

曹 非 曹林生 童萼塘 主编

高血压与脑卒中

Hypertension and Stroke



辽宁科学技术出版社

高血压与脑卒中

曹 非 曹林生 童萼塘 主编

辽宁科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

高血压与脑卒中/曹非, 曹林生, 童蓁塘主编. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2010.5
ISBN 978-7-5381-6348-3

I. ①高… II. ①曹…②曹…③童… III. ①高血压-诊疗②中风-诊疗 IV. ①R544.1②R743.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 036101 号

出版发行: 辽宁科学技术出版社
(地址: 沈阳市和平区十一纬路 29 号 邮编: 110003)
印刷者: 沈阳新华印刷厂
经销者: 各地新华书店
幅面尺寸: 210mm × 297mm
印 张: 24
插 页: 4
字 数: 700 千字
印 数: 1 ~ 2000
出版时间: 2010 年 5 月第 1 版
印刷时间: 2010 年 5 月第 1 次印刷
责任编辑: 宋纯智
封面设计: 刘 枫
版式设计: 于 浪
责任校对: 李 霞

书 号: ISBN 978-7-5381-6348-3
定 价: 88.00 元

联系电话: 024-23284360
邮购热线: 024-23284502
E-mail: lnkjc@126.com
<http://www.lnkj.com.cn>
本书网址: www.lnkj.cn/uri.sh/6348

前 言

高血压是人类共同关注的健康问题，对它的研究，已有 100 余年历史。早期认为高血压是一种良性代偿机制，现在认为它是一个恶性的“沉默杀手”，这说明人们对高血压的认识在一步一步地深化。随着研究的深入，人们清楚地认识到，高血压控制不好会导致心、脑、肾、血管等靶器官损害，使病人致残、致死。

据流行病学调查，在我国，患高血压的人数超过了 1.6 亿，高血压患者最常见的并发症是脑卒中，脑卒中一旦发生，给社会、家庭、病人带来极大的经济负担、肉体痛苦和心理压力。为此，我们组织了国内心内科、神经内科等有关专家编写了本书。本书作者查阅了大量文献书籍，力图将目前国际上的最新研究成果准确、及时、全面地反映在书里；同时，作者还结合自己的临床实践，介绍了个人的经验和体会。作者的共同愿望是奉献给读者一本对临床工作有一定指导意义的参考书。

本书主要论述高血压与脑卒中的临床相关问题，也适当涉及一些基础理论。考虑到高血压知识的完整性，部分章节论述了高血压与心脏、高血压与肾脏、高血压与血管以及继发性高血压等内容。全书共 70 多万字。

本书的读者群包括大内科医师、心内科医师和神经内科医师等。

参加编写本书的作者来自全国各地，各人写作风格不一，书中如有重复、遗漏和谬误之处，望读者不吝赐教。

华中科技大学同济医学院附属协和医院

曹 非 曹林生 童萼塘

目 录

第一篇 基础篇

第1章 原发性高血压病因及发病机制	(3)
第2章 抗高血压药的药理学	(12)
第1节 概 述	(12)
第2节 治疗高血压的主要药物	(14)
第3节 抗高血压药的合理应用	(29)
第3章 脑血管解剖学	(35)
第1节 脑动脉系统	(35)
第2节 脑静脉系统	(39)
第4章 脑血流的生理调节	(42)
第5章 脑血流的病理调节	(49)
第1节 脑缺氧与脑缺血	(49)
第2节 血糖对脑血循环的作用	(50)
第3节 高血压对脑血循环的作用	(52)
第4节 脑血管痉挛对脑血循环的作用	(53)
第5节 血液流变学对脑血循环的作用	(54)
第6节 血液高凝状态与脑血循环	(56)
第7节 凝血因子与脑血循环障碍	(57)
第8节 抗凝和纤溶活性低下与脑血循环障碍	(57)
第9节 血脂、脂蛋白、载脂蛋白、脂蛋白(a)与脑血循环障碍	(59)
第10节 白细胞在脑血循环中的作用	(60)
第11节 红细胞的特性与脑血循环障碍	(61)
第12节 单胺神经递质与脑血管病	(61)
第13节 血小板-血管壁的相互作用与脑血循环障碍	(62)
第14节 血管内皮细胞与脑血循环障碍	(63)
第6章 脑血管病的病理生理学	(65)
第1节 缺血性脑卒中的病理生理学	(65)
第2节 缺血性脑损伤后神经元凋亡相关基因的表达	(73)
第3节 脑缺血半暗带的研究	(75)
第4节 出血性脑卒中的病理生理	(80)
第7章 脑血管病的实验研究	(92)
第1节 脑卒中动物模型	(92)
第2节 脑血管病的实验研究	(95)

第二篇 临床篇

第8章 血压的测量	(103)
第1节 动脉血压测量	(103)
第2节 静脉血压测量	(107)
第9章 高血压流行病学	(109)
第1节 高血压流行的一般规律	(109)
第2节 我国人群高血压患病率及其变化趋势	(109)
第3节 我国成年人单纯收缩期高血压患病率调查	(110)
第4节 我国儿童高血压的流行病学	(111)
第5节 我国人群高血压患者的知晓率、治疗率和控制率	(113)
第10章 高血压与弹性动脉僵硬	(115)
第1节 动脉系统	(115)
第2节 高血压与弹性动脉重构	(116)
第3节 弹性动脉僵硬的临床意义	(116)
第4节 弹性动脉僵硬的检测方法	(118)
第5节 弹性动脉僵硬的治疗	(119)
第11章 糖尿病与高血压	(121)
第1节 流行病学	(121)
第2节 病理生理学与发病机制	(122)
第3节 糖尿病高血压的诊断与监测	(123)
第4节 糖尿病高血压的治疗	(124)
第12章 原发性高血压与心脏	(129)
第1节 高血压与左室肥厚	(129)
第2节 高血压与心力衰竭	(136)
第3节 高血压与冠状动脉血流储备	(139)
第4节 高血压与心律失常	(141)
第13章 原发性高血压与肾脏	(143)
第1节 原发性高血压的肾脏病变	(143)
第2节 肾性高血压	(148)
第14章 高血压与血管	(156)
第1节 高血压血管重构的概念	(156)
第2节 高血压血管重构的病理变化及类型	(156)
第3节 高血压血管重构机制	(158)
第4节 高血压血管重构的临床意义	(160)
第5节 高血压血管重构的逆转	(161)
第15章 代谢综合征	(164)
第1节 流行病学	(164)
第2节 发病机制	(164)
第3节 诊断	(166)
第4节 治疗	(166)
第16章 继发性高血压	(169)

