

钙离子拮抗剂和血管紧张素 II 受体阻断剂对 高血压患者动脉僵硬度的 Meta 分析

张艺军, 裴静娴, 吴平生

(南方医科大学南方医院心血管内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 钙离子拮抗剂; 血管紧张素 II 受体阻断剂; 高血压; Meta 分析

[摘要] **目的** 系统评价钙离子拮抗剂(CCB)和血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)对高血压患者血管功能的作用差异。**方法** 按循证医学的要求,制定相应的纳入、排除标准及其检索策略。通过 PubMed、Embase、Ovid EMB Reviews、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库检索相关的临床对照研究,检索各数据库从建库至 2012 年 1 月;纳入 CCB 和 ARB 治疗原发性高血压的随机对照试验。采用 RevMan5.0 软件进行统计分析。比较 CCB 和 ARB 对高血压患者脉搏波传导速度、收缩压、舒张压、脉压等指标的影响。**结果** 共纳入 6 个随机对照试验,共计 411 例患者。Meta 分析结果显示,ARB 在改善动脉僵硬度的方面优于 CCB(均数差为 183.33,95% CI 为 79.32 ~ 287.33),差异有统计学意义。但是在降低收缩压(均数差为 -2.66,95% CI 为 -3.35 ~ -1.96)和舒张压(均数差为 -5.43,95% CI 为 -8.8 ~ -2.07)方面较 CCB 弱。**结论** ARB 在改善高血压患者动脉僵硬度的方面优于 CCB,该作用与其降压作用无关。但仍需要大样本多中心的随机对照临床试验来进一步证实。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

Meta Analysis of the Changes of Arterial Stiffness of Hypertension Patients with CCB or ARB

ZHANG Yi-Jun, PEI Jing-Xian, and WU Ping-Sheng

(Department of Cardiovascular Disease, Nanfang Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] Calcium Channel Blocker; Angiotensin II Receptor Blocker; Hypertension; Meta Analysis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the differences of the changes of arterial stiffness of hypertension patients with the treatment of calcium channel blocker (CCB) or angiotensin II receptor blocker (ARB). **Methods** Based on the principles of evidence-based medicine, corresponding inclusion and exclusion criteria, along with search strategies were developed. We searched the Ovid EMB Reviews, Pubmed, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database, Chinese Scientific Journal Full-text Database, and Chinese Journal Full-text Database up to January 2012 to identify randomized controlled trials (RCT) comparing the effects of CCB with that of ARB on arterial stiffness of hypertension patients. Two reviewers independently evaluated the quality of the included studies, extracted data with a unified form, and analyzed the data by Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software. We compared the effects of CCB with ARB on pulse wave velocity (PWV), SBP, DBP and PP of hypertension patients. **Results** Six RCT involving 411 patients were included. The results of Meta analysis suggested that ARB was better than CCB in reducing arterial stiffness (MD = 183.33, 95% CI was 79.32 ~ 287.33), but worse than CCB in lowering SBP (MD = -2.66, 95% CI was -3.35 ~ -1.96) or DBP (MD = -5.43, 95% CI was -8.8 ~ -2.07). **Conclusion** In the treatment of anti-hypertension, CCB is stronger than ARB. But the effect of ARB is better than that of CCB on reducing arterial stiffness. And it's not related to their antihypertensive function. However, due to the quality of the included studies, the effects of CCB and ARB on arterial stiffness need to be confirmed by large multicenter randomized controlled trials.

[收稿日期] 2012-04-24

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(30900659)

[作者简介] 张艺军, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事老年医学研究, E-mail 为 yijunzhang.2008@163.com。裴静娴, 博士研究生, 主要从事高血压病防治的研究。通讯作者吴平生, 教授, 博士研究生导师, 主要从事高血压病防治的研究, E-mail 为 wps@fimmu.com。

