

高血压患者血压血脂综合管理中国专家共识

陈源源¹, 王增武², 李建军², 叶平³, 张宇清², 李勇⁴, 王鲁雁¹, 陈鲁原⁵,
严晓伟⁶, 牟建军⁷, 郭艺芳⁸, 赵冬⁹, 谢良地¹⁰, 李南方¹¹, 孙宁玲¹

1. 北京大学人民医院高血压中心, 北京 100044; 2. 中国医学科学院阜外医院; 3. 中国人民解放军总医院; 4. 复旦大学华山医院; 5. 广东省人民医院; 6. 北京协和医院; 7. 西安交通大学第一附属医院; 8. 河北省人民医院; 9. 首都医科大学北京安贞医院; 10. 福建医科大学附属第一医院; 11. 新疆维吾尔自治区人民医院

摘要: 高血压与高胆固醇血症既有独立的致病机制, 又存在一定的相互作用, 共同促进动脉粥样硬化(AS)的发生与发展。基于我国高血压与血脂异常(以高胆固醇血脂为主)的高伴发率, 以及高血压、血脂异常的低治疗率、低控制率, 针对高血压和高胆固醇血症在动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)发生与发展中的机制和相互作用, 联合干预对延缓疾病进展、降低心血管相关事件发生风险具有积极意义。高血压合并高血脂症的患者要进行总体心血管病风险评估, 确定总体风险、血压目标值、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)目标值, 降压药物应优先选择钙拮抗剂和(或)肾素血管紧张素系统阻断剂(RASD)[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)], 对于经过生活方式干预后 LDL-C 仍超过目标值的高血压患者和风险高危或极高危的患者应立即启动他汀类药降脂治疗, 一般首选有循证证据的中等强度他汀类药, 从提高依从性出发可考虑采用降压药与他汀类药组成的单片复方制剂(SPC)。

关键词: 高血压; 高胆固醇血症; 动脉粥样硬化; 依从性; 共识

1 前言

伴随着我国经济水平的高速发展与医疗卫生条件的改善, 我国主要疾病负担的病种构成已发生本质性转移, 以脑卒中与缺血性心脏疾病为主的心血管病高居我国致死性疾病首位^[1]。伴随着我国人口老龄化的进一步增多, 心血管病势必在未来对我国形成巨大的负担与冲击。

我国约有 2.45 亿高血压患者, 庞大的患病基数使其成为我国主要心血管病危险因素^[2]。《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[3]除了进一步明确强化降压的临床获益外, 将 130~139/85~89 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 血压水平作为心血管病风险分层的新增标准, 以期通过更好的血压控制和血脂管理改善我国心脑血管病高发现状。已有研究显示: 高血压患者如合并血脂异常、吸烟、肥胖、糖代谢异常等危险因素, 心血管病发生与死亡风险倍增^[4], 单纯降压治疗对于高血压患者的心脑血管病风险管理存在局限性。一项汇集了 68 项随机对照试验(randomized controlled trials, RCT) 的大型荟萃分析显示, 降压治疗后

的剩余风险随心血管病风险分层升高而递增^[5]; 心血管终点与血压达标关系的奥美沙坦大型研究(the olmesartan mega study to determine the relationship between cardiovascular endpoints and blood pressure goal achievement, OMEGA) 亚组分析结果指出, 即便血压控制良好的患者, 其心血管病风险仍随着低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平分层的升高而显著增加^[6]。因此, 以降压为基础, 进行多重危险因素综合干预已成为我国心血管病防控体系的重要组成部分^[7]。根据模型计算, 我国如能在未来 15 年间进行积极地降压、降胆固醇治疗并实现达标, 可避免 100 万~165 万例急性心肌梗死、140 万~250 万例脑卒中的发病与 45 万~85 万例心血管病死亡的发生^[8]。本共识基于我国近年来流行病学调研数据的更新, 参考国内外相关领域权威指南相关诊疗理念, 并融合全球最新临床研究进展, 旨在为我国临床医生提供更具实践意义、更符合我国国情的高血压合并危险因素患者血压血脂管理建议。

本共识着重高血压患者的胆固醇管理, 对其他的血脂异常如高三酰甘油、低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 等问题由于暂时无法形成共识, 不做过多讨论。

指导专家: 刘力生(中国医学科学院阜外医院), 霍勇(北京大学第一医院)

通信作者: 孙宁玲, E-mail: sunnl@263.net

2 高血压合并高脂血症及危险因素流行病学现状

随着我国经济的快速发展和生活方式的转变,高血压的患病率逐年攀升。最新发表的“十二五”高血压抽样调查结果显示,年龄 ≥ 18 岁成年人血压 $\geq 140/90$ mm Hg的患病率高达27.9%(粗率)^[2]。我国高血压与血脂异常合并发生率高。2009年中国高血压患者合并多重心血管病危险因素患病和治疗现状调查(China national survey for determinants of detection and treatment status of hypertensive patients with multiple cardiovascular risk factors, CONSIDER)^[9]显示,高血压患者中合并至少一种血脂异常的患者占81.2%,合并高胆固醇血症的患者占61%。一项自19省84中心纳入12 040例血脂异常患者的横断面研究:中国血脂异常患者胆固醇管理和达标研究(contemporary management and attainment of cholesterol targets for patients with dyslipidemia in China, Reality China)^[10]显示,血脂异常患者中51.9%的患者合并高血压。中国降脂药治疗患者血脂异常的患病率研究(prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China, DYSIS-China)^[11]结果表明,在接受降脂治疗的血脂异常患者中合并高血压的比例为65.8%。2012—2015年中国重要心血管病患病率调查^[12]显示,人群筛查的高血压患者中合并至少一种血脂异常的患者占41.3%,合并高总胆固醇、高三酰甘油、高LDL-C和低HDL-C血症的患者分别占9.9%、18.0%、7.8%和20.6%。除高血压合并高三酰甘油血症外,其余血脂异常均存在性别差异($P < 0.05$),东部、中部和西部地区在高血压合并各种血脂异常患病率之间差异无统计学意义($P > 0.05$,

表1)。除血压血脂因素外,另有研究显示,高血压患者75%合并同型半胱氨酸升高^[13],56%合并肥胖^[14]。研究结论均提示:高血压合并危险因素越多,临床心脑血管病的风险也越高^[15]。因此,危险因素越多的高血压伴高脂血症患者更应积极地管理危险因素,特别是血压和血脂的达标。

