

“先入为主：人类理解力的怪圈” ACEI 和 ARB 治疗高血压：难平起平坐

近日，《美国心脏病学院杂志》杂志发表了 Messerli 等学者关于“血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）治疗高血压：用还是不用？”的文章，引起广泛关注。（J Am Coll Cardiol.2018, 71）

文章从 ACEI 与血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）的作用机制、降压效应、靶器官保护与终点事件、安全性及药物花费等方面进行了对比，引用了大量 Meta 结果论述“ARB 在靶器官保护及终点事件下降方面的作用与 ACEI 相差无几，降压甚至优于 ACEI，安全性更好”的观点，并在最后阐明立场，即在高血压及其强制适应证，如冠心病、卒中、慢性肾病等临床实践中，应用 ACEI 的理由不足，甚至缺乏。

“等效”抑或“替补对象” 仍需更多依据

▲ 中国医学科学院阜外医院国家心血管病中心 王增武 王文



王文 教授



王增武 教授

肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）激活在高血压发病机制中的作用一直是研究热点。RAAS 在血管收缩、高血压和水钠潴留中有重要调节作用，这也是 RAAS 抑制剂作为降压药物的机制。

ACEI 和 ARB 为靶向血管紧张素 II（Ang II）调节 RAAS 的两类降压药物。ACEI 主要抑制 Ang II 的生成，ARB 主要阻断 Ang II 相应受体的生理学作用。

ACEI 通过抑制血管紧张素转换酶减少 Ang II 的生成，阻滞血管收缩、氧化应激、炎症反应、细胞增殖和纤维化等病理生理效应；ACEI 还可抑制缓激肽的降解，继而舒张动脉血管和抑制血栓形成。

而 ARB 可阻断 Ang II 与 AT1 受体结合效应，避免了“Ang II 逃逸现象”，理论上可完全阻断 Ang II 的作用。故此，ACEI、ARB 作为“一条藤上的瓜”，二者的作用效果多年来一直是多方关注的问题。

早期文献提示，ACEI 和 ARB 降低卒中发生的作用接近，ACEI 可显著降低患者全因死亡、心血管死亡和心梗发生率，ARB 没有上述作用且

使心梗发生率升高 8%（Circulation.2006,111）。

ACEI 与 ARB 在缓解慢性心衰、预防卒中等方面疗效相似，但在降低心梗和死亡风险方面存在差异（Hypertension.2005,46）。

Meta 分析证实，在同等降压作用下，ACEI 可使心梗和心血管死亡相对风险较 ARB 降低 15%（J Hypertens.2007,25）。

一项 Meta 分析结果表明，RAAS 抑制剂总体降低 5% 的全因死亡率，ACEI 降低 10%，ARB 则对全因死亡率无显著作用（EHJ.2012,33）。

一项在糖尿病患者中进行的大型 Meta 分析表明，ACEI 可显著降低糖尿病患者全因死亡、心血管死亡和主要心血管事件发生率，而 ARB 对上述转归无益（JAMA.2014,174）。

正如作者在文中所述，不同时代、不同场景的研究在一定程度上也会对结果产生影响。而研究的质量、不同 Meta 分析研究所纳入的研究不同，同样也会对结果产生影响。目前关于 ACEI 与 ARB 作用效果的研究可以说尚存在不一致之处，二者是“等效”抑或“替补对象”仍需更多依据。

ARB 取代 ACEI “为时尚早”

▲ 北京大学人民医院心脏中心 刘靖

ARB 并不完全等同于 ACEI

Messerli 的文章首先引用弗朗西斯·培根 1620 年在《新工具》一书中的一段话：“人类的理解力，一旦采纳某个观点，或因为已接受抑或相信、或喜欢，都会尽力收集任何能够支持或证实该想法的证据。哪怕反证可能数量更多且更有分量，但人类的理解力，会带着极大乃至有害的偏见，忽视、谴责或拒绝这些反证，以保证初始观点的权威性完整而不受侵犯”。意指“ACEI 治疗高血压：用还是不用”这一问题存在先入为主的因素。

文中论述可谓“旁征博引、滴水不漏”，然而，对于其论据、观点与立场，仍需辩证看待。

文章仅代表作者观点。作者也承认，证明 ACEI

与 ARB “孰优孰劣”的问题只能通过“头对头”的 RCT 进行比较。

纳入心血管高危人群的 ONTARGET 研究恰是对此问题的探讨。ONTARGET 研究纳入 31 546 例 > 55 岁的冠心病或糖尿病患者（合并其他危险因素，无心衰证据），比较 ACEI（雷米普利）、ARB（替米沙坦）及二者联用对终点事件的影响。