第1节 继发性高血压的诊断思路	(169)
第2节 肾血管性高血压	(170)
第3节 嗜铬细胞瘤	(173)
第4节 原发性醛固酮增多症	(177)
第5节 Cushing's 综合征	(179)
第17章 原发性高血压的预防	(182)
第1节 原发性高血压的危险因素	(182)
第2节 原发性高血压的分级预防	(182)
第3节 原发性高血压的人群预防	(186)
第18章 原发性高血压的非药物治疗	(189)
第1节 合理膳食	(189)
第2节 戒烟限酒	(191)
第3节 控制体重	(191)
第4节 运动疗法	(192)
第5节 心理疗法	(193)
第19章 降压药物的临床应用	(196)
第1节 常用降压药物的临床应用	(196)
第2节 降压药物的联合应用	(208)
第20章 高血压急症	(213)
第1节 定 义	(213)
第2节 病 理 生 理	(213)
第3节 常见的高血压急症	(214)
第4节 治 疗	(216)
第21章 特殊人群的降压治疗	(219)
第1节 老年人高血压的治疗	(219)
第2节 顽固性高血压的治疗	(220)
第3节 妊娠高血压的治疗	(221)
第4节 高血压合并冠心病的治疗	(223)
第5节 高血压合并糖尿病的治疗	(224)
第6节 高血压合并脑卒中的治疗	(225)
第22章 原发性高血压的预后	(227)
第1节 原发性高血压的预后评估	(227)
第2节 影响原发性高血压预后的因素	(228)
第3节 积极改善原发性高血压预后	(232)
第23章 脑血管病的危险因素	(234)
第1节 概 述	(234)
第2节 脑血管病的危险因素	(235)
第3节 脑血管病新的独立危险因素	(246)
第24章 短暂性脑缺血发作	(251)
第25章 腔隙性脑梗死	(260)
第26章 脑 出 血	(269)
第27章 蛛网膜下腔出血	(277)

第1节 病因和发病机制	(277)
第2节 危险因素	(280)
第3节 临床表现	(281)
第4节 临床分型和分级	(283)
第5节 辅助检查	(283)
第6节 诊断和鉴别诊断	(286)
第7节 并发症	(288)
第8节 治疗	(291)
第9节 预后	(293)
第28章 高血压脑病	(294)
第29章 脑血管病常见并发症及处理	(300)
第1节 颅内压增高	(300)
第2节 体循环高压	(301)
第3节 肺部感染和肺水肿	(302)
第4节 血糖改变	(303)
第5节 吞咽困难	(303)
第6节 上消化道出血	(305)
第7节 尿失禁与尿路感染	(306)
第8节 抑郁与焦虑状态	(307)
第9节 心脏损伤	(308)
第10节 急性肾衰竭	(309)
第11节 水电解质紊乱	(310)
第12节 深部静脉血栓形成与肺栓塞	(311)
第13节 脑卒中合并癫痫	(314)
第14节 褥疮	(314)
第15节 体温异常	(315)
第16节 高渗性昏迷	(317)
第17节 肩-手综合征	(318)
第30章 脑卒中的康复	(320)
第1节 概述	(320)
第2节 脑卒中的康复评定	(323)
第3节 脑卒中康复的基本条件	(326)
第4节 脑卒中康复的方法	(328)
第31章 脑血管病的血管内介入治疗	(337)
第1节 急性脑梗死动脉内接触溶栓术	(337)
第2节 脑血管狭窄的血管内介入治疗	(339)
第3节 颅内动脉瘤的血管内介入治疗	(344)
第4节 脑动静脉畸形的血管内介入治疗	(346)
附录I 脑血管疾病分类(1995年)	(349)
附录II 常用脑卒中康复评定量表	(352)

