

R544.1

018848

JNS
c.3

93319

《当代主治医师丛书》

高 血 压

——病理生理和治疗

J. 吉纳斯特 O. 库歇尔

P. 海姆特 M. 坎廷

主编

《高血压》翻译组 译

赵 兴 胜 审校

上海翻译出版公司

2706/16

内 容 简 介

近年来,国际医学界对高血压病的研究给予极大的重视,并提出了不少新观点、新方法。本书由国际上著名的四位专家主编,分别约请了一百多位有关专家分别撰写专章,集众家之长,对当今国际上高血压防治研究作了详尽而精辟的描述。中译本是从博大精深的原著中择选的,着重临床诊断和防治,对于有关病因、发病机理等研究资料,也选入一些重要的论点和材料供参阅。本书不仅对直接从事高血压和其他心血管病的防治工作的医生来说是一本权威性的指导书,而且对从事与高血压研究有关的基础和临床学科的科研工作者与大专院校师生来说也是一本必不可少的参考书。

Hypertension: Physiopathology and Treatment

Jacques Genest

Otto Kuchel

Pavel Hamet

Marc Cantin

Second Edition

McGraw-Hill Book Company

1983

高 血 压

J.吉纳斯特 O.库歇尔 主编

P.海姆特 M.坎廷

«高血压»翻译组 译

赵光胜 审校

上海翻译出版公司

(上海武定西路1251弄20号)

本书由上海发行所发行 上海市印刷三厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 11.5 字数 280,000

1986年10月第1版 1986年10月第1次印刷

印数 1—9,000

统一书号: 14311·23 定价: 2.40元

目 录

第一部分 人类和实验性高血压的病理生理

第一章	高血压病的血流动力学	1
第二章	高血压病的容量因素、总可交换钠与钾	6
第三章	盐与高血压	9
第四章	原发性高血压的细胞膜改变	12
第五章	离子转运系统与高血压	16
第六章	高血压的自主神经系统与血压调节	21
第七章	肾素-血管紧张素系统的生物化学	26
第八章	前肾素和肾素激活剂、抑制剂	30
第九章	控制肾素分泌和代谢的因素	32
第十章	张力素-血管紧张素Ⅱ系统	36
第十一章	激肽释放酶-激肽系统与高血压	38
第十二章	前列腺素与高血压	41
第十三章	高血压的代谢因素	45
第十四章	钙、镁和血管平滑肌功能	52
第十五章	血管反应性	55
第十六章	不同品种的自发性高血压大鼠的病理生理	59
第十七章	实验性与人类高血压的遗传	65
第十八章	J.Genest 对原发性高血压发病机理的观点	69

第二部分 高血压的临床

第十九章	高血压的流行病学	75
第二十章	高血压病人的临床检查和研究	82
第二十一章	原发性高血压中的遗传	86
第二十二章	从临床角度看高血压与脑	88
第二十三章	高血压中的心脏问题	92
第二十四章	动脉粥样硬化与高血压——动脉粥样硬化的病原学因子	97
第二十五章	儿童高血压	104
第二十六章	高血压与妊娠	110
第二十七章	老年人高血压：动脉粥样硬化-动脉硬化性高血压	115
第二十八章	原发性醛固酮增多症	118
第二十九章	肾上腺髓质：嗜铬细胞瘤	122

0320349 / 1987 / 3 / 18 / 2.40

第三十章	肾血管性高血压	129
第三十一章	降压药的药理	136
第三十二章	原发性高血压(包括恶性高血压和高血压急症)的处理与治疗	146
第三十三章	继发于急、慢性肾脏疾病的高血压处理和治理	153
第三十四章	肾素-血管紧张素系统的拮抗剂和抑制剂在高血压治疗中的应用	163
第三十五章	高血压非药物治疗	169
第三十六章	高血压病人的麻醉	172

附 录

略语表	175
-----------	-----

第一章 高血压病的血流动力学

R.O. Tarazi

一、全身性血流动力学

高血压归根结蒂是一种血流动力学的异常。血流量或其流经各器官所遇的阻力不适当地增加都可导致血管腔内压力升高。神经、体液及其他机理相互作用，以扰乱血流量-阻力关系，从而以多种方式确定各型高血压的特征，但最终结果却总是血流动力学的异常，即血压升高。血压升高又通过一连串恶性循环影响血流动力学异常的发展。它可启动一系列反应及适应性改变，从而有助于高血压的维持，改变其特性，并在很大程度上支配其进程及并发症的发生。

1. 基本概念 在一些血流动力学因素中，对于心输出量(CO)、平均动脉压(MAP)与输出量比值(阻力)是研究得较多的。 $BP=CO \times TPR$ (总周围阻力)中，影响血压的直接因素是很复杂的(表1-1, 图1-1)。

