器设备。因此,通过简单且花费低的心血管危险因素评估来预测个体心血管病风险目前是可行的。但若进行检测并用于评估的危险因素不多,对分层可能产生直接影响。比如设备简陋的单位,仅凭问卷及简单检查项目,就有可能低估了危险分层,以致一些本应纳入高危的人群失去加强管理的机会。

五、展望

总之,高血压的分级、分期与分层是以高血压病理生理学变化为基础,以整体心血管风险评估为导向,加强高血压全面管理的积极措施。但高血压毕竟是一涉及多因素、多环境、多基因的复杂性状疾病,目前的细化分层虽然剖析了高血压的实质内涵,具有临床指导及防治意义,但并不能从根本上解决高血压病因学分型问题。将来的目标是在此基础上,更深刻地从血压-血管-器官的病理生理学变化认识高血压本质,根据高血压个体的复杂病因学进行分类分型,以实现最终的个体化治疗。

(高平进)

参考文献

- [1] Giles TD, Materson BJ, Cohn JN, et al. Definition and classification of hypertension: an update. *J Clin Hypertens*, 2009, 11 (11): 611-614.
- [2] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010 年修订版 (第三版). 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [3] ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2013, 31 (10): 1925-1938.
- [4] Sheng CS, Li Y, Li LH, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a predictor of mortality in elderly Chinese. *Hypertension*, 2014, 64 (5): 1124-1130.
- [5] Sheng CS, Liu M, Zou J, et al. Four-limb Blood Pressure as Predictors of Mortality in Elderly Chinese. *Hypertension*, 2013, 61 (6): 1155-1160.
- [6] 陈绍行, 钱岳晟, 张瑾, 等. 2 种心血管病风险预测方法对社区高血压患者的危险分层评估. *中华高血压杂志*, 2011, 19 (4): 336-341.

第三章 高血压管理中的个体化治疗

高血压患者是一个庞大的人群，在临床实践中，尽管医生可以按照高血压指南进行规范化诊断和治疗，但每位患者均具有自身的年龄、种族、病程时间、合并症等不同特点，在治疗过程中对治疗的反应和出现的副作用等都不尽相同。高血压治疗的目标是使患者获得最大的治疗效益，提高依从性，预防和减少心血管事件发生，尽量减少药物的副作用，改善患者生活质量，必要时

考虑患者经济负担，提高性价比。因此，针对每位患者，均应结合实际情况，进行个体化治疗。高血压的个体化治疗既要求在治疗前对每位患者进行充分的评估，制定相应的降压目标与降压方案，也体现在随访期间对出现的药物反应和其他临床情况做相应处理。下面将就临床上常见各类情况，从个体化治疗方面进行概述。

第一节 年龄与个体化治疗

不同年龄高血压患者，因其血压升高的病理生理学机制存在差别，临床的合并症不同，生活环境和体力状况都有很大区别。因此，在进行降压治疗时，应考虑年龄相关的个体化问题。

一、青少年高血压

青少年高血压患者首诊时应重视继发性高血压的筛查，包括肾性高血压（肾小球肾炎最常见）、肾血管性高血压（先天性肌纤维发育不良）、内分泌性高血压（原发性醛固酮增多症最常见）等。治疗上，应重视病因的治疗。如不能去除病因或为原发性高血压时，应强调改善生活方式的基础治疗。对青少年的单纯收缩期高血压的治疗获益，因尚缺乏充分证据，可以选择非药物治疗进行随诊观察^[1]；症状明显的患者，也可给予药物治疗。重视患者的特殊要求，如 β 受体阻滞药在男性患者可引起性功能障碍，如必须应用时，应向患者进行充分的说明，给予专业的指导。