第一篇

基础篇

第1章 原发性高血压病因及发病机制

与继发性高血压不同,原发性高血压没有特定的病因,其发病系遗传易感因素和环境促发因素共同作用的结果,属于多因素疾病。血压是指血管内的血液作用于单位面积血管壁的侧压力,即压强。体循环血压是由心排出量与外周血管阻力共同产生的,即 $\text{血压} = \text{心排出量}(\text{CO}) \times \text{外周血管阻力}(\text{R})$ 。其中,心排出量受心肌收缩力、心率与心脏节律、前负荷、自主神经系统活动和心瓣膜功能完整性的影响。而外周血管阻力则与血液黏滞性和动脉血管长度及血管内径有关,尤其是与血管内径的3次方呈强烈负相关。由于血液黏滞性和动脉血管长度等因素相对恒定,故血管内径实际上成了影响外周血管阻力的主要决定性因素,在循环系统中,那些管腔直径 $\leq 1\text{mm}$ 的小动脉及毛细血管前微动脉是产生外周血管阻力的主要部位,这些微小动脉壁上的平滑肌受到复杂的神经-体液因素的调控。凡能导致心排出量增加和/或外周血管阻力升高的任何因素都将促发和维持高血压,这些因素包括:因社会、经济、生活等压力过大和心理应激等导致交感神经系统活性增高;饮食钠摄入过多而钾、钙等摄入不足;肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活以及内皮素、血栓素等缩血管物质产生过多而前列环素与一氧化氮(NO)等舒血管因子缺乏,导致慢性钠潴留、血容量过多和外周血管阻力增加;阻力血管的先天性异常;糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗及血管生长因子活性增加;细胞膜离子转运的改变;另外,诸如内皮功能障碍、氧化应激增加、血管重构、血管顺应性降低等可致血管结构与功能异常的因素,可能先于高血压的存在并参与高血压的发病机制中。然而,对于不同的原发性高血压个体而言,具体某种因素有无和所起作用的大小程度可以存在差异,甚至大不相同。值得注意的是,高血压的发病是缓慢而渐进式的,当个体的血压业已显著升高后,其始发因素可能因为其他因素的代偿和相互干扰而变得不太明显,难以分辨了。事实上,对大多数原发性高血压患者而言,无论其高血压是怎样开始的,最终增加的外周血管阻力都会成为持续高血压的主要血流动力学障碍形式。例如,未经治疗的年轻高血压患者早期心排出量常增加而外周血管阻力多为正常,但在以后的长期随访中发现,心排出量逐渐下降而外周血管阻力逐渐升高。图1-1简要概括了原发性高血压的主要致病机制,下面还将逐一详细阐述原发性高血压复杂的发病机制。另外,大的中央动脉虽主要起血流通道的作用,所产生的阻力甚小,但当其发生硬化而致弹性(顺应性)降低时,则可在收缩期影响血压,引起单纯收缩期高血压,这在老年人群中十分常见。

一、遗传易感性

原发性高血压具有明显的家族聚集性和种族高发特点。来自双胞胎资料显示,同卵双胞胎较异卵双胞胎有更多血压一致升高的现象。人群研究也显示,血压水平在家族内成员比家族间成员更加接近,且这一结果不能归因于家庭成员所处的共同生活环境,因为家庭中有血缘关系的兄弟姐妹较无血缘关系而只是生活在共同家庭的成员其血压水平更加接近。与双亲均无高血压者相比,双亲一方有高血压者,其原发性高血压发病率升高1.5倍;而双亲均有高血压者,其原发性高血压发病率升高3.5倍,高达46%。临床上约60%的原发性高血压患者均有明显高血压家族史。在原发性高血压的发病中,遗传因素所起的作用约占40%。采用候选基因法和全基因组扫描法对原发性高血压的基因研究表明,原发性高血压的遗传可能为主要基因显性遗传,包括单基因遗传和多基因关联遗传两种方式。通过全基因连锁分析发现,血压与多个染色体的基因位点存在明显连锁见表1-1。当前,与高血压有关的新基因的研究报道还在不断增加,这些基因大多单独对血压只产生很小的影响,但多个异常基因相互影响则可使个体具有明显的原发性高血压易感性,因此原发性高血压是源于多个基因异常的多基因遗传性疾病。迄今仅发现少数几个基因突变可以单独对血压产生显著影响,引起所谓的单基因型高血压,这主要有糖皮质激素可纠正的醛固酮增多症、Liddle综合征及明显的盐皮质激素增多症等,几乎所有这些单基因型高血压都是由于特定基因突变引起肾脏某种方式的钠转运异常,导致肾性钠潴留增加,从而引发高血压。Liddle综合征是当前研究最深入的单基因型

高血压，本病系一种罕见的常染色体显性遗传病，其基本病变为肾小管上皮细胞阿米洛利（amiloride）敏感性钠通道（ENaC）的 β 、 γ 亚单位基因突变，阻止了调节蛋白结合到 β 、 γ 亚单位羧基端的富含脯氨酸的区域，使大量活性 ENaC 翻转而暴露于肾远曲小管、集合管腔膜顶端，导致腔膜上该通道的数量增多，活性增加，促使管腔液中的 Na^+ 顺电化学梯度吸收入上皮细胞中，再由基底侧的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶泵到细胞间隙，引起 Na^+ 重吸收增多，同时 K^+ 的重吸收减少，分泌增加，临床上主要表现为高容量负荷性高血压，伴低钾性代谢性碱中毒以及肾素和醛固酮分泌受抑所呈现的血浆肾素和醛固酮水平低下等特征。给 Liddle 综合征患者进行肾脏移植后，患者的血压、血及尿电解质等各项指标均转为正常，说明病变在肾脏本身。

