

# 血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用的专家共识

——中华医学会心血管病学分会|中华心血管病杂志编辑委员会

## 引言

过去十年中获得的大量循证医学证据充分证明了血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）治疗心血管病的价值。ACEI 已被推荐用于高血压、心力衰竭、冠心病、心肌梗死的治疗及高危人群的二级预防，并写入国内外指南之中。但是，在临床实践与指南之间仍存在不小的差距。在指南明确列为Ⅰ类适应证的情况下，ACEI 在日常临床实践中应用仍远远不够，且剂量不足。本专家共识的编写目的，在于将 ACEI 用于心血管疾病的理念以及在不同临床情况下应用的证据和使用方法等归纳为一个共识性文件，供临床医师决策时参考，以进一步改善我国广大临床工作者临床应用 ACEI 的状况，使患者得到更好的治疗。

本专家共识文件是由中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编委会指定的专家组，在认真分析 ACEI 临床应用循证医学证据的基础上，结合我国具体情况，并参考欧洲心脏病学会关于 ACEI 在心血管病应用的专家共识[1]，经充分讨论，达成共识后编写的。初稿完成后又广泛征求了各方面专家的意见。本专家共识代表了中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编委会的观点。

为了使读者清晰地了解某一诊疗措施的价值或意义，本共识文件采用国际通用的方式，对有关适应证作了推荐分类和证据水平的分级。

推荐内容的分类：Ⅰ类：已证实和（或）一致认为某诊疗措施有益、有用和有效。Ⅱ类：关于某诊疗措施有用性和有效性的证据尚不一致或存在不同观点。其中 a 类指有关证据和（或）观点倾向于有用和（或）有效，b 类指有关证据和（或）观点尚不能充分说明有用和有效。Ⅲ类：已证实或一致认为某诊疗措施无用和无效，在有些病例中可能有害，不推荐使用。

证据水平的分级：A 级为证据来自多项随机临床试验或多项汇总分析，B 级为证据来自单项随机临床试验或非随机研究，C 级为专家共识和（或）证据来自小型研究。

## 药理学

### 一、定义

ACEI 是通过竞争性地抑制血管紧张素转换酶（ACE）而发挥作用的一类药物。ACE 是一种非特异的酶，除可使血管紧张素 I 转换成血管紧张素 II 外，还催化缓激肽等肽类扩血管物质的降解。因此，在 ACE 的作用下，循环和组织中的血管紧张素 II 浓度增高、缓激肽水平降低。

血管紧张素 II 的作用非常广泛，包括收缩血管，刺激去甲肾上腺素、肾上腺素、醛固酮、加压素、内皮素-1 和促肾上腺皮质激素等的释放，增加交感神经

活性，刺激血小板粘附和聚集，增加粘附分子（如 P-选择素）、趋化蛋白、细胞因子（如白介素-6）和纤溶酶原激活剂抑制物-1（PAI-1）的表达，抑制内皮细胞的一氧化氮合酶，促进心肌细胞肥大，刺激血管平滑肌细胞移行和增生，增加细胞外基质蛋白及金属蛋白酶的合成，增加多种生长因子的生成，加速动脉粥样硬化等。

## 二、分类

ACEI 可根据其与 ACE 分子表面锌原子相结合的活性基团而分成巯基类、羧基类和磷酸基类等三类（表 1）。

表 1 常用 ACEI 的药理学特性

药物 半衰期（h） 经肾排泄（%） 剂量及标准给药方法 肾功能衰竭时的剂量及给药方法\*

### 巯基类

卡托普利 2 95 12.5~100 mg, tid 6.25~12.5 mg, tid  
佐芬普利 4.5 60 7.5~30 mg, bid 7.5~30 mg, bid

### 羧基类

贝那普利 11 88 5~40 mg, qd\*\* 2.5~20 mg, qd\*\*  
西拉普利 10 80 1.25~5 mg, qd 0.5~2.5 mg, qd  
依那普利 11 88 5~40 mg, qd\*\* 2.5~20 mg, qd\*\*  
咪达普利 8 2.5~10 mg, qd 1.25~5 mg, qd  
赖诺普利 12 70 5~40 mg, qd 2.5~20 mg, qd  
培哌普利 3~10 75 4~8 mg, qd 1~2 mg, qd  
喹那普利 2~4 75 10~40 mg, qd\*\* 2.5~5 mg, qd\*\*  
雷米普利 13~17 60 2.5~10 mg, qd\*\* 1.25~5 mg, qd\*\*  
螺普利 1.6 50 3~6 mg, qd 3~6 mg, qd  
群多普利 16~24 33 1~4 mg, qd\*\* 0.5~1 mg, qd\*\*

### 磷酸基类

福辛普利 12 50 10~40 mg, qd 10~40 mg, qd

\* 肌酐清除率（CrCl）=10~30ml/min 时 \*\* 也可将每日剂量等分成两次服用

## 三、药代动力学特点

各种 ACEI 的吸收率变化很大（25%~75%），食物不影响吸收，或可减慢吸收速率、但不影响吸收量；口服后血药浓度达峰时间为 1~10h。大多数 ACEI 及其代谢产物主要经肾排泄，故肾功能异常时（肌酐清除率 $<$ 30 ml/min）需要调小剂量；福辛普利、佐芬普利和螺普利平衡地经肝和肾排泄，肾功能异常时一般无需调整剂量。表 1 中的半衰期数据仅供参考，因为文献中有不同报道，且 ACEI 吸收后与组织 ACE 结合，以后又可逐渐脱离出来，形成较长的终末相半衰期。

#### 四、作用机制

ACEI 能竞争性地阻断血管紧张素 Ⅱ 转化为血管紧张素 Ⅲ，从而降低循环和局部的血管紧张素 Ⅱ 水平。ACEI 可增高缓激肽的水平，增加一氧化氮和有血管活性的前列腺素（前列环素和前列腺素 E<sub>2</sub>）的释放。ACEI 还能阻断血管紧张素 1-7 的降解，使其水平增加，从而通过加强刺激血管紧张素 1-7 受体，进一步起到扩张血管及抗增生作用。

各种 ACEI 制剂的作用机制相同，故在总体上可能具有类效应。但是各种制剂与组织中 ACE 结合的亲和力不同、药代动力学特性也有差别，因此有人认为会导致组织浓度的明显差异和不同的临床效果。但是，这些差异的临床相关性还没有得到证实，对 ACEI 制剂的选择和剂量应当以临床试验结果为基础。

#### 五、ACEI 的作用

##### （一）血液动力学作用

ACEI 降低总体外周血管阻力，促进尿钠排泄，但是对心率几乎无影响。在血压正常人群和无慢性心力衰竭的高血压患者中，ACEI 对心排量或肺毛细血管楔压几乎没有影响。ACEI 能逆转高血压患者的心脏肥厚，改善血压正常的冠心病患者、高血压、2 型糖尿病和心力衰竭患者的内皮功能异常。