然而,全国大型调研结果呈现出的高血压与血脂异常管理的现状均不容乐观。中国血脂异常患病、知晓、治疗及控制情况研究(the prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China, CNSCKD)^[16]于2007—2010年间在全国范围内对43 368名年龄 ≥ 18 岁受试者进行统计分析,发现血脂异常的知晓率、治疗率和控制率分别为31.0%、19.5%和8.9%。2012—2015年中国重要心血管病患病率调查^[12]显示,我国年龄 ≥ 35 岁人群血脂异常患病率34.7%,东部、中部和西部地区的患病率分别为33.8%、34.9%和35.8%,男性患病率明显高于女性(40.0%比29.3%, $P < 0.01$);高总胆固醇、高三酰甘油、低HDL-C和高LDL-C血症患病率分别为7.5%、14.1%、19.2%和6.0%。血脂异常知晓率、治疗率和控制率分别为16.1%、7.8%和4.0%。高血压合并血脂异常人群,血脂异常知晓率、治疗率和控制率分别为23.7%、13.0%和6.5%。多个流行病学研究显示^[12,16-17],我国血脂异常患病率不断升高,其主要以低HDL-C血症和高三酰甘油血症为主。

因此,基于我国高血压与血脂异常(以高总胆固醇血症为主)的高伴发率,以及高血压、血脂异常的低治疗率、低控制率,提升高血压患者血压、血脂双达标率是一项意义重大且艰巨的任务。

表1 高血压人群血脂不同类别患病率[% (95%CI)]

| 特征 | 分层 | 血脂异常率 | 高总胆固醇血症 | 高三酰甘油血症 | 低HDL-C血症 | 高LDL-C血症 |
|----|----|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 合计 | | 41.3(37.6~45.0) | 9.9(7.3~13.2) | 18.0(15.8~20.5) | 20.6(15.9~26.3) | 7.8(5.4~11.2) |
| 性别 | 男 | 44.2(39.8~48.7) | 7.9(5.6~11.2) | 19.9(16.5~23.7) | 24.8(19.6~30.8) | 6.6(4.3~10.0) |
| | 女 | 38.0(33.8~42.2) | 12.0(9.1~15.8) | 15.9(13.6~18.5) | 15.9(11.2~22.1) | 9.2(6.5~12.9) |
| | P值 | 0.008 | <0.001 | 0.053 | <0.001 | <0.001 |
| 地区 | 东部 | 41.6(34.7~48.6) | 11.7(8.0~16.8) | 17.5(14.2~21.5) | 17.8(12.8~24.1) | 9.5(5.4~16.0) |
| | 中部 | 39.2(30.2~48.1) | 5.9(2.9~11.7) | 16.9(14.4~19.7) | 23.3(12.1~40.0) | 4.2(2.3~7.7) |
| | 西部 | 43.5(39.0~48.0) | 11.7(6.6~19.8) | 20.3(14.0~28.5) | 22.4(15.2~31.7) | 9.6(5.1~17.1) |
| | P值 | 0.643 | 0.077 | 0.385 | 0.529 | 0.066 |

注:HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇。

3 高血压合并高脂血症加速动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的机制和临床研究与循证证据

3.1 高血压导致动脉硬化的病理生理特点

高血压导致动脉硬化除了压力负荷外,还可启动炎症反应;其

中合并多重危险因素患者最突出的特点是肾素血管紧张素醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)高度激活,主要表现为血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)显著升高、缓激肽活性和Ang1-7

活性降低。这种内在机制的变化对心血管系统的结构与功能产生诸多不良影响,如引起血管收缩、组织炎症反应、氧化应激、组织凋亡等,导致血压进一步升高^[18]。钙拮抗剂和肾素血管紧张素系统阻断剂(renin-angiotensin system inhibitors, RASi)都具有较好的抗动脉硬化效应,其中血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)可以降低Ang II、升高缓激肽、重建RAAS-胰舒血管素-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)平衡,而钙拮抗剂可改善内皮功能异常,他们在降压的同时部分改善上述不良的病理生理。

3.2 高血压与高脂血症在AS发病中的作用 AS是高血压患者发生心脑血管病及事件的病理基础,而AS与血管内皮损伤^[18]、动脉硬化^[19]、炎症、脂质沉积^[20]等多种病理生理机制有关。高血压与高胆固醇血症既有独立的致病机制,又存在一定的相互作用,共同促进AS的发生与发展。持续性高血压可导致血流紊乱,剪切力增加,导致内皮功能异常与氧化应激加剧,造成内皮损伤与炎症反应^[19,21-22]。此外,随着年龄增长,在高血压的作用下,动脉弹性下降,血管僵硬增加,可进一步加剧内皮功能异常、氧化应激与炎症反应^[20]。诸多机制可促进致动脉粥样硬化性心血管病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要物质LDL-C在血管壁的沉积。沉积在内皮下的LDL-C可被氧化为氧化型低密度脂蛋白(oxidation low lipoprotein, ox-LDL-C),被巨噬细胞吞噬,后者成为泡沫细胞,进一步介导内皮炎症反应与氧化应激^[23]。此外,高血压尚可导致内皮损伤与动脉硬化,使内皮对LDL-C穿透与再摄取能力增强^[20,23]。因此,在高血压、高胆固醇血症的相互作用下,AS病变不断进展,最终由亚临床状态进展为具有临床意义的ASCVD。

3.3 降压联合降胆固醇治疗的抗AS机制 针对高血压和高胆固醇血症在ASCVD发生与发展中的机制和相互作用,联合干预对延缓疾病进展、降低心血管相关事件发生风险具有积极意义。研究证实,钙拮抗剂与他汀类药物联用,可在诸多层面包括药理学、病理生理学和临床治疗中间终点等多项指标中产生协同获益。他汀类药物可上调血管平滑肌的L型钙离子通道,后者为钙拮抗剂的作用靶点,因而他汀类药物与钙拮抗剂联用后可发挥协同降压作用^[24]。此外,氨氯地平与阿托伐他汀对于LDL-C引起的血管内皮一氧化氮释放减少具有协同上调作用^[25],同时抑制氧化应激与炎症反应,逆转病理性血管内皮功能异常^[26-27]。在AS病变方面,氨氯地平联用阿托伐他汀不仅可延缓AS的发生,还可显著缩小斑块面积;伴血脂异常的高血压患者

