

高血压诊治 新进展

名誉主编 刘国仗

主 编 孙宁玲 林曙光 赵连友



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



第2版

国家卫生健康委员会规划教材

高血压诊治 新进展

国家卫生健康委员会规划教材

主编 陈伟 副主编 陈伟 陈伟 陈伟

人民卫生出版社

高血压诊治新进展

GAOXUEYA ZHENZHI XINJINZHAN

名誉主编 刘国仗

主 编 孙宁玲 林曙光 赵连友

副 主 编 黄 峻 朱鼎良 刘国树 林金秀 惠汝太
廖玉华 谌贻璞 王拥军

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 文 王 浩 王 梅 白文佩 朱文玲
刘梅林 刘梅颜 孙 刚 纪立农 严晓伟
苏定冯 李 勇 李南方 李新立 杨天仑
余振球 汪道文 张 萍 陈源源 赵 锋
祝之明 党爱民 高旭光 郭继鸿 唐朝枢
陶 军 蒋雄京

统筹策划 马兆毅 冯晓冬 熊柏渊 史仲静

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

高血压诊治新进展/孙宁玲, 林曙光, 赵连友主编. —北京: 人民军医出版社, 2009. 9

国家级继续医学教育项目教材

ISBN 978-7-5091-2810-7

I. 高… II. ①孙… ②林… ③赵… III. 高血压-诊疗-终生教育: 医学教育-教材 IV. R544.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 138749 号

责任编辑: 丁 震 文字编辑: 于晓红 李 捷 责任审读: 余满松

出 版 人: 齐学进

出版发行: 人民军医出版社

经 销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱

邮 编: 100036

质量反馈电话: (010)51927278; (010)66882586

邮购电话: (010)51927252

责任编辑电话: (010)51927300-8028

网址: [www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷: 北京印刷一厂 装订: 北京印刷一厂

开本: 850mm × 1168mm 1/16

印张: 20.5 字数: 499 千字

版、印次: 2009 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001 ~ 6650

定价: 89.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

编 委 会

顾 问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟 群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗 玲 杨 明 解江林
张 辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 冯秋阳

专家委员会委员（以姓氏笔画为序）

于 欣	于健春	于富华	王 辰	王宁利	王拥军
丛玉隆	朱新安	刘玉清	刘国仗	刘国华	刘梅林
江观玉	孙 燕	孙宁玲	李 宁	李大魁	李春盛
李树人	杨文英	杨庆铭	何晓琥	张学军	陆道培
陈秋立	陈洪铎	林三仁	周东丰	郎景和	赵玉沛
赵继宗	赵靖平	胡大一	项坤三	贾继东	钱家鸣
高兴华	高润霖	郭应禄	郭继鸿	栾文民	曹谊林
梁万年	谌贻璞	彭名炜	董德刚	韩德民	傅志宜
曾正陪	黎晓新	魏世成			

内 容 提 要

本书是“国家级继续医学教育项目教材”之一,由中华医学会组织编写。全书共分 5 章,分别从高血压的机制、诊断、相关疾病治疗、降压药物的重新评价以及高血压典型病例 5 个部分进行了阐述,介绍了内源性血管活性物质、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、高血压基因及免疫因子在高血压发病中的作用,对高血压诊断及不同血压水平定义、不同血压评价方法、高血压肾硬化症的诊断和检查、血管功能损伤的诊断等进行了评价,阐述了高血压冠心病、顽固性高血压、老年及高龄老年人高血压、妊娠高血压等高血压相关疾病的治疗新进展,并对相关降压药物在治疗中的作用作了评价。本书是在查阅了国内外大量文献和最新研究内容,并结合国内本学科现状的基础上编写而成的,突出了权威性、科学性、先进性、时效性和实用性,是临床医生学习与再提高的实用工具,适合心内科医师和研究生阅读参考。

简 介

“国家级继续医学教育项目教材”系经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准,由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同主办。本套教材已被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育推荐教材,是新闻出版总署“十一五”国家重点出版规划项目之一。

“国家级继续医学教育项目教材”按学科出版分册,邀请著名专家担任分册主编,并成立了分册编委会,编委会成员均由各学科领域知名专家组成。教材内容都是由专家在查阅了大量国内外文献后,结合国内本学科现状,重新精心编写而成,文章多以综述形式展示,以国家级项目课题为线索,注重科学性、先进性、时效性和实用性并举,是我国医学领域专家、学者智慧的结晶。