结果表明，替米沙坦在减少心血管死亡、心梗、卒中和心衰住院方面的作用不劣于雷米普利（RR=1.01, 95% CI 为 0.94~1.09）。然而，美国 FDA 在讨论 ONTARGET 研究能否说明在心血管高危患者中替米沙坦不劣于雷米普利这一问题时，曾

产生过激烈争论，认为该研究中的非劣效性检验界值的设定不够科学严谨。

FDA 按照标准的统计方法计算的界值是 1.08，而 ONTARGET 研究使用的是 1.13，差别在于研究者采取的是 HOPE 研究中雷米普利组获益的 40 分位值作为基准，打了“折扣”。若以 1.08 为界值进行统计分析，则主要终点为阴性，即非劣效不成立。同时，FDA 认为，仅选取 HOPE 研究的结果来设定检验界值，不足以证明该等效假设的稳定性。建议应同时考虑同类型的 EUROPA、PEACE 研究，基于 3 个研究的界值将是 1.04~1.07。因此，按此更严谨的标准，ONTARGET 的主要终点将仍是阴性。



刘靖教授（左）与 Messerli 教授 ACC 年会合影

基于上述事实，所有评审专家均不认同替米沙坦保留雷米普利的大部分疗效，但考虑到 ACEI 不能耐受患者的治疗需求，因此替米沙坦在 FDA 最终获批的适应证是“ACEI 不耐受的”高心血管风险患者。FDA 对这一问题的科学态度和立场表明，ARB 并不完全等同于 ACEI。

ARB 或不具备降低心梗及全因死亡的作用

作者引证的论据多为 Meta 分析。Meta 分析属于二次文献，由于入选人群的异质性，尽管可分别采用固定效应模型或随机效应模型进行统计学处理，但上述方式、方法也仅是从统计学角度的“技术性处理”。

因此，在以严格著称的美国国家科学院医学研究所标准中，仅将有心血管事件等“硬终点”的大样本 RCT 作为决策的金标准，观察性研究、Meta 分析并不在此之列。

Messerli 等的文章引用了大量 Meta 分析，支

持 ARB 在靶器官保护及终点事件降低等方面不劣于 ACEI 的论点。但近十年来，也有大量在主流期刊发表的 Meta 分析得出了相反结论，ACEI 在降低心梗甚至全因死亡方面的作用，ARB 并不具备。

2005 年，降压治疗试验协作组在欧洲高血压学会年会上公布的 Meta 分析表明，ACEI 可使患者心梗及心血管死亡风险降低 9%，而 ARB 则使此类事件风险增加 7%（P=0.0001）。

一项对 39 项使用 ACEI 和 11 项使用 ARB 的

临床试验所进行的 Meta 分析显示，两类药物均显著降低卒中发生；ACEI 可显著降低患者全因死亡、心血管死亡和心梗发生率，但 ARB 没有上述作用且可使心梗发生率上升 8%。

此外，Van Vark、Cheng 与 Elgendy 等在 2012~2014 年发表在《欧洲心脏杂志》（Eur Heart J.2012,33）、《美国医学会杂志》内科学版（JAMA Intern Med.2014,174）和《美国高血压杂志》（Am J Hypertens.2014）上的 Meta 分析也显示，在高血压、糖尿病以及老年患者中，仅 ACEI

能够带来患者全因死亡风险的降低，ARB 甚至有升高心梗及死亡风险的趋势。

值得一提的是，纳入 158 998 例高血压患者的 Meta 分析（Eur Heart J.2012,33）结果显示，ACEI 和 ARB 对高血压患者死亡率的影响不一致，观察到的全因死亡率下降几乎完全源自 ACEI（总死亡率下降 10%）。

Messerli 等置上述事实于罔顾，片面强调 ARB 的优势，恐怕也落入了其文篇首所引述的先入为主的人类理解力的怪圈中。

ACEI 为一线推荐降压药

近期国内外指南仍然推荐 ACEI 作为一线降压药物。纵观自 2003 年以来，近 15 年的中外主流高血压指南，无论是中国、日本、还是英国、欧洲、加拿大、美国，均将 ACEI 列为一类降压药物。

即便近期发布的以激进著称的 2017 ACC/AHA 成人高血压指南，ACEI 仍同 ARB 一样位列一线降压药物。在即将发布的中国高血压新指南中，ACEI 也注定不会从一线降压药物中淘汰出局。

二者治疗成本需区别对待

文中提到，美国多数 ARB 同早先的 ACEI 一样，均为“generic”，即超过专利保护期后变为普通药（允许仿制），成本大幅下降。但作者也承认，不同国家之间，

不同仿制药品之间，治疗的费用差异仍有可能非常显著。在我国，显而易见的事实是，无论是专利药还是仿制药，ACEI 与 ARB 之间的费用差异仍十分显著。