联合应用氨氯地平和阿托伐他汀早期改善动脉管壁顺应性研究(coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia, AVALON)的亚组分析显示,氨氯地平与阿托伐他汀联用可改善小动脉顺应性,缓解动脉硬化^[28]。上述研究为降压联合降胆固醇治疗抗AS的作用提供了重要依据。在高血压合并危险因素患者中进行的降压、降脂研究:心脏终点事件预防评估-3(heart outcomes prevention evaluation-3, HOPE3)临床研究^[29]和盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究(Anglo-Scandinavian cardiac outcome trial, ASCOT)^[30]都证实,在高血压早期及血压发展期,采用降压和降脂治疗的联合方案,具有较好的改善危险因素、抗动脉硬化效果,降低心脑血管事件方面也具有优势。

3.4 临床研究与循证证据

3.4.1 高血压患者降胆固醇治疗相关临床研究 多项他汀类药物在ASCVD一级预防和二级预防的大规模临床研究中均纳入了大量高血压患者,对这些高血压人群的亚组分析显示,合并高血压的高胆固醇血症患者总体心血管病风险高于未合并高血压人群,无论是心血管病的一级预防或二级预防,他汀类药物治疗均可显著降低心血管事件风险,见表2。

3.4.2 高血压患者降压、降胆固醇治疗临床研究 迄今为止最为代表性的针对高血压患者的降压、降脂治疗研究——ASCOT纳入19 342例无心血管病,但合并至少3项心血管病危险因素的高血压患者,接受氨氯地平/培哚普利或阿替洛尔/苜氟噻嗪降压治疗,平均随访5.5年,结果显示,氨氯地平/培哚普利治疗组与对照组相比,血压进一步降低2.7/1.9 mm Hg,全因死亡风险降低11%,心血管病死亡风险降低24%。其中10 305例患者在降压治疗基础上随机接受10 mg阿托伐他汀或安慰剂治疗,计划随访5年。ASCOT降脂分支研究(ASCOT-LLA)提前结束,中位随访时间3.3年。结束随访时,与安慰剂组相比,阿托伐他汀组LDL-C水平降低19%,主要心血管复合终点[非致死性心肌梗死与致死性冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)]风险降低36%,致死性与非致死性卒中风险降低27%,总心血管事件风险降低21%,总冠状动脉事件风险降低29%^[41]。氨氯地平联合阿托伐他汀较氨氯地平联合安慰剂冠心病相对风险降低53%,而阿替洛尔联合阿托伐他汀与联合安慰剂比较,冠心病相对风险的差异无统计学意义,提示降压、降胆固醇的协同获益与治疗方案的选择有关^[30]。在ASCOT-LLA结束后,研究者又进行了2年的延长分析,期间尽管有部分安慰剂组患者转而接受他汀类药物治疗,但早期他

汀类药物治疗组较安慰剂组的主要终点风险保护效应依旧存在^[39]。2018年发表的ASCOT Legacy^[42]对ASCOT研究中的8580例英国患者群体进一步随访至16年,发现虽然研究干预早已中止,但曾接受氨氯地平/培哌普利治疗组的患者较对照组冠心病死亡和心血管病死亡风险仍显著降低24%和21%,曾接受他汀类药物治疗组的患者心血管病死亡风险仍较安慰剂组低15%。

降压降脂预防心脏病发作研究降脂分支(antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial, ALLHAT-LLT)^[40]是另一项高血压患者降压联合他汀类药物治疗的大规模临床研究,其结果则与ASCOT-LLA研究不同。ALLHAT-LLT研究入选了10 355例年龄>55岁,至少有1项心血管病危险因素的中度高胆固醇血症患者,比较在常规降压的基础上加用普伐他汀40 mg/d或常规治疗,平均随访4.8年。此研究中,无论全因死亡还是冠心病事件终点,两组间差异均无统计学意义。然而,在常规治疗组

中32%的冠心病患者和29%的非冠心病患者在研究期间服用了他汀类药物,导致他汀干预组与常规治疗组间仅9%的平均总胆固醇水平差别,显著低于ASCOT-LLA研究中他汀干预组与安慰剂组19%的差别。这可能是ALLHAT-LLT研究与ASCOT-LLA研究之间有不同结果的主要原因。

此外,2015年高润霖教授等对于全国15个省市约3万例患者的数据进行预测分析发现^[8],假设全部人口均可接受治疗,预测在2016—2030年,控制LDL-C每年可防止45万~85万例急性心肌梗死、35万~70万例脑卒中和15万~30万例心血管病死亡。优化降压治疗可每年避免60万~100万例急性心肌梗死、120万~200万例脑卒中和35万~60万例心血管病死亡。如血压和血脂同时控制,每年可避免100万~165万例急性心肌梗死、140万~250万例脑卒中和45万~85万例心血管病死亡^[8]。可见血压血脂同时管理对于人群中主要心血管事件具有显著的预防作用。

表2 他汀类药物降低高血压患者心血管终点风险的相关研究

| 研究名称 | 心血管病一级/二级预防 | 入组高血压患者数量 | 研究终点* | 降低风险(%) |
|----------------------------|-------------|-----------|--|---------|
| 4S ^[31-32] | 二级预防 | 1154 | 主要冠状动脉事件 | 37 |
| CARE ^[33] | 二级预防 | 1774 | 脑卒中或TIA | 19 |
| LIPID ^[34] | 二级预防 | 3758 | 冠心病死亡,非致死性心肌梗死 | 14 |
| GREACE ^[35] | 二级预防 | 686 | 总死亡及冠状动脉死亡、非致死性心肌梗死、不稳定性心绞痛、充血性心力衰竭、血运重建及脑卒中 | 48 |
| AF/TexCAPS ^[36] | 一级预防 | 1448 | 致死性或非致死性心肌梗死、不稳定性心绞痛及心源性猝死 | 38 |
| HOPE-3 ^[29] | 一级预防 | 12 705 | 心血管病死亡、非致死性心肌梗死或非致死性脑卒中 | 24 |
| HPS ^[37] | 一级+二级预防 | 10 594 | 主要血管事件 | 20 |
| PROSPER ^[38] | 一级+二级预防 | 3592 | 冠状动脉死亡、非致死性心肌梗死及致死性或非致死性脑卒中 | 16 |
| ASCOT ^[39] | 一级预防 | 10 305 | 主要心血管复合终点 | 36 |
| ALLHAT-LLT ^[40] | 一级预防 | 10 355 | 全因死亡 | — |

