



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

高血压诊治 新进展

孙宁玲 赵连友 主编

2011 - 2012



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



国家级继续医学教育项目教材

高血压诊治新进展

GAOXUEYA ZHENZHI XINJINZHAN

主 编 孙宁玲 赵连友

副 主 编 黄 峻 朱鼎良 惠汝太 唐朝枢 张维忠
李南方 祝之明

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 文	王 浩	王继光	王鸿懿	叶 平
白文佩	朱鼎良	华 琦	刘 靖	刘国树
刘梅林	刘梅颜	孙宁玲	牟建军	严晓伟
苏定冯	李 勇	李小鹰	李南方	李新立
杨天伦	吴平生	吴兆苏	吴海英	汪道文
陈香梅	陈琦玲	陈鲁原	陈源源	赵连友
施仲伟	姜一农	祝之明	袁 洪	顾东风
徐希平	高旭光	郭艺芳	唐朝枢	陶 军
黄 峻	惠汝太	曾春雨		

学术秘书 喜 杨 马志毅

统筹策划 马兆毅 冯晓冬 熊柏渊 史仲静 吴 超



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, 赵连友主编. —北京: 人民军医出版社, 2011. 9
ISBN 978-7-5091-5086-3

I. ①高… II. ①孙… ②赵… III. ①高血压—诊疗 IV. ①R544.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 162563 号

策划编辑: 吴磊 黄建松 文字编辑: 黄栩兵 责任审读: 余满松
出版人: 石虹
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)51927290; (010)51927283
邮购电话: (010)51927252
策划编辑电话: (010)51927300 - 8751
网址: www.pmmp.com.cn

印、装: 北京印刷一厂
开本: 889mm × 1194mm 1/16
印张: 26.5 字数: 700 千字
版、印次: 2011 年 9 月第 1 版第 1 次印刷
印数: 0001 - 1500
定价 (含光盘): 105.00 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

目 录

第一篇 研究展望

第1章 高血压发病机制研究走向及展望	朱鼎良 (3)
一、基因组学研究	(3)
二、系统生物学研究	(4)
三、转化医学	(4)
第2章 高血压血管内皮功能损害研究进展及展望	陶 军 (7)
一、内皮功能损害及其机制研究	(7)
二、血管功能评估	(8)
三、血管内皮功能保护	(9)
第3章 高血压心肌肥厚研究现状及展望	惠汝太 樊晓寒 (11)
一、患病率及危险因素	(11)
二、病理生理及遗传分子机制	(12)
三、影像学检查和分子标志物	(14)
四、射血分数保留性心衰	(15)
五、治疗措施	(16)

第二篇 基础研究

第4章 小分子肽在高血压中的作用	唐朝枢 齐永芬 (21)
一、肾素-血管紧张素体系	(21)
二、利钠利尿肽家族	(22)
三、内皮素	(23)
四、降钙素基因相关肽	(23)
五、肾上腺髓质素	(24)
六、新发现的与高血压相关的活性多肽	(25)
第5章 高血压药物基因组学的意义	袁 洪 蔡菁菁 (30)
一、研究现状	(30)
二、临床应用与问题	(32)
三、应用前景与展望	(34)

第6章 血压波动性的基础研究	苏定冯 (38)
一、基本概念	(38)
二、靶器官损伤	(39)
三、血压波动性与靶器官损伤	(39)
四、BPV与抗高血压药物治疗	(41)
第7章 时钟基因对心血管系统及血压波动的作用机制	孙宁玲 (43)
一、时钟基因	(43)
二、心血管系统近日节律基因表达	(44)
三、时钟基因和神经体液的影响	(45)
四、时间生物学与心血管病治疗	(47)
第8章 多巴胺受体在高血压中的作用研究进展	曾春雨 张 晔 (48)
一、多巴胺的代谢	(48)
二、多巴胺受体的分类、分布和信号传导途径	(49)
三、外周多巴胺受体的生理作用	(49)
四、多巴胺受体与其他系统的交互作用	(50)
五、多巴胺受体与高血压	(50)
六、从多巴胺受体的研究成果看高血压治疗的新对策	(51)
第9章 花生四烯酸细胞色素 P ₄₅₀ 表氧化酶及其代谢产物 EETs 调压作用研究进展	
	李旭光 徐西振 (54)
一、CYP 表氧化酶	(55)
二、可溶性表氧化水解酶	(56)
三、EET 类似物	(56)
第10章 AT ₁ 受体活性化机制及其阻断药作用研究的新观点	邹云增 李 磊 (59)
一、机械牵张不依赖 Ang II 直接激活 AT ₁ -R	(59)
二、机械受体与心肌肥大	(60)
三、ARB 中的反向激动作用	(61)
四、AT ₁ 受体在机械牵张中的构象变化	(63)
五、反向激动效应研究面临的问题	(63)

