

• 综 述 •

阿司匹林对血压的影响

董军亚 综述 赵玉娟 审核

自 1897 年合成阿司匹林以来,已发现阿司匹林在多种疾病中有明显疗效,并且这种新的效益还在持续增长中。阿司匹林广泛应用于心脑血管疾病和风湿性及类风湿性关节炎中,在缓解症状的同时存在一些副作用,其中之一就是引起水钠潴留和血压升高。近年来研究结果显示,改变阿司匹林服药时间可带来意想不到的收获,即降低血压,成为降压药物的有效补充^[1]。本文就阿司匹林的新药理作用及其与降压药物的相互作用和抗高血压的时间治疗学作一综述。

1 阿司匹林与高血压发病率增加的关系

阿司匹林是众多非甾体类抗炎药物(NSAID)中的一个常用药物,主要药理作用是解热、镇痛,通过抑制环氧化酶(cyclooxygenases, COXs),减少前列腺素等炎性物质的产生达到治疗效果。研究结果显示,阿司匹林是非选择性 COXs 抑制剂,在抑制炎性介质的同时也使具扩张血管作用的前列环素等合成减少,引起水钠潴留,从而导致血压升高。常规剂量的阿司匹林(75~100mg,每天早晨 1 次)可使高血压患者的血压平均升高 5~6 mmHg^[2,3]。为减轻非甾体类抗炎药物的胃肠道副作用和对血压的影响,并增加该类药物的安全性和耐受性,人们研制了选择性的 COX-2 抑制剂,并在一个纳入了 17 000 多研究对象的试验中做了对比,结果显示,在治疗关节炎和消除疼痛的同时,COX-2 抑制剂仍有升高血压的危险,并可使脑卒中、心肌梗死的发生率增加^[4,5]。目前阿司匹林及其他非甾体类抗炎药物的使用日趋增多,对它们的研究,尤其是对心血管方面的影响,仍需受到重视。

2 阿司匹林对降压药物的影响

阿司匹林通常和降压药物一起使用,以达到降

压和抗血小板、抗血栓形成的治疗目的。研究结果显示,阿司匹林对降压药物的效果有较大的影响,尤其是利尿剂、 α 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI),而对钙离子拮抗剂的影响略小。阿司匹林和 ACEI 制剂合用是临床中最常见的组合,但长期合用小剂量阿司匹林和 ACEI 后,ACEI 的作用被削弱,不仅可使血压上升 10.1/4.9 mmHg,还导致心肌梗死、心功能衰竭发生率的增加,因而受到了临床医生的重视。考虑可能的机制是阿司匹林抑制了血管产生扩血管作用的前列环素,并加强了 ACEI 对肾功能的抑制作用,从而引起水钠潴留加重,削弱了 ACEI 的降压作用^[6,7]。在另一项研究中也证实了合并使用小剂量阿司匹林和 ACEI 后,原本已得到控制的高血压患者的血压可再次升高,需要加大降压药物的剂量或加用另一种降压药物。同一研究中的结果显示,钙离子拮抗剂控制血压的效果不受合用阿司匹林的影响^[3]。

3 阿司匹林的新药理作用——降低血压

近期研究显示了阿司匹林影响血压的不同结果,Hermida 等^[8]的研究结果显示,每天睡前服用一次 100mg 的阿司匹林可使血压降低 7/5 mmHg,早晨服用同等剂量的阿司匹林则无此效果,作者对 300 例从未接受过干预措施的高血压 I 级患者进行了追踪研究,将 300 例患者随机分为 3 组:1 组接受生活方式调整,2 组在调整生活方式的基础上早晨加用 100mg 阿司匹林,3 组在调整生活方式的基础上,睡前服用 100mg 阿司匹林,持续观察 3 个月。干预措施前后每个人接受 48h 的动态血压监测。结果显示,早晨服用阿司匹林患者的血压略微升高,约为 2.6/1.6 mmHg($P < 0.002$),睡前服用阿司匹林的患者血压有明显的降低,并持续了 24h。睡前服用阿司匹林产生的降压效果与常用的抗高血压药物相比是令人鼓舞的,根据已有的荟萃分析结果,这样的降压效果可降低 30% 以上的脑卒中死亡率和 20% 左右缺血性心脏事件的死亡率^[9]。