表 1-1 影响血压的直接因素

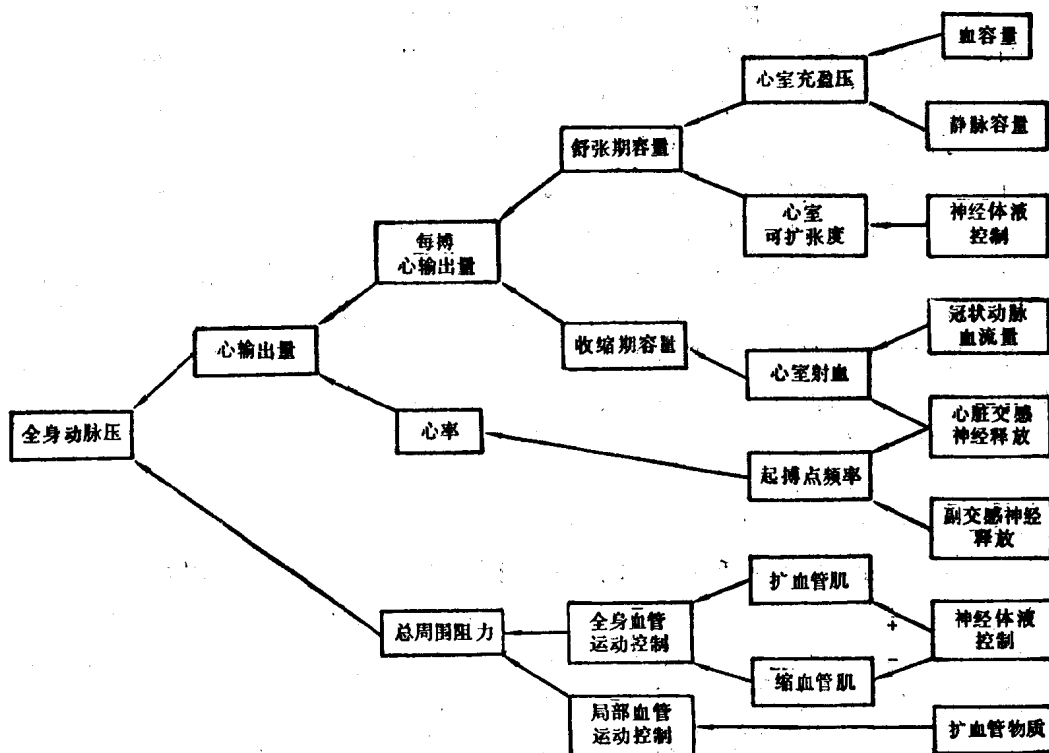


图 1-1 多种相互作用的因素决定体循环动脉血压的水平。由于每一分叉点代表该系统可能改变或代偿的作用点，所以显然多种机理可能参与血压的控制

1. 总周围阻力
2. 心输出量: a. 心率, b. 每搏输出量, c. 射血速率
3. 主动脉顺应性
4. 舒张期动脉血容量

心动过速能升高收缩压及舒张压;射血速率、心搏输出量及主动脉顺应性是收缩压及脉压的主要决定因素。大动脉的血量充盈分数直接影响动脉压,而总血容量通过其对 CO 的作用间接影响血压。应强调,这些不同的血流动力学类型并不一定意味是在病原学上不同的高血压类型,而可仅指同一型高血压的不同发展阶段特性。

2. 高血压中心输出量的改变 CO 的改变可由于:

(1) 与高血压的起始有关的改变:在早期或临界性的原发性高血压、肾血管性高血压或盐皮质激素性高血压,这种改变通常是 CO 增高。

(2) 因高血压对心脏的作用引起的改变:伴随严重高血压或与心肌肥大、失代偿有关 CO 降低。

(3) 因原发疾病引起而与伴有的高血压不一定有关的改变:如肾病终末期,因贫血引起的高 CO 或粘液性水肿引起的低 CO。

(4) 因抗高血压药物的作用引起的改变:如扩血管药引起 CO 增加,用 β 阻滞剂时或利尿剂治疗初期的 CO 降低。

高血压病人的血流动力学类型是易变的,影响因素又如此之多,故这种分型不能延用于病因诊断。而且,阻滞 β 肾上腺素能受体以降低 CO 或减慢心率不一定能控制高动力循环状态时的高血压。需要强调的是,测定 CO 并计算 TPR 本身对分析血流动力学的意义不大。欲作血流动力学分析则至少必须将细胞内外液体的总量及其分布、心脏状态、射血速率、大血管顺应性指数、局部血流量的估计、及阻力血管结构变化的程度等考虑进去,以求有助于对血流动力学有较完整的了解。尽管如此,但不一定要搞清楚导致这种高血压血流动力学类型的基础病损,仅对结果作分析仍可确定所见高血压的血流动力学类型,这对揭示流量与压力改变机理、在特殊的状态中心脏因子与血管和容量因子相区分、准确评价那些能进一步解释血压升高的概念等,将都是十分重要的。除了对高血压病理生理机理作用的了解外,血流动力学研究亦有助于对疑难病例的临床分析。药物治疗的选择可能受是否存在高输出量的影响。心悸、心动过速及不舒服的心脏重跳感是加用 β 阻滞剂的指征;当然,这时使用 β 阻滞剂并不保证血压能因此而得以控制,但症状可缓解,这将有利于促进患者坚持服药。在某些存在明显高动力循环的实例(常是与使用扩血管药物有关的),需采用 β 阻滞剂来安静心脏,降低 CO 以控制血压和纠正可能存在的高动力性肺性高血压。但并非所有扩血管药都会产生这种弊病,各种扩血管药对血流动力学影响的差异和按其对静脉作用的分类无疑将有助于更合理的用药。另一方面,对 CO 低而 TPR 极高者则应首选主要能降低外周阻力的药物。

3. 高血压中的容量因素 总的体液可被区分为细胞内、外两部分。大部分研究着重于细胞外液量(ECFV)的可能紊乱及其在高血压发生发展中所起的影响方面。在盐负荷性、皮质类固醇性及肾血管性实验性高血压中,随血压升高有 ECFV 的扩张。在确定性高血压的不同类型中已发现血浆与 ECFV,尤其是两者关系方面的各种紊乱,并据以把原发性高血压(E-HT)分成血浆容量增加或降低两个亚型。晚近,又有人根据容量及缩血管两相来分析 E-HT。最后,血压的控制与 ECFV 改变有关,并明显受之影响。许多研究者报道,在 E-HT

中 ECFV 是正常的；而在许多有肾实质性疾病、心功能不全、总可交换钠 Na^+ 增加及眼底进行变化的患者，ECFV 是增加的。据报道在恶性高血压中，高血压性视网膜病、ECFV 扩张、 Na^+ 增加常同时存在。人类原发性醛固酮增多症引起高血压时也有 ECFV 的扩张。

关于总血容量及血浆容量在 E-HT 病人中改变的报道，其结果是升高还是降低互不一致。Tarazi 等发现，在 E-HT 的低容量亚型，容量与舒张压或 TPR 之间恒定地呈负相关，而在高容量亚型，则并不显示此种负相关。

