

· 讲座 ·

高血压伴糖尿病的降压治疗

杜凤和

自美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告(JNC-7)和2003年欧洲高血压协会—欧洲心脏病协会动脉高血压治疗指南公布以来,关于高血压的防治有了新的发展,高血压合并糖尿病的治疗观念也有了进一步的改变。本文着重讨论高血压伴糖尿病的降压治疗。

1 高血压与糖尿病的相互关系

一些高血压患者经常同时存在胰岛素抵抗、高胰岛素血症、向心性肥胖、特征性的血脂异常(血甘油三酯水平增高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低)等,即“代谢综合征”,这一类患者易发生2型糖尿病。对于糖尿病患者,由于大血管病变致动脉粥样硬化,或因微血管病变发展到糖尿病肾病时,多数患者合并高血压,对病情发展有不利影响。在1型糖尿病患者中,高血压是糖尿病肾病开始的表现。而对于尿蛋白正常的2型糖尿病患者,高血压(定义为血压 $\geq 140/90$ mmHg)的患病率非常高(71%),出现微量白蛋白尿后,高血压的患病率可进一步增加到90%。高血压和糖尿病同时存在,可加速大血管并发症(冠心病、卒中、周围血管病等)的进展。有证据表明高血压可加速糖尿病视网膜病变的发展。为此,欧洲高血压指南在高血压的危险分层中将糖尿病单独列出,以强调其作为危险因素的重要性。研究已证明降压治疗有利于减少糖尿病患者心血管疾病和脑卒中的发生。

2 高血压伴糖尿病的降压目标

在JNC-7和欧洲高血压指南中,关于血压的控制目标强调糖尿病患者降压治疗的主要目标是尽一切可能使血压低于130/80 mmHg^[1,2],这是对所有的高血压伴糖尿病患者的总体目标,如果尿蛋白大于1 g/d,则血压应控制到低于125/75 mmHg,理想的血

压是个体能耐受的最低血压,以尽可能地降低心血管疾病和肾脏疾病的发病率和死亡率^[1,2]。

3 高血压伴糖尿病的降压治疗^[1,2]

高血压的治疗包括生活方式的调整和降压药物的应用。

3.1 生活方式的调整 生活方式的调整是最基本的治疗,对高血压或糖尿病的患者都很重要,包括戒烟、超重或肥胖患者减轻体重、控制饮酒、身体锻炼、减少食盐摄入量、多食蔬菜水果、少食饱和脂肪酸及全脂食物,以降低血压或心血管病危险性。建议定期参加适度的有氧运动,例如散步、慢跑或游泳,每次30~45 min,每周3~4次。即使轻度的锻炼也能使血压降低4~8 mmHg。对于糖尿病患者,锻炼宜在餐后进行,通过锻炼可减轻体重,改善胰岛素的敏感性,但要避免剧烈运动,防止低血糖发生。有研究表明,把钠盐的摄入量由每天180 mmol/L(10.5 g)减至80~100 mmol/L(4.7~5.8 g),可使血压平均降低4~6 mmHg,如配合其他饮食调整,则使血压下降更明显,并能增强降压药物的疗效。但是,单纯调整生活方式往往不能达到满意效果,尤其对高危患者。因此,《美国糖尿病联合会临床实践建议2003》^[3]在与糖尿病人群心血管疾病相关的治疗建议中指出:对于血压在130~139/80~89 mmHg的患者,可先单独采用生活方式的调整,若上述措施3个月不能使血压达标,应采用药物治疗;对于收缩压 ≥ 140 mmHg或舒张压 ≥ 90 mmHg的患者,除了生活方式/行为治疗外,还应给予降压药物治疗。这与JNC-7的观点相一致,在欧洲高血压指南中还根据危险分层给出具体的治疗选择。

3.2 降压药物的选用 一线降压药包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体抑制剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、钙离子拮抗剂(calcium-channel blocker, CCB)。对于糖尿病合并高血压的患者,JNC-7和欧洲高血压指南指出所有有效和耐受性良好的降压药物均可使用,多数情

收稿日期:2003-12-18

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京天坛医院

作者简介:杜凤和,男,1954年8月生,北京市人,主任医师,教授,博士生导师。Tel:010-67016611-2372

万方数据

况下为联合用药。联合用药时常规应用 ACEI 或 ARB 可获得肾脏保护的益处。对于经单药治疗可达到靶目标,且血压在正常高限的患者,应首选 ACEI 或 ARB。