收稿日期:2006-12-11

作者单位:300162 天津市,武警医学院附属医院心内科

作者简介:董军亚,女,1974 年 6 月生,河南省襄县人,医学博士,主治医师。E-mail:junyadong74@yahoo.com.cn

另两项随机双盲研究结果显示,阿司匹林服药时间不同对血压有明显的影响,观察对象有正常血压的健康人和有先兆子痫的孕妇,结果显示睡前服用小剂量阿司匹林与早晨服用同等剂量的阿司匹林相比,可有明显的降低血压作用^[10,11]。

考虑到阿司匹林是一种非甾体类抗炎药,具有抑制 COXs 的作用,这样的结果发人深省,因为阿司匹林通过抑制前列腺素 E₂ 和前列环素的生成,具有收缩血管,抗利钠作用。并且已有多项结果证实了 COX-2 抑制剂和非甾体类消炎药均可升高血压,增加心脏病和脑卒中发生的危险。

睡前服用阿司匹林降低血压的可能机制是:(1)或许可以从夜间肾素-血管紧张素系统活性增加入手进行分析^[1],由于夜间血压下降,引起肾脏夜间灌注减少,进而引起夜间肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性波动,最大可增加 1 倍。由此推测,睡前服用阿司匹林可消除肾素-血管紧张素-醛固酮系统的夜间波动,以及对抗夜间 NO 分泌低下这一现象,进而起了降低血压的效果^[12]。(2)已知炎症与高血压存在一定的联系,任何抗炎药物的长期使用都会影响心血管系统,因此推测,阿司匹林的抗炎特性是降低血压的一个原因,但这一现象有无昼夜差异尚不得而知。(3)有报道阿司匹林可通过中枢作用而起到降低血压的作用,阿司匹林对人肾上腺类固醇激素的分泌无直接影响,它通过抑制花生四烯酸的代谢产物使机体对血管加压素的反应不敏感,从而可能起到一定的降低血压的作用^[13,14]。(4)以上 3 种解释是令人鼓舞的,但其中存在一个很大的疑点,即阿司匹林的半衰期只有 15min,为什么睡前服用阿司匹林却能有持续 24h 的降压作用,而早晨给予同等剂量的药物却导致血压升高。这些问题仍需进一步研究。

目前对阿司匹林的降压效果尚存在许多争议。ACEI 的降压效应在一定程度上依赖血液循环中血管紧张素水平,睡前小剂量的阿司匹林会消除 ACEI 的效应,从而可减弱 ACEI 的降压作用。已有研究显示,非甾体类抗炎药物可拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂的抗高血压作用,而对钙离子拮抗剂无此作用。一项 20 000 例患者的荟萃分析显示(其中绝大多数是心力衰竭或冠心病患者),加用阿司匹林后,ACEI 的作用被削减了^[7]。但这些研究中阿司匹林的服用时间多未做特殊说明,通常为早晨服用。所以,睡前服用阿司匹林对钙离子拮抗剂、利尿剂、ACEI 或 β 受体阻滞剂的影响需进

一步研究明确,以指导临床应用。

现有的研究没有提示阿司匹林降压作用的量-效关系。这可能存在一个 U 型曲线关系,大剂量阿司匹林的 COX 抑制作用可能会消除它的抗高血压效应而导致血压升高,即大剂量的阿司匹林(500mg/d)即使睡前服用,产生的亦是缩血管作用。通常阿司匹林用于抗炎的剂量要比用于预防心血管事件的抗凝剂量大很多。自从 HOT 研究结果指出了小剂量阿司匹林可大大减少高血压患者的心脑血管事件后,小剂量阿司匹林的使用日趋增多,因此观察小剂量阿司匹林的合适服用时间会产生明显的社会效益。在睡前服用小剂量阿司匹林作为常规抗高血压方案前,许多问题尚需阐明。睡前给予小剂量阿司匹林能否提供显著的心血管方面的保护,尤其是高血压患者,尚需前瞻性研究。