二、老年高血压

老年高血压具有收缩压升高明显、血压波动大、昼夜节律异常高发、“晨峰”现象明显、易发生直立（体位）性低血压和餐后低血压等特点^[2-3]。其病理生理学机制在于大血管顺应性下降、小动脉阻力明显增加及重要器官血流灌注下降等。治疗时应兼顾病程、血压水平、靶器官损害程度、伴随疾病情况对降压药物的反应等。老年高血压降压目标值较宽泛， $<150/90$ mmHg，如能耐受，可进一步降低。降压过程应注意循序渐进，同时，应兼顾24小时血压水平；因老年人常同时应用治疗其他疾病的药物，应注意药物间的相互作用，强调综合治疗。另外，在老年人中，亦应注意继发性高血压的筛查，但疾病谱与年轻人不同，应注意动脉粥样硬化性肾动脉狭窄、原发性醛固酮增多症等存在的可能，在血压突然难以控制、药物治疗不理想的患者中使用降压药物时尤应注意。

对高龄老年患者，患者平时的生活状态亦应在治疗中予以考虑。日常生活能够自理、身体一般状况较好的患者，血压可降至 150/90 mmHg 以

下^[6-7]；对常年卧床、体质虚弱的高龄患者，血压目标值可灵活设立，以不加重患者目前临床疾病（如，心力衰竭等）为宜。

第二节 伴有靶器官损害的高血压

高血压可合并多种靶器官损害，如慢性肾病、脑卒中、心力衰竭、冠心病、周围血管疾病等。高血压患者在合并各种靶器官损伤时，其降压目标值和策略应进行相应调整。例如，慢性肾病时，当血清肌酐 $< 3 \text{ mg/dl}$ 时，应积极应用 ACEI 或 ARB，且应根据患者年龄和基线肾小球滤过率，选择适当剂量，并逐渐加量至靶剂量或最大耐受量，并应积极监测血肌酐的变化及血钾水平。而脑卒中又分为出血性卒中与缺血性卒中，出血性卒中要求降压的时间和程度都较缺血性卒中更积极，而缺血性卒中在急性期不主张积极降压，除非患者有溶栓指征或血压 $\geq 180/100 \text{ mmHg}$ 以上^[8]。而在慢性期，虽然指南建议将血压降至

140/90 mmHg 以下，但要结合患者症状及颅内血管状况，以不加重脑缺血症状为宜。如果患者合并双侧颈动脉严重狭窄，那么血压降至 160/90 mmHg 以下即可。冠心病的治疗以 β 受体阻滞药为基础，但是，患者是否有过心肌梗死病史、是否接受了血管重建治疗、目前心绞痛的发作情况如何、基础心率多少等也应在考虑之中。合并慢性心力衰竭患者，治疗的“金三角”是 β 受体阻滞药 + ACEI 或 ARB + 醛固酮受体拮抗剂^[9]，同时要结合心率、血压、患者临床症状，积极达到靶剂量。因此，高血压伴有靶器官损害时，应具体结合患者的实际情况，根据指南进行药物选择。

第三节 性别与个体化治疗

成年女性在早期收缩压低于男性，而 60 岁以后则明显高于男性，且以收缩压升高为主，50 岁以上女性高血压的发病速度明显增加。总体来说，女性和男性对于降压药物的反应没有太大的差别，但噻嗪类利尿药可以降低女性患者骨质流失和臀部骨折等危险的发生^[10-12]。另外，女性患者限盐使血压下降的程度较男性更明显。在围更年期高血压患者，利尿药可能是较好的选择。降压效果较差时，育龄期妇女要注意是否同时使用口服避孕药。甲基多巴（Methyldopa）、拉贝洛尔（Labetalol）、肼屈嗪（Hydralazine）及硝苯地平（Nifedipine）等药物在妊娠高血压患者应用较安全，而 ACEI、ARB 及直接肾素抑制剂为禁用^[13]。

