

药理学

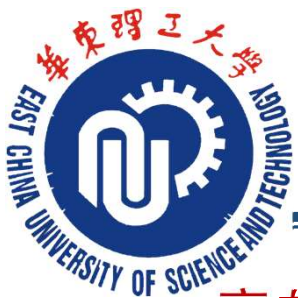
第二十五章 抗高血压药



肖婧凡

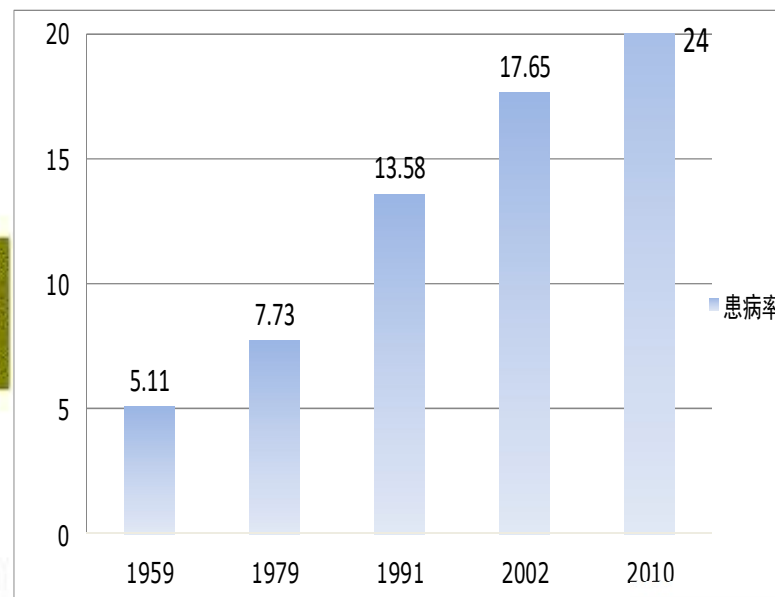
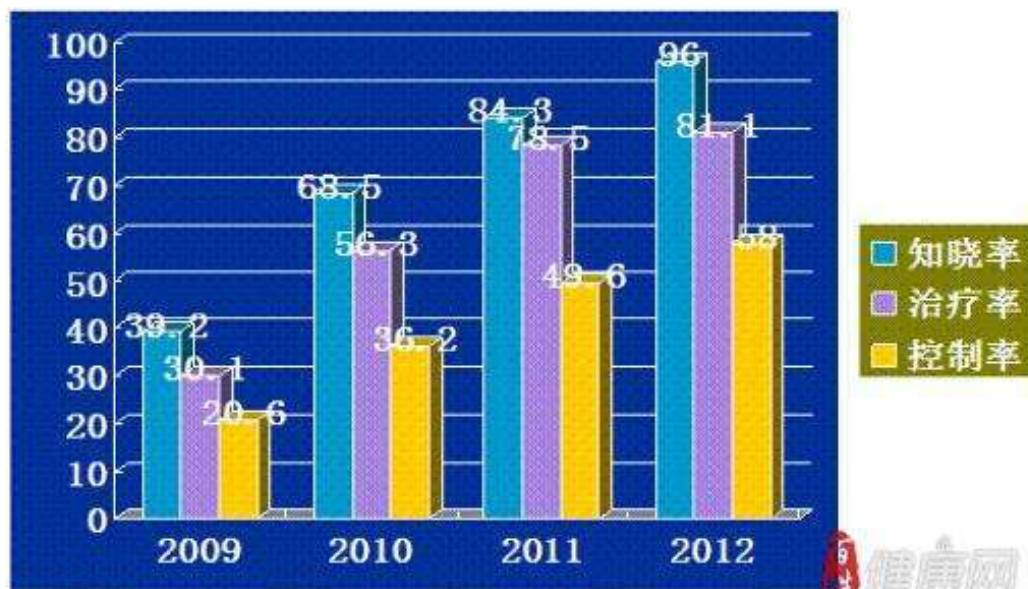
生物工程学院



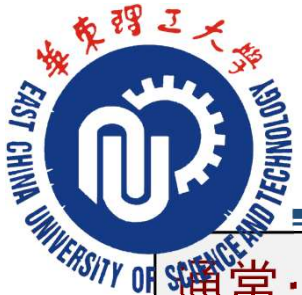


高血压病

高血压病是最常见的心血管疾病，是严重危害人类健康的主要疾病之一，又是冠心病、心肾功能衰竭等的主要病因。高血压实际上与人的生活习惯、生活方式有很大关系因此，远离高血压，就要建立合理的饮食、规律的作息……