ACEI 可抑制肾素-血管紧张素系统和交感神经系统,扩张血管,降低血管阻力,降低血压,间接改善肾小球内高压;可扩张肾脏入、出球小动脉,但对出球小动脉的扩张作用强于入球小动脉,故能降低肾小球内高压,减少尿蛋白;同时还能改善肾小球滤过膜的通透性及减少肾小球内细胞外基质蓄积,减少尿蛋白排泄,减慢肾小球硬化。另外,还可抑制激肽酶 II,使体内缓激肽增加,增强扩张血管作用。ACEI 能最有效地防止有白蛋白尿的 1 型糖尿病患者的肾功能恶化。因此,对于 1 型糖尿病肾病患者,联合用药首选 ACEI^[2]。对于年龄超过 55 岁者,只要有除高血压外的其他危险因素,而无使用 ACEI 的禁忌证,均应使用 ACEI。部分患者在 ACEI 治疗的最初两个月内血清肌酐上升,但升高幅度不超过 30% 是可以接受的,不应作为撤药原因,除非发生高钾血症。对于血清肌酐 $> 3 \text{ mg/dl}$ ($265 \mu\text{mol/L}$)、未曾用过 ACEI 者,一般不主张使用。但对于一直使用 ACEI、血清肌酐逐渐上升超过 3 mg/dl 者,已有临床观察证实 ACEI 仍能延缓肾损害进展,但此时用药易引起高钾血症,应该非常谨慎。因缓激肽降解受阻而作用于呼吸道,在一些患者可引起咳嗽,不能耐受,可换用 ARB。微量白蛋白尿的出现强烈提示 1 型和 2 型糖尿病患者出现了进展性的糖尿病肾病。因此,欧洲高血压指南指出,无论血压水平如何,微量白蛋白尿是 1 型或 2 型糖尿病的降压指征,特别应阻断肾素-血管紧张素系统^[2]。ARB 可减少微量白蛋白尿的进展。对于 2 型糖尿病肾病患者,有条件者应首选 ARB。

对于糖尿病肾病患者,为了使血压达标,即使对血压处于正常高限的患者,通常需要联合用药,常推荐加用利尿剂(如果血清肌酐 $> 2 \text{ mg/dl}$ 采用袢利尿剂),但也可考虑其他联合方案,特别是与 CCB 合用。总而言之,对于糖尿病肾病患者,特别是伴有蛋白尿时,降压时通常先使用 ACEI 或 ARB,然后再加用其他药物。对于有微量白蛋白尿或显性肾病的患者,若 ACEI 和 ARB 不能耐受,可考虑使用 β 受体阻滞剂和 CCB。应用 ACEI 和 ARB 时要注意定期监测肾功能和血清钾水平。

过去认为一线降压药中常用的噻嗪类利尿剂、 β

受体阻滞剂对血糖控制有不利影响。关于高血压伴糖尿病的降压药物选择一直是临床医师争论的焦点。自 JNC-7 和欧洲高血压指南颁布以来,临床医师对高血压伴糖尿病的降压药物选择有了比较清楚的共识。

JNC-7 强调噻嗪类利尿剂是降压治疗的基础。在抗高血压和降脂预防心肌梗死试验(antihypertensive and lipid lowering to prevent heart attack trial, ALLHAT)^[4]中证实小剂量噻嗪类利尿剂几乎必不可少,它可显著增加降压疗效,而不增加成本,极少增加副作用,不增加有关预后的不良事件。在我国的医疗实践中,作为联合用药,噻嗪类利尿剂必不可少,至少为“最佳配角”。为避免副作用的发生,临床上建议使用小剂量双氢克尿噻 12.5 mg ,每日口服一次。

有证据显示以 β 受体阻滞剂和利尿剂为基础的降压治疗可延缓糖尿病肾病的进展。且随着新药的开发,目前已生产出高选择性的 β 受体阻滞剂并应用于临床,对血糖控制影响极小。因此,对于糖尿病并高血压患者,尤其是发生过心肌梗死的患者,建议加用 β 受体阻滞剂以减少远期死亡率。

当血压在 $130/70 \text{ mmHg}$ 以上时,糖尿病患者肾脏疾病进展的速度与血压的控制水平相关^[2]。最近对糖尿病患者强化和非强化降压试验的比较研究显示,接受强化治疗的患者,心血管死亡率的降低与严格的血压控制(如:UKPDS 研究^[5]中血压降至 $144/82 \text{ mmHg}$,HOT 研究^[6]中血压降至 $144/81 \text{ mmHg}$,MICROHOPE^[7]研究中血压降至 $140/77 \text{ mmHg}$)密切相关。积极的降压治疗可使 2 型糖尿病患者避免发生心血管事件。此时,糖尿病合并高血压的患者的降压治疗显得尤为重要。