注:*为计算高血压亚组人群风险降低所采用的终点。TIA:短暂性脑缺血发作。4S:斯堪的那维亚辛伐他汀生存研究;CARE:胆固醇与冠状动脉复发事件研究;LIPID:普伐他汀对缺血性疾病长期干预研究;GREACE:希腊阿托伐他汀和冠心病评估研究;AF/TexCAPS:空军德克萨斯州冠状动脉粥样硬化预防研究;HOPE-3:心脏终点事件预防评估-3;HPS:心脏预防研究;PROSPER:普伐他汀在高风险老年人中的前瞻性研究;ASCOT:盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点试验;ALLHAT-LLT:降压降脂预防心脏病发作研究降脂分支。

4 高血压多重危险因素患者的血压血脂管理目标

4.1 血压管理目标

4.1.1 目的 高血压治疗的根本目标是降低发生心脑血管及血管并发症和死亡的总危险。应根据高血压患者的总体风险水平决定给予降压和调脂的双达标策略,同时干预可纠正的危险因素、靶器官损害和并存的临床疾病,降低总体心血管事件和全因死亡风险。高血压合并危险因素患者的诊断和治疗不仅要基于血压和血脂的水平,更要对患者进行心血管综合风险的评估并分层^[3]。

4.1.2 治疗目标值 一般高血压患者血压应降至<140/90 mm Hg;能耐受者和部分高危及以上的患者血压可进一步降至<130/80 mm Hg,对于合并危险因素的高血压患者,结合患者的危险分层情况,在可以耐受的情况下,应尽量将血压控制在<130/80 mm Hg^[3]。

4.2 高血压患者降胆固醇治疗目的

4.2.1 ASCVD一级预防人群 识别、明确需要降胆固醇治疗的高血压患者,尽早启动他汀类药物治疗,在血压达标的基础上实现LDL-C达标,尽可能降低

ASCVD发病风险。

4.2.2 ASCVD 二级预防人群 所有 ASCVD 患者须在降压达标的基础上,通过积极的他汀或他汀+非他汀类药物将 LDL-C 降低至 <1.8 mmol/L,延缓 ASCVD 疾病进展,以降低死亡风险,延长患者生存期并提高生活质量。

4.3 中国高血压患者的 ASCVD 危险分层评估 ASCVD 的发生发展风险取决于多项危险因素的综合效应,而非单一指标。而综合干预的本质在于兼顾多项心血管病危险因素,从整体观把控心血管病风险,显然以心血管病风险水平作为制定降胆固醇目标值的依据更为契合这一理念。因此,在高血压患者开始降胆固醇治疗前,应进行心血管病风险水平评估。现阶段,中国、美国及欧洲血脂、心血管病相关领域指南制定方提出了不同的心血管评估工具。

基于《中国成人血脂异常防治指南(2016版)》^[43]和《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[3]的危险因素分层标准:ASCVD 患者均为极高危患者(二级预防)。对非 ASCVD 患者(一级预防)须基于 LDL-C 水平、有无高血压,以及其他危险因素(包括吸烟、低 HDL-C 及男性年龄 ≥ 45 岁或女性年龄 ≥ 55 岁)进行 10 年 ASCVD 风险评估。

4.4 高血压患者降胆固醇治疗参考目标值 根据 ASCVD 危险分层评估,《中国成人血脂异常防治指南(2016年版)》^[43]建议:LDL-C 为首要治疗靶标。他汀类药物为降脂治疗的基石和首选药物。

对 ASCVD 危险分层评估为中危及以上的高血压患者,均应立即启动降脂药物治疗。对于极高危患者,在血压达标基础之上,通过药物干预将 LDL-C 降至 <1.8 mmol/L;对从未使用过降脂药物的患者,若其 LDL-C 已低于目标水平,则亦须使用起始剂量的他汀类药物治疗,使 LDL-C 降低幅度 $>30\%$ 。

考虑到该指南的风险评估工具较为繁复和基层医疗工作中需要更为简明的 LDL-C 目标值建议,本共识整合 2016 年《中国成人血脂异常防治指南》^[43]与中国胆固醇教育计划(Chinese cholesterol education program, CCEP)《高血压患者降胆固醇治疗一级预防中国专家共识》^[44],制定如下 LDL-C 治疗目标,见表 3。

5 治疗性生活方式改变

高血压、高脂血症的发生和发展均与不良生活方式有着密切的关系,治疗性生活方式改变是高血压合并高脂血症患者的基础治疗手段。对于所有患者,无论是否进行药物治疗,均应对患者生活方式加以了解和干预^[3,43]。

表 3 高血压患者简易风险分级及 LDL-C 目标值(mmol/L)

| 临床状态 | 危险分层 | LDL-C 目标水平 |
|----------------------|------|------------|
| ASCVD 患者 | 极高危 | <1.8 |
| 高血压合并糖尿病 | 高危 | <2.6 |
| 高血压合并 ≥ 2 个危险因素 | | |
| 高血压合并 1 个危险因素 | 中危 | <3.4 |

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ASCVD:动脉粥样硬化性心脏病;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇。危险因素定义参照 2016 年《中国成人血脂异常防治指南》,包括吸烟、低 HDL-C 及男性 ≥ 45 岁或女性 ≥ 55 岁。

5.1 限盐和合理膳食 限制氯化钠摄入量 <6 g/d;控制胆固醇摄入量,建议摄入量 <300 mg/d;推荐食用全谷物、豆类和新鲜蔬菜水果等食品,限制摄入高热量食品(如动物脂肪、甜食、含糖饮料等)。

5.2 戒烟 所有患者应严格戒烟并避免接触二手烟。

5.3 减重 控制体质量正常(体质量指数 <24 kg/m²)、腹围正常(男性 <90 cm、女性 <85 cm)。

5.4 增加身体活动 推荐患者进行中等强度的身体活动(如步行、慢跑、骑自行车、游泳等),4~7 d/周,累计 30~60 min/d。

5.5 不饮或限制饮酒 建议高血压合并高脂血症患者不饮酒。如饮酒,酒精摄入量应限制在 <25 (男性)、 <15 g/d(女性),或白酒、葡萄酒、啤酒摄入量分别 <50 、 100 、 300 mL/d。