五次全国调查15岁以上人群高血压患病率(%)



我国人群高血压流行的一般规律

通常：

- 高血压患病率随年龄增长而升高；
- 女性在更年期前患病率略低于男性，但在更年期后迅速 升高，甚至高于男性；
- 高纬度寒冷地区患病率高于低纬度温暖地区；
- 盐和饱和脂肪摄入越高，平均血压水平和患病率也越高

我国人群高血压流行有两个比较显著的特点：

- 1、从南方到北方，患病率呈递增趋势；
- 2、不同民族之间患病率有差异，如藏族、蒙古族和朝鲜族等较高，而壮族、苗族和彝族等较低。





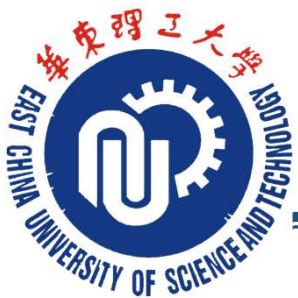
血压

动脉压一般简称血压，指血管内的血液对血管壁的侧压，它能促使血液克服阻力向前流动。

血压过低 则不能维持血液有效循环, 以供应各器官组织的需要, 特别是位置比心脏高的头部器官.

血压过高 则增加心脏和血管的负荷，心脏必须加强收缩才能完成射血任务→引起很多并发症，还可导致血管破裂，严重时要影响生命。



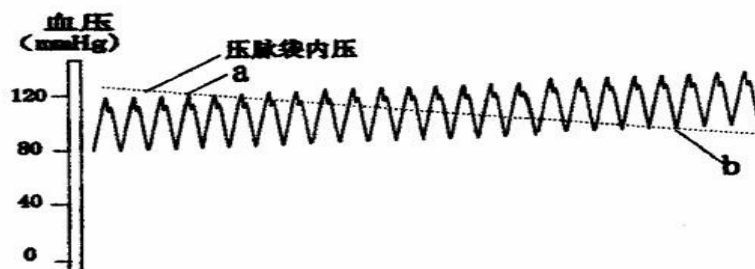
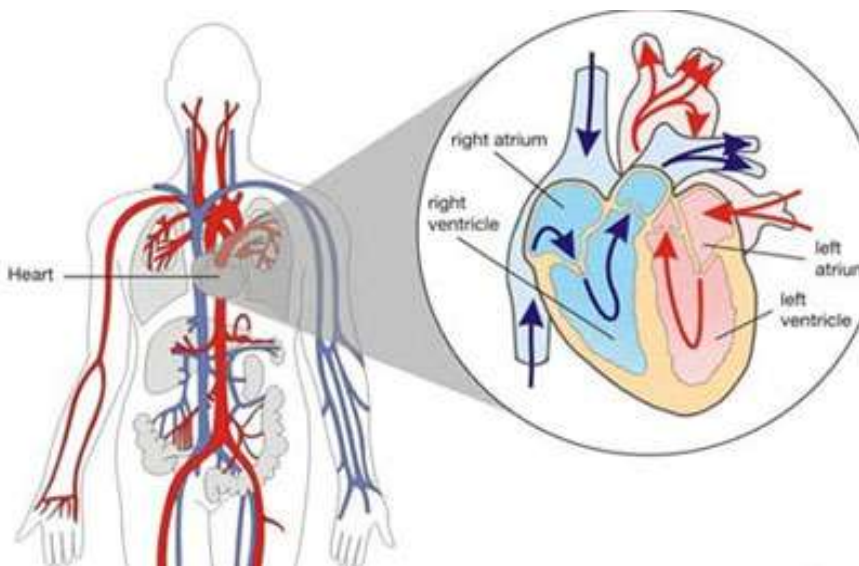