此外，有关继发性高血压的筛查，在男性患者，应注意睡眠呼吸暂停综合征、肥胖等的筛查。而在女性患者，应注意减肥药物、避孕药物、自

身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、多发性大动脉炎）等的筛查。

总之，高血压的治疗中个体化治疗是一重要策略。实行个体化治疗可提高患者依从性，更好达标和预防心脑血管事件。个体化治疗不仅体现在降压目标值和药物方案的不同选择，还应体现在治疗和随访过程中对临床出现的一些特殊情况的对应处理。个体化治疗需要医生更加细致地了解患者病史和病情变化，体现在对患者教育和互动中，对医患双方都提出更高的要求。

（姜一农）

参考文献

- [1] Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, et al. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United

- States, 2003 to 2012. *Hypertension*, 2015, 65: 54-61.
- [2] Lee DH, Ihm SH, Youn HJ, et al. Age is an Independent Risk Factor for the Early Morning Blood Pressure Surge in Patients Never-Treated for Hypertension. *Korean Circ J*, 2009, 39: 322-327.
- [3] 王华荣, 王森, 李小彬, 等. 老年男性杓型高血压晨峰现象与踝肱指数和尿微量白蛋白/肌酐的关系. *临床和实验医学杂志*, 2014: 1938-1942.
- [4] Fisher AA, Davis MW, Srikusalanukul W, et al. Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 1313-1320.
- [5] 邹晓, 司全金, 王海军, 等. 高龄老年餐后低血压的临床特点及防治策略的研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013: 251-254.
- [6] Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens*, 1996, 14: 1237-1245.
- [7] Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens*, 1998, 16: 1823-1829.
- [8] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*, 2014, 37: 253-390.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 98-122.
- [10] Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, et al. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 106-111.
- [11] Samelson EJ, Christiansen BA, Demissie S, et al. Reliability of vertebral fracture assessment using multidetector CT lateral scout views: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 1123-1131.
- [12] Dufour AB, Roberts B, Broe KE, et al. The factor-of-risk biomechanical approach predicts hip fracture in men and women: the Framingham Study. *Osteoporos Int*, 2012, 23: 513-520.
- [13] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 579-616.

第四章 高血压前期的血管结构与功能检测

高血压是最常见的慢性病，也是心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）最主要的危险因素，其冠心病、心力衰竭、脑卒中及慢性肾疾病（chronic kidney disease, CKD）等主要并发症，不但致残率、致死率高，而且严重消耗医疗和社会资源，给家庭和社会都造成沉重负担。随着社会经济和经济发展，高血压发病率逐年增加，已成为21世纪我国的重要公共卫生问题^[1]。国内外的大量临床研究均证实，高血压是可以预防 and 控制的慢性病。通过对高血压的预防和控制，可明显减少CVD及CKD等并发症，有效降低疾病负担^[2]。然而，我国高血压总体知晓率、治疗率和控制率仍很低。因此，必须强调高血压一级预防的重要性。

2003年美国JNC7明确提出“高血压前期”（prehypertension）这个新概念。将收缩压120~139 mmHg（1 mmHg=0.1333 kPa）和（或）舒张压80~89 mmHg确定为“高血压前期”，即从正常血压到确诊高血压的过渡阶段^[3]。后经反复论证，我国高血压联盟也于2005年修订指南时重新规定了“正常高值”的血压标准，即等同于JNC提出的“高血压前期”。高血压与心脑血管事件链的发生危险呈连续相关，心脑血管病的危险不仅仅发生在高血压，也发生在正常血压和高血压前期^[4]。美国Framingham心脏研究中，高血压前期患者的心肌梗死风险增加3.5倍，冠心病风险增加1.7倍^[5]。我国35~64岁人群中正常高值血压者占32.1%，与高血压的比例为1.2:1.0，以正常血压为对照，正常高值血压增加脑卒中发病危险56%，增加冠心病发病危险44%，增加总的心脑血管病发病危险52%^[6]。最近对我国未曾进行降压治疗的中年人群5265人进行6年随访，与