“国家级继续医学教育项目教材”编委会由卫生部原副部长蒋作君、中华医学会会长钟南山院士担任顾问,中华医学会副会长、卫生部科教司原司长祁国明和卫生部科教司副司长孟群任编委会主任委员,50余位著名专家为本套教材编委会成员。

“国家级继续医学教育项目教材”编辑部与编委会同期成立,在中华医学会继续医学教育部的指导和协助下,用最短的时间启动了教材的策划、编辑制作和学术推广工作。自2006年以来,教材已出版30余个分册,涉及近30个学科,总发行量30余万册,受到广大临床工作者的欢迎。

前 言

医学科技的发展日新月异,今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性极为重要,而临床诊疗措施是否得当与患者的生命健康密切相关。

“国家级继续医学教育项目教材”及时反映了近年医学各学科最新学术成果和研究进展,是国内医学领域专家学者智慧的结晶。本套系列教材具有以下特点:一是权威性,由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写;二是具有很强的时效性,代表了经过实践验证的最新研究成果;三是强调实用性,有很强的指导性和可操作性,能够直接应用于临床;四是强调全面性,内容以综述为主,代表了学术界在某一学科方面的共识,而并非某个专家的个人观点;五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫,本套教材会有很多不足之处,真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见,我们将在再版时加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱,相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

“国家级继续医学教育项目教材”编委会

目 录

第 1 章 高血压机制

高血压相关的新的内源性血管活性物质	唐朝枢	钟光珍(1)
肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在高血压发病及进展中的作用	汪道文	唐家荣(8)
盐敏感性高血压在高血压发展过程中的作用	赵连友	尚福军(16)
高血压基因研究近况和展望		朱鼎良(25)
高血压相关心肌肥厚的遗传分子生物学特征	惠汝太	白永悻(30)
高血压的发生和发展过程与血管重塑	孙 刚	闫 宏(38)
免疫因子在高血压发病和治疗中的作用	廖玉华	周子华(44)

第 2 章 高血压诊断

高血压诊断以及不同血压水平定义的评价	孙宁玲(49)
不同血压评价的方法的评价	余振球 曾 荣(56)
降压治疗须把握的两个度	林金秀 郑小蓉(67)
高血压左心室舒张功能不全的诊断及评价	朱文玲(71)
高血压肾硬化症的诊断及对相关检查的评价	谌贻璞(83)
高血压血管功能损伤的诊断及评价	陶 军(89)
单基因遗传性高血压研究现状及进展	惠汝太 樊晓寒(96)

第 3 章 高血压相关疾病治疗

高血压相关代谢危险因素控制面临的困惑与启示	祝之明(108)
高血压患者冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗——目标血压和药物选择	黄 峻(118)
顽固性高血压的因素分析与药物选择	廖玉华 魏宇森(128)
老年及高龄老年人高血压的治疗	刘梅林 黄樱硕(133)
妊娠期高血压疾病	白文佩 孙 瑜 马晓艳(138)
外周血管病的合理治疗	蒋雄京(148)
肾血管病的合理治疗	蒋雄京(154)
高血压抑郁焦虑状态及其干预策略	刘梅颜(160)

我国社区高血压防治的现状和对策及行动	王 文(165)
直立性低血压的诊断与处理	党爱民 吕纳强(172)
嗜铬细胞瘤	李南方 常桂娟(179)
高血压急症的现代概念和处理	郭冀珍 李 华(190)
女性高血压	白文佩 张 慧(199)
围术期高血压的处理	吴 彦(206)
药源性高血压的识别及处理	王鸿懿(215)

第 4 章 降压药物的重新评价

利尿剂在高血压治疗中的再评价	李新立 姚文明(222)
钙通道阻滞剂降压及降压以外的作用评价	陈源源(228)
血管紧张素转换酶抑制剂在降血压及靶器官保护方面的评价	严晓伟(235)
血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂对降压及器官保护作用的评价	李 勇(240)
β -受体阻滞剂在高血压治疗中的争论与评价	刘国树(258)
高血压联合用药治疗方法的评价	杨天伦(265)
国产传统固定复方制剂在高血压治疗中的评价	苏定冯 李 玲(271)
新型固定剂量复方制剂在高血压治疗中的评价	陈鲁原(277)
高血压患者的降脂治疗	叶 平(283)
高血压的抗血小板治疗	李小鹰 董建军(291)

