

肾素-血管紧张素系统拮抗剂在高血压治疗中的应用

张新军 综述

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

Effects of Renin-angiotensin System Antagonists on Treatment of Hypertension

ZHANG Xinjun

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

文章编号: 1004-3934(2015)06-0673-04

中图分类号: R544.1; R972.4

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.005

摘要: 肾素-血管紧张素系统拮抗剂是高血压治疗中最重要的药物种类,目前应用于临床的主要是血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。近年一系列大型临床研究显示了这两类药物在降压和心肾血管保护中的重要作用,也是各国高血压指南推荐的用于降压和减少心血管事件风险的初始治疗药物,无论是单药或与其他降压药物联合治疗。

关键词: 肾素-血管紧张素系统;血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;高血压;治疗

Abstract: The renin-angiotensin system (RAS) plays a significant role in pathophysiology of hypertension. RAS antagonists which including angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensinⅡ receptor blockers are generally beneficial in patients with hypertension. The effects of these drugs on treatment of hypertension and cardiovascular protection had been evaluated by large-scale clinical trials or a series of meta-analysis in recent years, whatever single therapy or in combination.

Key words: renin-angiotensin system; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensinⅡ receptor blockers; hypertension; treatment

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是人体最重要的神经内分泌调节机制之一,在维持和调节人体血压、调节肾脏水-电解质平衡和细胞生长以及心血管结构与功能健全和稳定中起着至关重要的作用。高血压及其心血管靶器官损害与 RAS 过度激活密切相关,同时与肥胖及代谢疾病、肾脏疾病和心力衰竭的发生发展相关。抑制包括 RAS 在内的神经内分泌过度激活是改善高血压和心血管疾病预后的重要手段。目前临床应用的 RAS 拮抗剂主要包括血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂 (angiotensinⅡ receptor blockers, ARB) 和肾素抑制剂等。其中 ACE 抑制剂和 ARB 是各国高血压指南推荐的一线降压药物,在降压治疗和相关靶器官损害预防中发挥着重要作用^[1-2]。现仅对 ACE 抑制剂和 ARB 的作用机制研究和临床应用做一概述。

1 ACE 抑制剂

ACE 抑制剂通过与 ACE 的活性部位的锌离子 (Zn^{2+}) 结合,使之失活而发挥作用。结合强度和结合

位点数目决定了不同 ACE 抑制剂的作用强度和持续时间。根据其 Zn^{2+} 结合基团的不同可分为巯基类 (如卡托普利等)、羧基类 (如依那普利、贝那普利、赖诺普利、西拉普利、咪达普利、培哚普利、雷米普利等)、磷酸基类 (如福辛普利等) 和异羟肟基类 (如依屈普利等)。多数 ACE 抑制剂经肾脏排泄,少数 (如福辛普利、群多普利) 可经肝肾双通道排泄。

1.1 作用机制研究进展

ACE 抑制剂的基本作用机制是减少血管紧张素 (Ang)Ⅱ 的生成及缓激肽的降解。ACE 抑制剂通过阻断 ACE 的作用减少 AngⅡ 的生成,从而消除或减轻 AngⅡ 的病理生理作用。研究发现,AngⅡ 除来源于 ACE 转换途径外,也可来自于糜蛋白酶 (丝氨酸蛋白酶) 途径。因此,ACE 抑制剂拮抗 AngⅡ 的心血管保护作用不仅通过阻断 ACE 的作用体现。ACE 抑制剂可减少缓激肽降解,从而提高循环中缓激肽的水平;亦可通过增加循环及组织中 Ang 1~7 的水平,发挥降压及心血管保护作用。Ang 1~7 的重要来源之一是 AngⅠ,阻断 ACE 后 AngⅡ 的生成作用明显减少,Ang

I 可较多地转化为 Ang 1~7。此外,Ang 1~7 是在 ACE 的作用下降解为无活性的 Ang 1~5,ACE 抑制剂阻断 ACE 后,Ang 1~7 降解过程受到抑制。ACE 抑制剂通过上述两个环节显著增加 Ang 1~7 的水平,并通过其特异性 MAS 受体发挥多种生物学效应,包括扩张血管、抑制平滑肌细胞增殖、减少水钠潴留、增强缓激肽的作用等。此外,研究亦发现 ACE 抑制剂的其他作用机制还包括增加组织型纤溶酶原激活物的产生和减少病理性纤溶酶原激活物抑制剂的生成,从而具有抗血栓栓塞的作用。

