降低血压波动性药物研究进展*

★ 赵亚美 （浙江中医药大学 杭州 310053）

摘要：现代研究证明，血压波动性是独立于血压水平之外导致靶器官损伤（TOD）的重要原因之一[1]，因此降低血压波动性对于高血压的治疗有非常重要的作用。本文通过查阅大量文献，对能够降低血压波动性的药物做一综述，为高血压疾病的研究提供依据。

关键词：高血压；血压波动性；研究进展；综述
中图分类号：R 972⁺.4 **文献标识码**：A

Advances in drugs which reduce blood pressure variability

ZHAO Ya-mei
Zhejiang Chinese medical university, hangzhou, Zhejiang 310053

Abstract: According to modern studies, blood pressure variability is an independent factor which leads to target organ damage(TOD). Therefore, reducing blood pressure variability has an significant effect on the hypertension treatment. Based on domestic and foreign documents, this article makes a review of drugs which reduce blood pressure variability, and provides reference for hypertension research.

Key words: hypertension; blood pressure variability; research progress; review

高血压（Hypertension）是以动脉压升高为主要特征的全身性疾病，可伴有心、脑、肾和血管等器官功能性或器质性及代谢的改变，其直接并发症脑血管意外、心力衰竭、肾功能衰竭等可致死或致残，是严重危害人类健康的最常见的心血管疾病之一。国内外对高血压疾病都已进行了大量的研究，发现高血压患者和高血压模型大鼠血压升高的同时，亦伴血压波动性（Blood pressure variability，BPV）的增高[2]。高血压时心、脑、肾等 TOD 及并发症发生的危险性，不仅与血压水平有关，而且与 BPV 关系更大[3,4]。因此，研究治疗高血压疾病及其并发症的药物时，不仅要考虑对血压绝对值的影响，更要考虑对血压波动性的影响。本文通过查阅文献资料，对现有的降低血压波动性的药物做一综述。

1 西药

根据现有的抗高血压药物主要作用的部位，可分成 9 类：（1）作用于中枢神经部位的抗高血压药：可乐定、甲基多巴、胍法辛、胍那苄。（2）作用于神经节的抗高血压药：樟磺咪芬、美卡拉明。（3）交感神经活性抑制剂：主要作用于去甲肾上腺素能神经末梢的抗高血压药：利血平、胍乙定、倍他尼定、萝芙木、寿比南、地舍平等。（4）肾上腺素受体拮抗剂（α 和 β 受体拮抗剂）：双受体拮抗剂：哌唑嗪、曲马唑嗪、多沙唑嗪、乌拉地尔、酚妥拉明等。β 受体拮抗剂：拉贝洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、阿替洛尔、塞利洛尔等。（5）血管扩张剂：作用于血管平滑肌的抗高血压药：托屈嗪、肼屈嗪、双苯哒嗪、米诺地尔、二氮嗪、硝普纳等。（6）钙拮抗剂：硝苯地平、尼莫地平、尼群地平、非诺地平、苄普地尔。（7）血管紧张素转换酶抑制剂：影响血管紧张素形成的抗高血压药：卡托普利、依那普利、贝那普利、培哚普利、福辛普利等。（8）血管紧张素受体拮抗剂：氯沙坦、缬沙坦、依普沙坦、替米沙坦等。（9）利尿剂：影响血容量的抗高血压药，如氢氯噻嗪、氯赛酮、环戊氯噻嗪、二氯噻嗪、吲达帕胺、阿佐塞米、氨苯喋啶、螺内酯等[5]。因此作者也按照抗高血压药物的分类来对降低血压波动性药物做一归纳。

1.1 中枢降压药类

Janssen 等[6] 以 Wistar-Kyoto（WKY）大鼠及未用药的 SHR 为对照，在可比条件下研究了 5 种抗高血压药物对清醒 SHR 的 BPV 的影响。当恒速静注可乐宁 0.3mg/kg/d 时，可见该剂量对 SHR 只有轻