第 5 章 高血压典型病例

顽固性高血压	王 浩 赵海鹰(297)
肾血管性高血压	孙宁玲 陈琦玲(304)
老年高血压	党爱民 吕纳强(308)

第1章 高血压机制

高血压相关的新的内源性血管活性物质

唐朝枢 钟光珍

北京大学医学部生理与病理生理学系

原发性高血压是多基因遗传和多种环境因素共同作用下的复杂疾病。神经、内分泌和血管旁分泌/自分泌功能紊乱在高血压发病中具有重要作用。血管旁分泌/自分泌的活性物质不但通过参与血管的舒缩反应来调节血压，而且也可以影响血管壁细胞的增殖和血管的重塑，参与高血压靶器官损害的调节。这些活性因子既是高血压发病的关键分子，也是高血压防治的重要靶点。以这些活性分子为靶点研究高血压的发病机制和探索高血压防治的新靶点具有重要的临床意义。

原发性高血压是多基因遗传和多种环境因素共同作用下的复杂疾病。神经、内分泌和血管旁分泌/自分泌功能紊乱在高血压发病中具有重要作用。血管组织能合成和分泌大量活性物质（旁分泌指的是分泌的因子作用于邻近组织细胞，而自分泌则指分泌后作用于自身）。血管旁分泌/自分泌的活性物质不但通过参与血管的舒缩反应来调节血压，而且也可以影响血管壁细胞的增殖和血管的重塑，参与高血压靶器官损害的调节。这些活性因子既是高血压发病的关键分子，也是高血压防治的重要靶点。本文简介几种近年新发现的参与高血压调节的血管活性物质。

尾加压素 II

尾加压素 II（U-II）最早是 1985 年 Bern 等自硬骨鱼尾部下垂体分离出来的一种生长抑素样环肽。1999 年 Ames 等在 *Nature* 杂志上首次报道了 U-II 的特异性受体 GPR14，U-II 与之结合后，导致细胞内钙离子浓度升高，参与许多生物学效应。U-II 血管效应在不同部位和不同种属具有很大差异，缩血管主要针对动脉；但也能通过一氧化氮（NO）和前列腺素途径引起离体灌流心脏冠状动脉扩张。U-II 是迄今发现的体内最强的血管收缩肽。U-II 可能是高血压发生、发展的重要因素或为致高血压的主要病理改变的因子之一。但是，它对血管的作用

表现出了解剖差异性。U-Ⅱ对静脉血管效应较差，这与 GPR14 分布特点一致。其血管收缩的作用机制为与其相应受体有高度亲和力，结合后促进钙离子内流，U-Ⅱ的受体后作用可能是通过磷酸肌醇途径实现的。除了收缩血管，U-Ⅱ还可以引起血管舒张，使血压降低，该效应是通过 NO 及前列腺素的合成来介导的。自发性高血压大鼠（SHR）的血浆 U-Ⅱ水平高于对照的 Wistar-Kyoto（WKY）大鼠。Cheung 等采用横断面病例对照研究发现高血压患者的血浆 U-Ⅱ水平高于血压正常者，并与收缩压直接相关。目前已将血清 U-Ⅱ水平增加列为一种新的高血压危险因素，但其在高血压发病中的作用及其病理生理机制尚不完全清楚。Lin 等向活体大鼠脑室内注射 10 nmol U-Ⅱ后，大鼠血压明显升高，心率增快，而向大鼠静脉内注射 U-Ⅱ则引起显著的血压下降，伴有心率加快，这与静脉注射内皮素（ET）-1 能明显升高血压的效应不同。推测在中枢神经系统 U-Ⅱ可能通过激活交感神经升高血压，增加心率；而在外周心血管组织可能通过刺激 NO 产生，使血管舒张，血压下降，从而掩盖了因 U-Ⅱ收缩大、中动脉的效应。有关研制 U-Ⅱ受体拮抗剂抗高血压的临床试验正在进行中。