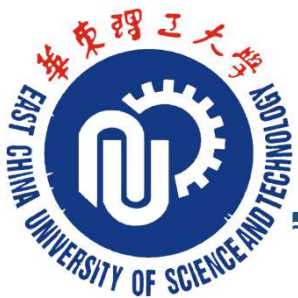
什么是高血压病？

定义：一种以体循环动脉压升高为主要特点的临床综合症。

危害：是冠心病、心肾功能衰竭等的主要病因。

小贴士：如何测量血压？





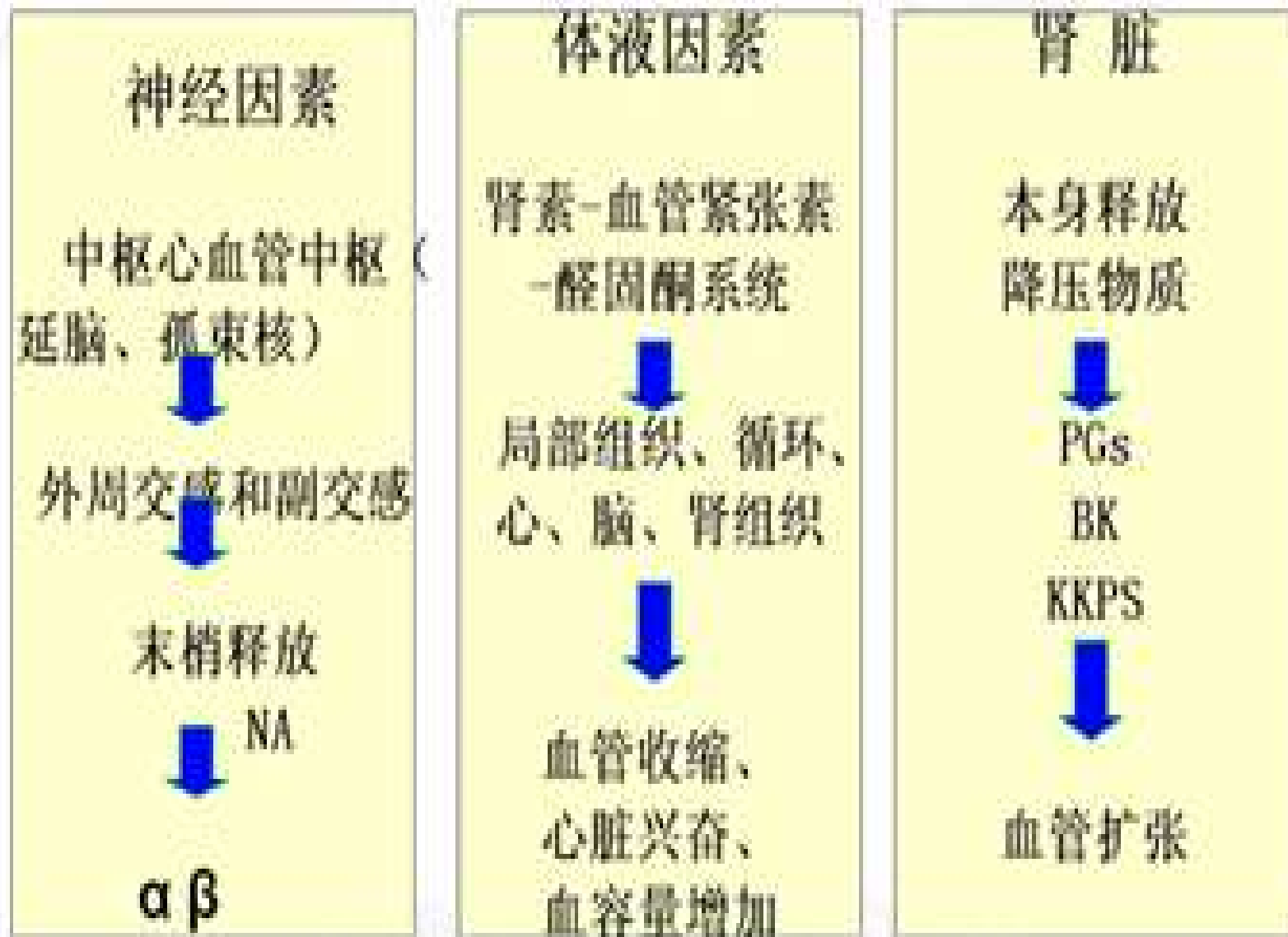
血压测量的方法

血压计的测量原理可分为**直接测量法**和**间接测量法**两种