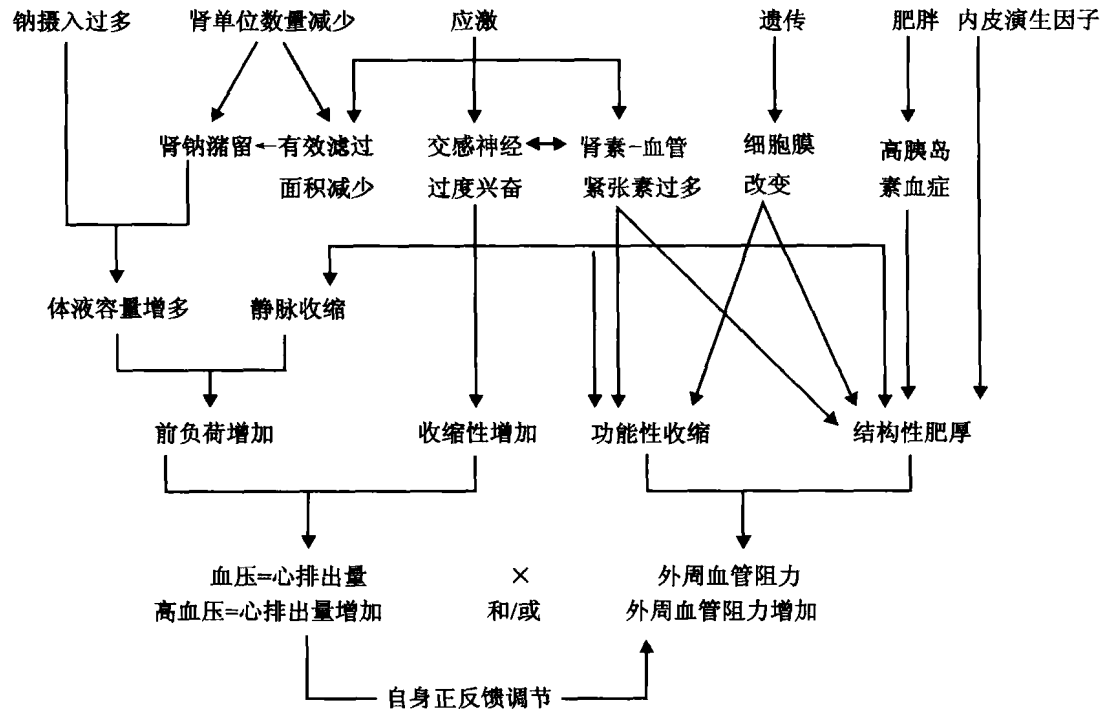


图 1-1 原发性高血压的主要致病机制

表 1-1 具有多态性的人类原发性高血压有关候选基因

腺苷 A2 α 受体	胰高血糖素
α -Adducin	神经内肽酶
β_2 肾上腺素受体	前列腺素合成酶
血管紧张素 I 受体	前列腺素 EP ₂ 受体
血管紧张素原	肾炎
血管紧张素转化酶	Amiloride 敏感性钠通道
心房利钠肽 2 型受体	转化生长因子 β_1
多巴胺 D ₁ 受体	Na^+ -氢氯噻嗪敏感协同转运蛋白
内皮型-氧化氮合酶	Na^+-K^+ -氯化物协同转运蛋白
内皮素-1 与内皮素-2	醛固酮合成酶
上皮钠通道的 β 亚单位	α_2 受体
G-蛋白的 β_3 亚单位	低密度脂蛋白受体
11- β 羟甾族化合物脱氢酶 2 型	糖尿合成酶
胰岛素样生长因子-1	葡萄糖激酶
胰岛素受体	

二、钠摄入过多

钠摄入过多可致原发性高血压有非常充分的证据：给予动物高盐饮食可诱导血压显著升高，而恢复无盐饮食血压又回复到基线水平；目前仍散居在全球各地的多个土著民族，他们从不在饮食中添加钠盐，结果不但无原发性高血压出现，而且他们的血压水平也不会随年龄的增长而升高，但当他们中的一部分于近年开始过渡到现代社会生活方式，即于饮食中添加钠盐后，血压逐渐升高，出现了原发性高血压；大多数原发性高血压患者的血管组织及血细胞中钠浓度明显升高；基于世界 52 个地区 10 079 人的 Intersalt 研究资料显示，反映钠摄入量的 24h 尿钠排泄量与收缩压及舒张压水平均呈正相关。大规模的人群研究揭示，每日尿钠量 <50mmol 的人群完全没有原发性高血压患者，每日尿钠量在 50 ~ 100mmol 的人群仅极少数会发生原发性高血压，而每日尿钠量超过 100mmol 的人群原发性高血压发生率显著增加，表明钠盐致高血压有一个阈值，这个阈值为 50 ~ 100mmol/d。在现代社会生活方式中，绝大多数人的钠摄入量常常超过上述钠盐 - 高血压阈值的数倍，但其中不足一半会发生高血压，说明仅少部分人对钠盐致高血压的作用敏感，称为盐敏感性。相比较而言，盐敏感性在原发性高血压患者及高龄人群表现得更加明显。盐敏感性可能源于遗传因素，因为母亲和子女对限盐或摄盐引起的血压变化反应特别相似；当个体的血管紧张素基因含有与高水平血浆血管紧张素原关联的 235T 等位基因时，盐敏感性较明显。盐敏感性致高血压的作用机制至今尚未完全明了，可能包括肾排钠障碍和近曲小管钠重吸收率升高；近曲小管 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换活跃；交感神经系统活性增强及血管加压素反应性升高；血管内皮针对钠负荷而释放 NO 的能力减弱，等等。其中肾排泄钠障碍是关键，由此引起血容量及心脏前负荷增加，进而心排出量增加，引发原发性高血压。此外，钠摄入过多可能还同时有多条其他致原发性高血压的途径，包括升高细胞内 Ca^{2+} 浓度，上调血管紧张素 I 受体表达，增强胰岛素抵抗，促进转化生长因子 β_1 过度表达而诱导心、血管及肾纤维化，等等。

三、肾钠潴留

肾钠潴留是致原发性高血压最为重要的环节，那些过多摄入的钠盐必须被肾潴留下来才能在诱发高血压中发挥作用，盐敏感性的实质也是体现在肾对钠潴留的增加上。肾钠潴留增加的机制目前有多种假说：