5.6 减轻精神压力,保持心理平衡

6 高血压合并高脂血症药物选择

6.1 降压药物选择

6.1.1 高血压合并高脂血症的降压药物选择原则 高血压合并危险因素患者的降压治疗应根据患者不同的危险因素及合并症选择适合患者个体的降压药物,《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[3]建议:优先选择长效降压药物,以有效控制 24 h 血压,更有效预防心脑血管并发症发生^[3]。

降压、降胆固醇联合治疗时降压药物的具体选择,需要综合考虑以下因素:一方面是根据高血压合并高胆固醇血症患者临床特征,以及是否采用以单片复方制剂(single-pill combination, SPC)为基础的联合方案;另一方面是降压药物与降脂药物之间的相互作用。

6.1.2 根据高血压合并高胆固醇血症患者临床特征选择降压药物 基于高血压合并高脂血症及多重危险因素患者发生动脉硬化和 AS 的风险较高,并存在较高的 RAAS 的激活,此类患者优先推荐钙拮抗剂和 RASI,尤其是长效制剂。在多种钙拮抗剂中苯磺酸氨氯地平有 35~52 h 的半衰期及较多的降压和抗动脉硬化的循证医学证据,因此是临床优先推荐的一种钙拮抗剂。在 RASI 中的 ACEI、血管紧张素受体拮抗剂

(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物虽有多种,培哚普利血浆半衰期 $>30\text{ h}$ ^[45],在与4种RASI比较中其降低24h和夜间血压方面优于其他RASI,同时ASCOT、降压降糖治疗2型糖尿病预防血管事件研究(action in diabetes and vascular disease:preterax and diamicron modified release controlled evaluation, ADVANCE)、老老年高血压研究(hypertension in the very elderly trial, HYVET)等大型研究提供了ACEI(培哚普利)降低全因死亡风险的证据。也成为临床优先推荐的一种ACEI。而RASI中ARB(奥美沙坦)与其他ARB相比降压疗效更优也有抗AS的循证,但缺乏全因死亡降低获益的证据。在钙拮抗剂联合ACEI的终点试验中ASCOT研究提供了较好的氨氯地平联合培哚普利+阿托伐他汀的联合治疗的阳性证据。

部分利尿剂与 β 受体阻滞剂可影响脂代谢,不同程度地造成血脂水平的改变。因此,对于高血压合并高胆固醇血症的患者,宜小剂量用药。五类常用的降压药均可与他汀类药物联合使用,但在一级预防中是否对患者预后的改善产生不同的影响,目前了解十分有限。除此之外,还可根据高血压患者存在的强适应证选择降压药物。

6.1.3 以SPC为基础的联合方案 如果降压降脂治疗以氨氯地平/阿托伐他汀SPC为基础,当血压不达标时可选择联合应用其他降压药物,包括钙拮抗剂、RASI、噻嗪类利尿剂等。

6.1.4 避免降压与降脂药物之间的相互不良作用 钙拮抗剂与他汀类药物:高脂溶性他汀类药物如辛伐他汀、洛伐他汀在体内主要依赖细胞色素P450酶中的CYP3A4代谢,氨氯地平能够抑制CYP3A4而减慢这两种他汀类药物的代谢,导致它们的血药浓度升高,增加了肌病的发生风险。因此,氨氯地平与辛伐他汀、洛伐他汀合用时两药的剂量均应 $\leq 20\text{ mg/d}$ 。硝苯地平控释片、非洛地平缓释片对CYP3A4的抑制作用相对弱,与他汀类药物的药物相互作用不明显。目前氨氯地平(5mg)与阿托伐他汀(10~20mg)组成的SPC相对安全。

RASI与他汀类药物:临床常用的ACEI尚无与其他药物在代谢方面发生具有重要临床意义相互作用的报道。替米沙坦、缬沙坦、奥美沙坦酯不经细胞色素P450酶代谢。厄贝沙坦主要由细胞色素酶P450 2C9氧化。上述ARB与他汀类药物合用不影响相互的药代动力学。

6.2 调脂治疗药物选择

6.2.1 可用于高血压患者的降胆固醇药物 包括他汀类药物(辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及匹伐他汀等)、血脂康、胆固醇吸收抑制剂(如依折麦布)、以及

同时具有降压和降胆固醇作用的SPC。

6.2.2 在药物选择中应注意以下几个方面的问题

①对初诊高胆固醇血症(LDL-C大于前述各危险分层的目标值)的患者,推荐起始采用中等强度的他汀类药物治疗,治疗后4~6周复查血脂谱。LDL-C达标后,继续他汀类药物的长期治疗。如单用他汀类药物未能使LDL-C达标,应联用胆固醇吸收抑制剂以获得更显著的降胆固醇疗效。

②对他汀类药物治疗后LDL-C达标、而非HDL-C(非HDL-C=总胆固醇-HDL-C)未达标的患者,首先推荐生活方式改善(低脂膳食、戒酒、避免摄入过量碳水化合物、增加活动、降低体质量),糖尿病患者应积极控制血糖,必要时可考虑联用贝特类药物。在老年、肝肾功能不全患者,应避免大剂量他汀类药物与贝特类药物的联合。

③具有降压和降胆固醇作用的SPC(如阿托伐他汀10mg或20mg+氨氯地平)适用于大多数高血压伴高胆固醇血症患者的降脂治疗,并可以使大多数患者LDL-C达标。SPC有助于减少给药数量,提高长期治疗的依从性。给药后根据患者情况,必要时联合其他降压或调脂药物以获得血压、血脂双重达标。

④初始给药后4~6周应复查血脂谱、肝功能和肌酸激酶。肝酶超过正常上限3倍或肌酸激酶超过正常上限5倍应暂停降脂药物;治疗后出现肌肉症状(肌无力、肌痛)者也需暂时停药。待生化指标恢复正常、肌肉症状消失后,可酌情尝试低剂量他汀类药物或血脂康联合依折麦布,或单用依折麦布治疗,仍不能耐受或无效的极高危ASCVD患者应考虑采用前蛋白转化酶枯草溶菌素9(pro-protein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)抑制剂治疗。