高血压早期就发生了心、脑、肾等重要脏器的损害,从而导致心脑血管事件的增加。因此,现代高血压治疗的策略不仅以降低血压为最终目标,而且希望在降压的同时,使血管的结构和功能得到恢复^[1,2]。已有的研究表明,降压药能不同程度地改善高血压患者的血管顺应性,而且这种作用是独立于降压效果之外的^[3-8]。目前,尚不明确降压药在改善血管功能方面的作用差异情况,尤其是钙离子拮抗剂(calcium channel blocker, CCB)与血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)对血管顺应性影响的争论最多,结果也存在着分歧。有大量的临床试验证实,脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)能够作为预测高血压、糖尿病和终末期肾病发生心脑血管事件及判断预后的指标^[9]。2007 年欧洲高血压指南将 PWV 列为评价高血压靶器官损害的指标之一^[10],可以早期反映动脉的功能改变和全身动脉硬化程度,而且检测方法简便易行。因此,也被视为检测动脉顺应性或僵硬度的金标准。2010 年我国高血压防治指南再次强调 PWV 可以作为评价高血压靶器官损害的指标之一。

本研究以原发性高血压患者为研究对象,用 Meta 分析的方法比较了患者在使用 CCB 或 ARB 后其臂踝脉搏波速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)的变化情况,旨在了解 ARB 和 CCB 在改善高血压患者动脉僵硬度的差异,为进一步优化高血压治疗策略提供依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索

计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(CCRCT)、PubMed、Embase、万方数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、维普数据库(VIP)。筛选中英文文献及其参考文献,检索时间从各种库建库至 2012 年 1 月。检索词包括高血压、随机对照试验、随机、对照、脉搏波传导速度、hypertension、PWV、random、control、RCT 等。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究类型:随机对照试验(RCT),无论是否用盲法,语种限于中英文;(2)研究对象:参照 2010 年高血压防治指南,符合原发性高血压诊断的患者,不限年龄、性别;(3)干预措施:分别采用 CCB、ARB 治疗;(4)治疗时间:至少 3 个月;(5)观察指标:主要观察指标为患者 baPWV 的变化,

次要观察指标为治疗前后收缩压、舒张压以及脉压变化值。

1.2.2 排除标准 (1)动物实验及非原始文献;(2)继发性高血压患者;(3)血压正常者;(4)联合使用降压药的文献;(5)未采用 baPWV 作为评价血管僵硬程度指标的研究;(6)未设立对照的文献。

1.3 观察指标

在所纳入的研究中,比较患者 PWV、收缩压、舒张压以及脉压变化情况。

1.4 质量评价与资料提取

1.4.1 纳入文献的质量评价 纳入研究的方法学质量采用 Cochrane Reviewer's Handbook^[11] 随机对照试验的质量评价标准进行,包括“随机方法、分配隐藏、盲法及退出/失访情况 4 条”,完全满足以上 4 条质量标准为 A 级,发生各种偏倚的可能性最小;有一项或一项以上标准未描述则为不清楚或部分满足为 B 级,发生偏倚的可能性为中度;有一项或一项以上标准不正确或未使用为 C 级,发生各种偏倚的可能性高。

1.4.2 资料提取 由 2 位研究者交叉核对纳入研究的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的研究通过讨论或第 3 位研究者决定是否纳入。缺乏的资料通过电话或信件与作者联系予补充。提取数据主要内容包括:(1)一般资料:题目、作者姓名、发表日期和文献来源;(2)研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性及干预措施;(3)观察指标。如遇到分歧通过讨论或根据第 3 位研究人员的意见协商解决。如试验报告不详或资料缺乏,通过信件与作者联系获得。

1.4.3 采用 RemMan 5.0 软件进行数据分析

计量资料采用均数差,各效应量均以 95% CI 表示。纳入研究的结果异质性采用 χ^2 检验,若 $P > 0.1$ 和 $I_2 < 50\%$,采用固定效应模型进行分析,若存在统计学异质性($P < 0.1, I_2 > 50\%$)时,分析异质性来源,确定是否能采用随机效应模型。如果研究间存在明显的临床异质性,只对其进行描述性分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。并对研究所纳入的文献进行发表偏倚的统计。

2 结果

2.1 检索情况

按照检索策略和资料收集方法,共查到相关文献 833 篇,初筛后符合标准的 51 篇文献进一步阅读全文,再经过阅读全文按纳入标准及数据完整性进行筛选,

比较 ARB 和 CCB 作用的文献共纳入 6 个 RCT^[8,12-17], 共有 411 例患者。其中 Takeshi TAKAMI 研究^[12] 随机设立了 L-型 CCB、N-型 CCB 与 ARB 3 组, 将该研究中的两组 CCB 分别与 ARB 相比较(表 1)。