第三篇 热点问题

第11章 J形曲线及降压底线的认识和争议	郭艺芳 张倩辉 (69)
一、血压水平与心血管事件风险水平间的J形曲线现象	(69)
二、心脑血管病J形曲线特征	(71)
三、J形曲线与降压治疗的底线	(71)
第12章 血压变异性及其临床意义	王继光 (73)

一、病理性血压变异的成因和意义	(73)
二、降压药物性血压变异及其预防	(75)
三、血压变异的临床评估	(75)
第 13 章 高血压晨峰现象及其合理治疗	陈源源 (77)
一、晨峰血压	(77)
二、病理生理机制	(78)
三、心血管风险	(78)
四、降低晨峰血压的关键	(78)
五、控制晨峰血压的循证医学证据	(79)
第 14 章 高血压病患者的心率控制	孙宁玲 (81)
一、高血压心率增快的特征	(81)
二、交感神经过度激活与高血压发展	(81)
三、交感过度激活的严重后果	(83)
四、 β 受体阻断药抑制交感神经过度激活的作用	(83)
五、 β 受体阻断药治疗高血压的指导	(84)
六、 β 受体阻断药优化选择	(84)
第 15 章 老年人餐后低血压和体位性低血压诊治进展	李小鹰 (87)
一、餐后低血压	(87)
二、体位性低血压	(90)
第 16 章 抗高血压药物预防新发糖尿病——ACE 抑制药和 ARB 的临床价值	李 勇 (95)
一、RAS 系统激活与新发糖尿病机制	(95)
二、ACE 抑制药与新发糖尿病	(96)
三、ARBs 与新发糖尿病	(97)
第 17 章 隐匿性高血压	华 琦 任海荣 (100)
一、诊断标准和分型	(100)
二、靶器官损害	(101)
三、治疗	(101)
第 18 章 影响降压药物疗效的种族因素	张 前 (105)
一、临床证据	(105)
二、药物遗传学	(106)
三、药物基因组学	(109)

第四篇 指南 - 共识 - 循证

第 19 章 对 2009 年欧洲高血压指南再评价的认识及点评	孙宁玲 (113)
一、对亚临床器官损害的评估	(113)

二、高血压治疗部分指南的更新	(114)
三、特殊人群的降压治疗	(117)
第20章 顽固性高血压——2009 美国专家共识	李南方 王梦卉 (118)
一、临床评估	(118)
二、真假顽固性高血压鉴别	(119)
三、继发性病因鉴别	(120)
四、药物治疗	(121)
五、专科就诊	(122)
第21章 2009 年日本高血压指南简介	喜 杨 (126)
一、流行病学	(126)
二、血压测量与临床评估	(126)
三、治疗	(128)
四、特殊高血压处理	(130)
第22章 钙离子通道阻断药抗动脉粥样硬化	李小鹰 李 勇 孙宁玲, 等 (131)
一、临床试验证据	(132)
二、抗动脉粥样硬化的机制	(137)
三、结论与建议	(138)
第23章 阿司匹林在心血管病一级预防中的作用——中国专家共识	严晓伟 (141)
一、用于一级预防专家共识	(142)
二、用于糖尿病心血管事件一级预防	(143)
三、不同国家一级预防指南或共识的差异	(144)
第24章 东亚地区高血压患者二氢吡啶类钙通道阻断药临床应用建议——亚太心脏病协会共识	孙宁玲 (146)
一、降压疗效	(147)
二、靶器官保护作用	(148)
三、心血管事件预防	(150)
第25章 ASCOT 血压变异性分析	王继光 (152)
一、血压变异性分析的意义	(152)
二、预测心脑血管事件的机制	(153)
三、选择降压治疗药物的意义	(153)
第26章 2 型糖尿病降压治疗与心血管高危事件——心血管风险行动研究降压亚组分析	王鸿懿 (155)
一、随机临床试验方法	(155)
二、结果分析	(156)
三、效果评价	(157)