血压正常者相比，正常高值者有4倍概率进展为高血压^[7]。JNC7建议这一血压区间的对象改善生活方式，减轻体重、增加运动，并采用降血压膳食、减盐、限制饮酒、戒烟以预防心血管疾病（CVD）的发生。“高血压前期”概念的提出，高血压的控制点提前，不仅体现了一级预防与二级预防的融合，也为全面实施人群心脑血管疾病控制策略提供了一个崭新的理念。

一、高血压前期血管损害检测的意义

Bogalusa研究对1379名青年人（20~44岁，平均36岁，43%男性，70%白种人）进行调查，高血压前期（27%）较正常血压（60%）已存在明显的左心室质量指数、左心室内径增大和颈动脉内中膜的增厚，提示对于未纳入高血压行列的高危人群，需要足够重视其可能存在的心血管病风险^[8]。Manios等与之相似的研究结果亦证实高血压前期已潜藏着显著的亚临床粥样硬化与心室重塑^[9]。因此，加强对高血压前期人群心血管系统亚临床病变的筛查，早期辨别高危人群并坚持采取积极有效的治疗措施，可能对减少心脑血管病的发生发展具有重要的意义。

无论是心绞痛、心肌梗死还是脑卒中，都是人体血管病变发展至终末期的表现，而高血压所致的血管病变的发展是一个漫长的过程。从最初的动脉内皮功能障碍、动脉僵硬度的增加，到动脉壁出现肉眼可见的脂质条纹，在体内炎症因子的复杂作用下脂质条纹逐渐发展为动脉粥样斑块，最后粥样斑块造成血管狭窄甚至斑块破裂导致血管腔完全闭塞，引起上述急性心脑血管事件，大约需要十几年至数十年的时间，这就为我们能够

早期发现亚临床血管病变提供了机会。

尽管血压可以预测心脑血管并发症,但是仅观察血压无法准确评估治疗过程中心血管病变的进展情况。因此,在观察血压等危险因素变化的同时,人们也开始直接观察血管结构和功能的变化。众所周知,血管内皮损伤是心血管疾病发生的始动环节,表现为内皮细胞结构和功能改变,血管顺应性减退,弹性降低,到后期可以导致心、脑、肾等重要器官损害^[10]。检测血管内皮功能,比单纯血压评估更能反映心血管病的风险水平。因此,在高血压前期的防治过程中,不能只关注基本的血压参数,更要重视与之相关的血管风险,早期发现、早期干预血管内皮损害,从而最大限度地降低心血管疾病风险。

二、高血压前期血管结构及功能检测的方法

常用的内皮功能检测方法大致分为两大类:

第一类,有创方法:主要是通过动脉灌注药物,具体有冠脉灌注及股动脉灌注。缺点是费用昂贵,操作复杂,需要专业人员及设备,临床难以推广,不适用于早期检测。

第二类,无创方法:可分为功能性检测和生物化学检测。功能性检测包括流量介导的血管舒张功能检测、弹性功能检测、脉搏波传播速度(PWV)、增强指数(AI)等,最常用的是流量介导的血管舒张功能检测。然而,因为使用超声方法,需要专业人员评估,临床应用不是很方便。此法与有创方法相比,相关性较好且经济、无创。

(一) 冠状动脉造影

冠状动脉造影是通过冠状动脉内注射不同浓度的乙酰胆碱、血清素、P物质等,比较注射前后血管直径、流量的变化。其机制:正常血管内皮对乙酰胆碱的反应是血管舒张,因其刺激正常血管内皮细胞分泌NO,当内皮功能障碍时,乙酰胆碱不能促使NO分泌增加,乙酰胆碱本身的缩血管作用使局部血管收缩。在乙酰胆碱刺激下血管呈收缩状态是血管内皮功能减退的最早期表现。

该技术曾被视为冠状动脉内皮功能检测的“金标准”,但此为有创操作,不宜重复检测,故不适合对疾病早期阶段的研究^[11]。

(二) 血管内超声检查(IVUS)

