

# 门诊高血压控制率与药物的关系研究

刘湛蓝\*, 胡蓉<sup>#</sup>(重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆 400010)

中图分类号 R972.4;R969.3;R952

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)06-0549-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.27

**摘要** 目的:为进一步提高我国门诊高血压控制率提供参考。方法:检索国内、外有关文献,就国内、外门诊高血压控制现状及与其与所用药物方案、药品价格的关系进行综述。结果与结论:与发达国家相比,我国门诊高血压控制率还很低,尤其是社区门诊。因此,从我国基本国情出发,规范合理地使用降压药物尤为重要。

**关键词** 高血压;门诊;控制率;药物;价格

高血压发病率逐年上升,据统计,2002年全球高血压患者约10亿。Patricia MK等<sup>[1]</sup>分析了1980—2002年的相关文献,按照现在的发病率水平,推测2025年全球高血压总患病率将由2002年的26.4%上升为29.2%。而医院门诊则是控制患者血压的主要“战场”。血压控制达标是降压治疗策略的核心。大量的临床实践证明,降压达标是治疗高血压、预防心血管事件的关键<sup>[2-3]</sup>,降压治疗明显降低了心血管疾病的发病率和死亡率<sup>[4]</sup>。中国高血压防治指南<sup>[5]</sup>中指出:控制血压能够减少35%~45%脑卒中,减少20%~25%心肌梗死,减少50%以上心力衰竭。从全球范围来看,门诊高血压控制率低下的现象长期存在,在提高门诊高血压控制率的因素中,降压药物的合理使用起着举足轻重的作用。

## 1 我国门诊高血压控制现状

### 1.1 三级医院门诊高血压控制率及其药物使用情况

目前中国较大型的三级医院门诊高血压控制率是在全国22个城市的300余家“三甲”医院中进行的。采用多中心、横断

面临床流行病学调查方法<sup>[6]</sup>,选择92家“三甲”医院,共调查5086例患者。调查人群血压达标率为30.6%,单纯高血压患者的达标率为45.9%,伴发冠心病、糖尿病及肾功能不全时达标率降低,达标率分别为31.3%、14.9%和13.2%。钙离子拮抗药(CCB)和血管紧张素受体拮抗药(ARB)为最常用的降压药物,分别占调查人群所用降压药物的56.6%和32.0%。β受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和利尿药所占比例分别为23.7%、20.0%和10.1%。有关指南建议重视复方制剂降压药物的应用<sup>[7-9]</sup>,研究表明,复方制剂能有效避免患者漏服药物情况的发生,增加患者治疗的依从性<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,CCB和ARB是我国最常用的降压药物种类,所以,CCB和ARB的复方制剂将是优选的高血压治疗措施之一。我国门诊高血压患者达标率较过去的调查结果有所上升,但仍然较低。体质量指数增加、伴随疾病、联合治疗比例低、患者依从性差为达标率低的主要原因。因此,提高联合治疗及复方制剂的应用比例,可有助于改善我国高血压控制现状。

- 用研究进展[J].中国药房,2006,17(12):944.
- [7] Venumadhav K, Swati G, Sangeeta N, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2009(2):36.
- [8] 严冬翔,刘增路,毛振民.多发性骨髓瘤治疗药物研究进展[J].中国药房,2007,18(2):143.
- [9] Jacob L, Paul R, Kenneth A. Multiple myeloma[J]. *Annu. Rev Med*, 2011(62):249.
- [10] Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) patients with advanced multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(3):502.
- [11] 王欢,哈力达·亚森,吴泰相.来那度胺联合地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(2):187.
- [12] Komrokji RS, List AF. Role of lenalidomide in the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *Seminars in Oncology*, 2011, 38(5):648.
- [13] 陈其文,田丹杏,周永明.骨髓增生异常综合征治疗进展[J].医学研究杂志,2010,39(8):119.
- [14] List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1456.
- [15] Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase II study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q [J]. *Blood*, 2008, 111(1):86.
- [16] Edward C, Alan L. Lenalidomide: an immunomodulatory drug[J]. *Future Oncol*, 2005, 1(5):575.
- [17] 宋丽洁,封宇飞,傅得兴,等.新型免疫调节药来那度胺的药理及临床研究进展[J].中国新药杂志,2006,15(21):1889.
- [18] Bonkowski. Clinical utility of lenalidomide[J]. *Oncol Pharm Practice*, 2010, 16(4):223.
- [19] Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Drugs*, 2011, 71(5):625.
- [20] Riches JC, Ramsay AG, Gribben JG. Immune reconstitution in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7(1):13.