在慢性心力衰竭患者中，ACEI 可诱导静脉和动脉的血管舒张。静脉舒张可增加外周静脉容量，降低右心房压力、肺动脉压力、毛细血管楔压、以及左心室充盈容量和压力，从而迅速减轻肺充血；动脉舒张则减少外周血管阻力，并增加心排量。

##### （二）神经激素作用

短期应用 ACEI 治疗会伴随血管紧张素 Ⅱ 和醛固酮水平的下降，降低血浆肾上腺素、去甲肾上腺素和垂体后叶加压素的水平。长期应用 ACEI 时，由于通过非血管紧张素介导的替代途径（例如糜酶）被激活，血管紧张素 Ⅱ 和醛固酮水平有恢复至治疗前的趋势（醛固酮“逃逸”现象）。另一方面，ACEI 能增加缓激肽、血管紧张素 1-7、前列环素和一氧化氮的水平，这可部分解释其扩张血管、抗血栓以及抗增生作用的持续存在。

##### （三）抗增生作用

ACEI 有抗增生作用（减轻血管和心脏的肥厚以及细胞外基质的增生），还可以减轻心肌梗死后的心室重构。ACEI 逆转心室重构主要通过以下机制：降低心室前、后负荷，抑制血管紧张素 Ⅱ 的增生作用和交感神经活性，抑制醛固酮诱导的心脏肥厚、间质和血管周围纤维化。对肥厚的心脏，ACEI 可以减轻肥厚程度，并改善舒张功能。ACEI 还能够预防压力负荷过重心脏的心肌细胞凋亡。

#### （四）对肾脏的作用

ACEI 能降低肾血管阻力，增加肾脏血流，促进钠和水的排泄。其扩张肾小球出球小动脉的作用超过扩张入球小动脉的作用，因此肾小球滤过率保持不变或者轻度下降。ACEI 能够预防糖尿病患者微量白蛋白尿进展成为大量蛋白尿并延缓肾功能损害的进展，对各种非糖尿病肾病患者也有类似作用。

#### （五）对纤维蛋白溶解平衡的影响

ACEI 能降低 PAI-1 的浓度以及 PAI-1 与组织纤溶酶原激活剂的摩尔比值，增加一氧化氮和前列环素的生成，拮抗血管紧张素 诱导的血小板凝集。

#### （六）其他作用

在动物模型中，ACEI 能延缓动脉粥样硬化的进展、使血管平滑肌细胞的迁移与增生下降、炎症细胞的积聚与活性下降、氧化应激减轻、内皮功能改善。

随机临床试验显示，ACEI 能降低左心室功能异常或慢性心力衰竭患者的病死率和复发性心肌梗死危险。在心脏后果预防评估研究（HOPE）中[2]，雷米普利能够降低心血管病高危患者的死亡率和病残率。HOPE 和抗高血压及降脂治疗预防心肌梗死试验（ALLHAT）等研究还显示[3]，ACEI 可减少新发糖尿病。近年来有专家对一些随机临床试验的患者在试验结束后继续进行随访，发现 ACEI 减少临床终点事件的效益可以维持多年，绝对效益还有增大的趋势[4-6]。

### 六、副作用

大多数患者对 ACEI 耐受良好，但也可发生几种不良反应。

1. 咳嗽 最常见，国外临床试验中约 5%~10% 的患者发生干咳，国内患者咳嗽的发生率可能更高一些，但常与肺部充血或伴随的疾病如呼吸道疾病难以区别。咳嗽并非剂量依赖性，通常发生在用药 1 周至数月之内，程度不一，夜间更为多见。咳嗽较重的患者有时需要停药，停药后干咳一般在 1 周内基本消失。

2. 低血压 低血压常见，多数无症状。少数患者发生有症状的低血压，特别是在首剂给药或加量之后。低血压最常见于使用大剂量利尿剂后、低钠状态、慢性心力衰竭等高血浆肾素活性的患者。

3. 高钾血症 ACEI 抑制醛固酮分泌，可使血钾浓度升高，较常见于慢性心力衰竭、老年、肾功能受损、糖尿病、补充钾盐或合用保钾利尿剂、肝素或非甾体类抗炎药物（NSAIDs）的患者。

4. 急性肾功能衰竭 ACEI 用药头 2 个月可增加血尿素氮或肌酐水平，升幅 <30% 为预期反应，可继续治疗；肌酐上升过高（升幅 >30%~50%）为异常

反应，提示肾缺血，应停药，寻找缺血病因并设法排除，待肌酐正常后再用[7]。肾功能异常患者使用 ACEI，以选择经肝肾双通道排泄的 ACEI 为好。肌酐 $>265\ \mu\text{mol/L}$  ( $3\text{mg/dl}$ ) 的患者宜慎用 ACEI。

急性肾功能衰竭多发生于心力衰竭患者过度利尿、血容量低下、低钠血症、双侧肾动脉狭窄、孤立肾而肾动脉狭窄以及移植肾。老年心力衰竭患者以及原有肾脏损害的患者特别需要加强监测。

5. 蛋白尿 ACEI 对肾脏病伴有蛋白尿、例如糖尿病性肾病具有明显的肾脏保护作用，可改善肾小球内高压、高灌注和高滤过，可减少蛋白尿；但 ACEI 也可引起蛋白尿。

6. 血管性水肿 罕见，但有致命危险。症状不一，从轻度胃肠功能紊乱（恶心，呕吐，腹泻，肠绞痛）到发生喉头水肿而呼吸困难及死亡，多发生在治疗第 1 个月内。停用 ACEI 后几小时内消失。

7. 胎儿畸形 妊娠中晚期孕妇服用 ACEI 可引起胎儿畸形，包括羊水过少、肺发育不良、胎儿生长延缓、肾脏发育障碍、新生儿无尿及新生儿死亡等。新近报道提示，妊娠首 3 月中服用 ACEI 也有可能引起胎儿畸形[8]。

## 七、禁忌证

血管性水肿、ACEI 过敏，妊娠和双侧肾动脉狭窄为 ACEI 绝对禁忌证。育龄妇女可以使用 ACEI，但一旦怀疑妊娠或诊断妊娠即应停用。ACEI 治疗期间发生低血压（收缩压 $<90\ \text{mm Hg}$ ）时，若患者无症状仍可使用。血钾升高到 $>6.0\ \text{mmol/l}$  或者血肌酐增加 $>50\%$ 或高于 $265\ \mu\text{mol/L}$  ( $3\ \text{mg/dl}$ ) 时应停用 ACEI。轻度肾功能不全（肌酐 $<265\ \mu\text{mol/L}$ ）、轻度高钾血症（ $\leq 6.0\ \text{mmol/L}$ ）或相对低血压（收缩压低至 $90\ \text{mmHg}$ ）不是 ACEI 治疗的禁忌证，但应小心监测肾功能。左室流出道梗阻的患者（如主动脉瓣狭窄及梗阻型肥厚性心肌病）不宜使用 ACEI。