* 基金项目：国家“十一五”重大新药创制项目“中药复方药理学研究及药效学评价关键技术”（2009ZX09502－016）

度降压作用,但可使其夜间平均动脉压的长、短期波动性下降。Girard 等[7]应用无创伤性连续手指血压监测法研究了小剂量 rilmenidine 1mg/d 对 12 名轻度高血压患者 BPV 的作用,发现该剂量对高血压患者的血压无明显降低作用,却可以降低其直立位时的总收缩压波动性,对仰卧位 BPV 没有影响。在急性实验中,苏定冯等[8]观察到:酮色林,一个新型抗高血压药,具有 5-羟色胺受体阻断作用和轻度的 α 受体阻断作用,能降低 SHR 的 BPV。在随后的一系列研究中,发现它对 BPV 的影响主要是中枢作用,阻断 5-羟色胺受体,而与 α 受体关系不大。

1.2 作用于神经节的抗高血压药

阿方那特是一种神经节阻断药,应用此药,可使冲动不能下传,不能维持血管张力而使血管扩张;同时静脉回心血量减少,心排出量减少,致血压下降。它是一种短效速效的降压药物,不能够降低血压波动性,而且使用不当的话还有可能升高血压波动性。

1.3 交感神经活性抑制剂

交感神经活性抑制剂以利血平为代表,利血平是历史悠久降压作用较强的降压药物之一,随着医药科学事业的发展,大量的临床资料表明,长期大量使用利血平能引起抑郁症等副反应。利血平因其副作用较为严重,临床上已经停止使用。现代研究认为外周交感神经末梢中 NA 的耗竭是利血平降压作用的主要机制,而脑组织中儿茶酚胺的耗竭与其中枢镇静作用——中枢副反应有关。国外有研究证实,虽然利血平的降压作用明显,但是它不仅不能降低高血压的病死率,其病死率还高于对照组。由此笔者推断,利血平不能降低高血压病病死率的原因可能是因为其会增高血压波动性。

1.4 肾上腺素受体拮抗剂(α 和 β 受体拮抗剂)

1.4.1 α-受体阻滞剂对 BPV 的影响 Janssen 等[6]研究了选择性 α1 受体阻滞剂哌唑嗪 5mg/kg/d 恒速静注对 SHR 的作用,发现该药可降低清醒 SHR 的平均动脉压及其长、短期 BPV。哌唑嗪降低短期 BPV 的可能机制在于该药通过阻断外周 α1 肾上腺素受体使血管平滑肌松弛,从而降低外周阻力,使短期 BPV 下降;其降低长期 BPV 可能通过中枢机制,因为肾上腺素受体阻滞剂对睡眠/清醒节律也有影响。

1.4.2 β-受体阻滞剂对 BPV 的影响 Girard 等[9]应用无创伤性连续手指血压监测法研究了醋丁酰洛尔对 12 名轻度原发性高血压病人 BPV 的影响,发现该药可以降低高血压病人的直立位时的收缩压和舒张压总波动性。龚凯等[10]把这一作用归因于长期应用 β 受体阻滞剂后,出现了外周的心脏或非心脏方面的交感抑制所致。

1.5 血管扩张剂

Janssen 等[6]研究了血管扩张剂肼苯达嗪对 SHR 的血压及 BPV 的作用,当恒速静注肼苯达嗪 1mg/kg/d 时,可明显降低 SHR 的平均动脉压及其短期波动性,但对平均动脉压的长期 BPV 没有影响。

1.6 钙拮抗剂

Fariello 等[11]应用动脉内血压监测技术观察了 felodipine 缓释剂 10 mg/d/次,po,对 12 名轻、中度原发性高血压病人 24 h 血压及 BPV 的影响,发现该药降压作用确切,且可降低高血压病人的 24 h 总 BPV。钙拮抗剂对压力感受性反射敏感性的作用往往受血药浓度的影响,例如 Hessch 等[12]对狗的实验发现,硝苯吡啶在低浓度(1 mg/L)时,对压力感受性反射敏感性无作用,而在高浓度(10 mg/L)时,可显著增加压力感受性反射敏感性。硝苯吡啶及 felodipine 缓释剂,对高血压病人 BPV 的不同影响,可能与两者的血药浓度不同,从而对压力感受性反射敏感性作用不同有关。王进等[13]发现尼群地平 5 mg/kg 可以明显降低去窦弓神经大鼠的收缩压波动性和舒张压波动性,收缩压波动性从(1.3 ±0.1) kPa 下降到(1.0 ±0.1) kPa,舒张压波动性从(1.0 ±0.1) kPa 下降到(0.8 ±0.1) kPa。