(收稿日期:2012-08-21 修回日期:2012-11-05)

\* 医师, 硕士研究生。研究方向:高血压、心力衰竭。电话:023-63693751。E-mail:346143834@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师, 硕士。研究方向:高血压、心力衰竭。电话:023-63693751。E-mail:hurong\_cq@163.com

另外在我国较为发达的城市北京、上海、广州三地,对原发性高血压门诊患者25 336例调查结果显示<sup>[10]</sup>:血压达标率为39.3%,应用CCB占55.0%, $\beta$ 受体阻滞药占37.2%,ARB占36.2%,ACEI占30.9%,利尿药占22.5%, $\alpha$ 受体阻滞药占2.4%,其他降压药占9.3%。研究人员通过采集某“三甲”医院2007年1月—2009年12月门诊电子处方,以用药频度(DDDs)等为指标,分析抗高血压药物的应用情况,发现5类常用抗高血压药物中CCB、ARB和 $\beta$ 受体阻滞药一直稳居年度处方数的前3位,且CCB始终占据首位,其处方数约占5类药物总处方数的1/3<sup>[11]</sup>。类似分析认为<sup>[12]</sup>:成都地区医院抗高血压药以CCB、ARB和ACEI为主,并预测ARB有望成为今后高血压的主要治疗药物。郭晓碧等<sup>[13]</sup>在对1 012例门诊高血压患者进行调查结果表明,血压总体达标率为34.4%,在达标人群中以CCB的使用率最高,在1、2、3级高血压患者中的使用率分别为62.1%、88.9%、80.8%; $\beta$ 受体阻滞药次之,分别为37.9%、58.3%、60.3%;ARB分别为37.9%、23.6%、32.1%;ACEI分别为13.8%、12.5%、17.9%。在1级高血压达标的患者中,单药治疗和需2种以上药物治疗的各占一半,76.4%的2级、85.9%的3级高血压患者需2种以上药物联合治疗才能达标。在2种药物组合中,最常被选用的组合是CCB和 $\beta$ 受体阻滞药联合,占44.4%;其次是CCB和ARB联合,占15.9%。

研究表明,中国男性脑卒中的病死率是英国人和威尔士人的4倍,是美国人的5倍,相反中国男性冠心病的病死率却低于英国、威尔士和美国。荟萃分析提示,CCB能够更加明显降低卒中发生的风险。多项随机对照研究的Meta分析显示,与安慰剂或其他抗高血压药相比,CCB对于降低颈动脉内膜厚度更加有效,这可能是其更加有效预防脑卒中的机制。因此CCB在我国的高血压患者中使用最为广泛,我国所完成的大多数大规模抗高血压临床试验,如中国老年收缩期高血压试验(Syst-China)、上海老年高血压研究(STONE)、成都高血压干预研究(CINF)和高血压减少并发症研究(FEVER)等均以二氢吡啶类CCB为基础用药。我国高血压患者对CCB的治疗反应较好,副作用少,且无绝对禁忌证,另外国产制剂价格相对便宜。提高门诊高血压控制率,联合用药也十分重要,大规模临床试验表明,单种降压药仅能使不到1/3的患者血压达标<sup>[14]</sup>;即便严格按医嘱用药,单药治疗综合达标率也不足50%。联合用药协同降压、减少不良反应的发生,已成为目前临床治疗高血压的共识。不同降压药物联合应用时,作用机制需互补,降压效果明显强于单用其中任何一种药物,也最大程度保护了靶器官<sup>[15]</sup>。美国大约有58%的患者采用联合用药(包括固定剂量复方制剂)<sup>[16]</sup>。中国高血压干预效果(CHIEF)研究<sup>[17]</sup>表明,小剂量长效二氢吡啶类CCB+ARB初始治疗高血压患者,可明显提高血压控制率。