- ✓直接测量法（有创测量法）：通过穿刺在血管内放置导管后测得的血压。
- ✓间接测量法（无创测量法）：不通过穿刺在血管内放置导管后而是通过间接测得的血压。



血压的调节因素





高血压的判定标准与分级

WHO高血压判定标准

成人血压 $>140/90$ mmHg

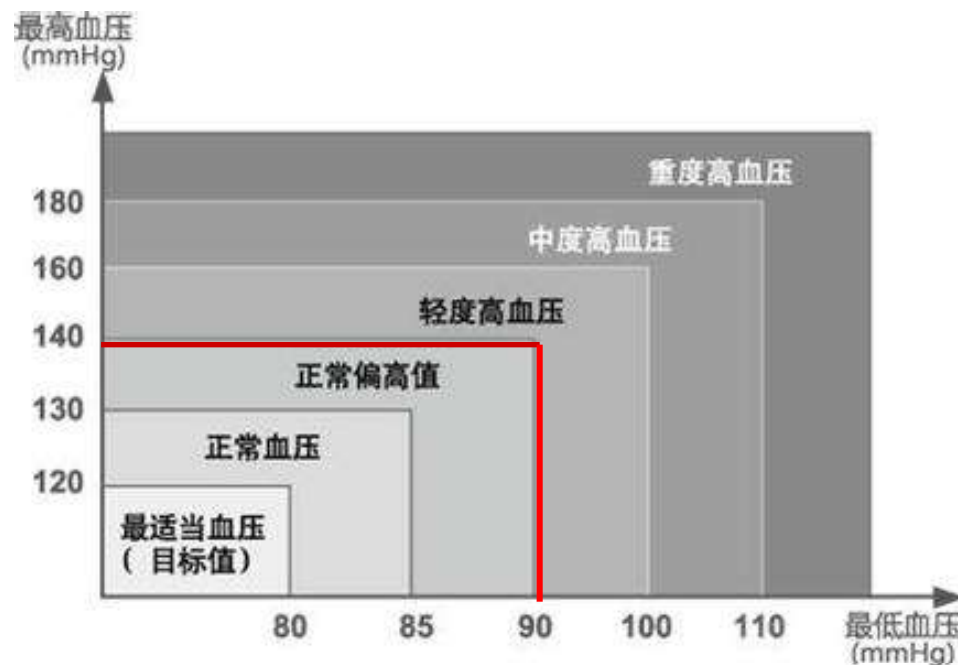
按照病因分类：

原发性(高血压病)

继发性(症状性高血压)