Apelin

Apelin 是日本学者 Tatemoto 等利用“孤儿受体策略”，于 1998 年用反向药理学方法首次从牛胃分泌物中提取到的新的活性肽。Apelin 由于具有强大的扩血管、强心及血流动力学调节作用在心血管领域受到高度关注。Apelin 可由血管内皮细胞产生以旁分泌/自分泌的形式发挥强有力的扩血管效应，释放的 Apelin 结合并活化邻近的 APJ 受体，通过活化血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶（eNOS），刺激 NO 的产生和释放而实现降压效应。给麻醉大鼠腹腔内注射 Apelin 后，大鼠平均动脉压下降，血浆中亚硝酸盐/硝酸盐浓度有短时间的升高。而这些效应几乎能被 eNOS 抑制剂 N-硝基-L-精氨酸甲酯完全抑制。在无其他干预措施存在时，Apelin 呈剂量依赖性地降低大鼠平均动脉压（MAP），同时引起心率加快，但对主要反映静脉张力的循环系统平均充盈压（MCFP）无影响。而经神经节阻断剂 Mecamylamine 预先处理以消除神经反射调节的影响，同样剂量的 Apelin 在降低 MAP 的同时，也显著降低 MCFP，但不改变心率。说明 Apelin 是一种内源性的动脉和静脉舒张剂，Apelin 的扩血管作用是内皮依赖性的。对于去内皮的离体人隐静脉，Apelin 表现出强力的血管收缩效应，其效能堪比血管紧张素Ⅱ。由此推断，Apelin 对血管平滑肌的直接效应可能是收缩，但在有完整的内皮存在时，诱导 NO 等扩血管物质的释放拮抗和掩盖了 Apelin 的直接缩血管效应。在 APJ 基因敲除小鼠模型中，Apelin 的降压效应消失，而且对血管紧张素Ⅱ所致的升压效应反应性增高。此外，APJ 和血管紧张素Ⅱ受体 AT_{1a} 基因双重突变的纯合子小鼠的基础血压较单有 AT_{1a} 缺乏的小鼠显著升高。SHR 心脏和主动脉中 Apelin 及 APJ 受体 mRNA 及蛋白水平都明显降低同时血管紧张素受体高表达，提示血管紧张素和 Apelin 系统间的平衡调节血压水平。

耦联因子-6

1998 年 Osanai 等首次从 SHR 心、肝、肾等组织中提取纯化出一种能抑制前列环素 2（PGI₂）生成的活性物质，发现了耦联因子-6（CF-6）。CF-6 是线粒体 ATP 合酶的一个亚单位，是迄今发现的体内惟一的内源性 PGI₂ 合成抑制因子。CF-6 与 PGI₂ 是一对相互作用、相互抑制的调节血管舒缩因子，共同参与血压调节。CF-6 普遍存在于体内各种细胞线粒体中，参与能量代谢过程。另外，CF-6 也存在于血管内皮细胞的细胞膜和细胞质。内皮细胞分泌的 CF-6 可能是循环血液中 CF-6 的重要来源。循环中的 CF-6 是一个强烈的血管收缩肽，能够抑

制磷脂酶 A_2 的活性,减少花生四烯酸释放,从而抑制 PGI_2 合成,具有升高血压的作用。SHR 血循环中的 CF-6 是通过阻断缓激肽(缓激肽是重要的内源性舒血管物质之一)而发挥作用。人类血管内皮细胞中在 CF-6 作用下不对称二甲基精氨酸(ADMA,内源性 NO 合成抑制剂)的生成和释放增加,NO 生成减少。因此,推测 CF-6 血浆水平的增加,使 ADMA 释放增加,NO 生成减少,从而升高血压。原发性高血压患者血浆 CF-6 水平升高,血浆 CF-6 水平与 NO 水平呈负相关,与高血压严重程度呈正相关。

肾上腺髓质素

肾上腺髓质素(ADM)最初是1993年从人嗜铬细胞瘤组织中分离得到的一种血管活性多肽,免疫组织化学研究和放射免疫分析显示,在肾上腺髓质、肾脏、心脏肺脏、脾脏、下丘脑、垂体前叶、脉络丛、胰岛和胃肠道内分泌细胞等均有 ADM 存在。其中肾上腺含量最高,肺和心脏次之。最近已证实在尿、脑脊液、心包液及羊水中也存在。人血液循环中的 ADM 主要来源于血管内皮细胞。

ADM 与受体结合而发挥作用,并且受到一种受体活性修饰蛋白(RAMPs)的调控作用。ADM 的受体主要有 CGRP1 受体和 ADM 特异性受体(ADMR)。ADMR 在不同的动物属种分别为大鼠的孤儿 G 蛋白耦联受体(oGPCR)、犬孤儿受体 RDC-1,以及降钙素受体样受体(CRLR)等。