⑤长期服用他汀类药物有报道可能引起血糖异常和增加新发糖尿病的风险。在2型糖尿病患者中,发现他汀类药物对血糖调控的不良影响是有类效应,而匹伐他汀和普伐他汀对血糖调节具有较中性的作用。但他汀类药物对心血管病的保护作用远大于新发糖尿病风险,因此对高血压伴高血脂症及高危糖尿病患者使用他汀类药物是可以最大获益的^[46]。

⑥对合并三酰甘油极度升高($\geq 500\text{ mg/dL}$, $1\text{ mg/dL}=0.011\text{ mmol/L}$)的患者,在强调积极生活方式改善、控制血糖的同时,推荐采用或者联用贝特类药物治疗,但需注意其安全性。

6.3 联合治疗 在医疗实践中,降压、降胆固醇治疗的依从性不佳往往成为心血管病防控工作面临的严峻问题,降压药与他汀类药物联用是高血压患者降胆固醇治疗的基本思路,降压、降脂治疗的同时启动,有利于治疗依从性的提升,其中SPC更是在这一基础上进一步降低了患者的服药负担,有利于血压血脂的双达标,带来更多心血管获益。

6.3.1 双达标概念 AS是高血压患者发生心脑血管

管病的重要病理基础,高血压与高胆固醇血症在其中发挥着重要作用,故针对高血压、高胆固醇血症两类驱动 ASCVD 的危险因素进行干预对于延缓疾病进展、降低心血管相关事件发生风险具有显著积极意义。

高血压是一种以动脉血压持续升高为特征的进行性“心血管综合征”,治疗高血压的主要目的是最大程度地降低心脑血管病并发症发生和死亡的总体危险,因此,应在治疗高血压的同时,干预所有其他的可逆性心血管病危险因素,尤其是高胆固醇血症,而 LDL-C 是致 AS 的基本因素。随着 LDL-C 水平的增加,缺血性心血管病发病的相对危险及绝对危险关系是连续性的,并无明显的转折点。

国内外大规模前瞻性流行病学调查结果均显示,患心血管病的危险性不仅取决于个体具有某一危险因素的严重程度,更取决于个体同时具有危险因素的数目。分析高血压患者及并发的危险因素将有助判断拟患 ASCVD 的危险程度,由此决定降低 LDL-C 的目标值及血压值。在控制 ASCVD 的发生上需血压、LDL-C 双达标。

6.3.2 治疗依从性 ASCVD 的发生发展为长期病理性过程,而相关危险因素的干预获益具有时间累积性,即长期、有效的危险因素干预是实现心血管获益的重要基础。在医疗实践中,降压、降胆固醇治疗依从性不佳是心血管病防控工作面临的严峻问题。2012 年一项纳入 20 项研究,376 162 例患者的荟萃分析^[47]显示,一级预防的心血管药物依从患者比例(50%)显著低于二级预防患者(66%, $P=0.012$)。一项基于美国医保数据的真实世界研究根据模型计算,评估了降压药、他汀类药物治疗依从性对于冠心病、脑卒中风险的重要性。研究以降压药、他汀类药物依从性均不佳作为参照,单纯他汀类药物依从性好可分别降低冠心病、脑卒中风险达 31%、21%;单纯降压药治疗依从性好可实现 13%、32% 的风险降低;而降压药、他汀类药物均依从性好则可降低冠心病、脑卒中风险达 50% 和 46%^[48]。

一项有 8406 例接受降压、降脂治疗患者的研究分析评估了降压、降脂治疗的依从性^[49]。发现影响依从性最为重要的三方面因素依次为:①服药负担:体现为降压、降脂治疗前开具的药物个数,患者服用药物个数越少,依从性越好。②患者年龄:55~<65 岁患者依从性最好,65~<75、45~<55 岁年龄段患者次之。③治疗时机:降脂与降压两者启动的时间间隔越短,则治疗依从性越好;即降压、降脂治疗同时启动,有利于治疗依从性的提升。因此对于有需求的患者应尽早启动降压联合他汀类药物治疗的时间。

6.3.3 SPC 在高血压患者血压血脂双达标中具有优势 2003 年, Wald 等^[50]利用 Markov 模型计算了

55 岁起服用 SPC 带来的心血管获益,所干预的风险因素包括血压、LDL-C、同型半胱氨酸及血小板功能;经估算,SPC 可降低超过 80% 的缺血性心脏病与脑卒中风险。随后的十余年间,涌现出大量的临床研究验证了 SPC 在心血管病防治方面的有效性与安全性^[51],综合干预的人群也从二级预防扩大到一级预防,并纳入更多药物组合方案。

随着 SPC 理念的成熟与大量可行性验证,多个全球性医疗权威组织已将降压和降脂的 SPC 纳入常规实践体系。世界卫生组织、国际高血压学会、美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)等组织于 2016 年发布了 HEARTS 项目,旨在为基层医疗提供心血管疾病管理方面的技术指导建议,建议使用 SPC 提升医疗实践中的治疗依从性^[52]。

6.3.4 SPC 的临床证据 现阶段我国临床广泛使用、拥有临床证据支持的降压药联合他汀类药物 SPC 为氨氯地平/阿托伐他汀片。

SPC 较自由联合有更好的心血管风险降低效应可能归因于其良好的治疗依从性。一项基于美国大型健康理赔数据库数据的回顾性队列研究^[53]纳入 19 447 例患者,其中 1537 例接受氨氯地平/阿托伐他汀 SPC (single-pill amlodipine/atorvastatin, SPAA), 17 910 例接受钙拮抗剂与他汀类药物 2 片药自由联合治疗。治疗 6 个月时,SPAA 治疗依从患者比例显著高于 2 片药患者(56.5% 比 21.4%, $P<0.01$),通过回归分析发现,SPAA 较钙拮抗剂与他汀类药物自由联合有更好的治疗依从性($OR=4.7, P<0.01$)。SPAA 组心血管事件(心肌梗死住院、心力衰竭、心绞痛、其他缺血性心脏病、脑卒中、外周血管疾病或血运重建)风险显著低于钙拮抗剂与他汀类药物自由联合组($HR=0.68, P=0.02$)。研究者通过 Cox 比例风险模型分析发现,该研究中治疗依从与更低的心血管事件风险显著相关($HR=0.77, P=0.003$)。