（一）压力 - 利钠曲线的重设

在健康人，当血压升高时，由于肾灌注压增加，肾近曲小管或髓袢处钠重吸收减少，结果钠水排泄增加，血容量减少，使血压恢复正常，肾对体液量的这种反馈性调控是长期维持稳定血压的重要机制。而原发性高血压患者可能存在某种因素影响了压力 - 利钠机制，使压力 - 利钠曲线右移，称为压力 - 利钠曲线的重设，其结果是要求血压必须升到更高的水平上才能维持原有肾脏的排钠水平和液体平衡，当用非利尿药类药物降低血压后，即会发生反应性肾潴钠增加。研究显示，多种神经 - 体液因素参与压力 - 利钠曲线的重设，包括肾素 - 血管紧张素系统（RAAS）、交感神经系统、心房利钠因子、花生四烯酸代谢产物及肾内 NO 等。其中，RAAS 是主要的影响者，正常情况下，钠潴留受 RAAS 的反馈调节，从而使肾对钠的吸收与排泄达到维持血压稳定的目的，而原发性高血压患者 RAAS 不正常，血压升高并不能抑制近球小管致密斑分泌肾素，高水平的 RAAS 降低了肾的排钠能力，而使压力 - 利钠曲线右移，故需要更高水平的血压才能维持肾排钠水平。研究证明，阻滞 RAAS 可使原发性高血压患者的压力 - 利钠曲线移回到正常状态，致使血压下降后仍可增加肾排泄钠，从而如正常人那样维持体内钠和液体平衡。有实验证明，原发性高血压患者压力 - 利钠曲线的重设可能源于遗传，且问题就在肾脏本身，比如将原发性高血压患者的肾移植给正常人可引发后者出现原发性高血压，而将正常血压者的肾移植给高血压患者则可使后者血压正常化。

（二）肾单位异质性

Sealey 等人提出肾单位异质性理论用于解释原发性高血压患者的肾潴钠现象，他们假定肾内存在着一个因入球小动脉痉挛或管腔狭窄而缺血的肾单位亚群，它们分泌肾素明显增多，从而妨碍了混合于其中的正常肾单位本应发挥适应性排钠增加这一代偿机制，结果扰乱了肾脏正常的压力 - 利钠机制和整个血压的自稳状态，即使对低肾素型原发性高血压，也可以假定其存在少数缺血的肾单位亚群，因为对于原发性高血压患者而言，任何肾素分泌都是不正常的，低水平的肾素也会以同样的方式妨碍其他正常肾单位代偿性增加对钠的排泌，从而导致肾脏整体上潴钠增加，最终使血压升高。

（三）肾单位减少

Brenner 等人提出的假设是，原发性高血压可能起因于先天性肾单位数量的降低或单个肾单位滤过面积的减少，限制了肾脏对钠的排泄能力而致血压升高，后者又通过升高肾小球压力，从而在肾损害与高血压之间形成恶性循环。其支持证据来自于对原发性高血压患者死亡后的研究，发现原发性高血压患者的肾仅有正常血压者一半数量的肾小球，由于原发性高血压患者肾内很少有被废弃的肾小球存在，故这种肾小球数量的减少应视为先天性的而不是高血压发展过程中获得性的。在小于 30 岁的年轻人中，约 40% 的人肾小球数量低于预期的正常值（60 000 个/每肾），这部分肾小球数量较少的人有罹患高血压的易感性。同理，单个肾小球直径较小及毛细血管基底膜面积减少致使有效滤过面积降低者也有罹患原发性高血压的易感性。黑人、女性及老年人的肾均较小，有功能的肾单位也较少，而糖尿病及其他肾脏疾病也都因肾损伤使正常肾小球数量及有效滤过面积减少，他们的高血压发病率都明显增高。另有研究发现，因营养不良或宫内发育迟缓导致的低出生体重儿，其日后原发性高血压发生率升高，出生体重每减少 1kg 则成年后收缩压将升高 2~4mmHg。进一步的证据显示，胎儿宫内发育迟缓可减少出生后的肾单位数量，而这种减少在日后是无法弥补的，这可能正是低出生体重儿原发性高血压高发的主要原因。不过，这一结论还有争议，一项对 55 个研究所做的荟萃分析结果显示，在对混杂因素进行校正后，并没有显示出生体重与日后原发性高血压的发生有关联，有人推测低出生体重可能反映了家庭社会经济地位低下，而后者本身与更多高血压、糖尿病等相关。其实，比先天性低出生体重更重要的是，出生后过快生长引起的肥胖对日后发生原发性高血压更有影响，控制肥胖比控制低出生体重对防止高血压的发生更重要。

四、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

无论对正常血压还是高血压，肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（RAAS）都是一个重要的血压调节系统。肾素主要由肾小球入球小动脉的球旁细胞分泌，催化由肝脏产生的血管紧张素原生成血管紧张素 I，后者在血管紧张素转化酶及其他蛋白酶作用下生成血管紧张素 II（Ang II）。RAAS 的主要生理和病理生理效应都是由 Ang II 作用于 Ang II 的 I 型受体（AT₁）产生的，包括使小动脉平滑肌收缩，外周血管阻力升高；使静脉血管收缩，回心血量增多，心排出量增加；直接和间接刺激肾上腺皮质球状带合成和释放醛固酮，促进肾小管重吸收钠；刺激口渴和抗利尿激素释放；增加中枢性交感神经传出冲动，通过交感神经末梢突触前膜的正反馈作用使去甲肾上腺素分泌增加。此外，Ang II 还是一个强有力的增生性激素，能促进细胞有丝分裂，诱导心肌细胞和血管平滑肌细胞增生肥大。这些作用均可促使血压升高并参与高血压的维持。RAAS 具有自身反馈调节机制，Ang II 能抑制肾素分泌，任何形式的血压升高都可通过提高肾灌注压和血容量而抑制肾素释放和血浆肾素活性，因此，原发性高血压患者按理应当呈现低血浆肾素活性，而实际上，对大量原发性高血压患者的调查结果显示，血浆肾素活性降低者仅占 30%，正常者为 50%，升高者为 20%。对原发性高血压患者出现不适当的正常或高水平的血浆肾素活性的解释目前有 3 个假说：一个是 Sealey 等人提出的肾单位异质性概念，即原发性高血压患者肾内可能存在着一个因入球小动脉痉挛或狭窄而导致的缺血肾单位亚群，是它们过多地分泌了肾素，从而引起血浆总肾素水平趋于正常甚至有不同程度升高；另一个是由 Julius 等人提出的交感神经驱动作用增强，认为原发性高血压患者的交感神经过度激活促进了肾素分泌；第三个是 William 等人提出的失调节理论，认为原发性高血压患者体内肾及肾上腺内的 RAAS 缺乏当钠盐摄入过多而被负反馈抑制的机制。他们调查发现，约半数正常肾素活性的原发性高血压患者为失调节者，这类患者通过限钠不能正常增加醛固酮的分泌，而给予钠负荷又不能正常地增加肾脏血流，从而抑制 RAAS，促进钠的排泄。失调节理论有助于解释盐敏感性高血压的发病机制，也能解释原发性高血压患者存在的持续无反馈抑制的肾素分泌机制。现实中，原发性高血压患者血浆肾素水平差异明显，而且血浆肾素水平与血压水平间并无显著关联，对此，Laragh 等人指出，在高肾素水平的原发性高血压发病中，由 Ang II 介导的小动脉收缩可能起主要作用，而在低肾素水平的原发性高血压发病中，血容量扩张可能起主要作用。但更为重要的是，除循环 RAAS 外，包括心脏、血管、肾上腺及脑等多种组织器官中还存在独立的局部 RAAS，能通过血管紧张素转化酶途径及胃促胰酶等替代途径生成局部的 Ang II，后者仍通过 AT₁ 介导，对心脏、血管的结构和功能产生广泛作用，在包括高血压、左室肥厚、心力衰竭、动脉粥样硬化等多种心血管疾病的致病过程中发挥关键作用，显然，局部 RAAS 更有助于解释血管紧张素转