ADM 对全身血管都有扩张作用。ADM 的扩血管作用机制可能为:①刺激血管内皮细胞,通过激活诱导型 eNOS 增加 NO 的释放导致血管扩张;②ADM 与血管平滑肌上的 ADM 受体特异性结合,直接作用于血管平滑肌细胞增加细胞内的环腺苷酸(cAMP);③ADM 抑制血管平滑肌细胞合成和释放内皮素;④ADM 可抑制血管紧张素的促血管平滑肌增生作用。

另外,ADM 还可通过调节机体水盐代谢降低血压。ADM 可以舒张肾小球入球和出球小动脉、增加肾血流量、增加肾小球滤过率,并且促进钠盐的分泌、增加尿量。ADM 可以抑制醛固酮的分泌,从而促进了水、钠排出。ADM 对中枢神经系统有抑制饮水、摄盐等作用。

原发性高血压时血浆 ADM 含量升高且与疾病的严重程度呈正相关:单纯高血压时增加 26%,进展期高血压合并靶器官损害时增加达 45%。若合并肾衰竭,则随血中肌酸水平上升,ADM 可增加 78%~214%。在有脑卒中倾向的自发性高血压大鼠(SHR-SP)血浆 ADM 降低,这是由于 ADM 降解代谢加快所致,从而推测严重高血压时 ADM 的减少是心、脑血管急性事件发生的原因之一。但在肾上腺嗜铬细胞瘤的患者,无论静息还是高血压发作时,均未检测到血浆 ADM 水平的上升,而肾上腺素和去甲肾上腺素的血浆水平却很高,这也许正说明了肾上腺并不是体内 ADM 的主要来源。

在多种继发性高血压时,血浆及心血管组织局部 ADM 的含量也显著增高。一侧肾动脉缩窄造成血压上升 4 周后,肥厚的左心室 ADM 表达增多,在盐依赖的高血压模型也有上述相同发现,原发性醛固酮增多症患者的血浆 ADM 含量明显增加。这种代偿性 ADM 增加可以是高血压组织损伤的标志之一。

钠尿肽

钠尿肽(NPS)是一组肽类激素,在肾脏、心血管系统、内分泌系统中起着控制与调节作用。其中,ANP(心房钠尿肽)最初发现于1981年;而BNP(脑钠肽)与ANP具有类似的发卡结构,但是种属差异大。ANP与BNP均产自心肌细胞。C型钠尿肽(CNP)结构类

似，但是产生于中枢神经系统、血管内皮、生殖道、骨组织。

1. ANP 与高血压 SHR 心房和血浆 ANP 水平明显升高，应用分子杂交技术证明在高血压的大鼠，心房、心室、肺组织内的心房钠尿肽基因的表达均较正常对照 WKY 大鼠高。在去氧皮质酮高盐性的高血压大鼠，血浆 ANP 水平亦升高，其升高幅度与血压呈正相关。严重的和有并发症的高血压患者血浆 ANP 浓度升高，然而，轻度无并发症的原发性高血压患者血浆 ANP 浓度变化报道不一。Richard 等发现 ANP 在恶性高血压中显著增高，经适当治疗血压和 ANP 水平均降低。

近年的研究提出血浆 ANP 水平可作为高血压并发心功能降低和心肌肥厚的一个重要指标。Kohno (1986 年) 等报道 SHR，若无心肌肥厚，其血浆 ANP 水平并无升高，只有发生心肌肥厚时，血浆 ANP 水平才升高。Montorsi 等亦证明在合并心肌肥厚，心房内压和肺毛细血管楔压增高的高血压患者，血浆 ANP 水平均明显增加，而未合并心肌肥厚的高血压患者，血浆 ANP 水平的增加不显著。ANP 水平可作为高血压引起心肌结构和功能变化的一项指标。高血压所引起的 ANP 水平升高，可能主要是因为房内压升高，牵张心房所引起。

2. BNP 与高血压 在 SHR，血浆和心房 BNP 与 ANP 的变化一样，均明显高于对照 WKY 大鼠。Kohno (1995 年) 曾报道高血压患者的血清 BNP 浓度比临界高血压显著升高，其中左心室肥厚者又高于无心室肥厚者。最近有报道高血压患者，血清 BNP 水平与左心室质量指数及相关室壁厚度密切相关，而与收缩压、舒张压、平均压无关，得出 BNP 升高与心肌肥厚程度有关而与高血压程度无关的结论。所有患者服用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 1 年后，血清 BNP 下降幅度与左心室质量减少程度密切相关，而与血压下降无关。左心室肥厚可增加高血压患者心血管事件和病死率，因此 BNP 可望成为评判高血压预后的指标。