ECFV 正常、却出现血浆容量的降低，则提示 ECFV 在血管内(PV)及组织间(IF)分配失调。曾报道在 E-HT 病人中 PV/IF 比例明显降低，同时也见到 E-HT 毛细血管滤过率是增加的，这可能是由于毛细血管前括约肌及小动脉对高动脉压所产生具有的保护性作用不充分，或由于静脉张力增高所致。白蛋白在毛细管水平的逸出速度确直接与 MAP 相关。然而，PV/IF 的降低更可能与静脉阻力的增加有关。在高血压病人中发现静脉可膨胀性降低，亦支持这种解释。

从血流动力学的观点看，在循环系统的心肺或中心部分与外周静脉之间血容量的分配状况或许比整体血容量的多少来得重要。静脉系统有很强的适应能力(其中精细的神经调节及对应激的松弛反应起重要作用)，慢性的容量增减并非一定导致 CO 并行变化。静脉回流似更多依赖于平均循环压而不是血容量。在 E-HT 及临界性高血压中，心肺容量(CPV)趋向低于正常；而在肾动脉病中则其绝对值或与总血容量(TBV)的相对值均明显增加。心肺容量与总血容量之比 CPV/TBV 是血容量中心性再分配(大概继发于静脉收缩)的可靠指数。在临界性与确定性高血压，都未发现血容量与 CO 间有关，但已发现在 CO 与 CPV 及 CO 与 CPV/TBV 间有明显的直接关系。临界性高血压与肾血管性高血压均有高心指数及正常或低血容量，但前者 CPV/TBV 正常，后者 CPV 较高而 CO/CPV 正常，提示在后者高 CO 主要与血容量的中心性再分配有关。总之，在某些类型的高血压中证实了 CO 升高、使对该病的血流动力学改变有了较好的理解；研究血容量与 CO 的关系已使我们可把各种所谓的高输出量型高血压进一步加以清楚区分了。容量增加与高血压间的关系很难以容积与容量比值简单地反映。有人认为，因种种原因引起的 ECFV 及血容量升高，可导致高 CO、高血压；最终，自身调节机理使 CO 回复正常，而高血压却由高血容量引起的 TPR 升高所维持。但事实上，临床与实验中并不总是能见到这一连串变化的，仅在许多实验性肾性高血压、肾切除病人或甘草诱发的高血压的血流动力学研究中可见到这种典型的变化。

4. 心脏在高血压病中的发病作用 心源性高血压的概念比高心输出量状态这一概念远为广义。起源于心脏、冠状动脉、或主动脉的加压反射可促发伴有外周阻力升高的严重高血压。

心脏收缩性的增加无疑能促使 CO 升高，但要产生高血压，尚必须具备两个条件：① 静脉收缩，有利于静脉回流，并使血量再分配至心肺中心部分以维持高 CO；② 虽存在高血流量，但阻力血管却收缩或缺乏扩张。因此，不是仅有心率和每搏输出量的增加，而提示尚有广泛的肾上腺素能性刺激存在，故情况比较复杂。

起源于心脏及大血管的反射可引起各种循环系统的紊乱。心脏的结构不同于其他心血管部分的结构，它有交感和迷走两种传入神经纤维，这两种传入神经兴奋所产生的反射效应很复杂，可是加压，亦可是减压、最终结果可表现为心动过速而血压却几无变化、心动过缓和低血压、或心动过速并有高血压等。尤为重要，来自心脏及主动脉弓的加压反射不同于那

些较熟知的受体反射,可引起不稳定的、具有潜在危险的正反馈状态。在这些反射中,由于压力增加或心脏活动增强所致的血管扩张或心肌受体变形可引起进一步的血压升高、心脏兴奋,从而产生一种危险的恶性循环。可能直接与一些心源性加压反射有关的各种高血压均具阵发性特点,包括血压升高伴有心绞痛、心肌梗死或夹层主动脉瘤。

5. 心脏对高血压的反应及对其血流动力学特征和发展的影响 长期和反复的后负荷增高,通常可导致心肌肥大。现认为这不是一种发生在后期的和不可逆的并发症,而是一种早期的改变,能对高血压病程具相当影响。在疾病持续存在时,CO由高到低的变化可能与心顺应性的变化有关。Fouad等证实,甚至在高血压的早期,喷血分数仍保持正常时已有左室充盈速率的降低。年轻高血压病人在运动时每搏输出量增加的能力亦受限制,这大概也与顺应性的改变有关。更为重要的是,左室肥大可影响到保证足够心脏充盈与作功的自主神经活性再置。有人在自发性高血压大鼠(SHR)的研究中发现,在高后负荷的情况下必须有较高的充盈压才能保持适当的心输出量。这种高充盈压必须通过内脏静脉收缩以及中心性血容量再分配才能维持,而在人类及实验性高血压中已观察到这种现象。

6. 阻力血管的结构变化 Folkow等已证明,小血管中层轻度的肥厚可放大即使是“正常”的缩血管刺激作用。根据Laplace氏定律所作的简单估算发现,当阻力血管的壁厚与血管内径之比增加时,不仅会使管壁变硬和可扩张性降低,而且使由于平滑肌活动变化而产生的管腔改变效应增强。在各种方式的治疗后,血压可快速下降,说明仍还有其它功能性机理在起作用;且血管病变在治疗后可逆转,提示血管结构改变的出现不一定使高血压成为不可逆。

7. 心脏的结构改变 在高血压极早期已有常为非同心性、非对称性的左心室肥厚。某些继发性高血压患者经外科手术治疗后,或通过一些抗高血压药物控制血压后,心肌肥厚可以恢复。

8. 大血管的结构改变 在长期高血压,由于血管壁的增厚及其生化成分的改变可引起主动脉的可扩张度降低,以致血流动力学效应发生变化,使在原来的血压水平上加上了收缩期性压力成分。高收缩压已渐被看作为是一种对心力衰竭、冠状动脉病及脑血管意外的主要独立危险因子,从而引起人们开始对其重要性的重视。