第 27 章 国际维拉帕米 - 群多普利的研究	王鲁雁 (159)
一、研究设计及结果	(159)
二、血压控制情况对终点事件影响的后期分析	(162)
三、冠脉再血管化治疗后患者的亚组分析	(162)
四、外周动脉疾病亚组分析	(164)
五、糖尿病亚组分析	(167)
第五篇 药物治疗	
第 28 章 噻嗪类利尿药治疗高血压的思考——药物和剂量选择	陈鲁原 (173)
一、临床药理学	(173)
二、循证证据的差异	(174)
三、剂量选择	(176)
第 29 章 β 受体阻断药在高血压治疗中的争论再评价	刘国树 (179)
一、 β 受体阻断药在高血压治疗中属优选药物	(179)
二、 β 受体阻断药对高血压患者血糖和血脂影响的研究仍在继续	(182)
三、 β 受体阻断药治疗慢性心力衰竭	(183)
第 30 章 新剂型 β 受体阻断药的降压治疗优势	孙宁玲 (186)
一、 β 受体阻断药缓释剂型的主要特点	(186)
二、临床应用	(188)
三、剂量转换	(190)
第 31 章 α/β 受体阻断药在高血压治疗中的评价	郭冀珍 姚利萍 (192)
一、目前的认识	(192)
二、一线降压药应用前景	(193)
三、常用 α/β 受体阻断药的降压差别	(194)
第 32 章 钙通道阻断药在降压及肾保护中的作用	刘 靖 (196)
一、钙通道阻断药分类	(196)
二、L、N 和 T 三型钙通道对肾脏的作用	(196)
三、二氢吡啶类 CCB 在肾病应用的分歧	(197)
四、苯磺酸氨氯地平 L 型和 N 型钙通道作用特点	(198)
五、氨氯地平对高血压肾脏的保护作用研究	(198)
六、临床获益	(199)
七、其他具有 N 型钙通道或 T 型钙通道阻断作用的 CCB	(200)
第 33 章 硝苯地平控释片降压治疗新信息和新进展	施仲伟 (202)
一、国外研究概况	(203)
二、治疗冠心病效果评价试验	(203)

三、与坎地沙坦合用研究	(204)
四、与缬沙坦合用价效比研究	(204)
五、治疗高血压试验	(205)
六、与替米沙坦合用降压效益评价研究	(205)
第34章 高盐饮食及盐敏感性高血压药物治疗选择	牟建军 (208)
一、高盐/低钾饮食、盐敏感性与我国高血压发病的关系	(208)
二、高盐、盐敏感性高血压的临床特点	(209)
三、治疗药物选择	(210)
第35章 RAAS 阻断药降压与靶器官保护治疗的循证剂量评价	牟建军 (212)
一、阻断 RAAS 的重要性	(212)
二、大剂量 RAAS 阻断药降压与靶器官保护证据	(213)
三、培哚普利足剂量降压与靶器官保护的优势	(214)
四、遵循个体化原则	(215)
第36章 直接肾素抑制药阿利吉仑降压疗效评价	孙宁玲 (217)
一、降压作用机制	(217)
二、降压疗效和安全性	(218)
三、对靶器官的作用	(219)
第37章 固定复方制剂在高血压治疗中的利与弊	杨天伦 陈 坡 (221)
一、现状与进展	(221)
二、固定复方制剂的优点	(222)
第38章 国产固定复方制剂治疗高血压效果评价	苏定冯 李 玲 (226)
一、在高血压治疗中的重要性	(226)
二、国产复方制剂的种类和特点	(227)
三、疗效评价	(228)
第39章 ARB/利尿药单片联合制剂的临床应用及地位评价	张新军 (231)
一、ARB/利尿药联合	(231)
二、利尿药应用价值历久弥新	(232)
三、机制互补、优势人群获益明显	(233)
四、强效降压、简化治疗	(233)
第40章 ARB + CCB 单片固定复方制剂的优势	李新立 朱贞燕 (235)
一、机制合理性	(235)
二、靶器官保护合理性	(236)
三、临床治疗合理性	(236)
第41章 高血压联合治疗方案及其循证证据	孙宁玲 (238)
一、联合治疗方案	(238)