目前研究结果表明,不同时间服用阿司匹林在耐受性和并发症方面无明显差别,曾有报道,夜间服用阿司匹林较之早晨服用可减少 37% 的胃出血损伤^[15]。

虽然阿司匹林对心血管系统的直接作用还不清楚,但确实有许多研究显示了阿司匹林对心血管事件的保护作用。阿司匹林是强大的抗氧化剂,可抑制血管产生超氧化物,曾有研究显示阿司匹林可预防血管紧张素 II 诱导的高血压和肥厚性心肌病,而对降压无明显作用。很少有人注意到阿司匹林作用的时间依赖性,然而几种氧化标志物,包括 8-羟脱氧鸟苷确实显示了明显的日周期性。这些标志物均在傍晚有个高峰,而在夜间睡眠时有个低谷,这些标志物的谷峰时间与血清 NO 的谷峰曲线相关联。已有许多与血压调节有关的介质,如血管紧张素活性,血管紧张素 II,儿茶酚胺,心房利钠肽,醛固酮,血管紧张素转换酶显示了日周期变异,所以抗高血压药物的药理作用和药代动力学具有时间依赖性也不令人吃惊^[16,17]。阿司匹林对脂蛋白氧化、 β 受体的影响具有日周期性,阿司匹林抑制血小板聚集的效应具有时间依赖性^[18]。并且有研究表明,早晨服用阿司匹林比晚上服用清除得更快。这些研究结果在一定程度上将帮助分析改变阿司匹林服用时间所带来的益处。

4 抗高血压的时间治疗学

时间治疗学是根据疾病的病理生理学变化规律,有意识地选择服药时间,调节药物的血浆浓度和组织浓度变化,使其与疾病变化规律同步化,从而达

到最佳的治疗效果,减少副作用。高血压的时间治疗学主要与血压的24h变化规律有关,尤其是已知的晨起后血压升高和夜间低血压现象。血压的24h变化模式与药物代谢的特点,如:胃液pH值、胃肠道动力变化、肝肾功能的日周期变化一起决定着抗高血压药物时间治疗学的合理性。

已有多项研究观察了晨起和睡前服用抗高血压药物的疗效差异。一项关于雷米普利的研究结果显示,24h动态血压监测表明:睡前服用可使血压明显降低,尤其是夜间的平均血压,在非杓型高血压中更加明显^[19]。几个关于钙离子拮抗剂的研究显示,地尔硫卓在睡前服用效果好于一般晨起服用^[20],而希拉地平的效果则与服用药物的时间无明显关系^[21]。睡前服用多沙唑啉的最大疗效是出现在晨起后,这可能与血压的日周期特性有关^[22]。对缬沙坦的研究表明,经48h动态血压监测,晨起和睡前服药无明显差异。阿司匹林对血压的影响也具有明显的时间变异性,睡前服用一次小剂量阿司匹林可使血压降低,早晨服用同等剂量的阿司匹林则无此效果。由此提醒临床医生要更加注意一些常用药物的常规使用是否合理,是否达到了最大药物疗效。抗高血压的药物治疗不能僵化,个体化用药除了不同个体选用不同作用机制的降压药物,还应个体化调节服用时间,以达到最佳治疗效果。

5 展望

不同时间服用阿司匹林对血压的影响所带来的思考提示:临床治疗中应加强时间治疗学的合理应用。由于小剂量阿司匹林的应用非常广泛,并且常为多种药物同时服用,了解药物间的相互作用,调节服药时间将对临床治疗效果起决定性的作用。因此,在进一步的研究中,探讨心脑血管病患者的阿司匹林服药时间非常必要,使之在抗血小板、抗血栓的同时能够协同降压,将会带来巨大的社会及经济效益。

参考文献

- [1] Franz HM. Aspirin: a novel antihypertensive drug? Or two birds with one stone? *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:984-985.
- [2] Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med*, 1994, 121:289-300.
- [3] Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with es-

sential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens*, 2001, 13:1161-1167.

- [4] Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, et al. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension*, 2004, 44:140-145.
- [5] William BW. Hypertension associated with therapies to treat arthritis and pain. *Hypertension*, 2004, 44:123-124.
- [6] Spaulding C, Shipperheyn JJ, Cohen-Solal A, et al. Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril. *Circulation*, 1998, 98:757-765.
- [7] Koon K, Salim Y, Marc P, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin. *Lancet*, 2002, 360:1037-1043.
- [8] Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Aspirin administration at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertension patients. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:975-983.
- [9] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, 360:1903-1913.
- [10] Hermida RC. Differing administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. *Hypertension*, 2005, 46:1060-1068.
- [11] Hermida RC, Ayada DE, Calvo C, et al. Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension*, 2003, 41:1259-1267.
- [12] Kanabrocki E. Day-night variations in blood levels of nitric oxides, T-TFPI and E-selectin. *Clin Appl Thromb/Hemost*, 2001, 7:339-345.
- [13] Hermida RC. Time-dependent effects of ASA administration on blood pressure in healthy subjects. *Chronobiologia*, 1994, 21:201-213.
- [14] Nye EJ, Hockings GI, Grice JE, et al. Aspirin inhibits vasopressin-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activity in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:812-817.
- [15] Avanzini T. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2003, 13:611-616.
- [16] Linsell A. Circadian rhythms of epinephrine and non-epinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60:1210-1215.