## 1.2 社区医院门诊高血压控制率及其药物使用情况

1.2.1 城市社区:程丽森等<sup>[18]</sup>对门诊高血压患者1 051人进行血压测量及相关情况调查,26.32%的患者血压控制在<140/90 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)水平。调查当时正在使用的降压药的种类分析显示:使用复方制剂和CCB的比例最高,分别为37.70%和31.50%,其他依次为ACEI 13.70%、利尿药7.23%、 $\beta$ 受体阻滞药53.4%、ARB 4.13%和 $\alpha$ 受体阻滞药0.40%。单用1种药物的占32.63%,使用复方制剂或2种以上药物联合用药的占67.37%。国内开展的一项规模相对较大

的社区高血压调查研究是在我国14个城市部分社区门诊进行的。共调查高血压患者11 861例,正在服用降压药8 295例,占69.9%;其中使用单药治疗患者占40.8%,使用1种固定剂量复方制剂(FDC)患者占38.5%,使用>2种药物治疗者占20.7%;在服用的降压药中,FDC比例最高,为44.7%,其余依次为CCB(25.1%)、ACEI(10.4%)、利尿药(7.9%)、 $\beta$ 受体阻滞药(4.2%)。调查结果显示,社区门诊高血压患者的血压控制率为13.5%,门诊服药患者的血压控制率为17.5%<sup>[19]</sup>。联合用药者中二联用药的降压药组合主要为FDC+CCB、FDC+ACEI、CCB+ACEI。以上这些数据均提示,城市社区复方制剂和CCB使用比例较高,但控制率低下。

1.2.2 农村社区:我国高血压患病率正处于迅猛增长期,而服药率、控制率均低,特别是在广大农村地区此现象更为严重。农村医疗基础薄弱、医药卫生知识贫乏、自我保健意识差,再加上经济落后、承担不起治疗费用,因此,在这些地区高血压很少受到干预治疗,接近其自然病程。张国胜等<sup>[20]</sup>在探讨农村高血压患者用药情况并了解高血压危害及血压控制状况时,对1 350例门诊高血压患者进行回顾性分析,血压控制率仅为4.8%。在药品选择方面,首选国产复方制剂的患者占83.4%,且以复方利血平片(复方降压片)为主,30%的患者首选心痛定片,其他选用卡托普利片、利尿药,极少数患者选择长效CCB、ACEI、ARB等其他制剂。农村高血压患者存在自行购药,偏重购买价格低廉的药物,认为只要是降压药能降压就行,不愿服药、不难受不服药、不按医嘱服药等现象。多项临床试验已证明降压能够使患者受益,即使血压下降的幅度不是很大,同样能够减少冠心病的发生。降压药的心血管保护作用的获益主要来源于血压降低本身,应尽可能选用有循证医学证据支持的药物,避免使用传统的老药物。但在那些无条件选择的地区和机构,在有效监测不良反应的同时,合理地使用传统的降压药物也是可行的。

由此可见,我国城市社区门诊高血压控制率低下,而农村社区高血压控制率更低。社区患者用药欠规范,门诊高血压患者的血压控制情况也与治疗医师的知识水平及态度有关<sup>[21]</sup>。社区患者高血压治疗药物使用不规范最终将导致社区高血压控制率低下,因此还应加强对社区门诊医师相关知识的教育和培训。农村高血压健康知识普及任重道远,应开展各种新式的高血压患者教育,提高其对高血压危害的认识,普及防治知识,同时倡导患者自我管理,改善治疗的主动性和依从性。