二、循证医学证据	(239)
第42章 CCB/他汀类药物混合单片固定复方制剂降压及抗动脉粥样硬化效果评价	吴平生 陶 宇 (241)
一、现状与进展	(241)
二、常用药物的药理作用	(243)
三、临床试验	(245)
四、不良反应	(246)
第43章 马来酸依那普利叶酸片在降压及脑卒中防治中的作用	陈光亮 王滨燕 (248)
一、高血压与高 Hcy 导致心脑血管事件的协同作用	(248)
二、高血压与高 Hcy 与我国脑卒中高发风险	(249)
三、补充叶酸降低 Hcy 预防脑卒中	(249)
四、预防脑卒中的最佳策略	(250)
五、临床研究	(251)
六、流行病学研究	(251)
七、不良反应与注意事项	(252)

第六篇 特殊疾病关注

第44章 顽固性高血压的诊治流程	王 浩 赵海鹰 (257)
第一步：确定诊断	(258)
第二步：排除假性难治性高血压	(258)
第三步：认真鉴别和逆转生活方式因素	(258)
第四步：认真寻找和减少或终止血压升高的物质或药物	(259)
第五步：仔细寻找继发性高血压的线索与证据	(259)
第六步：药物的治疗	(261)
第七步：转诊至高血压专家	(261)
第45章 高血压伴低钾血症的常见原因、诊断思路及治疗原则	王及华 (263)
一、常见原因	(263)
二、诊断思路	(265)
三、治疗原则	(265)
第46章 瞬时受体电位通道——高血压发病与干预的新靶点	祝之明 黎 黎 (267)
一、TRP 通道的结构和分类	(267)
二、TRP 通道在血管中的作用	(268)
三、TRP 通道在高血压发病中的作用	(270)
第47章 围术期高血压的常见诱因与治疗	吴 彦 (274)
一、常见诱因	(274)

二、治疗	(275)
第48章 老老年单纯收缩期高血压研究主要进展	刘梅林 (282)
一、病理生理特点	(282)
二、降压治疗获益的证据	(283)
三、降压目标及注意事项	(284)
第49章 中青年舒张期高血压主要研究进展	陈源源 (287)
一、主要特点	(287)
二、伴随危险因素	(287)
三、靶器官损害	(288)
四、基本治疗策略	(288)
第50章 育龄期女性高血压诊治	白文佩 马永菽 张海澄 (291)
一、原发高血压	(291)
二、妊娠期高血压	(292)
三、哺乳期高血压	(294)
第51章 情绪相关的高血压	刘梅颜 (296)
一、流行病学特点	(296)
二、病理生理学特点	(296)
三、主要不良情绪	(297)
四、治疗措施	(299)
第52章 H型高血压：叶酸治疗对预后的影响	李建平 秦献辉 张 岩, 等 (301)
一、H型高血压	(301)
二、叶酸治疗对预后的影响	(303)
第53章 多囊卵巢综合征与高血压	刘传芬 (308)
一、发病机制	(308)
二、临床表现	(308)
三、诊断标准	(309)
四、血压特征	(309)
五、预防和治疗	(309)
第54章 引起药源性高血压的常见药物	王鸿懿 (311)
一、非甾体类抗炎药	(311)
二、含钠药物	(312)
三、口服避孕药	(312)
四、肾上腺糖皮质激素	(312)
五、甘草及其制剂	(313)
六、促红细胞生成素	(313)

七、环孢素	(313)
八、其他药物或食物	(313)
九、药源性高血压特殊反应	(314)