## 八、药物相互作用

1. 不利的药物相互作用 抗酸药物可降低 ACEI 生物利用度，NSAIDs 可减少 ACEI 的血管扩张效应。保钾利尿剂、钾盐或含高钾的低盐替代品可加重 ACEI 引起的高钾血症，故应避免此类组合。但 ACEI 与螺内酯合用对严重心力衰竭治疗有益，需临床紧密监测。ACEI 可增加血浆地高辛浓度或血锂水平；与促红细胞生成素（EPO）并用时，可能影响 EPO 疗效。

有研究显示，心力衰竭患者同时服用水杨酸盐会降低 ACEI 的有效性，但也有汇总分析表明阿司匹林并不减少 ACEI 效益。大多数专家认为，在急性心肌梗死（AMI）、慢性冠心病和缺血性心肌病所致心力衰竭等患者中，联合使用 ACEI 和阿司匹林的总的获益远远超过单独使用其中一种药物。

2. 有利的药物相互作用 ACEI 常与其他降压药物联用治疗高血压,尤其是与噻嗪类利尿剂联用,除增强降压效果外,还可减少利尿剂引起的高肾素血症以及对尿酸及血糖的不良影响,而排钾利尿剂则可拮抗 ACEI 的高钾倾向。ACEI 与二氢吡啶类钙拮抗剂联用治疗高血压,可加强降压作用并增加抗动脉粥样硬化和靶器官保护作用。治疗慢性心力衰竭时,ACEI 和 $\beta$ -受体阻滞剂有协同作用。

### 临床疗效与实际应用

ACEI 在多种心血管疾病中的效益和临床适应证已经明确,包括慢性心力衰竭、无症状的左室功能异常、AMI、高血压和心血管病事件的高危患者。上述疾病的患者如合并有糖尿病,则得益将更多。关于使用 ACEI 的一般建议为注意监测血压、肾功能和血清肌酐,从小剂量开始、逐渐上调剂量,血压较低或心力衰竭的患者尤须注意这一点。

### 一、慢性收缩性心力衰竭

心力衰竭是由于任何原因的初始心肌损伤(如心肌梗死、炎症或血液动力学负荷过重),引起心肌结构和功能的变化以及心肌重构,最后导致心室射血和(或)充盈功能低下,在临床上表现为收缩性和(或)舒张性心力衰竭。实验研究表明,慢性收缩性心力衰竭(以下简称心力衰竭)时,肾素-血管紧张素系统的各个组分在心肌的表达均有增加,在心肌重构中起重要作用。ACEI 是第一类证实能降低心力衰竭患者死亡率的药物,是治疗心力衰竭的基石[9-11]。美国心脏病学院和心脏协会(ACC/AHA)的新版指南,根据疾病的发生和发展过程(从有心力衰竭高危因素、有器质性心脏病、出现心力衰竭症状到难治性心力衰竭),将心力衰竭分成 A、B、C、D 四个阶段,ACEI 是唯一的在每个阶段都推荐应用的药物[11]。

#### (一) 循证医学证据

ACEI 治疗慢性心力衰竭至少有 30 多项以安慰剂为对照的随机临床试验,结果几乎完全一致。例如北斯堪的那维亚依那普利生存协作研究(CONSENSUS)观察 253 例心功能 II 级的严重心力衰竭患者[12],依那普利治疗使 6 个月时的总死亡率下降 40% ( $p=0.002$ ),1 年死亡率下降 31% ( $p=0.001$ )。左室功能异常治疗研究(SOLVD-T)、急性心肌梗死雷米普利效益研究(AIRE)和第二次血管扩张剂心力衰竭试验(VheFT II)等也显示 ACEI 治疗能显著降低总死亡率[13-15]。Garg 等[16]汇总分析 32 项临床试验共 7105 例心力衰竭患者,ACEI 治疗使总死亡率降低 23% ( $p<0.001$ ),死亡或心力衰竭恶化住院的合计发生率降低 35% ( $p<0.001$ )。进一步分析显示[17],ACEI 短期治疗即有效、长期治疗仍然有效,且效益不依赖患者的年龄、性别、是否使用利尿剂或 $\beta$ -受体阻滞剂。

无症状的左室收缩功能异常患者同样获益于 ACEI 治疗。左室功能异常预防研究(SOLVD-P)观察 4228 例左室射血分数(LVEF) $<35\%$ 的无症状左室功能异常患者[18],平均随访 37 个月,依那普利组死亡和发生心力衰竭的危险降

低 29% ( $p < 0.001$ )。生存与心室扩大试验 (SAVE) 入选 2231 例 AMI 后无症状的左室功能异常患者[19]，平均随访 42 个月，卡托普利组的总死亡率降低 19% ( $p = 0.019$ )。SOLVD 试验的随访结果显示[5]，心力衰竭患者在 ACEI 治疗期间 (3~4 年) 所得到的降低死亡率的效益，在长达 12 年的随访期间继续存在；其中无症状左室功能异常患者的死亡率还有进一步降低。

因此，所有 LVEF < 45% 的左室收缩功能异常患者 (不论有或无心力衰竭症状)，都有可能通过 ACEI 长期治疗得到降低死亡率、减少再住院率和减慢心力衰竭进展的临床效益。

## (二) 临床应用

### 1. ACEI 用于心力衰竭患者的建议

#### 类适应证

- (1) 所有左室收缩功能异常的有症状心力衰竭患者 (证据水平 A)
- (2) 心肌梗死后左室收缩功能异常的患者 (证据水平 A)
- (3) 其他左室收缩功能异常的患者 (证据水平 A)

#### a 类适应证

- (1) 有心力衰竭高发危险的患者 (证据水平 A)
- (2) 舒张性心力衰竭 (证据水平 C)

几点说明：所有慢性收缩性心力衰竭患者，包括无症状的左室收缩功能异常患者，都必须使用 ACEI，而且需要无限期地终生使用，除非有禁忌证或不能耐受。对目前尚无心脏结构和 (或) 功能异常、但有心力衰竭高发危险的患者，如动脉粥样硬化性血管疾病、糖尿病或伴有其他心血管病危险因素的高血压患者，可考虑用 ACEI 来预防心力衰竭[2, 11, 20, 21]。应该告知患者，应用 ACEI 的主要目的是减少死亡和住院；ACEI 不能明显改善症状，或在治疗数周或数月后才出现症状改善。