## 2 国外门诊高血压控制率及其药物使用情况

不同的地区和人群高血压的控制率差异较大,总的来说,欧美等发达国家、日本控制率较我国高,一些贫穷的非洲发展中国家由于受各方面因素的影响,控制率明显偏低。在国外诸多的临床试验研究证实,抗高血压药物的治疗可明显减少心血管事件的发病率和死亡率。如欧美、日本等指南建议,加强药物治疗可以提高高血压控制率,为达到目标血压,推荐使用2种或更多的药物治疗。然而即便给予药物治疗,目前所报道的高血压的控制率依然低下。欧洲五国(法国、德国、意大利、西班牙、英国)与美国门诊高血压控制现状调查对比研究,调查总人数21 053人,由本国的250~300名医务人员(心脏病学专家、家庭医生、内科医师)共同完成,研究结果显示<sup>[22]</sup>:其中每个国家至少有92%以上的患者接受高血压药物治疗,门诊高血压的控制率以美国最高,占63%,法国、德国、意大利、西

班牙、英国依次为46%、40%、31%、40%、36%。其中抗高血压药物使用及联合用药对比分析显示:噻嗪类利尿药的使用不同国家之间很接近(29%~31%),而其他药物的使用不同国家之间差别较明显,特别是 $\beta$ 受体阻滞药(20%~49%)、ACEI(27%~52%)、ARB(18%~36%)的应用情况。在联合用药方面(应用2种或2种以上抗高血压药物)美国高于其他欧洲国家(64% vs. 44%~59%)。分析结果认为:更低的血压治疗门槛和更为积极的药物治疗是美国门诊高血压控制率高于欧洲五国的原因。在瑞士随机选取281名医师,共随访1376名门诊高血压患者,血压控制率为48.9%<sup>[23]</sup>。作为单药治疗,最常用的药物是ARB类药物,所占比例为41%,其他依次为ACEI(21.5%)、 $\beta$ 受体阻滞药(20.8%)、CCB(10.8%)和利尿药(2.8%)。使用1种、2种、3种降压药物的比例分别为33.9%、36.8%、20.4%。最常用的药物联合是ARB+利尿药,其次为ACEI+利尿药,46.0%的患者使用了固定配方制剂。总体来看最常开的药物是ARB(51.4%)和利尿药(51.7%)。在瑞士ARB的使用频率较高,这与瑞士高血压指南推荐相一致,可能从某个侧面反映出医师习惯选择高效且耐受性好的药物<sup>[24-25]</sup>。

日本九州大学医院门诊在16年期间(1991—2006年)对103个患者长期随访<sup>[26]</sup>,并记录了4个阶段的门诊高血压的控制率情况及药物变化,当高血压的控制率定义为<140/90mmHg时,门诊高血压患者控制率由1991年的35%增至1996年的45%,再到2001年的54%( $P<0.01$ , vs.1999年),2006年高血压的控制率达到了72%( $P<0.01$ , vs.1999年)。日本高血压控制率呈现逐年提高的趋势,民众对于严格控制好血压的重要意义方面的知识不断增强,在这16年期间所使用的药物不仅是钙通道阻滞药、ARB类药物明显增加, $\alpha$ 受体阻滞药、利尿药的使用也明显增加,降压药的平均数量在2006年显著增加[(2.4 $\pm$ 1.2)种],这在某种程度上来说也促进了控制率的提高。在日本降压药联合的治疗方案中,最常用的是CCB+ARB或ACEI。另外该研究显示了目前日本高血压控制率较高,也可能与研究者隶属于日本著名高校附属医院相关,日本全国高血压的控制率应该低于该水平。虽然此项研究样本量小,但研究时间足够长,可以给我们提供一些关于高血压控制率的有用信息。泰国一项在2007年2—4月对高血压患者控制率的横断面研究中<sup>[27]</sup>,收集2007例门诊高血压患者,剔除药物治疗小于6个月、资料不全以及数据不适合用于血压评估的患者200例,对1807名患者进行统计分析,门诊高血压控制率为51%,较2003年有明显提高(44%)。其中26%的患者使用单一药物治疗,44%的患者使用了2种药物联合治疗,29%的患者使用3种及3种以上的药物治疗。使用频率最高的是钙通道阻滞药,所占比例为49%,其他依次为利尿药(45%)、 $\beta$ 受体阻滞药(44%)、ACEI(38%)、ARB(22%)、 $\alpha$ 受体阻滞药(7%)和固定配方制剂(5%)。