第七篇 合并症

第55章 急性冠脉综合征的降压治疗	黄 峻 (319)
一、基本概念	(319)
二、监护处理	(320)
三、ST段抬高心肌梗死的处理	(321)
第56章 脑卒中患者的血压管理及用药选择	高旭光 李永杰 (322)
一、血压与脑血流量	(322)
二、脑卒中急性期血压变化及其预后	(323)
三、急性脑卒中的血压管理	(323)
四、脑卒中二级预防降压建议及用药选择	(326)
五、需要关注的特殊人群	(328)
第57章 高血压合并肾动脉狭窄的降压治疗策略	蒋雄京 (331)
一、药物降压	(331)
二、肾动脉血运重建	(332)
第58章 高血压合并脑动脉狭窄的降压策略	高 山 (334)
一、降压治疗可能增加脑梗死风险	(334)
二、降压治疗注意事项	(339)
三、降压治疗问题分析总结	(341)
第59章 高血压合并舒张性心力衰竭	杨松娜 (349)
一、舒张功能不全与舒张性心衰	(349)
二、舒张性心衰的诊断要点	(350)
三、治疗措施	(354)
第60章 高血压合并周围动脉粥样硬化症的治疗进展	姜一农 杨晓蕾 (356)
一、药物治疗	(356)
二、改善生活方式	(358)
三、介入和外科治疗	(358)
四、细胞治疗	(360)
第61章 高龄高血压合并心房颤动合理抗栓治疗策略	李小鹰 (362)
一、房颤与脑卒中风险评估	(362)
二、抗栓治疗出血风险评估	(363)
三、合理抗栓治疗策略	(364)

第八篇 典型病例

第62章 类嗜铬细胞瘤致发作性血压增高1例	赵海鹰 王 浩 (371)
一、病例报告	(371)
二、讨论	(372)
第63章 大量蛋白尿肾脏损害性高血压1例——肾实质性高血压诊治进展	李月红 王 梅 (375)
一、病例报告	(375)
二、讨论	(376)
第64章 老年高血压合并冠心病1例	党爱民 周雯雯 (381)
一、病例报告	(381)
二、讨论	(382)
第65章 高血压合并复发性脑卒中1例	郭淮莲 程 敏 (383)
一、病例报告	(383)
二、讨论	(384)
第66章 高龄老年高血压心力衰竭1例	宝 辉 (385)
一、病例报告	(385)
二、讨论	(386)
第67章 高血压合并代谢综合征1例	周翔海 (392)
一、病例报告	(392)
二、讨论	(392)
第68章 阻塞性睡眠呼吸暂停伴高血压1例	马庆春 (395)
一、病例报告	(395)
二、讨论	(396)
第69章 高血压合并急性左心衰1例	陈琦玲 (398)
一、病例报告	(398)
二、讨论	(399)
第70章 肾血管性高血压典型病例报告	吴海英 (401)
一、病例报告	(401)
二、讨论	(402)
测试题	(404)
学习培训及学分申请办法	(406)

高血压发病机制 研究走向及展望

第 1 章

朱鼎良

上海市高血压研究所

随着人类疾病谱的改变,高血压病、糖尿病、冠心病和精神疾患等复杂疾病已成为危害人类健康的主要疾病,它们也自然成为医学研究的热门课题。复杂疾病的发病机制多是遗传因素与环境因素相互作用的结果。实践证明,用传统的研究思路和方法,无法阐明复杂疾病的发病机制,这需要在研究策略方面进行大变革。从 20 世纪 90 年代起、人类基因组学研究吹响了生命科学研究大变革的号角,接着各种“组学”紧紧跟上,系统生物学研究应运而生,近几年转化医学闪亮登场,当代生命科学与医学研究正进入跨团队、跨学科、跨国界的大科学研究时代。因此,讨论高血压发病机制研究策略,必须在这场大变革的背景中进行回顾和审视。否则,我们将落后于时代潮流。

一、基因组学研究

从 20 世纪 90 年代后期起,高血压基因成为研究热点。这项研究或采用基于单基因疾病研究策略的连锁分析,或采用基因多态性与高血压关系的关联研究。尽管用上述方法发表了许多论文,但未能发现高血压相关基因及其变异。事实教育了我们,对于原发性高血压这一多基因疾病,不能只关注单个基因,必须在全基因组的层面上寻觅众多的高血压相关基因。

“人类基因组学计划”和“基因组单倍体图谱计划”(HapMap project)的完成,使我们有可能在全基因组中寻找与多基因疾病相关的单个核苷酸基因变异(SNP)。通过对每个 DNA 样本进行数十万甚至更多 SNP 的检测和分析,新近几个在欧美人群中进行的样本量多达数万例的“全基因组关联研究”(GWAS),报道了十多个与血压关联的基因位点。最近完成的东亚 8 个人群的血压 GWAS 研究(样本接近 2 万例,其中包括本研究组在内的中国人群资料),也发现了一些与血压相关的位点,其中 7 个位点与欧美人群的研究结果相同,有 5 个位点是未见报道的新位点(未发表资料)。