3. CNP 与高血压 原发性高血压患者血浆 CNP 水平与疾病进展的不同阶段相关。有研究表明，不伴左心室肥厚的高血压患者血浆 CNP 水平显著低于正常组，而伴有左心室肥厚的原发性高血压患者血浆 CNP 则明显增加，提示 CNP 有可能参与心室肥厚发病过程的调节。最近的研究发现，糖尿病引起的高血压血浆 ANP 和主动脉组织的 CNP 水平升高，钠尿肽的 A 型和 B 型受体 mRNA 表达都增高。

瘦 素

瘦素 (leptin) 是脂肪细胞分泌的一种脂源性内分泌多肽激素，具有抑制摄食、减少脂肪蓄积的作用，由 167 个氨基酸组成。在分泌入血的过程中，N 末端的 21 个氨基酸信号肽被去除，形成活性瘦素。瘦素可通过多种机制参与血压的调控：高血压左心室肥厚患者血清瘦素水平比高血压不伴有左心室肥厚的患者明显升高，差异有统计学意义。Haynes 等发现非肥胖大鼠脑中短期注射瘦素，肾交感神经活性及紧张度明显增高。在这些动物模型中还发现，交感神经的激活促进了肾小管钠滞留及高血压的发生。加用肾上腺素能受体阻滞剂或行肾神经切除术后则上述效应明显减轻，因此，认为瘦素诱导的交感神经激活能促进肾小管钠滞留及高血压。缺乏瘦素的肥胖小鼠动脉压显著下降，长期使用瘦素的大鼠血压较对照组明显升高，提示瘦素在高血压的发病中具有促进作用。

脂联素

脂联素是脂肪组织特异性分泌的一种胶原样细胞因子。人脂联素由 244 个氨基酸组成 (鼠的脂联素由 247 个氨基酸组成)，包括 N 端信号肽、N 端非螺旋功能区、胶原结构域以及

c-端球形结构域 (gAcrp)，翻译后修饰为 8 种不同的同源蛋白。

脂联素具有多种生物学效应：在肥胖、糖尿病和心血管疾病小鼠模型上发现脂联素可以增加内皮依赖的血管舒张功能。脂联素可以刺激增加内皮型 eNOS 的活性。球状结构的脂联素抑制内皮源性的超氧化物的生成，抑制血管紧张素 II 介导的细胞凋亡，抑制肿瘤坏死因子- α 诱导的单核细胞的黏附和血管细胞黏附分子的表达。脂联素还能够抑制血小板源生长因子、表皮细胞生长因子等诱导的血管平滑肌细胞的增生和迁移作用。

脂联素与高血压的发生密切相关。2002 年 Adamczak 等首次报道了脂联素与原发性高血压 (EH) 之间的关系，选择了 33 例 EH 患者及 33 例体重指数 (BMI) 匹配的正常对照者做对比分析，结果显示 EH 患者脂联素水平明显低于正常对照组，在所有研究对象中血清脂联素水平与血压水平呈负相关。基因多态性对循环中脂联素的浓度有一定的影响，其中 *I164 T* 多态性的 TC 基因型与低脂联素水平有关，而大部分 C 等位基因携带者都有高血压。通过研究也发现 *I164 T* 多态性的 TC 基因型与高血压有显著的相关性，超过 80% 的 C 等位基因携带者都患有高血压。Masato 等对 18~32 岁年轻人群研究发现，具有 EH 家族史而无糖尿病病史、血压正常男性的脂联素水平明显低于正常人群，低脂联素水平首先会影响胰岛素的敏感性，进而影响血压的变化趋势。Della 等研究显示夜间血压持续升高的患者脂联素水平较夜间血压正常的患者低，夜间持续血压升高患者有更多的胰岛素抵抗和更低的脂联素水平。Furuhashi 等应用替莫普利或坎地沙坦治疗高血压 2 周后研究其对脂联素影响，后者提高血脂联素水平较前者更显著，空腹胰岛素水平明显下降，而对 BMI 无影响，认为肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 阻断剂增加脂联素是通过增加胰岛素敏感性途径。Trimarco 等研究显示在高血压患者中，受 β -肾上腺素受体刺激，当交感神经活动增强时可以抑制脂联素基因的表达，提示高血压患者血浆脂联素水平下降与儿茶酚胺的增高对脂联素表达和分泌的抑制作用可能有关。在人群中低脂联素血症已经认作是一个高血压的高危因素。