化酶抑制剂（ACEI）为什么都能有效地用于治疗各种血浆肾素水平的原发性高血压患者。

五、应激与交感神经系统

多个研究表明，反复应激的人群比其他条件齐同但无明显应激的人群更易发生高血压。工作紧张、社会经济与生活压力大或居住环境不佳均可能增加应激，从而增加发生原发性高血压的机会，而应激时的收缩压反应与随访10年后的收缩压水平呈正相关。应激与高血压之间并不是简单的孤立联系，应激也可能增加诸如盐和酒精的摄入量，应激连同这些因素促成原发性高血压的最后共同通路主要是升高交感神经系统（SNS）活性。业已证明，暴露于应激状态下会明显增加交感神经传出冲动，表现在血浆肾上腺素与去甲肾上腺素水平升高、肌肉交感神经活性增强，同时出现心率加快、血管收缩与血压升高。反复应激诱导血管收缩还会导致内皮功能障碍及血管壁肥厚，致使外周血管阻力进行性增加及持久的高血压。实验性应激（如冷加压试验及精神应激等）测试显示，原发性高血压患者及有高血压家族史的正常血压后代对应激具有更强的心血管和SNS反应性。

SNS过度激活直接刺激心脏、肾脏和外周血管，分别引起心排出量增加、体液潴留和血管阻力升高，从而产生明显的升压作用。SNS激活，通过促进肾上腺髓质分泌肾上腺素，是将间歇性应激转化为更为持久的升压效应的一个重要机制。另外，Eslery等人发现，原发性高血压患者交感神经末梢重新摄取去甲肾上腺素的作用受损，这一缺陷使靶细胞持久暴露于高水平的去甲肾上腺素之下，从而放大了SNS激活的作用。SNS除直接起作用外，还可激活RAAS并与后者协同起效。基于人群的研究证明，心率与将来发生高血压之间存在正相关，而心率变化在很大程度上是由交感神经控制的，据报道，年轻的原发性高血压患者血循环中的儿茶酚胺水平通常是升高的，支配肌肉的交感神经活性增强，心率增快，血管对 α 肾上腺素能激动剂反应性增强，这些证据一致支持SNS过度激活参与了原发性高血压的发病。SNS过度激活主要见于较年轻的原发性高血压患者，而当已经形成稳定持久的高血压后，SNS活性常渐渐降低，提示SNS活性升高可能主要在初始阶段起促发高血压的作用，而在业已形成的高血压的维持中所起作用相对较小，这可能是升高的血压对中枢SNS产生了负反馈抑制，或者因为原发性高血压患者的血管对交感儿茶酚胺反应性增强，因而只需要较低的SNS活性驱动就能维持升高的血压。SNS过度激活有两种可能的机制：一是压力感受器重构，重构后的压力感受器虽然仍能对血压波动产生缓冲抑制作用，但却在高血压的基础上允许SNS活性的过度升高。另一种假说是，原发性高血压患者可能因为所在部位的血管硬化而发生压力感受器钝化现象（敏感性下降），钝化将允许血压维持在高水平上。由于压力感受器的重构和钝化，使其对血管运动中枢的抑制作用减弱，导致SNS传出冲动持续增加，因而有助于高血压的维持。

SNS激活除升高血压外，它同时还将显著增加原发性高血压患者心源性死亡率，特别是清晨心脏性猝死率，这是因为清晨醒来以及由卧位变立位等均可使SNS过度激活，其结果是血压突然显著升高，这至少是部分高血压心脏病发作甚至猝死的原因。同时，SNS活性增高也是许多原发性高血压患者心率增快的重要原因，而心率快与心血管病死亡率增加有关。