通过这种主动脉及大血管的调节作用,可使心室在舒缩过程中间歇性射血时不致产生过大的动脉血压波动。如收缩压与舒张压值之间上落较大,就可能是血压明显波动以及难于用药物控制的一个原因。主动脉顺应性在临床上的简单估算公式是 $D=SV/PP$,即绝对可扩张性可以每搏心输出量与脉压之比表示。

二、局部血流动力学

1. 肾循环 肾脏是高血压时唯一受血流量减少之累的器官,这时其血管的结构变化也较身体其他部位更为明显。但各种研究与活检资料提示,肾缺血对高血压并无病因学上的重要性。高血压时,肾血管阻力的增加与全身血管阻力的增加并不相称。即使在轻度高血压,小球滤过率通常也是增加的,因此令人相信高血压时小球后血管的收缩超过小球前血管。

2. 脑循环 高血压病人的脑血流量在正常范围内,为每分钟50~60 ml/100g。对高血压病人自动调节机理的研究结果表明,与正常人相比,其自动调节曲线上移。正常人血

压下降到 60~70 mmHg 可不影响脑血流量,但高血压病人的自动调节低限与其血压的经常水平成比例地升高,故不能忍受象正常人那样程度的血压降低。因缓慢降压比急骤降压易于被耐受,故认为在血压持续降低时,自动调节的界限可发生逐步的重新调整。在高血压中,有两种影响其脑循环的方式,一种是自动调节曲线的上移;另一种为颅内、外血管的斑块状动脉粥样硬化,两者都使血压能安全下降的程度受到限制。在临床上,测定脑血流量的改变是有价值的,因为当降压时如总脑血流量不减少而出现脑缺氧症状,则强烈提示有某一根脑大血管存在器质性阻塞。

3. 冠状循环 解剖学研究表明,在没有动脉粥样硬化时,高血压病人的冠状动脉扩大且扭曲;尚可发现因微动脉及小动脉狭窄而引起的散在缺血区。高血压病人及实验性高血压动物的总冠状动脉流量是增加的,且与左心室质量增大成正比,以致单位心脏质量的流量仍是正常的。然而,在左心室肥大时冠状动脉流量明显异常乃是在对药物或组织需要作出反应时其最大限度增加流量的潜能降低。最近 Wicker 等在高血压大鼠的动物实验中表明,可用与体循环动脉压密切相关的冠状动脉灌注压与左心室质量之比值反映冠状动脉的储备能力。

4. 肢体血流量 许多研究显示,尽管高血压病人中前臂灌注压较高,但其血流量正常;即使当用麻醉药物几乎完全消除交感神经的影响或用交感神经阻滞药物时,其对血流的阻力仍然是增高的,血流量却无明显增加。这些发现提示,肢体血管阻力的增加并非完全由交感神经张力增加所引起。

5. 肺循环 最近有大量研究表明,在心脏无明显失代偿的高血压病人中,肺动脉压及血管阻力是增加的,右室功能有明显改变。这些观察结果常提示,高血压时有包括体循环与肺循环血管平滑肌和心肌在内的广泛病变。有些研究者报道,高血压时静脉可扩张性降低,支持了上述看法。

(陈德奎 选译)

第二章 高血压病的容量因素、 总可交换钠与钾

M. E. Safar 等

一、方法学问题

为了减少方法学上的差异,本文资料取自在下述标准条件下的男性高血压患者:①样本量较大;②无并发症的原发性高血压患者;③研究时血压较稳定,钠摄入与排泄已经过数天而达到稳定平衡;④未经治疗或至少停药4周;⑤住院3~4天,于清晨静息卧位时取样测定。

二、体液容量的血管内部分

一般认为,总血容量(TBV)与总体循环系动、静脉顺应性之比决定整个体循环血管系的“充盈度”。对于持续性高血压患者的容量绝对值变化已有广泛的研究,最近则已开始对血管床有效顺应性的重要性作评价。

1. 血液与血浆容量(PV) 研究表明,男性无并发症的原发性高血压患者的TBV与PV均减少,而血球压积正常;女性患者则与对照组相近。晚近有研究证实,原发性高血压患者的大动脉直径增加,其含血量增多,故在心、肺血容量正常时,外周静脉血与PV减少。

2. 血管床的有效顺应性 大多数有关人类高血压血管顺应性的研究,均基于对表皮静脉节段和/或前臂血管床的压力-容量关系的估算。但欲定量估算容量血管的作用,则测定总体循环静脉血管床的压力-容量关系颇有价值。但因中心静脉压的变化并非均由血管床的弹性特征所决定的,血容量变化对动脉血流动力学与静脉张力的继发效应亦参与了中心静脉压的变异,故采用了“有效顺应性”这一术语。

在同样程度的容量扩张时,高血压患者的心输出量、搏出量、中心静脉压的增加均甚于正常人。因高血压患者与正常对照者的各种心输出量与中心静脉压关系曲线(即心功能曲线)相似,故高血压者中心静脉压的增高似不能用心功能的变化来解释;较可能的原因是血管床,尤其是静脉血管床有效顺应性下降,由此造成血液的再分布,血管内容量从外周转移至中心部分,使心输出量维持正常,这种体液容量控制的基本机理就是血容量对血管床大小变化的不断调整。

三、可交换钠与钾,细胞外液容量及其分布

据报道,无并发症的持续性原发性高血压病人的细胞外液容量(ECFV)与可交换钠不增加,而PV值降低,提示ECFV中的血管内容量与组织间隙容量(IFV)间分配存在障碍。持

续性高血压患者的 PV/IFV 比值下降, 严重高血压病人中 PV/IFV 与血压值间呈负相关。已知毛细血管前后阻力的任何改变均可影响毛细血管的静水压, 调节毛细血管滤过; 后者则决定了体液在血管内与组织间隙之间的容量分配。因此, PV/IFV 比值下降则表明跨毛细血管滤过的增加。引起滤过增加的可能原因有: ①前毛细血管括约肌与微动脉的保护机理在体循环高血压时不充分; ②毛细血管后小静脉段扩张性与阻力改变。现认为 PV/IFV 比值下降可能与静脉血管床的顺应性减少有关, 高血压患者的血管有效顺应性与 PV/IFV 间存在着显著正相关。由于静脉并不受动脉高血压的直接影响, 所以静脉血管顺应性的减少似非继发于血管腔内压增高, 而较可能是由同时影响循环动、静脉血管的结构与功能性变化所引起的。