- [17] Wu L. Antioxidative properties of acetylsalicylic acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation*, 2002, 106: 105: 387-392.
- [18] Mehta JL, Chen J, Yu F, et al. Aspirin inhibits ox-LDL-mediated LOX-1 expression and metalloproteinase-1 in human coronary endothelial cells. *Cardiovasc Res*, 2004, 64: 243-249.
- [19] Svensson P, De FU, Hoshide S, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure in hypertension patients. *Hypertens Res*, 2004, 27: 15-20.
- [20] Kohno I, Iwasaki H, Okutani M, et al. Administration time dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patients. *Chronobiol Int*, 1997, 14: 71-84.
- [21] Kitahara Y, Saito F, Akao M, et al. Effect of morning and bedtime dosing with cilnidipine on blood pressure, heart rate, and sympathetic nervous activity in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43: 68-73.
- [22] Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Night-time dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*, 1994, 7: 844-847.

(上接第 283 页)

展,斑块被纤维成分所替代并有钙盐沉积,此时病变相对稳定,但管腔失去了代偿性反应,则更多表现为负性重构。斑块易损性与血管重构的关系亦不清楚,研究认为正性重构的血管段多伴内皮功能障碍^[9],血管段生物活性更强^[10],是发生斑块破裂的因素之一;同时炎性物质也是一个重要环节,Var-nava 等^[11]发现正性重构的病变含有更多的脂质成分和巨噬细胞,而富含脂质和大量巨噬细胞浸润是斑块易损的标志。

冠脉重构在冠心病介入治疗中的指导作用已日益引起重视。研究发现,正性重构的病变介入治疗后不良事件发生率较高,而负性重构介入治疗后再次狭窄发生率较高^[12]。由于血管重构,冠脉造影不能真实反映冠脉病变程度,常低估冠脉病变。因此介入术前使用 IVUS 检查有益于治疗决策。

参考文献

- [1] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1987, 316: 1371-1375.
- [2] 陈文强,张立,张梅,等. 血管内超声和病理学分析对比研究动脉粥样硬化兔不稳定斑块的破裂和血栓形成. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13: 777-779.
- [3] 李俊峡, 鹰津良树, 宫本忠司, 等. 急性冠脉综合症与稳定型心绞痛患者冠脉病变的血管内超声比较研究. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13: 256-258.
- [4] Kruk M, Jakub P, Lukasz K, et al. Cumulative incidence of coronary lesions with vulnerable characteristic in patients with stable angina pectoris: an intravascular ultrasound and angiographic study. *Int J Cardiol*, 2005, 102: 201-209.
- [5] 李俊峡, 鹰津良树, 宫本忠司, 等. 冠脉病变的血管内超声与冠脉造影的比较研究. *第四军医大学学报*, 2005, 26: 1191-1193.
- [6] Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes. An intravascular ultrasound study. *Circulation*, 2000, 101: 598-603.
- [7] Fududa D, Kawarabayashi T, Tanaka A, et al. Lesion characteristics of acute myocardial infarction: an investigation with intravascular ultrasound. *Heart*, 2001, 85: 402-406.
- [8] Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, et al. Arterial remodeling: mechanisms and clinical implication. *Circulation*, 2000, 102: 1186-1191.
- [9] 祁春梅, 李东野, 夏勇, 等. 血管内超声及冠脉内多普勒联合应用评价冠状动脉血管重构的实验研究. *徐州医学院学报*, 2003, 23: 491-494.
- [10] Dangns G, Mini GS, Mehran R, et al. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention—an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation*, 1999, 99: 3149-3154.
- [11] Varnava AM, Mills PG, Davies MJ, et al. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*, 2002, 105: 939-943.
- [12] Endo A, Hirayama H, Yoshida O, et al. Arterial remodeling influences the development of intimal hyperplasia after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 70-75.