六、外周血管阻力

前面所述的无论钠盐摄入增加还是肾潴钠过多等因素都主要是通过增加血容量和心排出量而升高血压的，但其他一些因素则主要通过增加外周血管阻力引起并维持高血压。从未经治疗的原发性高血压患者尸体上获得的标本检测一致发现，阻力小动脉管壁增厚，间质增加，而管腔面积明显缩小，管壁/管腔比值显著增加。与正常血压者所做的对比研究显示，高血压患者小动脉管壁/管腔比值由26%增加到62%，源于血管壁细胞和间质成分的生物学特性改变引起了这种微小动脉的重构，重构直接导致微小动脉管腔横切面积减少，也导致内皮功能障碍及血管张力异常。根据Poiseuille's定律，血管阻力与管腔的3次方成反比，可见，血管重构对外周血管阻力的影响是非常显著的。原发性高血压的阻力血管重构包括非肥厚性重构与肥厚性重构两种。前者的形态特征为血管外径和内径均缩小而中膜厚度不变，中膜/内径比值增加，这种形式的重构是原有血管平滑肌重新排列所致，并无明显的细胞增生与肥大，主要见于原发性高血压早期，可能是由于某些致高血压始动因素通过增加心排出量，使周围组织血流灌注显著增加，导致组织营养供应过剩和代谢产物被过度带走，进而反射性引起微小动脉收缩与痉挛所致。因而又称为富营养性重构。

迄今,大量研究揭示,众多的血管活性物质、生长因子、细胞因子等通过复杂的细胞信号传导机制共同作用,不仅引起血管张力增加非肥厚重构,也导致血管平滑肌细胞增殖、肥大和基质过多沉积,产生微小动脉肥厚性重构(图1-2)。

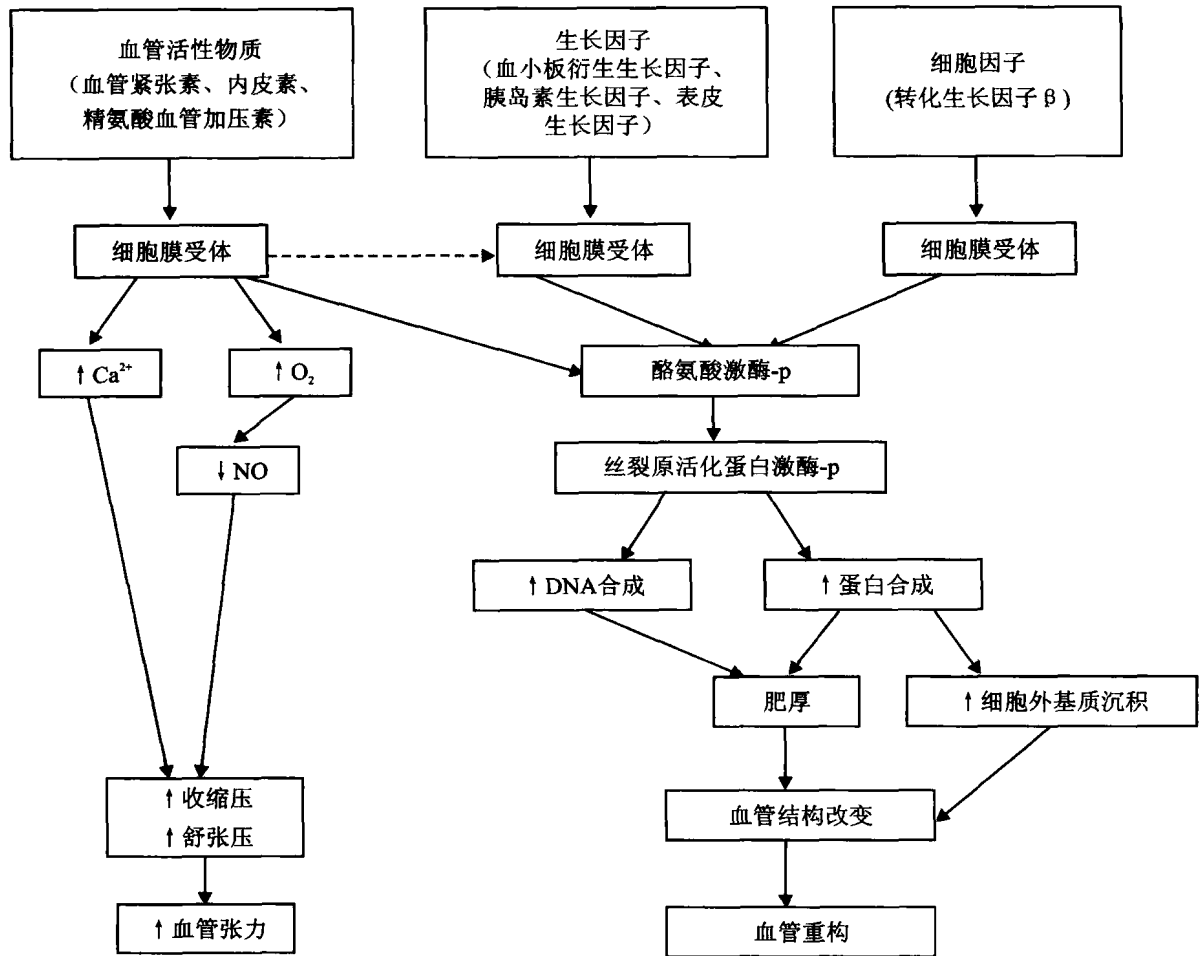


图1-2 体液因子对外周血管功能和重构的调节

显然,高血压与血管重构所致的外周血管阻力增加之间形成了一个正反馈作用机制,即始动升压机制血压升高血管重构。即使是轻微的功能性升压因素影响,如果反复发生,也能导致血管结构的肥厚性重构,血管重构反过来又加强和永久性维持业已升高的血压。实际上,绝大多数原发性高血压患者并不能检出存在何种已知能显著升高血压的因素,推测可能是一种或多种这些因素的轻微过量启动了高血压的初始过程,并通过上述正反馈作用,不断强化和维持高血压的存在。正如 Lever 等人指出,高血压的始动因素可能仅在病程早期相对明显,随着肥厚性血管重构机制作用的逐渐加大,其初始病因将被隐匿起来,甚至一些原本属于继发性高血压的患者也因此而被错判为原发性高血压。