在非洲科特迪瓦首都阿比让,Kramoh EK等<sup>[28]</sup>回顾性分析了2000年1月—2009年9月门诊高血压患者2575例,其中97.8%的患者接受高血压药物治疗,控制率为43.7%。利尿药最为常用(59.7%),其次为ACEI或ARB(59.6%)、CCB(25.2%)、 $\beta$ 受体阻滞药(23.9%);最常用的单药治疗是CCB类药物。在2种及以上的药物联合应用中:CCB+ACEI或CCB+ARB最为常用,所占比例为66.2%;三联治疗中,ACEI/ARB+

CCB+利尿药的组合最为常用,所占比例为52.3%。统计分析结果显示:在单药治疗中,不同的降压药在降低收缩压方面有统计学差异,CCB效果最佳,与 $\beta$ 受体阻滞药、ACEI、ARB、利尿药有统计学差异;利尿药与 $\beta$ 受体阻滞药、ACEI、ARB在降低收缩压方面差异无统计学意义;5种药物单独应用在降舒张压方面无统计学意义。在联合用药中,ACEI/ARB+利尿药与其他组合相比,可明显降低收缩压。研究提示,黑种人高血压应用利尿药和CCB有更好的降压效果,这与其高血压为容量依赖性、钠敏感性高、低肾素水平有关<sup>[29]</sup>。在其他非洲国家高血压控制率则明显低下,如肯尼亚为29%<sup>[30]</sup>,加纳为11.4%<sup>[31]</sup>。

### 3 门诊高血压控制率与药品价格的关系

药品价格如何影响高血压的控制率?有资料<sup>[32]</sup>在对2100例原发性高血压患者血压控制率与药品价格的分析研究中表明,将使用的降压药根据每片药物的市场平均价格,分为低、中、高价格药物,结果显示高血压患者治疗达标率为47.6%,高价格药物不管是单用还是与其他价格药物联合使用,治疗达标率都较高。单药治疗组中,高价格药物和低价格药物治疗的达标率远远高于中价格药物。联合用药治疗组中,高价格药物与其他价格药物联合治疗的达标率也高于低、中价格药物联合治疗。这是因为高价格药物多为进口药物,一般都控释片和缓释片,半衰期较长、作用时间持久、降压平稳、波动小。另外,单一低价格药物治疗达标率达50.3%,几乎与单一高价格药物相当,分析原因发现大多数患者使用的单一低价格药物为复方制剂。本调查发现,36.3%的高血压患者使用的降压药是低价格的短效CCB和复方制剂,在使用短效制剂和复方制剂的患者中38.4%使用了复方制剂。李海宴等<sup>[33]</sup>对在北京市不同级别医院2379例门诊高血压患者进行随机问卷调查,结果显示:被调查患者的总体高血压控制率为32.3%;三级医院高血压控制率为37.7%,二级医院为36.6%,一级医院为31.2%,3个级别医院高血压控制率差异无统计学意义。三级医院的高血压治疗年均费用大于一、二级医院,应用高级设备和较昂贵药物是三级医院治疗费用明显高于一、二级医院的重要原因;三级医院长效CCB、ACEI、 $\beta$ 受体阻滞药的应用频率远远高于一、二级医院,而一、二级医院复方制剂和短效CCB应用频率较高。长效CCB、ACEI、 $\beta$ 受体阻滞药的价格远远高于复方制剂和短效CCB。研究者认为,在某种程度上高血压的治疗费用与高血压控制率无关,即经济、便宜的药物同样能将血压控制在一定水平。对大多数患者应用经济、便宜的药品进行合理的治疗和管理,对于节约卫生资源将起到重要作用。