6.4 高血压患者血压血脂综合管理的临床路径(图 1)

7 临床治疗指导建议

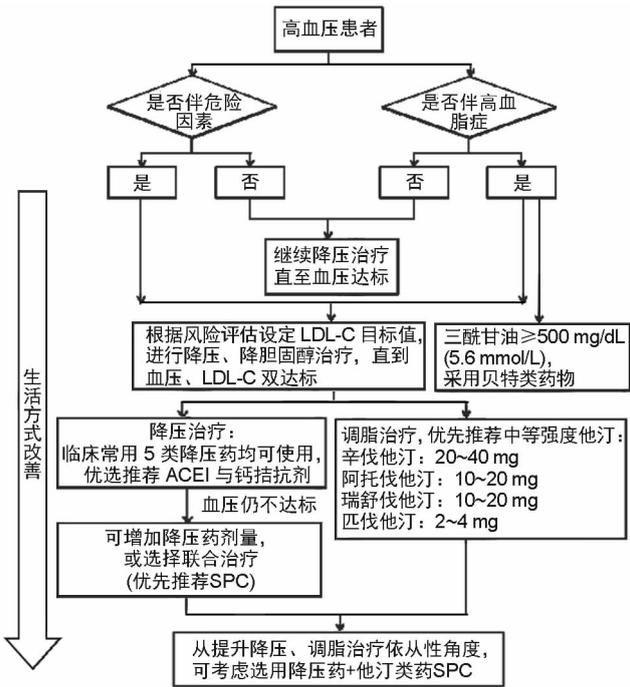
7.1 风险评估 对所有高血压患者进行血脂检验及其他危险因素检出,根据血清胆固醇水平以及其他危险因素进行危险分层,确定总体风险、血压目标值、LDL-C 目标值(表 3)。尽早起始降压、调脂治疗,并进行综合危险因素干预和管理。

7.2 生活方式干预 适合所有高血压和血脂异常并存的患者,应为患者制定出个体化的指导建议。

7.3 药物选择 降压药物应优先选择钙拮抗剂和(或)RAS(ACEI 及 ARB)。对于经过生活方式干预

后 LDL-C 仍超过目标值的高血压患者和 risk 高危或极高危的患者立即启动他汀类药降脂治疗, **一般首选有循证证据的中等强度他汀类药**。对伴高胆固醇血症的高血压患者, 从提高依从性出发可考虑采用降压药与他汀类药组成的 SPC (例如氨氯地平/阿托伐他汀)。

7.4 疗效评估 血压达标应 <140/90 mm Hg, 初始治疗 4 周后应评价疗效, 以此决定降压药选择和应用, 他汀类药治疗 6 周后应复查血脂, 如仍未达到目标值, 需调整调脂药剂量或种类, 必要时联合应用不同作用机制的调脂药 (如胆固醇吸收抑制剂)。



注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; SPC: 单片复方制剂。

图 1 高血压患者血压血脂综合管理临床路径

7.5 不良反应监测 启动他汀类药治疗后, 应在用药 6 周内复查血脂及转氨酶和肌酸激酶。此后根据 LDL-C 控制情况以及患者耐受情况确定血脂以及转氨酶与肌酸激酶的监测频度, 同时注意降压药物的不良反应。

7.6 长期治疗 多数高血压与高胆固醇血症患者均需要长期治疗, 持续维持血压、血脂达标。

专家组成员 (参与讨论及章节修改)

霍勇 (北京大学第一医院)、王继光 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)、严晓伟 (北京协和医院)、祝之明 (陆军军医大学大坪医院)、李建军 (中国医学科学院阜外医院)、钱菊英 (复旦大学中山医院)、叶平 (中国人民解放军总医院)、王浩 (河南省人民医院)、袁洪 (中南大学湘雅三医院)、陈鲁原 (广东省人民医

院)、陈源源 (北京大学人民医院)、李勇 (复旦大学华山医院)、卢新政 (南京大学第一附属医院)、吴海英 (中国医学科学院阜外医院)、牟建军 (西安交通大学医学院第一附属医院)、孙宁玲 (北京大学人民医院)、张宇清 (中国医学科学院阜外医院)、王增武 (中国医学科学院阜外医院)、郭艺芳 (河北省人民医院)、李南方 (新疆人民医院)、陈晓平 (四川大学华西医院)、陶军 (中山大学附属第一医院)、赵冬 (首都医科大学北京安贞医院)、史旭波 (北京医科大学北京同仁医院)、傅国胜 (浙江大学附属邵逸夫医院)、冯颖青 (广东省人民医院)、谢良地 (福建医科大学附属第一医院)、陈红 (北京大学人民医院)、李建平 (北京大学第一医院)、林金秀 (福建医科大学附属第一医院)、王鲁雁 (北京大学人民医院)

参考文献

- [1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882):1987-2015.
- [2] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012–2015[J]. Circulation, 2018, 137(22):2344-2356.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版)[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1):1-44.
- [4] 高血压患者胆固醇管理临床指导建议专家组. 高血压患者胆固醇管理临床指导建议[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(2):186-190.
- [5] Thomopoulos C, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. effects in patients at different levels of cardiovascular risk-overview and meta-analyses of randomized trials[J]. J Hypertens, 2014, 32(12):2305-2314.
- [6] Teramoto T, Kawamori R, Miyazaki S, et al. Lipid and blood pressure control for the prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients: a subanalysis of the OMEGA study[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(1):62-75.
- [7] 中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组. 高血压患者降胆固醇治疗一级预防中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(8):661-664.
- [8] Stevens W, Peneva D, Li JZ, et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China[J]. BMC Health Serv Res, 2016, 16:175.
- [9] 刘军, 赵冬, 李红娟, 等. 中国 22 省市门诊高血压患者血脂异常的患病现状[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(增刊):157.
- [10] Gao F, Zhou YJ, Hu DY, et al. Contemporary management and attainment of cholesterol targets for patients with dyslipidemia in China[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e47681.
- [11] Zhao S, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS) [J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2):463-469.
- [12] 王增武. 我国 35 岁及以上人群血脂异常现状[J]. 中国循环杂志, 2019:待发表.
- [13] 赵锋, 李建平, 王淑玉, 等. 高血压人群基线同型半胱氨酸水平对依那普利叶酸片降压及降同型半胱氨酸疗效的分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(42):2957-2961.