血管升压素与合肽素

血管升压素 (VP) 即抗利尿激素 (ADH)。由 9 个氨基酸组成的环状活性分子，在人、狗以及鼠等第 8 位氨基酸为精氨酸，称为精氨酸升压素 (AVP)，而猪为赖氨酸，称为赖氨酸升压素 (LVP)。AVP 是一个非常强的血管收缩剂，同时可刺激水、钠潴留，在急性低血压时是维持血压正常的一个重要因素。

在多种高血压动物模型中，血清 AVP 浓度都有升高，但是 AVP 浓度的升高是否导致了血压升高尚不完全清楚。同样，在人类 AVP 是否维持动脉高血压状态亦不完全清楚。原发性高血压患者中，AVP 浓度的改变是原发的还是继发的尚不明确。有研究发现在高血压患者中，血 AVP 浓度往往是降低的。持续血浆 AVP 的升高 (10~20 pg/ml) 可以导致液体潴留、血容量增加和血压升高；但对已经发生的高血压，若持续静脉输注 AVP，则 1~2 周后发生 AVP 逃逸，从而血压下降。

合肽素是近年新发现的与 AVP 同源的一种含有 39 个氨基酸残基的糖肽，是血管升压素原 (pro-vasopressin) 的 C 端部分肽段，在血液中比 AVP 更加稳定，便于测定，并且在多种疾病中能够代替 AVP 反应疾病的情况，包括液体潴留、高血压、心肌梗死、感染、休克等。目前临床上已开展合肽素测定的应用。

降钙素基因相关肽

降钙素基因相关肽 (CGRP) 有 2 种同位异构体 (α 和 β)，两者在大鼠仅仅相差 2 个氨基酸，在人类相差 3 个氨基酸。2 种 CGRP 在血管床上的作用相似。CGRP 及其受体广泛分布于神经及心血管系统。

作为内源性舒张血管和抑制血管平滑肌增殖的物质，CGRP 与高血压的关系较密切。关于 CGRP 的神经含量结论比较一致：SHR 外周神经中 CGRP 含量明显减少，阻力血管（如肠系膜动脉）上的 CGRP 神经纤维及血浆 CGRP 浓度均降低，血管对 CGRP 反应性也降低，背根神经节中 CGRP mRNA 含量大大低于正常血压鼠。有文献报道，SHR 脑微循环中 CGRP 的含量下降，而受体却上调，提示中枢 CGRP 的分泌减少。另外，应用放射配基受体分析法，证实 SHR 心脏 CGRP 受体亲和力下降而结合位点的数目有所增加，提示 SHR 组织中 CGRP 释放减少以及受体下调，可能参与高血压的发生。文献还报道 α -CGRP 基因敲除小鼠基础血压升高；新生鼠用辣椒素破坏辣椒素敏感的感觉神经（包括 CGRP 能神经）后，高盐可诱发严重高血压；鞘内注射辣椒素（耗竭脊髓内 CGRP）能加剧肾性高血压的发展。相反，在去氧皮质酮-盐 (DOCA-Salt) 敏感高血压大鼠及两肾一夹高血压大鼠 CGRP 合成与释放增高，在这些高血压模型中应用 CGRP 受体阻断剂或辣椒素，导致血压进一步升高，提示 CGRP 在这些模型中发挥代偿性降压作用。

对于继发性高血压，应用多种动物模型，如在肾切除、eNOS 抑制剂左旋硝基精氨酸甲酯 (L-NAME) 或 DOC-Salt 诱发的高血压大鼠以及嗜铬细胞瘤和原发性醛固酮增多症患者血浆 CGRP 浓度代偿性的增高，提示升高的血浆 CGRP 可能是血压升高后的代偿反应。而对于原发性高血压，CGRP 可能参与疾病的发生并在其发展中起负性调节作用，即 CGRP 含量减少是血压升高的原因之一，而反馈性 CGRP 分泌增加又是机体自身抗高血压的方式之一。

CGRP 还参与了高血压靶器官的损伤。在 α -CGRP 基因敲除的小鼠，发现无论是血压依赖的还是非血压依赖性的高血压所诱导的靶器官损害，在基因敲除组明显重于野生型小鼠。尽管 CGRP 的应用可以很快降低人类的高血压，但是 CGRP 在人类的慢性高血压中起着什么作用仍不完全清楚。