有分析研究认为<sup>[34]</sup>:选药因素中,疗效、价格、副作用以及服用方便是影响研究对象选择降压药的主要因素,它们所占的比例分别为86.7%、66.8%、54.6%和33.6%。在影响降压药选择的人为因素中,医护人员、朋友家人和科普宣传是主要因素,分别占85.3%、49.7%和28.8%,而商业广告和其他原因各占15.9%和0.4%。所以在如何选择降压药的种类及价格中,医护人员起决定作用,应该按照患者自身的实际情况选药。高血压患者对降压药的选择受到个人经济能力和社会经济发展的影响,在二、三级医院几乎每年的常用药中都会有1~2种新药出现,每种新药的每日用药费用都会比原有被顶替药品的费用增加很多,造成了门诊药费增加。使用新药是提高医疗质量的手段之一;不断引进、使用新药治疗各种疾病,可以

提高疾病的治疗效果,受到各级医院的重视。但是,新药的采用也会带来医疗费用的升高,所以,应综合考虑控制费用和使用新药的成本-效益。我国是高血压大国且属发展中国家,经济不富裕,相当多的省份属经济欠发达的地区,医疗保障水平偏低,低价格降压药在本地高血压患者中的使用占了相当大一部分。据调查<sup>[35]</sup>,在我国即使是经济发达地区的高血压患者也倾向于服用廉价的药品,并且低药费组坚持治疗率可高达68%,即可通过提高患者治疗率来提高控制率<sup>[36]</sup>。2011年英国高血压指南指出:使用非专利降压药有助于降低治疗费用。目前对药物的疗效评价往往偏重于临床治疗效果,而缺乏经济学方面的评价。药物经济学不仅考虑药物治疗的成本,同时也关注药物治疗的结果,所以在指导临床合理用药及控制药品费用方面具有较强的科学性和适用性。为此,运用药物经济学的成本-效果分析法,对不同类型药物治疗高血压方案进行比较分析,为临床选用高效、安全、经济的药物,减轻患者就医负担具有积极而重要的意义。

#### 4 问题及展望

抗高血压药物近年来发展迅速,根据不同患者的特点可单用或联合应用各类降压药。新型口服降压药有待进一步研究<sup>[37]</sup>,如 Tribenzor 是代表药物之一(由奥美沙坦酯、氢氯地平、氢氯噻嗪组成),其在大型临床试验中其显示出优良的降压效果,具有较低的不良反应发生率和良好的靶器官保护作用,代表了新型抗高血压药的发展趋势。选择合理的降压药和降压方案,对最大程度提高门诊高血压控制率、减少心血管事件、改善预后意义重大。希望有更多的中国自身的循证医学证据,以指导临床。在今后的研究工作中,还应进一步加强对一、二级医院门诊高血压患者乃至自然人群的高血压患者进行研究,以了解我国不同级别医院门诊高血压患者的控制现状。

#### 参考文献

[1] Patricia MK, Megan W, Krisiti R, *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 217.

[2] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9426): 2022.

[3] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) [J]. *JAMA*, 2002, 288(23): 2981.

[4] Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(8): 614.

[5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010年修订版[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.

[6] 胡大一, 刘力生, 余金明, 等. 中国门诊高血压患者治疗现状登记研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(3): 230.