### 2. 禁忌证

- (1) 使用 ACEI 后曾发生血管性水肿或无尿性肾衰竭的患者、双侧肾动脉狭窄患者以及妊娠妇女，绝对禁用 ACEI。
- (2) 以下情况须慎用：血肌酐显著升高 ( $> 3 \text{ mg/dl}$ )；高钾血症 ( $> 5.5 \text{ mmol/L}$ )；有症状性低血压 (收缩压  $< 90 \text{ mmHg}$ )。这些患者应先接受其他抗心力衰竭药物治疗，待上述指标改善后再决定是否应用 ACEI。

### 3. 制剂和剂量

- (1) 制剂 ACEI 可能有类效应。然而，仍应尽量选用临床试验中证实有效的制剂。

(2) 剂量 根据临床试验的结果,高剂量虽可进一步降低心力衰竭住院率,但对症状与死亡率的益处则与低、中等剂量相似[22, 23]。因此在临床实践中,可根据患者的具体情况,采用临床试验中所规定的目标剂量(例如卡托普利为 50 mg tid)或能够耐受的最大剂量。

#### 4. 如何给药

(1) ACEI 应尽早开始使用。一旦诊断明确、确定无禁忌证后,即应给药。

(2) 从小剂量开始,逐步上调剂量,每 1~2 周将剂量翻倍。无症状左室功能异常、轻度心力衰竭、高血压患者、以及住院患者,可较快上调剂量。

(3) 目前或以往有液体潴留的患者,ACEI 必须与利尿剂合用,且 ACEI 起始治疗前需注意利尿剂已维持在最合适剂量。如无液体潴留时亦可单独应用。

(4) ACEI 一般与  $\beta$ -受体阻滞剂合用,因二者有协同作用。

(5) 起始治疗后 1~2 周内应监测肾功能和血钾,以后定期复查。并告知患者报告可能的不良事件如咳嗽和体位性低血压症状如视力模糊、眩晕等。

#### 5. 常见不良反应的处理

(1) 有症状的低血压 调整其他有降压作用的药物,如硝酸盐、钙拮抗剂和其他扩血管药物; 如无液体潴留,考虑利尿剂减量或暂时停用。严重低钠血症患者(血钠 $<130\text{mmol/L}$ )可酌情增加食盐摄入; 减小 ACEI 剂量。

(2) 咳嗽 必须排除其它原因引起的咳嗽,特别是肺瘀血; 如咳嗽不严重,一般可继续应用 ACEI; 如咳嗽持续且困扰患者,则停用 ACEI,可代之以血管紧张素受体拮抗剂(ARB)。

(3) 肾功能恶化 ACEI 治疗初期肌酐或血钾可有一定程度增高。如果肌酐 $<265\ \mu\text{mol/L}$ ( $3\text{mg/dl}$ )和血钾 $<6.0\ \text{mmol/L}$ ,且患者没有症状,不需特殊处理,但应加强监测; 考虑停用某些肾毒性药物如 NSAIDs,钾盐和保钾利尿剂。无充血征象的患者,可减少利尿剂用量; 如果肌酐或血钾水平持续增高,ACEI 剂量减半,必要时停用或请专家会诊。

(4) 血管性水肿 虽然发生率较低,但可能致死,因此一旦疑为血管性水肿后,应立即停药,并告知患者终生避免应用所有的 ACEI。

#### (三) ACEI 与 ARB 的比较及合用问题

心力衰竭的实验研究表明,ACEI 改善心肌重构的效益优于 ARB,可能与缓激肽水平增高有关。一些临床研究试验比较了 ACEI 与 ARB 的效益。在以总死亡率作为主要终点的氯沙坦心力衰竭生存研究(ELETE-2)和血管紧张素拮抗剂氯沙坦心肌梗死最佳治疗试验(OPTIMAL)中,氯沙坦均未能证明其不次于卡托普利[24, 25]。在坎地沙坦心力衰竭降低死亡率和病残率试验的替代部分(CHARM-alternative)中[26],对不能耐受 ACEI 的心力衰竭患者采用坎地沙坦治疗,使心血管病死亡或心力衰竭恶化住院率降低 23% ( $p=0.0004$ )。在急性心肌梗死后心力衰竭患者中进行的缬沙坦试验(VARIANT),显示缬沙坦与卡托普利有相同的降低死亡率的效益[27]。总之,现有临床试验表明 ARB 不优于 ACEI,最多与 ACEI 相当。因此,ACEI 仍是治疗心力衰竭的首选药物。

当患者不能耐受 ACEI 时，可用 ARB 代替（Ⅱ类推荐，A 级证据）。ARB 作为轻、中度心力衰竭患者的一线药物也是合理的（Ⅰa 类推荐，A 级证据）。

关于 ACEI 加用 ARB 的问题，现有临床试验的结论并不一致。在缬沙坦心力衰竭试验（Val-HeFT）中[28]，缬沙坦和 ACEI 合用不能降低死亡率，但使死亡和病残联合终点事件的发生率降低 13%（ $p=0.009$ ）。在坎地沙坦心力衰竭试验的相加部分（CHARM-added）中[29]，坎地沙坦与 ACEI 合用使心血管病死亡或心力衰竭恶化住院率降低 15%（ $p=0.011$ ）。在 VALIANT 试验中[27]，缬沙坦与卡托普利合用的效益并不优于单用其中一种药物，而副作用却增加。因此，ARB 是否能与 ACEI 合用以治疗心力衰竭，目前仍有争论（Ⅱb 类推荐，B 级证据）。AMI 后并发心力衰竭的患者，不宜联合使用这两类药物。

关于 ACEI、ARB 与  $\beta$ -受体阻滞剂三类药物的合用问题，ELITE-2 和 Val-HeFT 试验曾经发现，在已经使用 ACEI 和  $\beta$ -受体阻滞剂的患者中，加用 ARB 反而增高死亡率[24, 28]。但是 VALIANT 和 CHARM 试验均未重复上述发现[27, 29]。因此，这三类药物的合用问题有待进一步研究。