激 肽

激肽也是血管分泌的活性物质之一，在调节心血管和肾脏功能中起着重要的作用。其中，最重要的激肽是缓激肽和 lysyl-缓激肽。此两者均来自于激肽释放酶。最重要的激肽释放酶是血浆中和组织中的激肽释放酶。

激肽主要通过旁分泌/自分泌的方式与相应的受体结合而发挥作用。激肽的受体有 2 种，分别为 B_1 和 B_2 -受体。在野生型动物和人类，激肽的大部分作用是通过 B_2 -受体实现的，后者是连接于 G 蛋白的 7 个跨膜结构域。

激肽除直接扩血管外，还作用于肾脏参与血压的调节。在肾脏，激肽调节微循环，调节水、钠的排泄。肾脏激肽释放酶位于肾小管的连接细胞；激肽受体位于集合管。激肽的利钠利尿作用是通过结合于 B_2 -受体，激活环氧化酶，进一步激活前列腺素 E_2 实现的。激肽刺激内皮细胞 NO 的释放，后者激活鸟苷酸环化酶，从而环鸟苷酸 (cGMP) 生成增加，后者抑制了 Na^+ 在集合管细胞的转运。

有报道高血压动物模型和某些高血压患者的高血压与激肽释放酶-缓激肽系统活性降低相

关。在实验性肾血管性高血压中，尿及动脉组织激肽释放酶降低。然而，在氢化可的松诱导的高血压中，循环中的激肽及尿中激肽释放酶是增加的。在人类研究中发现，尿中排泄激肽释放酶增加是原发性高血压的一个重要遗传学指标。

近年大量的研究表明，ACEI 治疗高血压的机制中有激肽的参与。这些证据包括：①血管紧张素转换酶（ACE）是一种重要的肽酶，可以羟化激肽；②应用 ACEI 后，组织及尿的激肽增加，激肽促进扩张血管和促进 Na^+ 及水的排出；③应用激肽拮抗剂从而抑制激肽释放酶-激肽系统，可以部分阻断 ACEI 的急性的低血压效应；④在激肽缺失的 Brown Norway 大鼠的肾血管性高血压模型中，ACEI 的急性降压效果显著降低。因此，激肽在高血压的调节中起着重要的作用，并且介导了一些降压药物的降压作用。

随着科学的发展，人们对高血压认识的深入，高血压相关的血管活性物质层出不穷。心血管局部旁分泌/自分泌因子因其结构简单、组织分布广泛、生物效应多样、合成与代谢迅速和免疫原性低等特点，是心血管自稳态调节的最重要成分，其功能紊乱具有重要的发病学意义。以这些活性分子为靶点研究高血压的发病机制和探索高血压防治的新靶点具有重要的临床意义。又由于生物活性小分子物质不仅种类繁多，功能复杂，而且各分子间相互作用，形成了复杂的调节网络。目前对这类物质单一分子的研究或单一靶点的治疗均不足以阐明高血压发病机制，因此必须对这些分子形成的网络调节进行整合研究。

参考文献

1. 任永生, 蒋宏峰, 蒋维, 等. 高血压患者血浆线粒体耦联因子6的变化. 高血压杂志, 2003, 11 (1): 19-20.
2. Cheung BMY, Leung R, Man YB, et al. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. J Hypertens, 2004, 22: 1341-1344.
3. Suguro T, Watanabe T, Ban Y, et al. Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. Am J Hypertens, 2007, 20: 211-217.
4. Maquez-Rodas I, Longo F, Rothlin RP, et al. Pathophysiology and therapeutic possibilities of calcitonin gene-related peptide in hypertension. J Physiol Biochem, 2006, 62: 45-56.
5. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. Eur J Heart Fail, 2008, 10 (8): 725-732.
6. Woodard GE, Rosado JA. Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology. Int Rev Cell Mol Biol, 2008, 268: 59-93.
7. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, et al. Copeptin: Clinical use of a new biomarker. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19 (2): 43-49.
8. Desai N, Sajjad J, Frishman WH. Urotensin II: A new pharmacologic target in the treatment of cardiovascular disease. Cardiol Rev, 2008, 16 (3): 142-153.
9. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: Response to therapeutic interventions. Circulation, 2008, 117 (25): 3238-3249.
10. Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, et al. Vascular effects of adiponectin: Molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. Clin Sci (Lond), 2008, 114 (5): 361-374.