按舒张压高度及靶器官损害程度：

轻、中、重或者1、2、3级



1级：收缩压140–159 mmHg
或舒张压90–99 mmHg

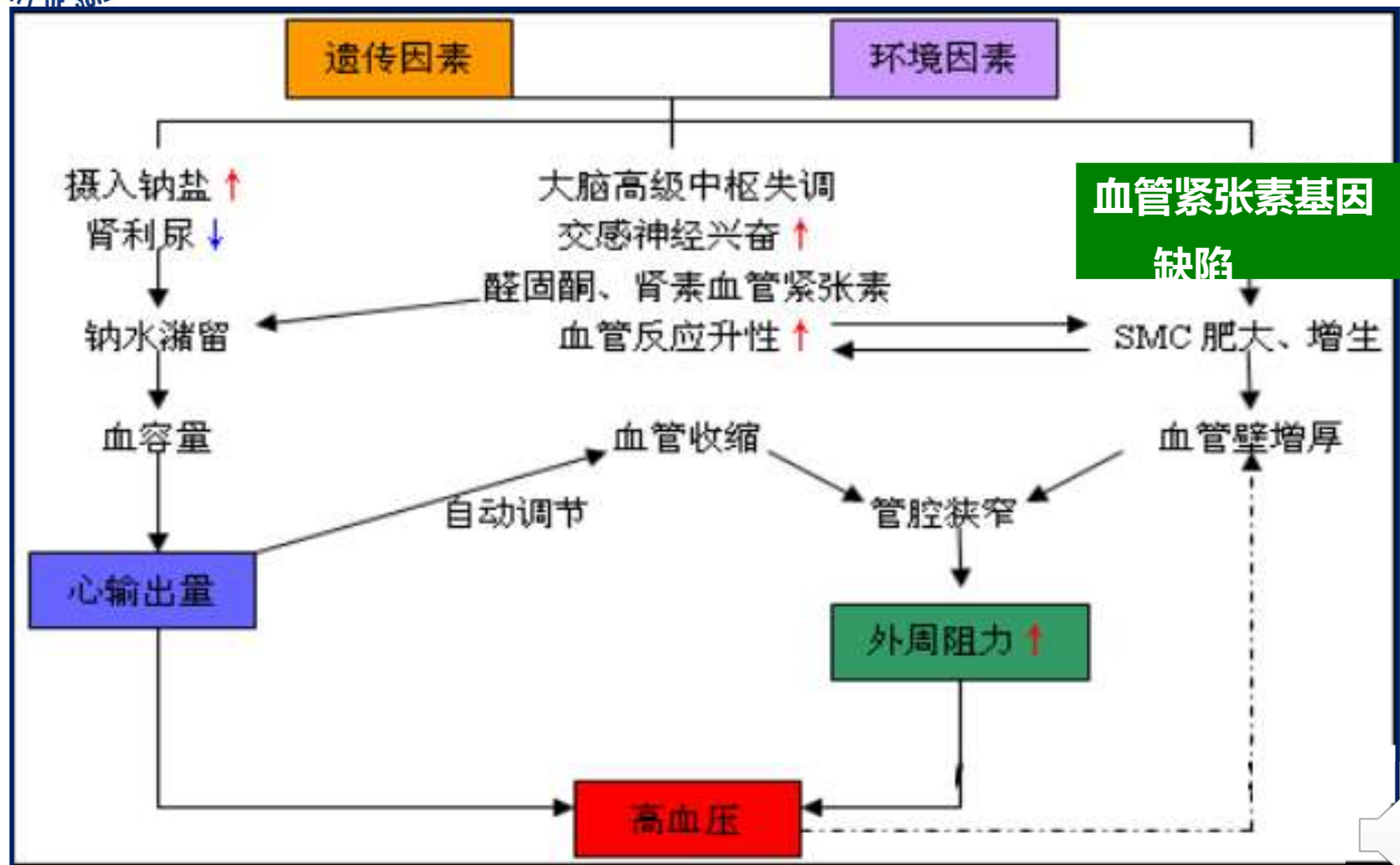
2级：收缩压160–179 mmHg
或舒张压100–109 mmHg

3级：收缩压 ≥ 180 mmHg
或舒张压 ≥ 110 mmHg





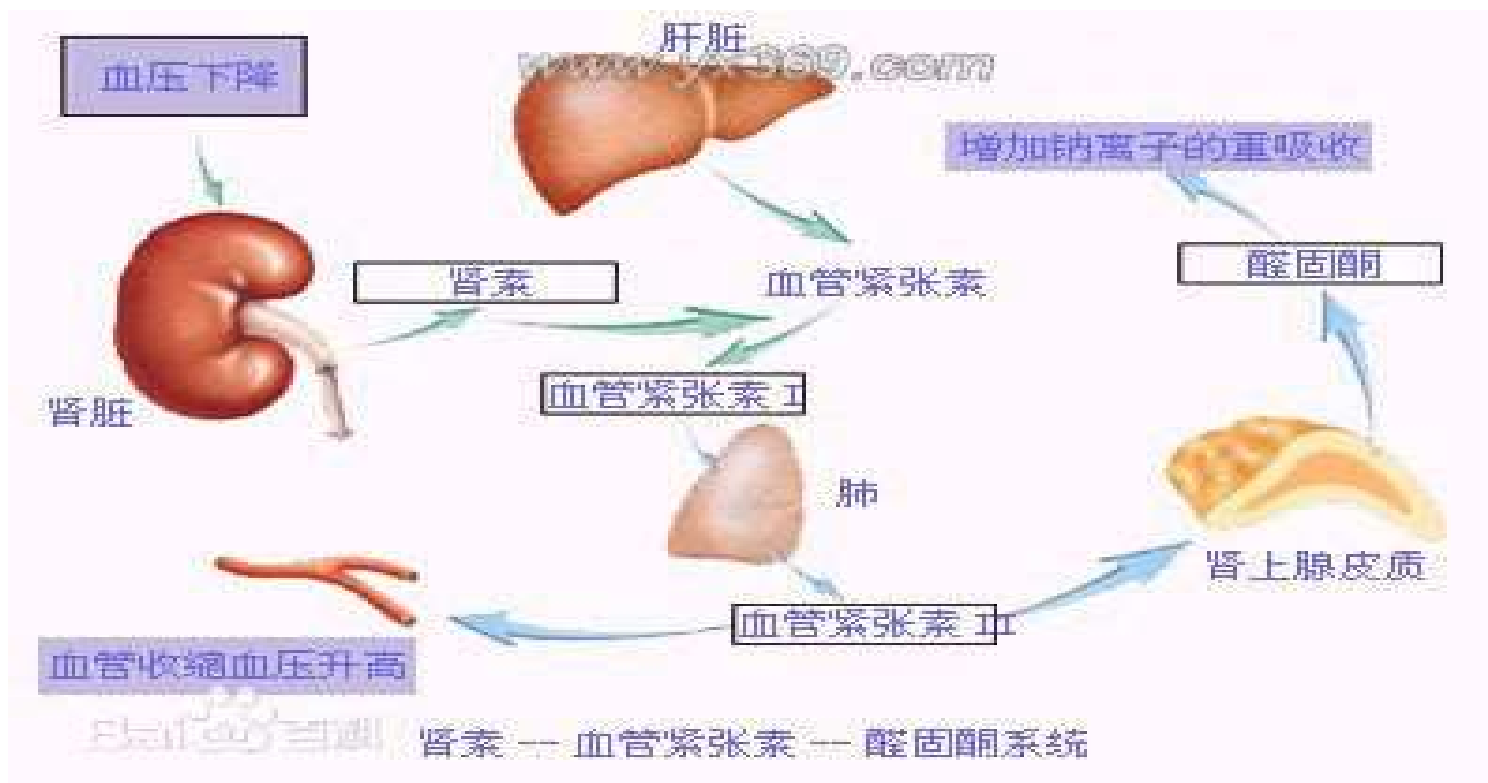
高血压发病机制





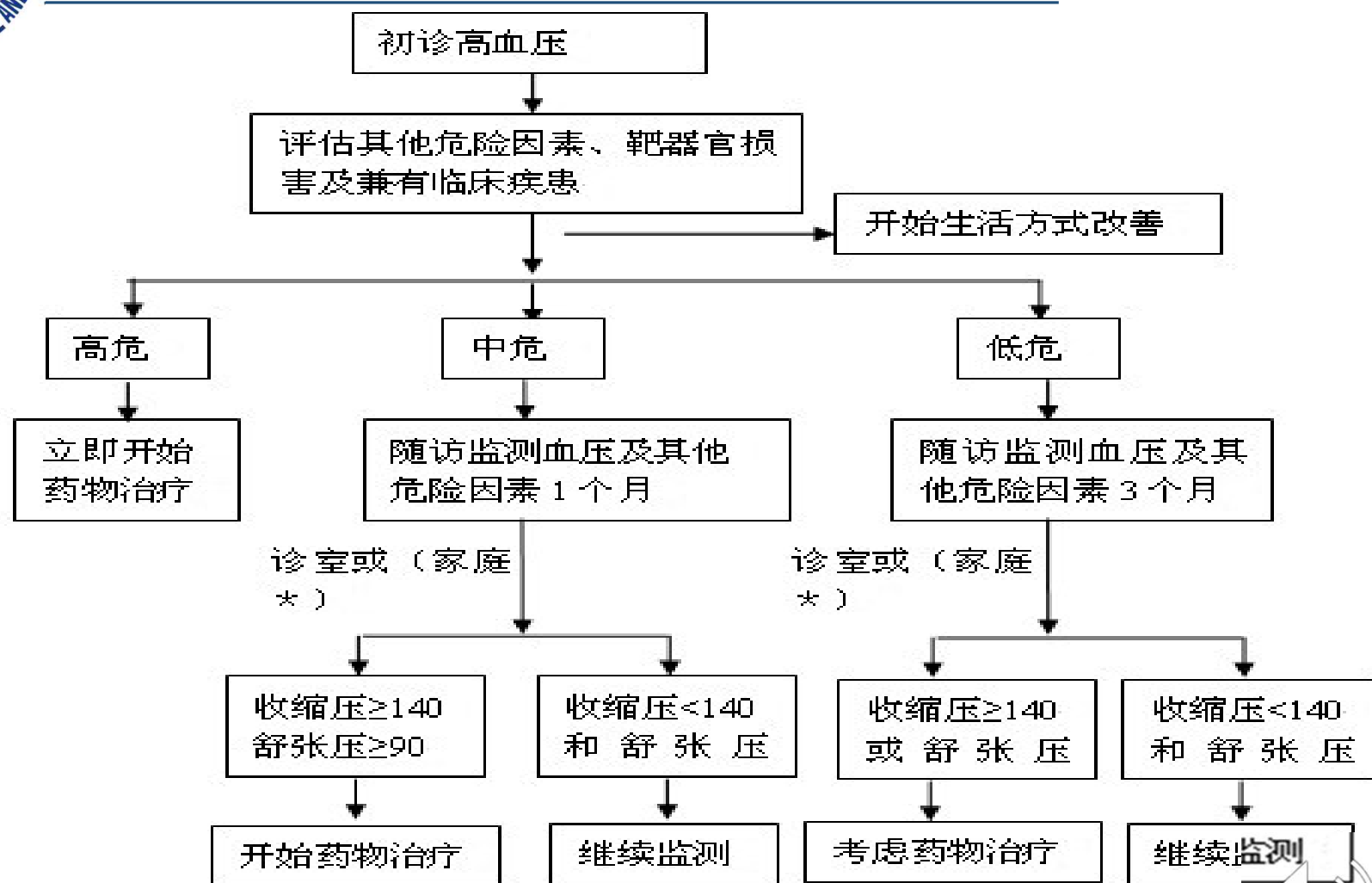
高血压发病机制

肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensinsystem, RAS）或肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosteronesystem, RAAS）是人体内重要的体液调节系统。





高血压的临床诊断性评估



注明：* 家庭自测血压平均值比诊室低 5mmHg(即家庭 135/85 mmHg 相当于诊室的 149/90 mmHg);



我国人群高血压发病的重要危险因素

不可改变的危险因素

年龄

性别

遗传因素

可改变的危险因素

膳食高盐、低钾

超重、肥胖

长期超量饮酒

长期精神紧张

缺乏体力活动





生活方式：高钠、低钾膳食

- ✓ 钠盐摄入量与人群高血压患病率及血压水平显著**正**相关；
- ✓ 钾盐摄入量与血压水平呈**负**相关；
- ✓ 膳食钠和钾比值与血压的相关性甚至更强

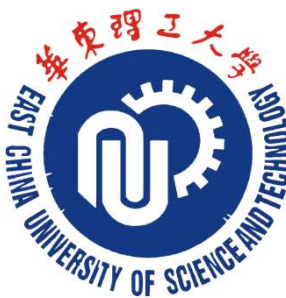
➤ 盐摄入过高

- 每人每天平均摄入增加2g，SBP、DBP分别增加2.0和1.2mmHg
- 人体对氯化钠的生理需要量：仅0.5g/d
- 中国人食盐摄入量：北方12~18g/d，南方7~8g/d