ACEI、ARB 与醛固酮拮抗剂三药合用会进一步增加肾功能异常和高钾血症的危险，故不能推荐[11]。

#### （四）关于 ACEI 和 $\beta$ -受体阻滞剂的使用顺序

目前心力衰竭的治疗，一般是在 ACEI 的基础上加用  $\beta$ -受体阻滞剂，这是由于：ACEI 是最早被证明能降低心力衰竭病死率的药物，此后的心力衰竭临床试验，均以 ACEI 作为基础治疗；ACEI 既是神经内分泌抑制剂，又是血管扩张药，易于使血液动力学稳定，而能加用  $\beta$ -受体阻滞剂。但有学者认为应该首先使用  $\beta$ -受体阻滞剂，理由是：心力衰竭时交感神经的激活早于肾素-血管紧张素系统；轻~中度心力衰竭患者的主要死亡原因是猝死，而  $\beta$ -受体阻滞剂预防猝死的作用最强。第三次心功能不全比索洛尔研究（CIBIS III）探讨了两大类药物中何者先用效益更好的问题，对 1010 例老年慢性心力衰竭患者随机分组，先接受比索洛尔或依那普利单药治疗 6 个月，然后合用这两种药物治疗，平均随访 1.22 年。结果显示，两组的疗效或安全性均相似[30]。

事实上，ACEI 与  $\beta$ -受体阻滞剂孰先孰后并不重要，两类药物联合使用才能得到最大效益。因此，在大多数心力衰竭患者中，没有必要改变目前先用 ACEI、后用  $\beta$ -受体阻滞剂的顺序，但是  $\beta$ -受体阻滞剂不一定要等到 ACEI 剂量“达标”之后才开始使用。应用低、中等剂量 ACEI，及早加用  $\beta$ -受体阻滞剂，既易于使患者病情稳定，又能早期发挥  $\beta$ -受体阻滞剂降低猝死的作用和两药的协同作用。在选择性的患者中，可以首先使用  $\beta$ -受体阻滞剂。

## 二、无症状左室收缩功能异常

如前所述，SOLVD-P 和 SAVE 试验表明[18, 19]，无症状的左室收缩功能异常患者能够在 ACEI 长期治疗中得到降低病残率和死亡率的效益。因此只要没有禁忌证，就应使用 ACEI。

### 三、舒张性心力衰竭

采用 ACEI 治疗舒张性心力衰竭的随机临床研究迄今只有一项，即老年心力衰竭患者培哚普利研究 ( PEP-CHF )。该研究入选 850 例  $\geq 70$  岁的舒张性心力衰竭患者 [31]，随机分组接受培哚普利或安慰剂治疗平均 2.1 年，培哚普利未能显著减少主要终点事件 ( 死亡或心力衰竭住院 )，但仍有某些益处，包括显著改善心功能、增加 6 分钟步行距离、减少最初 1 年治疗期间的主要终点事件。ACEI 可减轻心室肥厚、改善心室顺应性，同时有利于调节、逆转心力衰竭过程中神经内分泌活性的过度激活。因此，可推荐用于心室收缩功能无明显异常而有心力衰竭症状的患者。

### 四、瓣膜性心脏病心力衰竭

瓣膜性心脏病患者，主要问题是瓣膜本身有机械性损害，任何内科治疗或药物均不能使其消除或缓解。因而治疗瓣膜性心脏病的关键是修复瓣膜损害 [9]。

国际上较一致的意见是，有症状的瓣膜性心脏病心力衰竭 ( 心功能 II 级及以上 )、以及重度主动脉瓣病变伴有晕厥或心绞痛的患者，均必须进行手术或介入治疗，因为有充分证据表明手术或介入治疗是有效和有益的，可提高长期生存率。

迄今为止，应用神经内分泌拮抗剂如 ACEI、 $\beta$ -受体阻滞剂或醛固酮受体拮抗剂治疗心力衰竭的长期临床试验，均未将瓣膜性心脏病心力衰竭患者纳入研究。因此，没有证据表明，上述治疗可以改变瓣膜性心脏病心力衰竭患者的自然病史或提高生存率，更不能用来替代已有肯定疗效的手术或介入治疗。ACEI 有血管扩张作用，应慎用于瓣膜狭窄的患者，以免引起低血压、晕厥等。

血管扩张剂包括 ACEI 主要适用于慢性主动脉瓣关闭不全患者，目的是减轻后负荷、增加前向心排量而减少瓣膜反流，可应用于：因其他因素而不能手术的有症状的重度主动脉瓣关闭不全患者；重度心力衰竭患者，在换瓣手术前短期治疗以改善血液动力学异常；无症状重度主动脉瓣关闭不全患者，已有左室扩大，而收缩功能正常，可长期应用，以延长其代偿期；已经手术置换瓣膜，但仍有持续左室收缩功能异常。

LVEF 正常的无症状慢性二尖瓣关闭不全患者，通常并无后负荷增加，应用降低后负荷的药物使患者长期处于低后负荷状态是否有利目前尚不清楚，因此扩血管药物仅适用于伴有高血压的患者。此外，在左室收缩功能异常的功能性或缺血性二尖瓣关闭不全患者中，ACEI 有助于减轻反流程度 [32]。

### 五、急性心肌梗死

现有 ACEI 用于 AMI 的临床试验，主要入选了 ST 段抬高的 AMI ( STEMI ) 患者。因此，本节内容主要适用于 STEMI。

## （一）循证医学证据

在AMI患者中曾进行过两类ACEI的大型临床研究,即早期和晚期干预试验。早期干预试验多为短期研究,包括第二次新斯堪的那维亚依那普利生存协作研究(CONSENSUS-2)、第四次心肌梗死生存率国际研究(ISIS-4)、第三次意大利急性心肌梗死研究(GISSI-3)、心肌梗死后生存率长期评价(SMILE)和第一次中国心脏研究(CCS-1)。晚期干预试验包括SAVE、急性梗死雷米普利研究(AIRE)和群多普利心脏评价研究(TRACE)。这两类临床研究结果均显示ACEI可降低心肌梗死后患者的死亡率。

1. 早期干预试验(<24~36h) 显示死亡率降低程度较小,可能是因为入选的是非选择性的患者,而且治疗时间较短。

ISIS-4 试验入选 58 050 例发病后 24h 内(平均 8h)的 AMI 患者,随机分组接受卡托普利或安慰剂治疗[33]。5 周后卡托普利组死亡率降低 7% ( $2p=0.02$ ),高危患者亚组如既往有心肌梗死病史的患者和心力衰竭患者获益较大,且治疗效益至少持续 1 年。GISSI-3 试验入选 19 394 例发病后 24h 内的 AMI 患者[34],赖诺普利组治疗 6 周后死亡率降低 12% ( $2p=0.03$ ),治疗效益至少维持 6 个月。SMILE 试验入选 1556 例发病后 24h 内的前壁 AMI 患者[35],佐芬普利治疗 6 周使主要终点事件(死亡或严重心力衰竭)的发生率降低 34% ( $p=0.018$ ),1 年后随访时的死亡率仍显著低于安慰剂组(-29%,  $p=0.011$ )。