IVUS是近年发展起来的一项新技术,采用超声同心导管相结合的方法,将高频超声探头置于心导管顶端进入冠状动脉内,可清楚地观察管腔的形态学改变,精确测量用药前后管腔横截面积的变化,是目前诊断冠心病新的“金标准”。近年临床实践表明,IVUS评价冠状动脉血管内皮功能准确可靠,但所借助的导管不能重复使用,且设备昂贵,操作技术性强,还是有创性检查,因而其临床应用受到限制^[12]。

(三) 血管结构评估

目前,评价血管结构的方法,主要包括:①使用超声成像、CT、磁共振成像等影像学手段检测某个动脉的管壁内中膜厚度和粥样斑块形成情况;②通过测量上臂与踝部血压,计算踝臂指数,即Ankle-Brachial Index(ABI),评估下肢动脉血管的开放情况。

1. 颈动脉内中膜厚度与斑块

动脉内中膜厚度(IMT)是指动脉管腔-内膜界面与中膜-外膜界面之间的距离(即动脉壁内膜与中膜厚度之和),采用B型超声检查进行测量。超声作为无创性有效检测手段,在血管病变的定性及定位诊断方面具有独特的价值,尤其是在重复检测观察动脉内中膜厚度、斑块变化方面。颈动脉为动脉硬化好发部位,其硬化病变的出现往往早于冠状动脉及脑血管,且颈动脉走行明确,位置表浅,易于显示,便于检查。

动脉IMT的测定需由固定人员操作,采用高频B型超声探头(7.5~10 MHz)。以颈总动脉为例,一般取颈总动脉分叉处近端远侧壁1~1.5 cm处,测量IMT,若该处存在斑块,则取病变近端1~1.5 cm处进行测量,同时观察有无斑块、管腔狭窄或闭塞。根据2007年欧洲高血压治疗指南,颈总动脉IMT(CIMI) > 0.9 mm确定为内中膜增厚。动脉硬化斑块的判定标准:血管纵行扫描

及横断面扫描时,均可见该位置存在突入管腔的回声结构,或突入管腔的血流异常缺损,或局部 $IMT \geq 1.3 \text{ mm}$ ^[13]。

近期的一项 meta 分析显示, CIMT 每增加 0.1 mm, 冠心病的发病风险增加 15%, 脑卒中的发病风险增加 17%。颈动脉内中膜增厚及粥样硬化斑块可早期反映动脉粥样硬化病变的发生、程度和范围,并能独立预测心脑血管病事件,因此推荐在尚无心血管病变症状的高血压前期患者中作为早期评估大血管病变的无创检查手段^[14]。

2. 冠状动脉计算机断层扫描血管成像

以多层螺旋 CT 为代表的冠状动脉计算机断层扫描血管成像 (CTA), 作为一种无创、重复性好、效价比高的影像学诊断技术, 已经广泛应用于临床, 以协助冠心病的诊断, 是目前发展最快的评估冠状动脉病变的无创影像技术。

研究结果显示, 冠状动脉 CTA 的最大优势在于具有较高的阴性预测值, 可使部分患者免于进行有创性的冠状动脉造影。但是当冠状动脉严重钙化时影响狭窄的判断, 阳性预测值低。推荐使用 Agatston 钙化积分来评估冠状动脉血管壁的钙化情况。另外, 凡是冠状动脉管腔狭窄程度超过 50% 则认为存在有意义狭窄。

双源螺旋 CT 通过增加第二 X 射线源和探测器的新技术, 实现了低的曝光剂量和高质量的图像, 但因其一定量的放射线辐射、碘造影剂可能引起的潜在过敏反应及相对昂贵的价格, 仍不宜过多重复检查。推荐在心电图运动试验等其他无创性检查提示可能存在潜在的心肌缺血和大动脉粥样硬化的高血压前期患者中使用。