2.2 纳入研究的一般情况

所纳入的研究在血压控制方面报道了治疗前后收缩压、舒张压的变化情况, 同时也报道了患者

的多项生化指标及其各项生理指标, 包括体质指数 (body mass index, BMI)、腰围、总胆固醇、甘油三酯、血清肌酐等(表 1)。

2.3 纳入研究质量评价

纳入研究均提及随机分组, 但均未描述是否采用盲法和分配隐藏; 同时未出现失访或提前退出试验。所纳入的文献基线可比, 故无需做敏感性分析(表 2)。

表 1. 纳入研究的方法学质量评价

Table 1. Methodological quality evaluation Included in the study

研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据缺失	选择性报道结果	其他可能偏倚	级别
Takami T 等 ^[12]	是, 未提及具体方法	无	未描述	无	无	无	B
Ichihara A 等 ^[13]	是, 未提及具体方法	无	未描述	无	无	无	B
Morimoto S 等 ^[8]	是, 未提及具体方法	无	未描述	无	无	无	B
Tomiyama H 等 ^[16]	是, 有具体方法	无	有	无	无	无	A
王 征等 ^[14]	是, 未提及具体方法	未描述	未描述	无	无	不清楚	C
Munakata M 等 ^[15]	是, 未提及具体方法	无	未描述	退出 1 例	无	无	B

表 2. 纳入文献的基本特征

Table 2. The basic characteristics of the included studies

纳入研究	分组	例数	年龄(岁)	观察时间	测量指标
Takami T 等	Cilnidipine 10 mg/d	20	大于 65	3 月	收缩压、舒张压、心率、脉压、平均血压
	Valsartan 80 mg/d	20			
Takami T 等	Valsartan 80 mg/d	20	大于 65	3 月	收缩压、舒张压、心率、脉压、平均血压
	Nifedipine 20 mg/d	20			
Ichihara A 等	Amlodipine 7.0 ± 0.3 mg/d	50	53.9 ± 1.3	12 月	收缩压、舒张压、心率、脉压
	Valsartan 105.8 ± 5.5 mg/d	50	54.3 ± 1.4		
Morimoto S 等	Amlodipine 5 mg/d	22	58 ± 2	24 周	收缩压、舒张压、心率、脉压、平均血压、空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酐、甘油三酯、胆固醇
	Telmisartan 40 mg/d	21	56 ± 2		
Tomiyama H 等	Candesartan 8 ~ 12 mg/d	56	56 ± 10	3 年	收缩压、舒张压、心率、脉压、空腹血糖、eGFR
	Amlodipine 5 ~ 10 mg/d	57	58 ± 11		
王 征等	缬沙坦 80 mg 1/d	20	69.4 ± 4.8	3 月	收缩压、舒张压、心率
	硝苯地平缓释片 20 mg 2/d	20	70.1 ± 1.5		
Munakata M 等	Valsartan 80 mg 1/d	21	53 ± 3	3 月	收缩压、舒张压、心率
	Nifedipine 20 mg 1/d	20	55 ± 42		

2.4 Meta 分析情况

6 个研究报道了原发性高血压患者在经过 CCB、ARB 治疗后 baPWV 的变化情况。共有 411 例患者入选, 文献异质性检验 $Q = 278.22, P < 0.001$, 显示数据存在异质性, 采用随机效应模型进一步分析。将数据进行效应量合并为 183.33, 95% CI 为 79.32 ~ 287.33, Z 检验结果 $Z = 3.45, P < 0.001$, 提示有统计学意义。可见, 两种药物在改善血管僵硬方面存在差异, ARB 的作用强于 CCB。纳入研究还报道了收缩压和舒张压的变化情况, 411 例患者的 Meta 分析结果显示, 在降低收缩压和舒张压方