四、高血压时细胞外液容量调节的适应机理

正常人 ECFV 的维持由几种类型的生物控制系统完成的, 这样一种系统须包括: ①传入支, 赖敏感的胸腔内心肺受体以保证识别容量变化; ②整合器; ③传出支, 发挥调节容量的效应。该生物控制系统经下列三种机理调节体液容量: ①控制外周血管阻力与血压; ②控制 ECFV 的分配; ③经血流动力学与体液因素控制肾脏的水盐排泄。高血压时维持正常 ECFV 的适应机理可在动物实验中得以证实, 但在人身上研究较困难, 一般系经下列一些血流动力学与体液参数的测定来间接反映这种体液容量控制系统的变化。

1. 血压 有一些研究者发现, 原发性高血压时血压与 TBV、PV 呈负相关, TBV、PV 与 TPR 间亦呈负相关, 且后者的相关性较压力-容量关系更为显著, 不仅见于临界性与持续性原发性高血压, 还见于肾动脉疾病、原发性醛固酮增多症及嗜铬细胞瘤。这种压力-容量关系乃人类的一种适应性机理, 即在血压增高时容量相应减少, 以使血压维持在正常范围。有研究表明, 压力(或阻力)-容量曲线在高血压患者较平坦, 而在血压不高的正常人, 该曲线较陡直, 提示持续性高血压时每单位血压(或阻力)增加时容量减少的适应能力减弱是其生理特征。

2. 肾素-血管紧张素系统 正常人的血浆肾素活性(PRA)与可交换钠或 ECFV 之间存在负相关。设曲线的数学公式是:

$$PRA = -a(ECFV) + b \quad (a \text{ 为斜率, } b \text{ 为截距})$$

假设低肾素型高血压与 TBV 或 ECFV 增加有关, 而高肾素型高血压与 TBV 或 ECFV 减少有关。正常肾素型高血压与低肾素型高血压患者的 PRA 与体液容量间均呈负相关; 但正常肾素型高血压时 ECFV-PRA 曲线在正常范围, 而低肾素型高血压时该曲线再置, 斜率较陡, 即在同样程度的体液容量减少时, 低肾素型高血压的患者 PRA 增加较少(与正常肾素型高血压相比较), 这必定导致血管收缩减弱, 而在应用利尿剂削减容量后血压变化较大。

3. 肾脏指标 持续性原发性高血压患者的肾小球滤过率(GFR)正常, 肾血流量(RBF)与肾血浆流量(RPF)减少, 故肾滤过分数(FF)增加。已发现, 高血压患者压力(阻力)-容量关系异常, 即每单位血压增加时容量减少值(dV/dP)降低, 而 dV/dP 与 RBF 间呈显著正相关。人类高血压时 ECFV 与钠平衡正常, 无水盐潴留, 而肾 FF 增加, 提示肾脏存在着适应性变化。最近发现 PV/IFV 与肾 FF 间呈负相关, 已知 PV/IFV 下降主要受静脉血管顺应性降低的影响, 而肾 FF 增加则与肾小球后阻力增高有关, 故 PV/IFV 与肾 FF 间负相关表明, 高血压中循环系统毛细血管后血管段发生某种改变。有研究发现, 血管床的有效顺应

性与肾FF间亦呈负相关。在体液容量控制系统中，由于静脉顺应性的降低造成心、肺血容量的改变，作为传入支；肾FF的增加，作为传出支，从而造成原发性高血压时肾脏的适应性变化。

五、高血压时体液容量的自稳机理

大量研究结果表明，几乎所有无并发症的持续性原发性高血压患者的ECFV、可交换钠、可交换钾均正常或接近正常，钠摄入与排泄达到平衡状态，提示在原发性高血压时存在ECFV的自稳机理。尽管ECFV是“正常范围”，但尚有下列异常：①虽ECFV正常，但PV减少；②PV/IFV下降；③与静脉容量降低有关的血管床有效顺应性降低；④就血压增高的状态而言，体液容量测定“正常”时已属相对容量过多，故高血压者与正常血压者相比时，其容量控制系统存在下列重要差异：血容量与血压间不相关；PRA-体液容量间不呈负相关；肾FF与体液容量间却呈显著相关。这表明，高血压时与肾素、神经体液因素有关的容量精细调节失效，而与肾血流动力学及结构性变化有关的容量粗调节占主要地位，导致高血压患者对体液容量变化的自稳机理不如正常人敏感。

(钱永巍 选译)

第三章 盐与高血压

L. Tobian

已知低钠饮食可降压；利尿剂主要经减少体钠而产生降压效应；高钠摄入可导致血压增高。有研究表明，中度高盐饮食(24g/日)对正常人不引起血压增高，对临界性高血压患者则引起明显升压反应，且与原有的遗传素质有关。凡有高血压遗传倾向者，在高钠摄入后血压增高，前臂小动脉收缩；而无遗传倾向者则血压维持原水平，前臂小动脉扩张。另有一项研究表明，在摄入16g盐/日一段时期后，正常血压者的子女血压值无变化，而高血压者的子女呈现明显升压反应，再次表明某种遗传因素与盐致性高血压间存在联系。这种遗传因素极可能部分与肾排钠能力减退有关。如给予2L生理盐水静滴，并测定以后24小时的尿排钠量，在正常血压者的亲属中排钠很快；而高血压患者的正常血压亲属则出现排钠延迟。尽管在人群中存在着对盐的遗传易感性或抵抗性，但每个人终究还是有一个对盐的“耐受阈”，在高盐饮食(如1,200mEq/日)条件下任何人均可呈现升压反应。在盐皮质激素性高血压中，钠摄入量的多少对高血压的产生有决定性影响，如同时给予低钠饮食可防止该型实验性高血压的产生。