1.7 血管紧张素转换酶抑制剂

Dutrey-Dupagne 等[14]应用无创伤性连续手指血压监测法研究 trandolapril 2mg/d 对 8 名男性原发性高血压患者血压及 BPV 的影响,发现 trandolapril 可以显著降低高血压病人的总 BPV,其机制可能与 trandolapril 可降低交感神经对血管平滑肌的作用有关。

1.8 血管紧张素受体拮抗剂

李伟等[15]通过实验发现,奥美沙坦 10 mg/kg/d 灌胃可以明显降低 SHR 的 BP 和 BPV 水平,提高 ABR 功能。经治疗后,SHR 终末器官损伤明显减轻,TOD 评分显著降低。提示降低高血压 BP 和 BPV 水平,提高 ABR 功能,是奥美沙坦治疗高血压的机制之一。张黎明等[16]利用非肽类 AT1 受体拮抗剂 losartan 和神经节阻断剂氯异吲哚铵等工具药,研究发现 losartan 不影响 WKY 大鼠的血压,但减少其 BPV,降低 SHR 的血压但不影响其 BPV。

1.9 利尿剂

韩娉等[17]研究了利尿剂以及利尿剂协同 ACE 抑制剂降压作用,发现利尿剂氢氯噻嗪(Hyd,10

mg/kg）单用时,大鼠 SBPV 变化无显著性差异。

1.10 抗高血压药物联合应用

韩娉等[17]的研究中,利尿药单用并无降低血压波动性的作用,但是当其和 ACE 抑制剂合用时,合用组与对照组比较,SBPV 均有不同程度的降低。在大剂量组合用时 SBPV 和 DBPV 均降低明显。说明两药合用对高血压大鼠有稳定血压的作用。随着剂量的增加作用逐渐明显。王进等[13]研究发现,尼群地平 5 mg/kg 可以明显降低去窦弓神经大鼠的收缩压波动性和舒张压波动性,收缩压波动性从（1.3 ±0.1）kPa 下降（1.0 ±0.1）kPa,舒张压波动性从（1.0 ±0.1）kPa 下降到（0.8 ±0.1）kPa;卡托普利 100 mg/kg 对去窦弓神经大鼠的收缩压波动性和舒张压波动性没有显著影响;但是两药合用后收缩压波动性和舒张压波动性明显降低,收缩压波动性从（1.4 ±0.1）kPa 下降到（0.9 ±0.1）kPa,舒张压波动性从（1.2 ±0.1）kPa 下降到（0.8 ±0.1）kPa。谢和辉等[18]研究发现,尼群地平和阿替洛尔合用能够降低血压波动性,并且发现降低血压波动性对高血压大鼠的靶器官损伤有一定的保护作用。

2 中药

中药根据配方的不同,可以分为单味药,复方制剂等。

2.1 单味药

李伟等[19]利用 24 小时清醒动物血压监测系统,通过胃瘘管注射给药的方式,监测发现,给予白花丹参水提物 10 ml/kg(15 g/kg) 的大鼠,虽然没有急性降压作用,但是却可以显著降低 SHR 的血压波动性,明显改善 SHR 的 ABS 功能。

2.2 复方制剂

济脉通片是由浙江中医药大学药物研究所研制的中药复方制剂,该制剂是决明子、夏枯草等中药复方的提取物,具有清肝热、平肝阳、养肝肾,辅以清热、泻火、凉血散结的功效,可用于肝阳亢盛型原发性高血压的治疗。吕良忠等[20]研究了济脉通和硝苯地平对肾性高血压大鼠血压的影响,研究中,模型组与正常组相比,24 h 短期收缩压波动性,短期舒张压波动性和平均动脉压波动性均有明显增高,而与模型组相比,联合用药组能够显著降低 RHR 的 24h 短期收缩压波动性（$P<0.05$）、短期舒张压波动性（$P<0.01$）和短期平均动脉压波动性（$P<0.01$）。济脉通组不能降低 RHR 的 24h 短期收缩压波动性（$P>0.05$）和短期舒张压波动性（$P>0.05$),仅对 24 h 短期平均动脉压波动性有影响（$P<0.05$)。