CCS-1 试验入选我国的 13 634 例发病后 36h 内的 AMI 患者[36],随机分组接受卡托普利或安慰剂治疗 4 周。两组的死亡率分别为 9.05%和 9.59% ( $2p=0.3$ ),相当于用卡托普利治疗 1000 例患者 1 个月,可避免 5.3 人死亡。CCS-1 试验结束后,研究者对其中 6749 例患者随访平均 23.4 个月[4]。结果发现,与安慰剂组相比,卡托普利组的总死亡率、心血管病死亡率和心力衰竭致死率均显著降低,提示 AMI 急性期用卡托普利治疗 4 周,能显著降低长期死亡率。

CONSENSUS-2 试验入选 6090 例发病后 24h 内的前壁 AMI 患者[37],随机分组接受依那普利或安慰剂治疗。依那普利组患者先静脉滴注依那普利拉,随后口服依那普利。依那普利组有较多患者发生低血压,1 个月及 6 个月的死亡率均略高于安慰剂组,但无统计学显著差异。

心肌梗死协作组汇总分析 98 496 例患者的资料[38],显示 ACEI 组和安慰剂组的 30 天死亡率分别为 7.1%和 7.6% (-7%,  $2p<0.004$ ),相当于用 ACEI 治疗 1000 例患者 4~6 周,可以减少 4.8 例死亡。心力衰竭或前壁梗死等高危患者得益更大,而低危患者(如不伴有心力衰竭的下壁梗死)未能显著获益。

2. 后期干预试验 这些试验入选 AMI 后有心力衰竭或左室收缩功能异常证据的高危患者,ACEI 治疗开始较晚(发病后>48h)、但持续时间较长,患者获得较大的益处。

SAVE 试验入选 2231 例 LVEF<40%的患者[19]，在 AMI 发病后 3~16 天分组接受卡托普利或安慰剂治疗，平均随访 42 个月，卡托普利组的死亡率降低 19% (p=0.019)。TRACE 试验入选 1749 例 LVEF<35%的患者[39]，在 AMI 发病后 3~7 天分组接受治疗，随访 24~50 个月，群多普利组的死亡率降低 22% (p=0.001)。AIRE 试验入选 2006 例有心力衰竭症状的 AMI 后患者[14]，平均治疗 15 个月，雷米普利组死亡率降低 27% (p=0.002)。

Flather 等汇总分析上述三项临床试验的资料，共 5966 例患者，平均治疗 31 个月[17]。ACEI 治疗使心肌梗死后患者的总死亡率降低 26% (p<0.0001)，相当于每 1000 例患者治疗 30 个月可避免大约 60 例死亡。此外，再发心肌梗死减少 20% (p=0.0057)、心力衰竭再住院减少 27% (p<0.0001)。

## (二) 临床应用

### 1. ACEI 用于 AMI 患者的建议

#### 类适应证

- (1) AMI 最初 24h 内的高危患者 (心力衰竭、左室功能异常、无再灌注、大面积心肌梗死) (证据水平 A)
- (2) AMI 超过 24h 的心力衰竭或无症状左室功能异常患者 (证据水平 A)
- (3) AMI 超过 24h 的糖尿病或其他高危患者 (证据水平 A)
- (4) 所有心肌梗死后患者带药出院并长期使用 (证据水平 A)

#### a 类适应证

- (1) AMI 最初 24h 内的所有患者 (证据水平 A)

### 2. 临床应用中的几个问题

(1) 尽早口服使用 临床研究表明，AMI 早期口服 ACEI 可降低死亡率，这种效益在 AMI 发生后最初 7 天内特别明显。因此，ACEI 应在发病 24h 内开始应用。在无禁忌证的情况下，溶栓治疗后病情稳定即可开始使用 ACEI。合并心力衰竭、左室功能异常、心动过速或前壁心肌梗死等高危患者得益最大。

CONSENSUS-2 试验在发病第 1 天即采用静脉注射依那普利的方案，未能显示效益。因此，AMI 早期 24h 内不应静脉注射 ACEI。

(2) 是否长期用药 AMI 后 ACEI 长期治疗的临床试验，入选的是合并有心力衰竭或左室收缩功能异常的患者。关于 ACEI 长期治疗对非选择性心肌梗死后患者的确切效益，目前还缺乏研究，曾经认为只有合并心力衰竭等高危患者才需长期用药[40]。但是在 HOPE 试验结果发表之后，大多数专家认为[41]，所有 AMI 后的患者都需要长期使用 ACEI。AMI 早期因各种原因而未使用 ACEI 的患者，应该带药出院并长期使用。

(3) 给药方法 ACEI 治疗应从小剂量开始, 逐渐增加剂量。早期干预方案通常在 24~48h 内用到足量。例如在 ISIS-4 中, 卡托普利的用法为首剂 6.25 mg, 能耐受者 2h 后给 12.5 mg, 10~12h 后 25 mg, 然后 50 mg bid, 治疗 28 天。在 GISSI-3 中, 赖诺普利首剂 5 mg, 24h 后再给 5 mg, 如能耐受, 以后 10 mg qd 治疗 6 周。血压偏低者最初几天的剂量为 2.5 mg/d, 维持量可用 5 mg/d。

后期干预方案同样采用剂量逐渐递增的方法。例如在 SAVE 中, 卡托普利的起始剂量为 6.25~12.5 mg, 住院期间上调到 25 mg tid, 出院后再逐渐增加到目标剂量 50 mg tid。在 AIRE 中, 雷米普利起始剂量为 2.5 mg bid, 能耐受者 2d 后改为 5 mg bid, 不能耐受者用 2.5 mg bid 维持。不能耐受初始剂量 2.5 mg 者先予 1.25 mg bid, 2d 后改为 2.5 mg bid, 最后酌情增加到 5 mg bid。

## 六、非 ST 段抬高的急性心肌梗死 (NSTEMI)

在 NSTEMI 患者中缺乏评价 ACEI 的随机临床试验[42]。但是大多数 AMI 试验入选了部分 NSTEMI 患者, 对冠心病高危患者的二级预防研究也证实了 ACEI 的效益。因此, ACEI 适用于 AMI 最初 24h 内的患者[43]。ACEI 可在急诊室内开始使用, 也可稍后开始使用[44]。

ISIS-4 的亚组分析资料显示, NSTEMI 患者未得益于短期 ACEI 治疗[45]。但是最近 Borghi 等对 SMILE 试验中的 526 例前壁 NSTEMI 患者进行了事后分析[46], 佐芬普利组治疗 6 周使主要终点事件发生率降低 65% ( $2p=0.003$ ), 1 年死亡率降低 43% ( $2p=0.036$ ), 提示 NSTEMI 患者早期使用 ACEI 是有益的。