ACE 抑制剂可减少循环 Ang II,增加缓激肽,扩张外周动脉和容量血管,这是其降压作用的主要机制。此外,通过抑制醛固酮的分泌,减少水钠潴留,降低容量负荷。通过减少 Ang II 与交感神经突触前膜血管紧张素 II 1 型受体(AT₁)结合,减少交感神经末梢释放去甲肾上腺素发挥拮抗交感神经作用。ACE 抑制剂通过抑制心肌细胞原癌基因 c-fos、c-jun 和 c-myc 等表达,并减少活性氧簇、生长因子和细胞因子生成,抑制心肌肥厚,发挥拮抗心血管结构重塑的作用。近年研究发现,ACE 抑制剂有抗动脉粥样硬化作用,其机制包括改善血管内皮功能,提高内皮一氧化氮合成与释放,恢复内皮依赖的血管舒张作用;减少血管平滑肌细胞增生肥厚、迁移,保护内弹力膜;减少炎性细胞浸润,稳定脂质斑块,稳定纤溶系统等。

1.2 ACE 抑制剂的心肾保护作用研究进展

近年的基础和临床研究显示,ACE 抑制剂能有效改善或延缓糖尿病或非糖尿病高血压患者的肾功能减退,减少尿蛋白排出,延缓肾小球滤过率下降。其机制与 ACE 抑制剂减少 Ang II 并增加缓激肽的作用,扩张出球小动脉降低肾小球内压有关。对肾小球内高灌注压力引起的肾损伤尤为有利。除糖尿病肾病外,ACE 抑制剂对减轻肾小球肾炎、间质性肾炎、肾硬化引起的肾功能衰退和蛋白尿亦有良好作用。ACE 抑制剂对高血压患者的肾脏血流动力学影响与拮抗 Ang II 和醛固酮的作用有关,研究显示也与缓激肽的作用相关。ACE 抑制剂对肾脏的保护作用已在多项临床研究中得到证实。基础研究显示 ACE 抑制剂有抗心肌缺血和预防心肌梗死作用,减轻心肌缺血再灌注损伤引起的心律失常。动物实验的结果证明其促进心肌细胞抵抗自由基损伤的作用;雷米普利的相关研究显示其增强缺血预适应、保护心肌细胞损伤的作用,此作用可被缓激肽 B2 受体拮抗剂或蛋白激酶 C 拮抗剂及一氧化氮合酶抑制剂所抵消,提示 ACE 抑制剂的心肌保护作用需缓激肽 B2 受体、蛋白激酶 C、一氧化氮合酶等机制参与。多项临床研究显示 ACE 抑

制剂在高血压患者中的心血管保护作用。

1.3 ACE 抑制剂在降压治疗中的应用

1.3.1 用于高血压的起始降压治疗

ACE 抑制剂是各国指南一致推荐的初始选择降压药,可用于无禁忌证的高血压患者的起始和维持治疗。对单药治疗即可控制血压的 1 级高血压患者,ACE 抑制剂是常用的选择。相比于其他类别降压药,其不影响糖、脂代谢,对高肾素活性患者的降压效力较强。其良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用使其成为具有强制性适应证患者的优选药物^[3]。中国高血压指南建议 ACE 抑制剂尤其适用于高血压合并慢性心力衰竭、心肌梗死后心功能不全、心房颤动预防、糖尿病肾病、非糖尿病肾病、代谢综合征、蛋白尿/微量白蛋白尿的患者^[2]。ACE 抑制剂的主要不良反应是刺激性干咳和血管神经性水肿。

1.3.2 用于高血压的联合降压治疗

以 ACE 抑制剂为基础联合其他降压药物是高血压优化联合降压方案的主要形式,为各国指南所推荐。在常用联合方案中,ACE 抑制剂可与噻嗪类利尿剂、钙离子通道阻滞剂(CCB)联合。噻嗪类利尿剂和 ACE 抑制剂可产生协同降压作用,不良反应也可通过机制互补得以消除。比如利尿剂应用后可能会激活 RAS,而 ACE 抑制剂可抑制该系统;小剂量噻嗪类利尿剂轻微降低血钾的作用也可为 ACE 抑制剂所抵消。研究显示,低剂量噻嗪类利尿剂即可发挥明显增强 ACE 抑制剂降压效应的作用,比增大 ACE 抑制剂剂量更有效。ADVANCE、PROGRESS、EUROPA 等研究显示,在合并糖尿病、心脑血管疾病的高血压患者中,ACE 抑制剂及其与利尿剂联合方案可显著降低心脑血管终点事件风险;HYVET 研究等表明这一联合方案的获益人群扩展到高龄(>80 岁)的高血压患者^[4]。

ACE 抑制剂联合 CCB 从降压机制角度来看是更有利于高血压血流动力学改善和发挥协同降压作用的组合方式。ACE 抑制剂部分阻断 CCB 血管扩张所致反射性交感张力增加的作用,也可部分抵消其扩张毛细血管动脉端导致的踝部浮肿。ASCOT 和 ACCOMPLISH 等研究奠定了 ACE 抑制剂与 CCB 联合方案用于合并多种危险因素或并发症的高血压高危患者控制血压、改善心血管预后的良好作用^[5,6]。