在一些文化落后的原始部落人群聚居地区，高血压极少发生，血压亦不随年龄增长而增高；但如移居至高盐摄入的现代生活环境中，则50%可产生高血压。造成上述原始地区居民不产生高血压的决定性因素是其终生的低盐摄入(<60mEq/日)，而不论有无遗传易感性。但尚有许多人即使在高盐摄入环境下也并不发生高血压。Dahl注意到这一现象，从而培育出与人类情况相似的两株大鼠，一为盐敏感性高血压大鼠(DS)；另一为盐抵抗性大鼠(DR)，后者即使在高盐摄入后亦不发生高血压。Dahl根据其实验结果提出如下假设：在人类原发性高血压与他培育的大鼠一样，存在两种因素，即遗传与环境因素，这种环境因素就是盐摄入；原发性高血压的发病必须有遗传因素与环境因素(盐)的共同作用。

饮食中盐摄入究竟多少才适宜，人类在地球上生存已有300万年，除了最近的5,000年外，始终摄入低盐饮食。而在最近的500年中，人类世界突然由缺盐转变为尽数获得所需的食盐。由于对高盐环境的不适应而造成每五人中有一人血压升高。目前日本、北美与欧洲国家的摄盐量均远较一些偏僻地区高，若按人类“传统”，则应始终摄入低盐饮食。

一、钠导致高血压产生的机理

高盐摄入产生高血压至少涉及两个环节，其一是钠在体内的积聚，这取决于①饮食含盐量的多少；②肾排钠能力的大小。另一环节是，体内积聚的钠引起高血压。对盐易感的患者在这种体钠增高(即使为短暂性)时可引起小动脉收缩(不易感者则引起扩张)而产生高血压；透析患者的血压亦随两次透析之间体钠的高低而上下波动；但在约20%的终末期肾病患者，体钠增高而不产生高血压，故需研究第二个环节，即体内钠积聚引起高血压的机理十分重要，目前对此机理仍未阐明。有研究发现，DS鼠在高钠饮食后其后肢外周血管阻力增高；经阻

断后肢交感神经后血管阻力下降50%；对DS幼鼠应用6-羟多巴胺以破坏其大部分外周交感神经后，如再给予高盐饮食，则不产生高血压。上述研究提示，交感神经在钠引起高血压的机理中有重要作用。本文作者尚作过用经高盐饲喂已形成高血压的DS与经高盐饲喂未形成高血压的DR大鼠血液持续灌流另一种大鼠后腿血管的实验，经DS鼠血液灌流后血管阻力比用DR鼠血液灌流后增加17%，提示在DS大鼠的血液存在着引起盐性高血压的缩血管性体液因子。该体液因子似非血管紧张素Ⅰ，因DS鼠的血浆肾素活性(PRA)较DR低39%，以后又有研究提示，高钠饮食可促使该缩血管性体液因子产生；而在低钠饮食时该因子并不存在，血压维持正常。

二、中枢神经系统在钠引起高血压中的作用

本文作者研究了大鼠分泌加压素的第三脑室两侧室旁核损伤对高血压产生的影响。如对DS大鼠的该区域作假损害摹拟手术，在高钠饮食后逐渐引起高血压；如通过真手术将该区域完全破坏，则在饲钠后血压增高程度仅为假损伤鼠的一半；DR鼠在该区域假损伤后饲钠时血压完全无变化。上述研究提示，脑两侧室旁核的完整性为钠引起高血压机理中必需的因素。室旁核分泌加压素，并与血管运动中枢有神经联系，可从肾脏接受神经信号。如对DS大鼠的第三脑室前下部(AV3V)造成电损伤，则在饲以8%高盐饮食时血压增高不及假手术鼠的一半，提示AV3V的完整性对高血压的产生亦十分重要。AV3V区域中包含有尾腔血管器(organum vasculosum of the lumina terminalis, OVLT)，后者中存在着血管紧张素受体。大脑中某些神经核则与血压维持在低水平有关，如DS大鼠的两侧上交叉损害时高盐饮食使高血压程度加剧，甚至使大鼠因血压过高而死亡。经侧脑室注射500 μg血管紧张素Ⅰ或少量高渗盐水后，饲喂低钠饮食而血压正常的DS与DR大鼠的血压均短暂增高，但DS大鼠血压增高程度是DR大鼠的两倍，提示前者对各种加压刺激的反应亢进。Dahl曾发现，DS大鼠在高钠摄入的同时如加服氯化钾或枸橼酸钾后，可使其对ATⅠ的加压刺激的反应减弱至几乎与DR大鼠相似的水平；本文作者亦有类似的发现，提示饮食中增加钾盐摄入可消除DS大鼠亢进的加压反应，这可部分地解释钾盐预防盐性高血压发生的作用机理。

三、体钠的排泄

当考虑到盐引起高血压的遗传易感性时，可能涉及到是否存在肾排盐(钠)障碍。已有研究表明，高血压患者的亲属在盐负荷后肾排钠速率减慢。本文作者对饲喂低钠饮食而血压尚正常的DS与DR幼鼠的离体肾脏进行了机能研究。对这些DS与DR大鼠的离体肾分别灌流相应对照鼠的血液后，随着肾动脉血流量的增高，DS大鼠的压力利尿钠曲线比之DR大鼠来显著下移，即在同样肾血流量条件下前者肾排钠减少，DS大鼠肾脏需较高血压才能排出一定数量的钠，这可能与DS大鼠对盐性高血压的遗传易感性有关。在低盐饮食时，DS大鼠的肾排钠障碍表现不明显，亦无体钠的增加。在高盐饮食时，则因肾排钠功能不全而引起体钠短暂增加，进而触发血压升高；这种血压升高可加速压力性利尿钠，使DS大鼠排钠增多，并恢复到DS大鼠中的正常水平，体钠量回复到与DR大鼠相似的正常水平。DS大鼠在高盐饮食时如先服用噻嗪类利尿剂几周，则可防止血压升高，这亦证实DS大鼠可能存在着肾排钠缺陷，不过可无明显的肾损害表现。如以DS大鼠和DR大鼠的血液在恒定压力下分别灌流正常的相应对照大鼠的离体肾脏，则在前一种灌流情况下离体肾的排钠量