需要指出的是,GWAS 发现的血压相关位点对人群血压水平的作用极其微弱,表明 GWAS 只是揭示了高血压基因变异的冰山一角,还有更多的基因变异有待发现。

对 GWAS 能否揭示人类高血压的遗传基础存在截然不同的见解。正方观点认为,应在现有 GWAS 研究的基础上,进一步寻找致病基因变异,开展基因功能研究;需要进行更大规模的 meta 分析,以发现更多作用微弱的基因变异;主张在不同人种、人群中开展高血压 GWAS 研究。反方则认为,GWAS 研究花费巨大,但未能发现致病基因变异、未发现新的发病机制,需要开发新一

代的研究技术和策略,重视低频的少见基因变异对血压的作用。

尽管对高血压 GWAS 研究有不同看法,基因组学和其他组学(如转录组学、蛋白组学、代谢组学等)研究积累了海量的基因型与表型数据,为开展系统生物学和转化医学研究奠定了基础。GWAS 研究只研究了 SNP,其他类型的基因结构变异以及表观遗传学等研究都值得进一步探索。此外,在全基因组水平上,研究基因-基因、基因-环境因素的相互作用,对阐明复杂的血压调控机制显得更为重要。

二、系统生物学研究

高血压是一种心血管综合征,需从多因素(遗传、环境因素、生活方式)、多器官(心、脑、肾、血管等)、多种病理生理机制的相互作用入手,系统地研究高血压发生、发展规律,才能最终揭示原发性高血压的本质。

系统生物学是一种崭新的研究思维方式,从既往对单一组分的研究进展到对系统的网络调控研究。为阐明基因变异导致血压异常升高的机制,必须将基因组学与生理学研究结合。总之,系统生物学为阐明包括高血压在内的复杂性状疾病,提供了一种崭新的研究思路,即整体性、系统性整合研究。

系统生物学研究需要建立实验生物学和计算生物学两个技术平台。通过实验,建立、纠正和完善系统的网络调控模型。早在 20 世纪 70 年代,美国生理学家 Guyton 根据几十年来循环生理学家的研究成果,建立了循环系统总调节模型,该模型包括 400 多个生理变量,354 个功能块和 18 个系统。在模型总图中,他给出了所有变量的各种重要参数、各个变量与各个系统之间的关系。他们将循环总调节模型系统编制成程序,在计算机上做数字模拟,在狗身上做同样实验,还模拟了容量性高血压等病理生理过程,数字模拟结果与动物实验结果相当符合。他们还对人体血压的长期调控进行了定量分析,提出人体血压调控存在可调的压力置定点,他认为后者可能是影响肾脏对水、电解质重吸收的各种因素。Guyton 模型是有关血压调节的系统生物学研究的一个雏形和典范。

当然, Guyton 模型建立在当时对循环生理的认识基础上,有其局限性。此后 30 多年,我们对参与血压调节的组分和机制不但有更为精细、更为深入的了解,而且发现了一些新组分、新机制。尽管我们对血压调节和高血压发病机制的细节研究越来越深入,但近年来缺乏类似 Guyton 模型那样的系统性分析。这需要生物数学、控制论、计算机信息科学、分子细胞生物学以及生理学等多领域专家的通力合作。

三、转化医学

近年来,转化医学受到极大重视。转化医学是指从实验室到临床(from bench to bedside),从临床到社区(from bedside to community)。它包括两方面的含义:即将实验室研究得到的关于发病机制的新认识转化为临床诊断、治疗和预防的新方法(T1 转化)以及将科研结果转化为指导日常临床诊治和社区疾病防治及卫生决策(T2 转化)。

新型抗高血压药物 Rostafuroxin 的开发是 T1 转化的典型。Bianchi 等意大利学者经过长期研究,发现米兰高血压大鼠(MHS)以及部分原发性高血压患者的发病机制与内源性毒毛花苷 G(哇巴因, endogenous ouabain, EO)增高以及内收蛋白(adducin)基因变异有关。上述病理生理机制造成肾小管 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的表达增加、酶活性增强,导致容量依赖性高血压。他们以肾小管 $\text{Na}^+ -$