3. 踝臂指数 (ABI)

ABI 是指胫后动脉或足背动脉的收缩压与肱动脉收缩压的比值。ABI 主要用于评价动脉阻塞和管腔狭窄程度, 是临床上早期诊断下肢阻塞性疾病的常用手段。当将 ABI 阈值定义在 0.9 时, 同血管造影相比, ABI 诊断下肢动脉疾病的敏感性为 95%, 特异性接近 100%。ABI < 0.9 为异常。ABI 值在 0.41~0.90 时表明血流轻到中度减少, ABI 值 ≤ 0.40 时, 血流严重减少。ABI 值明显减低表明患者发生静息痛、缺血性溃疡或坏疽

的风险显著增加。与 $1.0 < ABI \leq 1.4$ 相比, $0.4 < ABI \leq 0.90$ 的心血管事件死亡率要增加 1.585 倍, ABI ≤ 0.40 的患者则增加 4.443 倍^[15]。ABI 有助于预测肢体存活、伤口愈合和心血管事件等。

检测 ABI 较为准确、方便的方法是四肢袖带法。患者仰卧休息 1 分钟后, 用袖带四肢同步测量双上肢肱动脉 (以其高值作为肱动脉收缩压), 再测量双侧胫后动脉和足背动脉 (取其高值作为此侧踝部收缩压), 以测定的踝部收缩压除以肱动脉收缩压, 得出双侧 ABI。该方法具有检测速度快、无创伤、准确灵敏、操作便捷、不受操作者影响、检测费用低廉等特点。

4. 趾臂指数 (TBI)

部分病程较长的患者, 因为血管中层的钙化, 下肢动脉僵硬, ABI 值异常升高 (> 1.3), 或测得的下肢收缩压异常升高。此时应通过测定趾收缩压和趾臂指数 (TBI) 进行下肢动脉疾病的诊断。TBI 是评价下肢动脉到脚趾末梢动脉的血流状态的敏感指标, $TBI = \text{脚趾的收缩压} / \text{上臂的收缩压}$ 。测量时需要恒温, 在大脚趾或第二脚趾的近端放置一个小咬合袖带, 用一种体积描计检测装置测定趾动脉搏动的变化。TBI < 0.7 即可诊断下肢动脉疾病。因为趾动脉通常不涉及近端弹性动脉的钙质沉着, 因此, 对病程较长的患者, 当 ABI 检测值异常升高时, 测量 TBI 是一种敏感的诊断方法^[16]。

(四) 血管功能评估

1. 超声测量肱动脉血流介导的血管扩张功能 (flow-mediated dilation, FMD)

Celermajer 等于 1992 年首次描述了应用高分辨率超声观测血管内皮功能的方法, 即通过测量肱动脉血流介导的 FMD 来评价内皮功能。其原理为阻断患者被测动脉血管的近端或远端血流 5 分钟, 放气后由于阻力血管舒张, 引起血流迅速增加 (反应性充血), 从而刺激血管内皮依赖性舒张, 如果内皮功能受损, 反应性充血刺激内皮细胞释放的 NO 则减少, 血管舒张减弱。测量血管内径的变化百分率间接地评估血管内皮功能, 其正常值为 10%~20%。此方法有良好的精确度及

可重复性,为早期监测内皮功能提供了可能^[17]。

Jambrik 等应用动脉 FMD 法研究证实,冠状动脉内皮功能与肱动脉内皮功能存在明显的相关性,肱动脉舒张异常对冠状动脉内皮障碍的阳性预测敏感度达 90%,故 FMD 评价可以取代冠状动脉内有创检测外周血管的内皮功能。该法可用作评估各种心血管事件发生的可能性,其操作简单易行、价格便宜,在临床上应用较广泛^[18]。