[7] Mancia G, Lanrentb S, Agabiti-Roseie E, *et al.* Reappraisal

of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document [J]. *Blood Press*, 2009, 18(6): 308.

[8] Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, *et al.* The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension: JSH 2009 [J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(1): 3.

[9] 柯元南, 黄峻, 诸骏仁, 等. 缬沙坦/氢氯地平复方片剂对单药控制不良的轻中度高血压患者的疗效观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(9): 794.

[10] 成云芳, 彭海燕, 王文, 等. 中国部分城市医院25336例门诊高血压患者基础情况和危险分层及降压达标率的调查[J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(8): 603.

[11] 徐彬, 范淮平. 上海交通大学医学院附属仁济医院2007—2009年门诊降压药处方用药分析[J]. *世界临床药物*, 2010, 31(12): 742.

[12] 王卫东. 成都地区17家医院2007—2009年抗高血压药利用分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(34): 3182.

[13] 郭晓碧, 吴同果. 门诊高血压患者血压控制达标的影响因素[J]. *岭南心血管病杂志*, 2011(增刊1): 143.

[14] Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative research group. Diuretic versus alpha blocker as first step antihypertensive therapy: final results from the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) [J]. *Hypertension*, 2003, 42(3): 239.

[15] Mancia G, Grassi G. Management of essential hypertension [J]. *Br Med Bull*, 2010, 94(1): 189.

[16] Ma J, Stafford RS. Screening treatment and control of hypertension in U S private physician offices 2003—2004 [J]. *Hypertension*, 2008, 51(5): 1275.

[17] Wang W, Ma L, Zhang Y, *et al.* The combination of amlodipine and angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: rationale, design and baseline characteristics [J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(4): 271.

[18] 程丽森, 陆锦昆. 宝山社区门诊高血压患病率、知晓率、治疗率和控制率的调查[J]. *实用全科医学*, 2007, 5(8): 732.

[19] 武轶群, 张奕, 任涛, 等. 城市社区医院门诊高血压患者用药情况调查[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(3): 282.

[20] 张国胜, 牛振翼. 1350例农村门诊高血压患者临床分析[J]. *医学创新研究*, 2007, 4(27): 70.

[21] Ono A, Fujita T. Factors relating to inadequate control of blood pressure in hypertensive outpatients [J]. *Hypertension Research*, 2003, 26(3): 219.

[22] Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(2): 141.

[23] Brenner R, Waeber B, Allemann Y. Medical treatment of hypertension in Switzerland [J]. *Swiss Medical Weekly*, 2011(141): w13169.

# 抗糖尿病新药——二肽基肽酶IV抑制剂的研究进展

彭媛<sup>1,2\*</sup>, 王程程<sup>1,2</sup>, 张志勇<sup>1#</sup> (1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R977.1<sup>5</sup>;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)06-0553-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.06.28

**摘要** 目的:对二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂研究进展加以综述,以供临床合理应用DPP-4抑制剂参考。方法:通过对国内、外近期文献进行分析与评价。结果与结论:DPP-4抑制剂具有增加胰高血糖素样肽1(GLP-1)活性、改善糖脂代谢和促进胰岛B细胞增殖作用;在大量的研究中显示出良好的效果和安全性,为糖尿病患者展现了宽阔的治疗前景。

**关键词** 二肽基肽酶IV抑制剂;抗糖尿病药;胰岛B细胞;研究进展

二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂通过抑制能迅速灭活胰高血糖素样肽1(GLP-1)和糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)等多种激素的DPP-4,抑制胰高血糖素的分泌,改善胰岛B细胞功能,提高葡萄糖耐受水平。与易增加体质量及引起水肿的传统口服降糖药相比,该类新药能针对2型糖尿病的3种主要缺陷即胰岛素抵抗、胰岛B细胞功能障碍(胰岛素的释放减少)以及胰岛B细胞功能障碍(未抑制肝葡萄糖的产生)发挥作用。