### ACEI 用于 NSTEMI 患者的建议

#### 类适应证

- (1) 伴有左室收缩功能异常或慢性心力衰竭、使用硝酸甘油和 $\beta$ -受体阻滞剂后仍有高血压的 NSTEMI 患者 (证据水平 B)
- (2) 伴有糖尿病的 NSTEMI 患者 (证据水平 B)
- (3) 伴心力衰竭、左室收缩功能异常、高血压或糖尿病的 NSTEMI 患者出院时带药及出院后长期使用 (证据水平 A)

#### a 类适应证

- (1) 所有 NSTEMI 患者 (证据水平 B)
- (2) 所有 NSTEMI 患者出院时带药及出院后长期使用 (证据水平 B)

## 七、二级预防及心血管疾病高危患者

ACEI 能显著降低左室收缩功能异常、慢性心力衰竭和心肌梗死后患者的病残率和死亡率, 也是高血压和糖尿病患者的一线治疗用药。合并有这些疾病或危

险因素的高危慢性冠心病患者，应该长期采用 ACEI 进行二级预防。

几项大规模临床试验在不合并心力衰竭的冠心病或其他血管疾病患者中评价了 ACEI 的效益。HOPE 试验入选 9 297 例伴有至少 1 项其他危险因素慢性冠心病、脑卒中、周围血管疾病或糖尿病患者[2]，雷米普利治疗 4.5 年使主要终点事件减少 22% ( $p < 0.001$ )、总死亡率降低 16% ( $p = 0.005$ )。培哚普利降低稳定性冠心病患者心脏事件欧洲试验 (EUROPA) 入选 12 218 例慢性冠心病患者[20]，培哚普利治疗 4.2 年使主要终点事件减少 20% ( $p = 0.0003$ )。

根据上述试验，一些指南推荐所有有症状的慢性稳定性心绞痛患者均应使用 ACEI[47]。然而更新的研究提示，低危的慢性心血管疾病患者并非都能得到同样显著的效益。血管紧张素转换酶抑制剂预防事件试验 (PEACE) 入选 8 290 例患者，随机分组接受安慰剂或群多普利治疗平均 4.8 年[21]。群多普利治疗未能显著减少主要终点事件或总死亡率。这一结果与该试验入选低危患者人群有关，也由于入选患者已经接受了相对完善的二级预防治疗。

但是，ACEI 治疗对于低危患者仍有一定的效益。在 PEACE 试验中，群多普利显著降低了新发糖尿病和严重心力衰竭的危险[21]，降低了肾功能异常亚组患者的总死亡率 ( $-27\%$ ,  $p = 0.05$ )[49]。在老年急性心肌梗死培哚普利与左室重构试验 (PREAMI) 中[50]，培哚普利治疗减少了主要终点事件，显著降低了左室重构的发生率。因此，绝大多数慢性冠心病和其他心血管疾病患者都能够得益于 ACEI 长期治疗，但得益程度与患者的危险程度有关[48, 51-53]。

冠状动脉搭桥术后喹那普利缺血处理试验 (IMAGINE) 入选 2553 例左室功能正常的患者，在冠状动脉搭桥术后 7~10 天内随机分入喹那普利或安慰剂治疗组，平均随访 43 个月[54]。结果显示，喹那普利治疗不能降低各种心血管病事件，主要联合终点事件的发生率还略有增高 ( $+15\%$ ,  $p = 0.21$ )。大多数专家认为，IMAGINE 试验评价的是一个特殊的患者人群，其结果不应该影响 ACEI 在慢性稳定性冠心病患者中的使用。

#### ACEI 用于慢性冠心病和其他动脉粥样硬化性血管疾病患者的建议

- (1) 伴有左室收缩功能异常或有使用 ACEI 的其他适应证，如高血压、心肌梗死病史、糖尿病或慢性肾病的患者 ( I 类推荐，证据水平 A )
- (2) 所有确诊的冠心病或其他动脉粥样硬化性血管疾病患者 ( II a 类推荐，证据水平 B )
- (3) LVEF 正常的低危患者，若其各种心血管疾病危险因素得到良好控制、接受了当前最佳的治疗包括适当的血管重建治疗，使用 ACEI 可作为一种选择 ( II a 类推荐，证据水平 B )
- (4) 左室功能正常患者冠状动脉搭桥术后 7 天内 ( III 类推荐，证据水平 B )

#### 八、高血压

治疗高血压可采用利尿剂、 $\beta$ -阻滞剂、钙拮抗剂、ACEI 或 ARB，长期使用

这些药物治疗能减少心血管病事件。许多临床试验显示，血压降低的水平可能比采用哪一类特定药物更为重要，许多患者需要联合用药才能控制血压。

根据高血压、心力衰竭、心肌梗死等领域中的临床研究结果，高血压患者可以根据各自的临床特点来选择降压药物。在美国的高血压指南（JNC 7）中，提出了考虑优先使用某些类别降压药物的六种强适应证，包括心力衰竭、心肌梗死后、高危冠心病、糖尿病、慢性肾病和预防脑卒中再发；ACEI 是适用于全部六种强适应证的唯一的降压药物[55]。

### （一）循证医学证据

第二次瑞典老年高血压试验（STOP-2）入选 6 614 例 70~84 岁的高血压患者，随机分入传统降压药（ $\beta$ -受体阻滞剂或利尿剂）、ACEI（依那普利或赖诺普利）或钙拮抗剂（非洛地平或伊拉地平）三个治疗组，平均随访 5 年[56]。结果显示，与传统药物组相比，ACEI 组各项终点事件的发生率均无显著差别。与钙拮抗剂组相比，ACEI 组的主要终点事件和主要心血管病事件发生率相似，但心肌梗死及心力衰竭发生率显著降低。卡托普利预防研究（CAPPP）和 ALLHAT 试验也显示，ACEI、利尿剂或钙拮抗剂长期治疗能同等程度地降低主要终点事件和死亡率[3, 57, 58]。

第二次澳大利亚血压研究（ANBP-2）入选 6 083 例老年高血压患者[59]，依那普利治疗平均 4.1 年后死亡或心血管病终点事件的发生率比利尿剂组降低 11%（ $p=0.05$ ）。培哚普利预防脑卒中复发研究（PROGRESS）入选 6 105 例有脑卒中或者短暂性脑缺血发作病史的高血压和非高血压患者[60]，结果显示培哚普利和吲达帕胺的联合治疗能显著降低脑卒中发生率（-28%， $p<0.0001$ ）。