面, CCB 的作用强于 ARB, 并且差异有统计学意义(表 3 和图 1~3)。

2.5 发表偏倚

本研究共纳入 6 项研究, 漏斗图显示该研究分布数量不对称, 有发表偏倚的可能性。

3 讨论

高血压患者因血压升高导致动脉壁增厚, 弹性降低和管腔扩张, 即血管重构。高血压时大动脉的这种适应性改变发生于高血压的早期, 在左心室肥

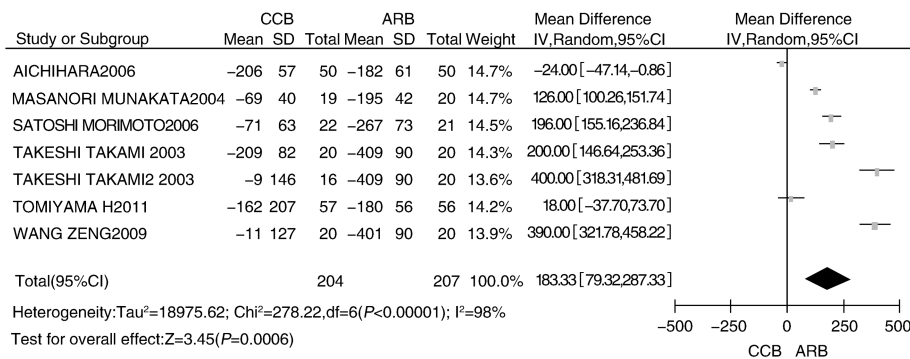


图 1. CCB 和 ARB 对高血压患者 PWV 作用的森林图

Figure 1. Forest plot of effects of CCB and ARB on PWV in hypertension patients

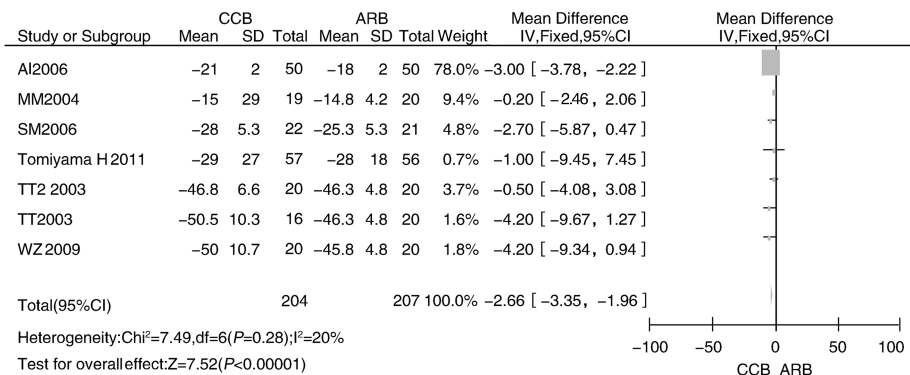


图 2. CCB 和 ARB 对高血压患者收缩压作用的森林图

Figure 2. Forest plot of effects of CCB and ARB on SBP in hypertension patients

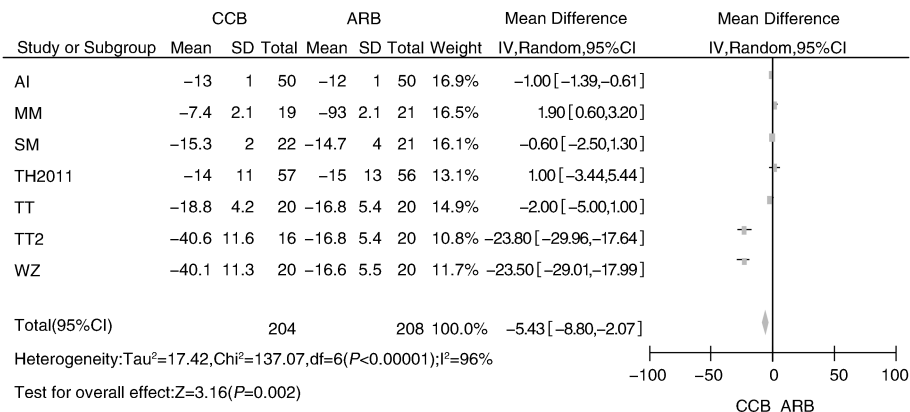


图 3. CCB 和 ARB 对高血压患者舒张压作用的森林图

Figure 3. Forest plot of effects of CCB and ARB on DBP in hypertension patients

厚前就出现,是引起高血压并发症的主要原因。

降压药的血管保护作用也是近年来的研究热点。已有的研究发现,CCB、血管紧张素转化酶抑制剂、ARB 以及 β 受体阻断剂在降压的同时均有改善血管功能的作用,并有相关的动物实验、临床研究以及循证医学证据支持^[3-8,16-18]。但是,目前国内外尚缺乏比较不同降压药改善血管功能差异的临床荟萃分析,尤其是涉及 CCB 与 ARB 改善高血压患