可下降至后一种灌流情况时的一半,提示DS大鼠血液中似存在能使肾排钠减少的体液因素。

为研究DS大鼠肾排钠减少的原因,本文作者在采用一种快速冷冻大鼠肾脏的技术(液氮即时冷冻至 -5°C)下,切开DS和DR大鼠的肾乳头并测定其前列腺素 PGE_2 浓度。结果表明,同在0.3%低盐饮食时,DS大鼠较DR大鼠肾乳头 PGE_2 减少60%;同在4%高盐饮食四或十一周后,DS与DR大鼠的 PGE_2 浓度均增加一倍,但DS大鼠较DR大鼠低50%。已知肾髓质的 PGE_2 至少可影响亨利氏襻升支、集合小管与集合管钠的再吸收,当静注消炎痛20分钟后肾乳头的钠离子浓度可增加一倍。已知消炎痛可显著降低PG水平,故该药可增加上述部位肾小管钠的再吸收、促进逆流倍增机理。其他学者应用离体肾小管进行研究,发现 PGE_2 浓度增加时可延缓亨利氏襻升支、集合小管与集合管的钠转运,故DS大鼠肾乳头 PGE_2 浓度下降可增加钠的再吸收,减少钠的排泄。有研究证明,当减少饮食中必需氨基酸的含量而造成大鼠肾脏中低 PGE_2 状态后,在钠负荷时可出现排出负荷钠障碍,并产生高血压。

任何种类的正常大鼠在饲以高盐饮食一周后,肾乳头的血浆流量可增加32~45%,此乃大鼠对高盐负荷的一种生理性代偿反应。DS大鼠则不论在高盐或低盐饮食时,肾乳头血浆流量均较DR大鼠低25~35%,这可能部分地与钠排泄障碍有关。有研究证实,在容量扩张时的肾乳头血浆流量增加可使深部肾单位上升细枝与上升直管间的钠离子梯度减低,从而导致钠主动再吸收减少、深部肾单位的利尿钠增加;而肾乳头血流量降低则使乳头区域渗透压增高,肾小管降支水吸收增多,钠潴留增加。本文作者最近发现,PG类物质(PGS)可作为扩血管物质而作用于大鼠肾乳头血管区;如DS大鼠乳头区 PGE_2 浓度降低,可引起血管收缩、乳头血流量减少,经上述机理导致体钠潴留,进而造成对盐性高血压的易感性增高。

本文作者研究了饮食成份中 PGE_2 前体——亚油酸的含量改变对DS大鼠高血压产生的影响。两组DS大鼠的饮食均为20%高脂肪饮食并含有5%盐,但其中一组的饮食中含亚油酸1.5%,另一组的饮食中含亚油酸16%。前一组在饲以高盐饮食后很快产生高血压;而后一组血压增高延迟6周才出现,且高血压程度仅达到前组的一半左右,即相当于同龄DS大鼠接受低盐饮食时的水平;且后组中的DS大鼠肾乳头 PGE_2 浓度增高至前组的3倍,达到接近正常的水平。

四、大鼠研究对人类原发性高血压治疗的影响

上述这些实验研究的发现对人类原发性高血压的研究有重要价值:①如能在对高血压具遗传易感性的人身上确定并检出肾排钠障碍,则可通过终生低盐摄入来预防这些易感者产生高血压;②如能确诊高血压患者存在着肾排钠缺陷,则最合理的治疗方法是低盐饮食并合用少量利尿剂。轻度限盐至约60 mEq/日,一般较易被接受,这可使利尿剂的用量减少,低血钾、乏力及其他副作用产生较少,血压控制较佳。减少体钠尚可通过扩张小动脉以利于降压。难治性高血压病人在治疗期间常伴有醛固酮过度升高,此时宜应用螺旋内酯或转换酶抑制剂。所有的降压药物在辅以低盐饮食与少量利尿剂时均可增加疗效。

(钱永巍 选译)

第四章 原发性高血压的细胞膜改变

Y.V. Postnov S.N. Orlov

对原发性高血压研究的近年资料表明,患者和高血压大鼠都存在某种细胞膜的缺陷,并认为它决定了这类心血管病的病理。这种膜的缺陷特别表现为膜对细胞内钙的调节异常以及对一价阳离子的通透性改变。最近有人提出,原发性高血压是一种细胞膜病。

一、高血压的细胞膜改变(心血管收缩细胞的资料)

起初对高血压细胞膜的研究仅限于血管平滑肌。Tobian等在尸检研究中发现,高血压者肾动脉壁的水、钠含量增高。此后,各家陆续报道,实验性(类固醇激素和肾性)高血压大鼠血管壁的水、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 和 Ca^{2+} 含量增高。1973年Jones最先研究了动脉细胞膜的功能改变,他报道高血压大鼠主动脉平滑肌细胞的 $^{42}\text{K}^+$ 转换率为正常血压对照大鼠的2倍, $^{86}\text{Cl}^-$ 转换率为正常对照的1.5倍。以后的一些研究又证实,SHR尾动脉平滑肌细胞的 $^{22}\text{Na}^+$ 外流率高达正常对照的2倍。Jones在对 Na^+-Na^+ 、 K^+-K^+ 和 Cl^--Cl^- 交换的动力学资料作分析时,用Goldmann方程算出,高血压大鼠动脉平滑肌膜的静息电位应当比相应对照鼠的低10mV。照此,即使在起搏点电活性和交感神经系统活性不变时,仅动脉平滑肌细胞膜部分去极化本身就会使血管张力增高。虽然在SHR尾动脉平滑肌细胞直接记录到静息膜电位与相应对照鼠并无差别,但用低温灭活 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶后,高血压大鼠的静息膜电位比对照鼠低5或6mV,与Jones的计算值相近。上述改变的可能原因之一是肌膜对 Na^+ 的被动通透性增高。