- [14] 刘军,王薇,刘静,等. 门诊高血压病患者合并心血管病危险因素及血压控制现状[J]. 中华心血管病杂志,2013,41(12):1050-1054.
- [15] Lee J, Ma S, Heng D, et al. Hypertension, concurrent cardiovascular risk factors and mortality: the Singapore cardiovascular cohort study[J]. *J Hum Hypertens*,2008,22(7):468-474.
- [16] Pan L, Yang Z, Wu Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China[J]. *Atherosclerosis*,2016,248:2-9.
- [17] Wu Y, Huxley R, Li L, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from the China national nutrition and health survey 2002[J]. *Circulation*,2008,118(25):2679-2686.
- [18] Ribeiro-Oliveira A, Nogueira AI, Pereira RM, et al. The renin-angiotensin system and diabetes: an update[J]. *Vasc Health Risk Manag*,2008,4(4):787-803.
- [19] Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease-a 30th anniversary update[J]. *Acta Physiol (Oxf)*,2017,219(1):22-96.
- [20] Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications[J]. *Vascul Pharmacol*,2016,77:1-7.
- [21] Khder Y, Briançon S, Petermann R, et al. Shear stress abnormalities contribute to endothelial dysfunction in hypertension but not in type II diabetes[J]. *J Hypertens*,1998,16(11):1619-1625.
- [22] Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress[J]. *Circ Res*,2000,87(10):840-844.
- [23] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis[J]. *Nature*,2008,451(7181):904-913.
- [24] Clunn GF, Sever PS, Hughes AD. Calcium channel regulation in vascular smooth muscle cells: synergistic effects of statins and calcium channel blockers[J]. *Int J Cardiol*,2010,139(1):2-6.
- [25] Jukema JW, van der Hoorn JW. Amlodipine and atorvastatin in atherosclerosis: a review of the potential of combination therapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*,2004,5(2):459-468.
- [26] Mason RP, Kubant R, Heeba G, et al. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction[J]. *Pharm Res*,2008,25(8):1798-1806.
- [27] Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2006,62(10):817-822.
- [28] Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia[J]. *Am J Hypertens*,2009,22(2):137-144
- [29] Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*,2016,374(21):2032-2043.
- [30] Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial[J]. *Eur Heart J*,2006,27(24):2982-2988.
- [31] Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. *Lancet*,1994,344(8934):1383-1389.
- [32] Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. *Am J Cardiol*,1995,76(9):64C-68C.
- [33] Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study[J]. *Circulation*,1999,99(2):216-223.
- [34] LIPID study group (long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease). Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up[J]. *Lancet*,2002,359(9315):1379-1387.
- [35] Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study[J]. *Curr Med Res Opin*,2002,18(4):220-228.
- [36] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study [J]. *JAMA*,1998,279(20):1615-1622.
- [37] Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*,2002,360(9326):7-22.
- [38] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2002,360(9346):1623-1630.
- [39] Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. The Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure[J]. *Eur Heart J*,2008,29(4):499-508.
- [40] Margolis KL, Davis BR, Baimbridge C, et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*,2013,15(8):542-554.
- [41] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2003,361(9364):1149-1158.
- [42] Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial[J]. *Lancet*,2018,392(10153):1127-1137.
- [43] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常

防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.

[44] 中国胆固醇教育计划. 高血压患者降胆固醇治疗一级预防中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(8): 604-607.

[45] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 冠心病合理用药指南(第2版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 7-136.

[46] 中华医学会内分泌学分会脂代谢学组. 中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2017年修订版)[J]中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(11): 925-936.

[47] Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376 162 patients [J]. Am J Med, 2012, 125(9): 882-887.

[48] Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, et al. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients[J]. Value Health, 2009, 12(4): 489-497.

[49] Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(10): 1147-1152.

[50] Wald NJ1, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%[J]. BMJ, 2003, 326(7404): 1419.

[51] Huffman MD, Xavier D, Perel P. Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date[J]. Lancet, 2017, 389(10073): 1055-1065.

[52] Organization WH. HEARTS Technical Package. Secondary HEARTS technical package[OB/DL]2018. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/hearts/en/

[53] Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2010, 10: 29.

收稿日期: 2019-04-16 责任编辑: 陈小明

• 简 讯 •

无老年痴呆症的老年患者的认知功能与生存状况

刘青(译), 叶鹏(摘, 审校)

特定区域认知功能的损害与死亡风险的增加相关。该研究前瞻性地评估了无痴呆老年受试者执行功能和记忆与长期死亡率的关系。此外, 研究者调查了结构性大脑异常在这种关联中的作用。研究者纳入了547名无痴呆受试者(平均年龄78岁, 男性占56.5%), 他们来自高危老人服用普伐他汀的前瞻性研究(the prospective study of pravastatin in the elderly at risk, PROSPER)的磁共振成像亚组。采用Cox比例风险模型分析10年全因、心血管病和非心血管病死亡风险与执行功能和记忆表现的关系。此外, 研究者评估了全脑实质体积、脑血流量、白质高信号以及微出血和梗死在认知功能和死亡率之间关系中的作用。结果显示, 在该多变量模型中, 执行功能的低水平与全因($HR=1.49, 95\% CI 1.31\sim 1.70$)、心血管病($HR=1.69, 95\% CI 1.36\sim 2.11$)和非心血管病($HR=$

$1.36, 95\% CI 1.15\sim 1.62$)死亡率的高风险相关。同样, 记忆力测试表现较差与全因死亡率($HR=1.47, 95\% CI 1.29\sim 1.68$)、心血管病死亡率($HR=1.45, 95\% CI 1.15\sim 1.83$)和非心血管病死亡率($HR=1.49, 95\% CI 1.27\sim 1.76$)风险较高相关。在具有不同水平的脑结构异常和脑血流的受试者中相关性相似(均 $P_{\text{相互}} > 0.05$)。结论: 执行功能和记忆测试的较差表现与老年人的全因死亡率、心血管病死亡率和非心血管病死亡率相关。这种关联独立于心血管病危险因素和疾病、大脑结构异常和脑血流。[Rostamian S, de Haan S, van der Grond J, van Buchem MA, Ford I, Jukema JW, Sabayan B. Cognitive function in dementia-free subjects and survival in the old age: the PROSPER study. *Am J Med*, 2019, pii: S0002-9343(19)30515-7.]