降压治疗试验协作组的汇总分析共列入 29 项试验 162 341 例患者的资料，比较了不同类别降压药物对主要心血管病事件的影响[61]。与安慰剂组相比，ACEI 治疗使高血压患者的脑卒中发生率降低 28%、冠心病事件减少 20%、心力衰竭减少 18%、主要心血管病事件减少 22%、心血管病死亡率降低 20%、总死亡率降低 18%，差别均非常显著。以 ACEI、钙拮抗剂、或利尿剂/ $\beta$ -受体阻滞剂为基础的治疗方案，在降低主要心血管病事件方面没有显著差异。

最近发表的一项汇总分析提示[62]，ACEI 预防脑卒中的效益不如利尿剂/ $\beta$ -受体阻滞剂，相对危险增加 10%（ $2p=0.03$ ）。另有作者汇总分析 28 项试验 179 112 例患者的资料[63]，发现 ACEI 预防冠心病事件的效益优于钙拮抗剂，而钙拮抗剂预防脑卒中优于 ACEI。但是，降低血压仍然是减少冠心病事件和脑卒中的关键。

### （二）ACEI 与钙拮抗剂合用问题

大多数高血压患者可能需要至少两种降压药物的联合治疗，因此，选择疗效好而副作用少的降压药物组合具有临床意义。盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏结果试

验的降压部分研究(ASCOT-BPLA)显示[64],与阿替洛尔-苯氟噻嗪组合相比,氨氯地平-培哚普利组合虽然未能显著减少主要终点事件(冠心病死亡或非致死性心肌梗死),但可使总死亡率降低11%( $p=0.0247$ ),心血管病死亡率降低24%( $p=0.0010$ ),脑卒中减少23%( $p=0.0010$ ),新发糖尿病减少30%( $p<0.0001$ )。在国际维拉帕米-群多普利研究(INVEST)中[65],与单用阿替洛尔相比,单用维拉帕米、加用群多普利2 mg/d和4 mg/d的患者新发糖尿病的危险比分别为0.95、0.86和0.77,表明维拉帕米-群多普利组合能减少新发糖尿病。这些研究提示,ACEI和钙拮抗剂合用可能是一种较好的降压药物联用方案。

## ACEI 用于高血压患者的建议

### 类适应证

- (1) 控制血压(证据水平 A)
- (2) 伴有心力衰竭、左室收缩功能异常、糖尿病、慢性肾病、心肌梗死或脑卒中病史、或冠心病高危患者(证据水平 A)

### 参考文献

1. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004, 25(16):1454-1470.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000, 342(3):145-153.
3. The 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). *JAMA* 2002, 288(23):2981-2997.
4. Liu L, for the Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Long-term mortality in patients with myocardial infarction: impact of early treatment with captopril for 4 weeks. *Chin Med J*, 2001, 114(2):115-118.
5. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year of survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*, 2003, 361(9372):1843-1848.
6. Bosch J, Lonn E, Pogue J, et al. Long-term effects of ramipril on

cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*, 2005, 112(9):1339-1346.

7. 专家协作组. 血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用的专家共识. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(1):57-58.

8. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 2006, 354(23):2443-2451.

9. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(1):7-23.

10. Swedberg K, Leland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: utive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005, 26(11):1115-1140.

11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*, 2005, 112(11):1825-1852.

12. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987, 316(23):1429-1435.

13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991, 325(5):293-302.

14. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993, 342(8875):821-828.

15. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991, 325(5):303-310.

16. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*, 1995, 273(18):1450-1456.

17. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACEI inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients. *Lancet*, 2000, 355(9215):1575-1581.

18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and

the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 1992, 327(10):685-691.

19. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*, 1992, 327(10):669-677.

20. The 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). *Lancet*, 2003, 362(9386):782-788.

21. The PEACE Trial

Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004, 351(20):2058-2068.

22. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*, 1999, 100(23):2312-2318.

23. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure, a dose comparison. *Eur Heart J*, 1998, 19(3):481-489.

24. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000, 355(9215):1582-1587.

25. Dickstein K, Kjeksus J, and the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet*, 2002, 360(9335):752-760.

26. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, 362(9386):772-776.

27. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003, 349(20):1893-1906.

28. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001,

345(23):1667-1675.

29. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362(9386):767-771.

30. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*, 2005, 112(16):2426-2435.

31. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006, 27(19):2338-2345.

32. Bonow RO, Corabello RA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee on Develop Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(3):e1-148.

33. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1995, 345(8951):669-685.

34. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet*, 1994, 343(8906):1115-1122.

35. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995, 332(2):80-85.

36. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspect acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet*, 1995, 345(8951):686-687.

37. Swedberg K, Held P, Kjeshus J, et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the cooperative new scandinavian enalapril survival study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*, 1992,

32(10):678-684.

38. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systemic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*, 1998, 97(22):2202-2212.

39. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl J Med*, 1995, 333(25):1670-1676.

40. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12):710-725.

41. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--utive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(3):671-719.

42. Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, et al. A simplified approach to the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*, 2005, 293(3):349-357.

43. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.

44. Gibler, WB, Cannon CP, Blomkalns AL, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. *Circulation*, 2005, 111(20):2699-2710.

45. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. *Braunwald's Heart Disease*. 7 ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1243-1279.

46. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of early

angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J*, 2006, 152(3):470-477.

47. Snow V, Barry P, Fihn SD, et al. Primary care management of chronic stable angina and asymptomatic suspected or known coronary artery disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2004, 141(7):562-567.

48. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: utive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006, 27(11):1341-1381.

49. Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*, 2006, 114(1):26-31.

50. Ferrari R, Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*, 2006, 166(6):659-666.

51. Opie LH, Commerford PJ, Gersh B. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet*, 2006, 367(9504):69-78.

52. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*, 2006, 113(19):2363-2372.

53. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*, 2006, 368(9535):581-588.

54. van Gilst WH, Warnica JW, Baillot R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAGINE) compared with the other major trials in coronary artery disease. *Am Heart J*, 2006, 151(6):1240-1246.

55. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation,

and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289(19):2560-2572.

56. Hansson L, Linholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 1999, 354(9192):1751-1756.

57. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999, 353(9153):611-616.

58. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, et al. Clinical event in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*, 2006, 48(3):374-384.

59. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003, 348(7):583-592.

60. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358(9287):103-1041.

61. Turnbull F, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003, 362(9395):1527-1535.

62. Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*, 2006, 48(2):187-195.

63. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*, 2005, 46(2):386-392.

64. Dahlof B, Sever P, 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. *Lancet*, 2005, 366(9489):895-906.

65. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, et al. A calcium

antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary heart disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA, 2003, 290(21):2805-2816.

编写组成员（按姓氏笔画排序）：马 虹，刘国仗，刘国树，朱文玲，林善燏，施仲伟，胡大一，高润霖，徐成斌，黄德嘉，戚文航，潘长玉，戴闰柱  
顾问：方 圻，诸骏仁