因此,虽然 β 受体阻滞剂可影响血糖水平,但由于其可改善预后,临床上对于糖尿病并高血压的患者仍建议使用,可采用高选择性药物。因噻嗪类利尿剂对胰岛 β 细胞不利,但为了使血压达标,可小剂量配伍使用。

此外,ALLHAT、糖尿病恰当降压试验(ABCD 试验)^[8]、日本 2 型糖尿病高血压研究(J-MIND)^[9]等均表明长效 CCB 能有效降压,减少心脑血管疾病的死亡率,用于糖尿病高血压的治疗对肾脏有保护作用,可延缓糖尿病肾病的进展。

对于老年糖尿病并高血压的患者,应注意逐渐降压,防止并发症,应测量立位和卧位血压,以了解

有直立性低血压的发生。对于老年单纯收缩期高血压,可尝试应用利尿剂和 CCB。

总之,糖尿病合并高血压患者的降压治疗应以最大限度地降低死亡率,保护靶器官为最终目标,采取联合用药的方式,将血压尽可能地降到 130/80 mmHg 以下,具体选择用药要结合患者的具体情况。

参考文献

- 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. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
- 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, 21: 1011-1053.
- American diabetes association: clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care*, 2003, 26(suppl 1): S1-S156.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288: 2981-2997.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J*, 1998, 317: 703-713.
- Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens (suppl)*, 1999, 17: S9-S13.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*, 2000, 355: 253-259.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*, 1998, 338: 645-652.
- Baba S, J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, 54: 191-201.
- (上接第 237 页)
- 伍伟锋, 黄从新, 刘唐威, 等. 心房颤动对心房组织肌浆网钙调控蛋白 mRNA 表达的影响. *武汉大学学报(医学版)*, 2002, 23: 107-109.
- Scarpace PJ. Decreased beta-adrenergic responsiveness during senescence. *Fed Proc*, 1986, 45: 51-54.
- Narayanan N, Derby JA. Alterations in the properties of beta-adrenergic receptors of myocardial membranes in aging: impairments in agonist-receptor interactions and guanine nucleotide regulation accompany diminished catecholamine-responsiveness of adenylate cyclase. *Mech Ageing Dev*, 1982, 19: 127-137.
- 鲁翔, 程蕴琳, 黎珉, 等. 老年大鼠心肌磷脂和钙通道变化及其与心律失常的关系. *中华老年医学杂志*, 1996, 15: 302-305.
- Walker KE, Lakatta EG, Houser SR. Age associated changes in membrane currents in rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*, 1993, 27: 1968-1977.
- Liu SJ, Wyeth RP, Melchert RB, et al. Aging-associated changes in whole cell K(+) and L-type Ca(2+) currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279: H889-H900.
- 于德洁, 鲍光宏. 老龄小鼠心肌细胞钙激活钾通道特征. *中国药理学通报*, 2000, 16: 350-351.
- Josephson IR, Guia A, Stern MD, et al. Alterations in properties of L-type Ca channels in aging rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34: 297-308.
- Andraej MJ, Harold AS, Edward GL. Action potential prolongation in cardiac myocytes of old rats is an adaptation to sustain youthful intracellular Ca²⁺ regulation. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34: 641-648.
- 徐霄鹏, 李积胜, 贺智, 等. 大鼠心室房结超微结构水平的老龄变化观察. *武警医学*, 1999, 10: 63-67.
- Edward JL, Shadi M, Bernard T, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease, ischemia-reperfusion, aging, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33: 1065-1089.
- Vasilets LA, Darmer D, Isenberg G, et al. RNA from heart of young and old rats leads to the expression of protein(s) in *Xenopus* oocytes that alter the transport activity of rat Na super(+), K super(+)-ATPases differently. *Pflügers Arch*, 2001, 443: 84-91.
- Carre F, Rannou F, Sainte BC, et al. Arrhythmogenicity of the hypertrophied and senescent heart and relationship to membrane proteins involved in the altered calcium handling. *Cardiovasc Res*, 1993, 27: 1784-1789.
- 周志东, 赵伟康, 金国琴. 老年大鼠线粒体能量代谢及其调控的研究. *中国老年学杂志*, 2001, 21: 208-210.
- 齐永芬, 刘秀华, 王士雯, 等. 老年大鼠心肌肌浆网功能的改变. *中华老年医学杂志*, 2000, 19: 354-357.