以上分类叙述了不同抗高血压药物对 BPV 的影响,我们认为中枢性降压药可乐宁、α1 受体阻滞剂哌唑嗪、钙离子拮抗剂尼群地平、兼具 α1 受体阻滞作用的五羟色胺受体阻滞剂酮色林有较好的降低 BPV 的作用。长效的降压药物在降低血压波动性方面较短效降压药有一定的优势。BPV 的调控机理尚未完全探明,有作者认为,短期 BPV 主要受外周动脉血管平滑肌的舒缩活动调节,而长期 BPV 主要受中枢神经调节[21]。血压波动性在高血压疾病保护中的作用已经为大家所熟知,但是高血压疾病的发病原因多样且复杂,抗高血压疾病的药物除了要考虑血压绝对值和血压波动性以外,需要我们进行更为全面而细致的深入研究。

参考文献

[1]Parati G,Pomidossi G,Albini F,et al,Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension[J]. Hyper tens,1987,5: 93 -98.

[2]Su DF,Miao CY,Blood pressure variability and organ damage[J]. Clin Exp PharInacol Physiol,2001,28(9): 709 -715.

[3]龚侃,刘建国,程勇,等,血压波动性引起的靶器官损伤[J]. 第二军医大学学报,1997,18(5): 462 -464.

[4]Zhao ZY,Wang YQ,et a1. Quantitative study of circadian am bulatory blood pressure variations of in Chinese healthy,hypertensive,and diabetes subjects[J]. Clin Exp hyper tens,2005,27(2 -3): 187 -194.

[5]杨丽媛,郭琳. 抗高血压药物的临床应用概述及进展[J]. 当代医学,2011,17(1):19 -20.

[6]Janssen BJA,Tyssen CM,Struyker-Boudier HAJ. Modification of circemdian blood pressure and heart rate variability by five different antihypertensive agents in spontaneously Hypertensive rate[J]. Cardiovasc Pharmaco1,1991,17(3):494 -503.

[7]Girard A,Fevrier B,Elghozi JL. Cardiovascular variability after rilmenidine challenge,assessment of acute dosing effects by means or spectral analysis[J]. Fuadam Clin Pharmacol,1995,9:366 -71.

[8]于峰,张黎明,程勇,等. Ketanserin 降低清醒自发性高血压大鼠血压波动性的机理初探[J]. 第二军医大学学报,1994,15(4): 336 -341.

[9]Girard A,Meilhec B,Mounier · Vehier C,Elghozi JL. Effects of beta-adrenergic blockade on short-term variability of blood pressure and heart rate in essential hypertension[J]. Clin and Exper Hypertension,1995,17(1&2):15 -27.

10]龚 凯,朱铨英,苏定冯. 血压波动性及不同降压药物对血压波动性的影响[J]. 中国药理学学报,1997,13(3):210 -212.

[11]Fariello R,Boni E,Corda I,et al. Extended release felodipine in essential hypertension Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording[J]. Am J Hypertens,1991,4:27 -33.

12]Hessch CM,Miller BM,Thames MD. Abound FM Effects of calcium channel blockers on isolated carotid baroreceptars and bar reflex[J]. Heart Cire Physiol,1983,14:653 -661.

慢性肾炎的中医药治疗进展

★ 唐锦囊[1] 戴昭秋[1] 王亿平[2] (1. 安徽中医学院 合肥 230038;2. 安徽中医学院第一附属医院 合肥 230038)

关键词:慢性肾炎;中医药治疗;综述
中图分类号:R 692.3 **文献标识码**:A

●文献综述●

慢性肾小球肾炎(CGN),简称慢性肾炎,是一组以血尿、蛋白尿、水肿和高血压为临床表现的肾小球疾病。临床特点为病程长,起病前多有一个漫长的无症状尿异常,然后缓慢持续进行性发展,可有不同程度的肾功能减退,最终致慢性肾衰竭[1]。该疾病病理类型及病期不同,临床表现可不相同,疾病表现呈多样性,属中医学风水、肾水、水肿、腰痛、虚劳等范畴。下面笔者将近年来中医药针对慢性肾炎几种主要临床表现的诊治情况作一综述。