当血管内皮功能低下时,其扩张功能变差,可预警潜在心血管疾病的危险,从而为早期诊断和防治高血压大血管病变提供了有效手段。

2. 动脉弹性检测

动脉弹性又称顺应性,主要反映动脉舒张功能的状态,它取决于动脉腔径的大小和血管壁僵硬程度。动脉弹性下降是高血压患者血管的特征性改变,而内皮功能受损导致动脉壁结构和舒缩功能的变化是引起动脉弹性下降的主要原因。因此,动脉弹性可作为反映高血压前期内皮功能的重要指标。

3. 脉搏波传播速度 (PWV)

2003 年美国高血压预防、检测、评估与治疗联合委员会第 7 次报告 (JNC7) 指出,动脉僵硬是正常血压者进展为高血压患者的独立预测因素。PWV 是检测动脉硬化程度的主要指标之一,反映了某一区域的动脉僵硬程度,其改变是动脉结构与功能异常的总体反映;PWV 越快,表明动脉硬化程度越重,顺应性就越差。

PWV 是心脏泵出血时形成动脉搏动波沿动脉血管壁由近心向远心端的传导速度,是通过测量脉搏波的传导时间和两个记录部位的距离求得的,为两个记录波点位的距离 (L) 与脉搏波传导时间 (T) 的比值 (L/T)。计算公式为: $PWV (mm/s) = L/T$ 。PWV 运用“当动脉硬化时由心脏输出的血液产生的波动 (脉搏波) 的传导速度会加快”这一原理,测量两次心跳之间的波动 (脉搏波) 传导速度,判断血管的弹性程度。动脉血管弹性越大,脉搏波传播速度越小。

超声多普勒测量颈动脉-股动脉脉搏波传导速度 (carotid-femoral artery PWV, cfPWV), 是反映大动脉弹性功能的经典方法,目前国际上也应

用全自动动脉检测仪通过测量肱动脉和胫后动脉之间的肱踝脉搏波传导速度 (brachial-ankle artery PWV, baPWV) 反映动脉弹性,其具有检测速度快、无创伤、准确灵敏、操作便捷、不受操作者影响、重复性好等特点。

健康成年人一般 $cfPWV < 900 mm/s$, $baPWV < 1400 mm/s$ 。PWV 是主要反映动脉僵硬、弹性和顺应性的指标,其数值越大,动脉的扩张性越差,僵硬程度越高,弹性就越差。研究证实 PWV 是预测心血管病死亡和全因死亡的超越传统危险因素独立预测因子。

4. CAVI

CAVI 是基于僵硬参数 β 及 Bramwell-Hill 公式推导出的一项新的评价动脉僵硬度的指标,可以排除短期内血压变化的影响,从而保证了结果的准确性和重复性。其主要与降主动脉的僵硬度和顺应性有关,反映主动脉、股动脉和踝动脉等大动脉的整体僵硬度和顺应性,数值越大,表示动脉僵硬程度越高、血管硬化程度越重。

(五) 生物学标志物

反映血管内皮功能状态的标志物众多,如:肿瘤坏死因子 (TNF- α 等)、白介素 (IL-1、IL-6、IL-8、IL-10 等)、黏附分子 (AMS)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等。现就研究较多、较有代表性的标志物简述如下。

1. 血友病因子 (vWF)

血浆中血管性血友病因子 (vWF) 是血管内皮损伤的特殊标志物之一,是一种存在于血浆、内皮细胞和血小板表面 α 颗粒的糖蛋白。血管内皮细胞是循环中 vWF 的唯一来源。内皮细胞受损时 vWF 释放增多,可用酶联免疫吸附试验 (EusA) 测定其浓度以了解内皮功能状态,是目前公认的有价值的内皮损伤标志物。

2. 血浆内皮素 (ET)

血浆 ET 作为一种内源性血管活性肽,强力收缩血管,内皮受损后释放明显增加^[19]。

3. 血浆 sEPCR

C 反应蛋白 (CRP) 升高是体内炎症反应的表现,是冠心病的独立危险因素,伴有 CRP 升高