除阻力小动脉对血压的重要影响外,大的中央动脉硬化与弹性下降也会明显影响血压。左室收缩射血到主动脉时将产生脉搏波,后者以一定的速率由主动脉根部向外周动脉传播,当遇到动脉树上任何一个不连续点时,脉搏波便会反射回来逆传到升主动脉根部,脉搏波传导的速率与大动脉弹性呈负相关,即动脉弹性越差,传导速率越快,可见,脉搏波反射回主动脉根部所需的时间很大程度上取决于大动脉的弹性。在年轻的正常人,脉搏波速率较慢(约5m/sec),因此,反射波通常在主动脉瓣关闭后才会返回到主动脉根部,它不会影响收缩压而只增加舒张压,从而有利于增加冠脉灌注。但在老年人,尤其是原发性高血压患者,因中央大动脉硬化,弹性下降,脉搏波传导速率显著加快(可达20mm/sec),致使反射波在主动脉瓣关闭之前即返回主动脉根部,通过叠加效应导致收缩压升高、舒张压不变甚至降低,从而显著增大脉压。收缩压升高必然增加心室后负荷,易于诱发心肌肥厚和心力衰竭,而舒张压降低则将严重妨碍冠脉血

液灌注。脉压增大可作为大动脉硬化的重要标志,也是心血管病危险性的独立预测因子。

七、血管内皮功能

许多调控血管结构与功能的体液因素和机械因素都是通过血管内皮起效的。在过去 10 多年中已逐渐清楚地认识到,血管内皮是调节血压的一个活跃的参与者,它是多个重要舒血管及缩血管物质的来源,这些血管活性物质多数通过旁分泌形式影响就近的血管平滑肌细胞的舒缩与增殖。

(一) 一氧化氮

一氧化氮(NO)是一个生存期极短暂但通透性颇高的气体信号分子,具有强烈的扩血管作用,并能抑制血小板黏附与聚集,抑制血管平滑肌细胞迁移和增殖。基础水平的 NO 可保持动脉血管一定程度的舒张状态。当应用 N-单甲基-L 精氨酸抑制 NO 合成后,血压升高,提示 NO 具有抑制血压升高的重要作用。研究表明,原发性高血压患者体内 NO 生成量下降,且对各种刺激 NO 释放所介导的血管舒张效应也较正常血压者降低,即使是原发性高血压患者的正常血压后代,其 NO 合成也减少。有报道,原发性高血压患者导致 NO 合成酶活化的磷酸肌醇途径存在一定的缺陷,可能影响内皮细胞功能,但这是否就是 NO 合成减少并导致高血压的重要原因尚未得到肯定。此外,原发性高血压患者体内氧化应激水平明显升高,过多生成的超氧阴离子(O_2^-)能清除 NO 并生成强大的氧化物——过氧亚硝酸盐,后者可引起血管收缩。氧化应激及其对 NO 的裂解可能是原发性高血压患者内皮功能障碍的重要原因。

(二) 内皮素

内皮素(ET)是多种内皮演生性缩血管因子中最重要的一种,它作用广泛,主要通过血管平滑肌细胞上的内皮素 A 受体产生缩血管和促细胞增殖作用,内皮素启动并维持着血管的收缩,在体循环中,内皮素无须达到明显高水平即可引起血压升高,而当阻断内皮素受体则可改善原发性高血压患者血管内皮依赖性血管舒张功能,引起血管阻力降低和血压下降,从而支持内皮素在维持周围血管张力和致高血压中起着重要作用。已有报道称,原发性高血压患者血浆内皮素水平升高且血管对内皮素的收缩反应性增强。此外,部分原发性高血压患者的阻力小动脉内皮素基因表达增高,提示内皮素可能还对血管肥厚起作用。

(三) 其他

除 NO 和 ET 外,一些作用稍弱的血管活性物也可能对原发性高血压的发生起一定作用。

1. 缓激肽 缓激肽与原发性高血压间的关系在近年有了更深入的认识,高浓度的缓激肽具有内皮依赖性舒血管作用,并能促进前列环素的合成,原发性高血压患者存在缓激肽扩血管效应受损的证据,血管紧张素转化酶抑制剂的部分降压效应也是通过其抑制激肽酶对缓激肽的降解而介导的。

2. 肾上腺髓质素 1993 年,首先由 Kitamura 等人从嗜铬细胞瘤组织中分离出一种降压肽,后又在正常肾上腺髓质中分离得到,故称为肾上腺髓质素。给高血压患者应用肾上腺髓质素后,出现血压下降、心排出量升高、反射性激活交感神经系统及肾素合成等效应。原发性高血压患者的血浆肾上腺髓质素水平显著升高并与血压水平呈正相关,推测它可能作为拮抗升压因素的体液因子,在防止高血压的恶化中起着重要作用。研究显示,导入肾上腺髓质素基因可明显降低收缩压和舒张压,并能有效地改善高血压导致的心脏重构及肾损害作用。

3. 前列腺素 来源于不同部位的前列腺素对血压产生不同的影响。血小板来源的血前列腺素能促进血小板聚集,收缩血管并抑制肾排泄钠;而血管来源的前列环素则能抑制血小板聚集、舒张血管,促进利钠利尿。尽管前列腺素有上述作用,但它们在原发性高血压发病中总的作用并不突出,通过对尿中前列腺素代谢产物的监测显示,前列腺素水平似与血压无关。

4. 尿钠肽 尿钠肽所具有的作用包括增加肾脏钠的排泄、诱导血管舒张、减少肾上腺醛固酮的分泌,并拮抗 RAAS 系统的主要效应。但迄今尚无可靠证据说明尿钠肽参与了原发性高血压的发病。

八、血管平滑肌细胞膜

血管平滑肌细胞有许多特异性的离子通道、载体和酶,它们共同组成细胞膜离子转运系统,维持细胞内外 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子浓度的正常动态平衡。对高血压模型动物和原发性高血压患者进行的研究显