1.4 ACE 抑制剂降压治疗中的有关问题

不推荐 ACE 抑制剂与同为 RAS 拮抗剂的 ARB 联合用于降压治疗。尽管部分研究显示这一联合方案可能为患者带来减少尿微量白蛋白排泄的益处,但 ONTARGET 等研究显示对心血管终点并无益处,甚至

明显增加低血压、肾功能损害的不利影响^[7]。ACE 抑制剂与 β 受体阻滞剂联合在无合并症高血压患者中亦无治疗优势,但在 β 受体阻滞剂的优势治疗人群中无疑是有利的,包括高血压合并冠心病、慢性充血性心力衰竭等。因此,中国高血压指南将此方案列为不优先推荐但可有条件使用的降压联合方案。

ACE 抑制剂引起的低血压少见,高肾素活性、合用利尿剂或低容量患者降压作用较明显。ACE 抑制剂的不良反应因人而异,最常见是刺激性干咳,通常不影响用药,症状严重者可换用 ARB。需密切观察的不良反应是短时肾功能减退、高钾血症和可能危及生命的血管神经性水肿。后者与剂量无关,发生率极低但值得警惕,一朝发生终身禁用。

2 ARB

该类药物是继 ACE 抑制剂之后作用于 RAS 的新型药物。通过作用于 Ang II 的受体水平,更充分和选择性地阻断 RAS,发挥降压和心血管靶器官保护作用^[8]。近年来一系列大型临床研究结果印证了 ARB 作为有效降压药物的地位,尤其在合并糖尿病、糖尿病肾病和心力衰竭的高血压患者中的益处,是各国高血压指南推荐的初始降压药物之一。

2.1 作用机制概述

已知 Ang II 受体至少有 AT_1 、 AT_2 、 AT_3 和 AT_4 四种亚型。 AT_1 受体主要分布于心、脑、肾和血管等重要器官, AT_2 受体主要存在于脑、肾上腺髓质、子宫和卵巢等部位。这两种受体的氨基酸序列大部分不相同,因此介导的生理学效应有显著差别。 AT_1 受体可介导 Ang II 已知的所有生理学效应,包括血管收缩、肾小管钠重吸收、醛固酮释放、心肌和血管平滑肌细胞生长和增殖等。 AT_2 受体介导的生理作用尚未完全阐明,已知其具有正性心血管效应。目前应用的 ARB 选择性阻断 Ang II 与 AT_1 受体结合,发挥拮抗 Ang II 的效应。相比 ACE 抑制剂,其拮抗作用更强而全面,对 ACE 和非 ACE 途径产生的 Ang II 均有阻断作用;同时不影响 ACE 介导的激肽降解,故不会导致干咳。研究显示,选择性阻断 AT_1 受体介导的 Ang II 的有害效应,同时可增加通过 AT_2 受体介导的有益效应。ARB 的心血管效应主要通过阻断 Ang II 实现,是否还有其他途径发挥作用有待对 RAS 及其组分研究的不断深入给予回答。

2.2 ARB 心肾血管保护研究

ARB 拮抗 Ang II 阻断其介导的心血管病理生理机制与 ACE 抑制剂十分相似,但其应用后可升高血浆和组织中 Ang II 水平。由于 ARB 选择性阻断 Ang II

与 AT_1 的结合,故可阻断其介导病理生理过程,抑制血管和心室肥厚。基础和临床研究显示多种 ARB 对高血压具有良好的降压和逆转左心室肥厚、改善动脉内皮功能障碍、增加冠状动脉血流和抑制粥样硬化斑块形成作用^[9-10]。这一作用可能也与阻断 AT_1 后 Ang II 更多与 AT_2 结合,激发保护性机制有关。在 ARB 肾脏保护研究中发现,通过拮抗 AT_1 扩张出球小动脉,使处于高压力和高灌注状态的肾小球内压力降低且保持相对恒定,并有效松弛系膜细胞,改善肾小球基底膜通透性,从而使尿白蛋白排泄率下降及肾脏滤过能力提高^[11]。研究发现 ARB 可能具有独特的改善肾间质纤维化、延缓肾小球硬化进展的作用。

2.3 ARB 在高血压治疗中应用的研究

2.3.1 降压治疗

与 ACE 抑制剂相似,ARB 是各国指南推荐可用于无禁忌证高血压的起始和维持治疗的降压药物,可用于单药治疗或与噻嗪类利尿剂、CCB 联合^[12]。基于其药理作用机制和系列大型临床研究如 LIFE、SCOPE、ONTARGET 等发现,ARB 在心肾血管等靶器官损害的发生进展中发挥着重要的抑制、逆转和保护作用,使之成为在适应证人群中具有突出地位的一类降压药物^[7,13-14]。新近高血压指南推荐 ARB 优先应用于合并左心室肥厚、冠心病、脑血管病、慢性心力衰竭、糖尿病肾病、微量白蛋白尿及蛋白尿、肾功能不全、心房颤动预防、代谢综合征和 ACE 抑制剂咳嗽不能耐受的高血压患者^[1-2]。