K⁺-ATP 酶为靶点, 研制出一种抗高血压新药——Rostafuroxin, 后者为洋地黄毒苷元的衍生物, 能选择性地取代哇巴因与 Na⁺-K⁺-ATP 酶的结合。动物实验结果表明, 对于以内收蛋白基因变异为病因的遗传性高血压大鼠 (MHS) 以及容量依赖性高血压大鼠 (如 DOCA-盐、肾实质部分切除或慢性输注小剂量哇巴因造成的高血压大鼠), Rostafuroxin 有明显的降压作用, 但对自发性高血压大鼠 (SHR) 和正常血压大鼠无降压作用。I 期临床试验结果表明, Rostafuroxin 具有良好的安全性和耐受性。一项有关 Rostafuroxin 的 II 期临床试验 (OASIS-HT) 结果显示, Rostafuroxin 降低收缩压的作用与安慰剂无差别。但如以受试者的基因型进行分组分析, 在未经治疗的高血压患者中, 对携带 EO 合成基因或内收蛋白基因变异者, Rostafuroxin 降低收缩压的作用比安慰剂的作用高出 14mmHg。然而, 氯沙坦以及氢氯噻嗪 (双氢克尿塞) 的降压作用, 在不同基因型分组中无差别。约 25% 的原发性高血压患者为内收蛋白基因变异的携带者或 EO 增高。对于具有上述特点的高血压患者, Rostafuroxin 可能成为有效的降压药物。新药 Rostafuroxin 的开发过程, 对我们如何将基因和实验研究结果转化为高血压个体化治疗, 有很大的启示作用。我国学者在高血压基因、辣椒素、肾多巴胺受体和血管重塑机制等方面的研究颇有建树。如何将实验室发现的这些靶标转化为临床诊断的新手段或治疗新药, 是对我国科学家智慧、勇气和毅力的重大考验。

发现和确认胆固醇为冠心病的重要危险因素之一, 并将这一科学认识传播给广大医生、患者和大众, 改变不良的膳食习惯, 是 T2 转化的一个范例。早在 1859 年, Virchow 首先对动脉粥样斑块进行病理学检查, 1913 年动物实验证明, 给兔喂饲胆固醇能导致动脉粥样硬化。经过 6 年的前瞻性人群随访研究, 1961 年 Framingham 研究提出胆固醇是冠心病的一个危险因素。此后, 全世界范围内进行的许多临床试验, 为降脂治疗在冠心病防治中的重要作用提供了大量循证医学证据, 胆固醇是冠心病的重要危险因素被写入各国指南。随着美国全国胆固醇教育计划成人治疗组第 1 ~ 3 版指南的推广, 加上控烟和防治高血压, 美国心脑血管病死率逐年下降。将疾病防治的科学认识转化为广大医生和患者的自觉认识和行动, T2 转化是不可或缺的必经途径。

转化医学, 我们准备好了吗? 转化医学是建立在循证医学的基础上, 要将实验室发现的靶标、遗传标记和生物标记转化为新的诊断或防治手段和方法, 需要进行人群研究和大规模的临床干预试验; 将临床研究结果写入指南, 也需要循证医学证据。因此, 转化医学的实施, 需要打破基础与临床研究的隔阂, 需要建立临床和社区研究队列。更要从“小作坊式”、单打独斗式研究走向大规模、多中心联合研究。研究协作体 (consortium) 和研究网络 (network) 的出现, 正是在转化医学这一新概念下催生的新兴的研究组织形式。

对复杂性状的研究需要超大样本量和海量的基因型及表型数据, 需要多家研究单位提供数据。这需要全面规划, 统一方案、资源共享、产生最大化效益。

Rostafuroxin 和胆固醇的转化研究分别用了 20 多年和 150 年之久。为使转化医学在我国取得成功, 必须克服我国现行的科研评估体系和指标中的某些急功近利的做法, 必须弘扬大科学协作精神, 必须全面规划、重点突破。在转化医学理念的指导下, 高血压发病机制研究将进入新阶段, 以发病机制为导向的高血压个体化治疗终将实现。

参考文献

- [1] 马永沂, 秦家楠, 朱鼎良. Guyton 循环系统数学模型及计算机分析方法. 生物化学与生物物理进展, 1984, 3: 27-31.
- [2] Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. Nat Genet, 2009, 41: 677-687.
- [3] Newton-Chen C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. Nat Genet, 2009, 41: 666-676.