## 1 DPP-4抑制剂上市情况及药动学特征

DPP-4抑制剂的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)及上市情况见表1; DPP-4抑制剂的药动学特征参见表2。

## 2 主要的DPP-4抑制剂药物

### 2.1 西格列汀

表1 DPP-4抑制剂的IC<sub>50</sub>及上市情况

通用名	研发公司	IC <sub>50</sub> ,nmol/L	上市情况
阿洛利汀(Alogliptin)	日本武田药品工业株式会社	7	2010年日本上市
度格列汀(Dutogliptin)	美国Phenomix公司		Ⅲ期临床试验
利拉利汀(Linagliptin)	上海勃林格殷格翰药业有限公司	1	2011年美国上市
沙格列汀(Saxagliptin)	美国百时美施贵宝制药公司、英国阿斯利康公司	3.37	2010年美国上市,2011年中国上市
西格列汀(Sitagliptin)	德国默克公司	18	2006年美国上市,2010年中国上市
维格列汀(Vildagliptin)	瑞士诺华公司	3.5	2007年欧盟上市,2012年中国上市

研究表明西格列汀具有以下特点:能显著改善患者血糖水平,包括糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)和饭后血糖(PPG);能使胰岛素分泌指数和胰岛B细胞功能指标有显著改善;耐受良好且不增加体质量;低血糖发生率(与安慰剂相似);能与目前几乎所有的口服降糖药联合;单药降糖效果

- [24] Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15):1 547.
- [25] Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, *et al.* Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ*, 2008, 336(7 653):1 121.
- [26] Ohta Y, Matsumura K, Tsuchihashi T, *et al.* Improvement of blood pressure control in a hypertension clinic in japan: a 15-year follow-up study[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2009, 31(7):553.
- [27] Peera Buranakitjaroen MD. Hypertension audit in clinical practice based in thailand(HABIT)[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(Suppl 1):S57.
- [28] Kramoh EK, N'goran Yves NK, Ake-Traboulsi E, *et al.* Hypertension management in an outpatient clinic at the Institute of Cardiology of Abidjan (Ivory Coast) [J]. *Archives of Cardiovascular Disease*, 2011, 104(11): 558.
- [29] Brown MJ. Hypertension and ethnic group[J]. *BMJ*, 2006, 332(7 545): 833.
- [30] Mathenge W, Foster A, Kuper H. Urbanization, ethnicity and cardiovascular risk in a population in transition in Nakuru, Kenya: a population-based survey[J]. *BMC Public Health*, 2010(10):569.
- [31] Addo J, Smeeth L, Leon DA. Hypertensive target organ damage in Ghanaian civil servants with hypertension[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8):e6 672.
- [32] 刘伏远, 崇爱国, 洪海鸥, 等. 不同价格降压药物对高血压患者血压达标的影响[J]. *安徽医学*, 2009, 30(7):737.
- [33] 李海宴, 杨晓辉, 左惠娟, 等. 北京不同级别医院门诊高血压患者治疗状况分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(2):174.
- [34] 武轶群, 张奕, 任涛, 等. 中国14所省会城市社区门诊高血压患者用药习惯调查[J]. *中华疾病控制杂志*, 2010, 14(5):367.
- [35] Zhao XL, Chell J, Cui YL, *et al.* Current status of primary hypertension in China: an epidemiological study of 12 provinces, 1 autonomous regions, and 1 municipality[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006, 86(16):1 148.
- [36] 张维忠. 降压联合治疗的理论和实践问题[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(5):385.
- [37] 张春香, 张郁青, 符玉梅, 等. 新型抗高血压药物: Tribenzor[J]. *中国药房*, 2011, 22(13):1 215.

(收稿日期:2012-06-12 修回日期:2012-08-08)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:py880707@yahoo.cn

# 通信作者:主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:临床药学。电话:028-85422667。E-mail:zhizhongzhang99@yahoo.com.cn