2.3.2 在合并糖尿病高血压中的应用

全身和局部 RAS 激活是糖尿病合并高血压升压和维持机制中的重要环节,理论上拮抗 RAS 异常激活是针对糖尿病合并高血压病理生理机制的合理措施,可产生良好的降压和心肾保护作用。基础研究显示,ACE 抑制剂和 ARB 均能通过阻断 Ang II 和调节过氧化物酶活化受体 γ 来发挥降压、减轻氧化应激和细胞增殖,以及改善内皮功能障碍、组织炎症和纤维化的多种作用。多项大型临床研究表明,RAS 阻断剂用于糖尿病合并高血压患者时不仅能发挥确切的降压作用,而且表现出独特的改善靶器官损害和降低心脑血管事件风险的作用。糖尿病时全身和肾脏局部 RAS 过度激活是导致心血管事件、靶器官损害和白蛋白尿的重要原因,因此阻断 RAS 异常激活具有特殊的意义。

IRMA2 研究显示,足剂量(300 mg/d)厄贝沙坦可使高血压伴微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者进展至临床蛋白尿危险降低 70%,并使 34% 的患者尿白蛋白排泄率恢复正常^[15];IDNT 研究显示,足剂量厄贝沙坦可有效延缓高血压伴 2 型糖尿病晚期肾病进展。与对照

组相比,足剂量厄贝沙坦使达到主要终点(包括血清肌酐倍增、进展至终末期肾病或全因死亡)的危险降低 20%,与氨氯地平组相比主要终点的危险降低 23%^[16];LIFE 研究糖尿病亚组中,氯沙坦治疗组主要血管事件发生率显著降低 24%;脑卒中风险下降 21%^[13];对合并微量白蛋白尿的糖尿病患者氯沙坦在发挥降压作用的同时可显著减少尿白蛋白排出,其中 25% 患者尿蛋白排泄恢复正常。SCOPE 研究表明,坎地沙坦与对照组相比降低非致死脑卒中 23.6%^[14];多项临床研究的荟萃分析表明,与其他降压药物相比,ARB 治疗有益于降低糖尿病合并高血压患者的终点事件风险,心力衰竭和严重心血管事件风险降低尤为显著(风险比分别为 0.7 和 0.9)。此外,LIFE 等研究表明,对于基线无糖尿病的高血压患者,ARB 为基础的治疗较对照组显著降低新发糖尿病风险,这一结果提示对于高血压患者而言,选择对代谢有潜在益处的降压药物具有重要意义,理论上对已经合并糖代谢紊乱的高血压患者尤为重要。有鉴于此,近年来主流高血压和糖尿病防治指南均推荐将 RAS 阻断剂尤其是 ARB 作为合并糖尿病高血压降压治疗的首选药物。

总之,RAS 拮抗剂在高血压和心血管疾病治疗中具有举足轻重的地位,是高血压指南推荐的初始降压药物。以 RAS 拮抗剂为基础的降压方案在心血管疾病一级和二级预防中均有丰富的循证医学证据。

[参 考 文 献]

- [1] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension; the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7):1281-1357.
- [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 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19:701-743.
- [3] Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study)

- [J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):782-788.
- [4] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358:1887-1898.
- [5] Dahl öf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(9489):895-906.
- [6] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23):2417-2428.
- [7] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15):1547-1559.
- [8] Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents [J]. *JAMA*, 2003, 289(19):2534-2544.
- [9] Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management [J]. *Clin Ther*, 2011, 33(9):1190-1203.
- [10] Barrios V, Escobar C. Candesartan in the treatment of hypertension: what have we learnt in the last decade? [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(6):957-968.
- [11] Solis-Herrera C, Triplitt CL, Lynch JL. Nephropathy in youth and young adults with type 2 diabetes [J]. *Curr Diabetes Rep*, 2014, 14(2):1-9.
- [12] Schmieder RE, Schwertfeger M, Bramlage P. Significance of initial blood pressure and comorbidity for the efficacy of a fixed combination of an angiotensin receptor blocker and hydrochlorothiazide in clinical practice [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5:991-1000.
- [13] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol [J]. *Lancet*, 2002, 359:995-1003.
- [14] Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial [J]. *J Hypertens*, 2003, 21:875-886.
- [15] Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:870-878.
- [16] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):851-860.

收稿日期:2015-10-09