1 蛋白尿

中医病机上,曹恩泽[2]提出肾为先天之本,脾为后天之本,先天之本要不断地得到后天之本的补充。因此,脾虚日久必然导致肾虚。脾虚不摄,肾虚不固,则精微物质如蛋白等自小便而出。故组方遣药上,以益气健脾为先,常用黄芪、太子参、白术、茯苓、山药、薏苡仁等。而麻金木[3]也认为蛋白尿的形成与脾肾两虚有关,脾虚则健运失司,清浊不分;肾虚则气化无权,封藏失司,以致精微下泄。故其临床将健脾益气、活血清利作为蛋白尿根本治法。任云城[4]则认为正虚邪实是导致蛋白尿的根本原因。其中以湿热、瘀血证型最为常见。王亿平等[5]用人参汤(方用红参、茯苓、熟地、五味子、桑螵蛸、鸡内金、川芎等),治疗蛋白尿总有效率为85.7%。王东[6]使用脾肾双补方(生黄芪、薏苡仁各30g,白术、山药、续断、芡实、金樱子、生地黄、丹参、川芎各10g)治疗65例,总有效率84.62%。胡顺金[7]认为"脾虚、湿停、血瘀"为该病中医基本病机的特点,使用肾康冲剂(黄芪、薏苡仁、白花蛇舌草、白茅根、益母草等)治疗该病,结果显示患者24小时尿蛋白定量明显下降,降尿蛋白有效率为86.67%。杨保成[8]在相对固定组方[黄芪12g,白术、茯苓、山萸肉、生山楂、芡实、五味子、女贞子各10g,生山药15g,玉米须15~20g,乌梅炭3~5 g(另包冲服)]的基础上,将其分为脾虚湿困、脾肾阳虚、肝肾阴虚3型进行辨证治疗基本组方及随证加减,疗效显著。陈沛林[9]探寻玉米须煎剂对慢性肾炎蛋白尿的临床疗效。其观察慢性肾炎62例,结果显示治疗组完全缓解率及总有效率分别为58.1%及96.8%。陈芳[10]观察通心络胶囊(水蛭、人参、全蝎、土鳖虫、赤芍、蜈蚣等)联合贝那普利治疗慢性肾炎。临床研究显示,此方通过改善内皮细胞功能,增加机体的抗氧化能力,改善氧化损伤,降低肾小球高滤过,改善

[13]王进,王敏伟,苏定冯. 尼群地平和卡托普利协同降低去窦弓神经大鼠血压波动性的作用[J]. 沈阳药科大学学报,2007,24(2):98-102.
[14]Dutrey-Dupagne C, Girard A. Ulmann A, Elghosi JL. Effects of the converting enzyme inhibitor trandolapril on short-term variability of blood pressure in essential hypertension[J]. Clin Auton Res,1991, II(4):303-7.
[15]李伟,于磊磊,柴守辉,等. 血压波动性与奥美沙坦改善高血压靶器官损伤的关系研究[J]. 中国微循环,2009,13(6):525-527.
[16]张黎明,贺 葛,陈志龙,等. 自发性高血压大鼠血压波动、昼夜模式及靶器官损伤[J]. 中国现代医学杂志,2002,12(7):51-54.
[17]韩娉,李真真. 利尿剂协同ACE抑制剂降压作用的实验研究[J]. 实用医药杂志,2010,27(7):638-641.
[18]XIE He-Hui, MIAO Chao-Yu, LIU Jian-Guo, et al. Importance of blood pressure variability in organ rats treated protection in spontaneously hypertensive rats treated with combination of nitrendipine and atenolol[J]. Acta Pharmacol Sin,2002 Dec,23(12):1199-1204.
[19]李伟,王德忠,朱京涛,等. 白花丹参对清醒自发性高血压大鼠血压及血压波动性的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,30:200-202.
[20]吕良忠,方晴霞,余晟,等. 济脉通和硝苯地平对清醒肾性高血压大鼠血压的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(6):766-768.
[21]Parati G, Pomidossi G, Albini F, et a1. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension[J]. Hypertens,1987,5:93-8.

(收稿日期:2011-11-02)