已知钙经电压依赖通道的内流受肌膜静息电位控制,故上述阳离子转运改变可能是血管平滑肌肌球蛋白附近胞浆钙浓度升高的一个重要因素。

在血管平滑肌, Na^+ 跨膜电化学梯度可影响胞浆 Ca^{2+} 含量(即 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换现象)。Blaustein由此推论,高血压时胞浆钠浓度增高能使细胞内钙浓度增高,结果导致动脉肌张力增强。他认为,利钠激素抑制血管平滑肌 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶是细胞内钠增高的可能原因。尽管这种 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换假说颇为诱人,但在血管平滑肌计算结果表明,这种 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换机理不可能产生足够大的细胞内 Ca^{2+} 浓度梯度。

1974年Aoki等根据对主动脉平滑肌和心肌细胞粗制微粒体组分的实验结果,最早提出了细胞膜的钙转运和游离钙调节系统参与了自发性高血压大鼠发病的直接证据。他的实验结果是,SHR的上述两种细胞的微粒体 $\text{Ca}^{3+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性增高, $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 积聚率比正常血压对照鼠降低40~60%。一些用高度纯化的膜组分所作的进一步研究证明,平滑肌的这些改变主要发生在肌膜,该处不依赖ATP的 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 结合和依赖ATP的 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 积聚均降低;而心肌的这种改变主要发生在肌质网。因此,在两种细胞中此变化发生的部位都是各自维持低游离钙浓度的关键细胞器。由此可推测,钙结合和钙积聚的改变是平滑肌细胞钙区域分布异常的主要原因。SHR的这种动脉钙区域分布异常已被对 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 内流和外流动力学的研究所证

实。

Amer 根据 SHR 主动脉匀浆实验的结果首先提出, 血管平滑肌的环核苷酸系统发生改变。他发现, 高血压大鼠主动脉的 cAMP 含量降低, 且伴有腺苷酸环化酶活性降低及对底物呈高和低亲和力的两种磷酸二酯酶活性比的改变。后又发现, SHR 和应激性高血压大鼠的主动脉匀浆中 cGMP 含量增高; SHR 主动脉平滑肌培养细胞的 cAMP 含量也降低。Amer 认为, 血管平滑肌细胞的 cGMP/cAMP 比值增高在血管平滑肌张力增高产生机理中起着主导作用。但有些研究表明, 环核苷酸含量的多少与平滑肌收缩力改变的程度远非一致。

二、高血压的细胞膜改变(其他细胞的资料)

1. 对一价阳离子的通透性 我们最早报道了原发性高血压中其他非心血管收缩细胞的膜缺陷。在我们的研究中, SHR 红细胞的稳态 Na^+-Na^+ 交换(用同位素交换技术测定)中的抗哇巴因组分为正常血压大鼠的 1.5~2 倍。以后又发现原发性高血压患者的红细胞膜通透性也有类似变化。这说明, Losse 等早先报道的原发性高血压患者红细胞钠增高系因膜通透性增高所致。

Ben-Ishay 等报道, 一种当地高血压大鼠的红细胞 $^{22}\text{Na}^+$ 外流增高。Friedman 等报道, 在低温灭活 SHR 红细胞 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶后, 其红细胞钠、钾净流量增加。

Tosteson 及其同事研究了锂(Li^+)从红细胞流到含钠和无钠(等渗镁替代)介质中去的动力学特点后认为, 改变主要在 Na^+-Na^+ 交换。原发性高血压患者红细胞的 Na^+-Li^+ 最大交换率为正常血压对照者的 2 倍, 与我们的资料十分相吻。

Garay 等研究了原发性高血压患者红细胞的 Na^+-K^+ 协同转运系统后发现, 患者红细胞对速尿敏感的 Na^+ 、 K^+ 外流组比对对照者降低 4~5 倍。但他们的研究是用经过处理的高钠(100 mmol)、低钾(10 mmol)红细胞进行的, 这种细胞内离子浓度显然是非生理性的。而 Tosteson 等研究表明, 细胞钠处于中等浓度时, 患者的 Na^+-K^+ 协同转运系统不但没有受抑制, 反而被激活。我们发现用速尿抑制新鲜完整红细胞的 Na^+-K^+ 协同转运系统后, 红细胞钠稳态水平降低。如假定患者红细胞的 Na^+-K^+ 协同转运系统确被激活, 则势必增强 Na^+-Na^+ 交换稳态率, 并提高稳态时细胞内钠的浓度。

2. 细胞内钙分布的膜调节 研究表明, 阳离子通透性增高不是高血压时红细胞膜改变的唯一表现。SHR 和原发性高血压患者的红细胞空泡(ghost)不依赖 ATP 的 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 摄取(结合)低于正常。最近, 对“正面朝外”和“内面外翻”囊泡的研究表明, 这种改变仅发生于膜内侧面。

为了阐明细胞内 Ca^{2+} 分布改变的膜机理, 我们采用离体脂肪细胞高度纯化的各种膜组分(质膜、内质网和线粒体), 研究了它们的 Ca^{2+} 结合和积聚。该研究发现, SHR 与对照鼠 WKY 相比, 存在以下差别: ①SHR 质膜 Ca^{2+} 结合降低; ②脂肪细胞线粒体 Ca^{2+} 积聚增高; ③内质网 Ca^{2+} 积聚降低。在脂肪细胞, 线粒体 Ca^{2+} 积聚能力占总积聚能力的 90%, 故推测 SHR 脂肪细胞可交换 Ca^{2+} 增高的原因在于线粒体积聚 Ca^{2+} 增高。

三、膜缺陷的本质与表现

红细胞、脂肪细胞和血管平滑肌细胞的质膜 Ca^{2+} 结合能力降低是原发性高血压膜缺陷的最常见表现。