者血管僵硬或血管功能方面的系统评价。

本研究通过 Meta 分析的方法分析了不同降压药对原发性高血压患者 baPWV 的变化情况,发现 ARB 在改善高血压患者动脉僵硬方面的作用明显优于 CCB,并且有统计学差异。但是,CCB 在降低患者收缩压和舒张压方面的作用优于 ARB。因此,可以推测降压药改善高血压患者动脉僵硬的作用,与其直接降低患者收缩压和舒张压的作用关

联不大,也许还存在其它的机制。也有人认为,降压药改善血管僵硬度的作用与其降低脉压有密切的联系,而且我们在所收集到的3个研究中也观察到。但是由于所涉及的文献较少,本系统评价也未将该指标列出作进一步的分析。

同时,本系统评价纳入的研究存在以下局限性:①由于目前在高血压患者中,比较CCB和ARB降压药对血管功能差异的研究不多,符合我们标准的临床研究也较少,因此对结果的检验效能会产生一定的影响;②所纳入的研究分别为CCB和ARB中不同的药物,还需要今后收集更多研究来进一步进行分层分析;③药物的使用时间上存在着差异。但是,保证了每项研究的治疗时间均超过了3个月,并且在药物治疗的早期阶段已经观察到了患者血管功能的变化。今后在收集到更多研究的基础上也可以进行亚组分析,比较药物近期疗效和远期疗效的差异;④由于以早期原发性高血压患者为研究对象的研究不多,因此本系统评价将原发性高血压合并糖尿病、肾功能损害或冠心病的患者作为研究对象,也许会增加一些混杂因素,影响PWV的变化。总体而言,本系统评价所纳入的研究质量尚可,不影响结论的最后推断。

综上所述,ARB在改善原发性高血压患者动脉僵硬度的作用优于CCB。所以,在高血压治疗早期选择ARB,可以使得患者的血管顺应性获得更多地改善,从而减少更多的心脑血管事件的发生。同时,因所纳入研究的患者合并有糖尿病、肾功能异常或冠心病,所以提示ARB对高血压极高危患者的血管僵硬也有明显的改善作用,从而为临床医生选择合适的降压药提供了重要的依据。但是由于所纳入的研究不多,还需要今后继续收集相关的文献,对我们的结果进行不断地完善和补充,或者需要有大样本多中心随机对照的临床试验来进一步证实。

[参考文献]

[1] Laurent S. Evidence for benefits of perindopril in hypertension and its complications [J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18 (9 pt2): 155s-162s.

[2] Makenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension [J]. *Hypertension*, 2009, 54 (2): 409-413.

[3] Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Comparative effects of benidipine and amlodipine on proteinuria, urinary 8-OHdG, urinary L-FABP, and inflammatory and atherosclerosis markers in early-stage chronic kidney disease [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339 (2): 157-163.

[4] Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Hypertens*, 2006, 8 (6): 398-403.

[5] Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering [J]. *Hypertension*, 2008, 51 (6): 1 617-623.

[6] Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, et al. Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49 (3): 161-166.

[7] Hassager C, Thygesen K, Grande P, et al. Different effects of calcium antagonist and beta-blocker therapy on left-ventricular diastolic function in ischemic heart disease [J]. *Cardiology*, 2001, 96 (2): 65-71.

[8] Morimoto S, Maki K, Aota Y, et al. Beneficial effects of combination therapy with angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31 (8): 1 603-610.

[9] Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 1999, 33 (5): 1 111-117.

[10] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension the task forces for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) [J]. *Hypertension*, 2007, 25 (6): 1 105-187.

[11] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2*. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org.

[12] Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients [J]. *Hypertens Res*, 2003, 26 (8): 609-614.

[13] Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, et al. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients [J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20 (10): 787-794.

[14] 王征,孙清华,田雅军. 不同类型药物对老年高血压患者动脉僵硬度的影响 [J]. *中华保健医学杂志*, 2009, 11 (4): 266-268.

[15] Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (11 pt1): 1 050-055.

[16] Tomiyama H, Yoshida M, Yamada J, et al. Arterial-cardiac destiffening following long-term antihypertensive treatment [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24 (10): 1 080-086.

[17] Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 106 (19): 2 422-427.

[18] Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness [J]. *Hypertension*, 2011, 57 (6): 1 122-128.