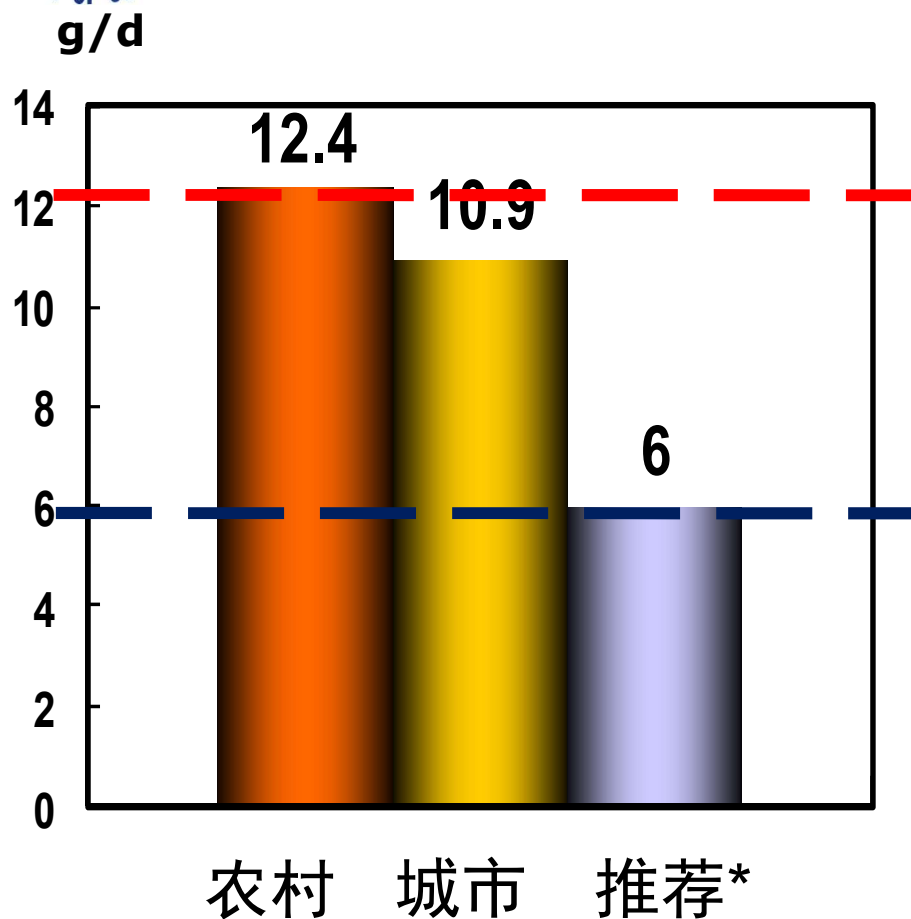
➤ 低钾：我国膳食普遍低钾

为什么钠盐摄入过多会导致血压上升呢？





高钠低钾中国高血压发病最主要因素



我国居民膳食结构不尽合理，盐摄入量比较高，每日每人盐摄入量平均达到12克水平

* 《中国居民膳食指南(2007版)》





生活方式：超重和肥胖

- 血压与平均体重指数(BMI)呈显著的正相关；
- 我国超重率为22.8%，肥胖率为7.1%，估计全国有超重人数2.0亿，肥胖人数6000多万；
- $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ 者，患高血压的危险是正常者3~4倍；
- 基线BMI每增加 3 kg/m^2 ，其4年内发生高血压危险：男性增加50%，女性增加57%

小贴士：

- ✓ 体重指数 (Body Mass Index, BMI) : 体重(kg)/身高(m)²
- ✓ 中国成人正常BMI: 19 ~ 24 kg/m²
- ✓ 超重: 体重 > 理想体重10% ; WHO: $BMI \geq 25$, 中国标准: $BMI \geq 24$
- ✓ 肥胖: 体重 > 理想体重20% ; WHO: $BMI \geq 30$, 中国标准: $BMI \geq 28$





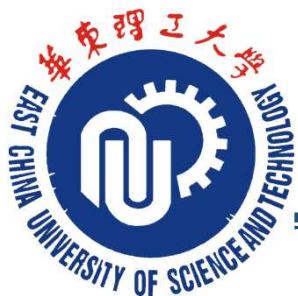
生活方式：超重和肥胖

- 我国东北地区33个社区的25196例成人的横断面调查：超重/肥胖人群的高血压发生风险是BMI正常人群的2倍和8倍

体重指数	n	高血压发生率(%)	OR(95%CI)
正常	7405	24.9	1.0
超重	3884	43.7	2.00(1.80-2.23)
肥胖	692	70.6	8.28(6.70-10.15)

- 身体脂肪的分布与高血压的发生有关。腹部脂肪聚集越多，血压水平越高。
- 腰围男性 $\geq 90\text{cm}$ 或女性 $\geq 85\text{cm}$ ，发生高血压的风险是腰围正常者的4倍以上

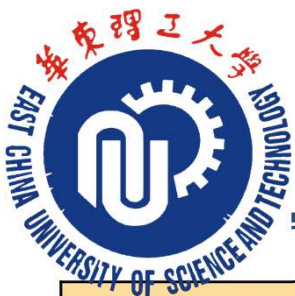




高血压的治疗

- 1、非药物治疗
- 2、药物治疗





高血压的非药物治疗内容及目标

内容	目标
减少钠盐摄入	每人每日食盐小于6克
合理饮食	减少膳食脂肪；适量蔬菜水果每日1斤左右
规律运动	每周3~5次中量运动
控制体重	腰围男<90cm；女<85cm
戒烟，限酒	不提倡饮白酒；如饮酒，则每日白酒小于1两；葡萄酒小于2两；啤酒小于5两
心理平衡	调节情绪，缓解压力



第一节 抗高血压药物的分类





理想降压药——国际公认的9条标准

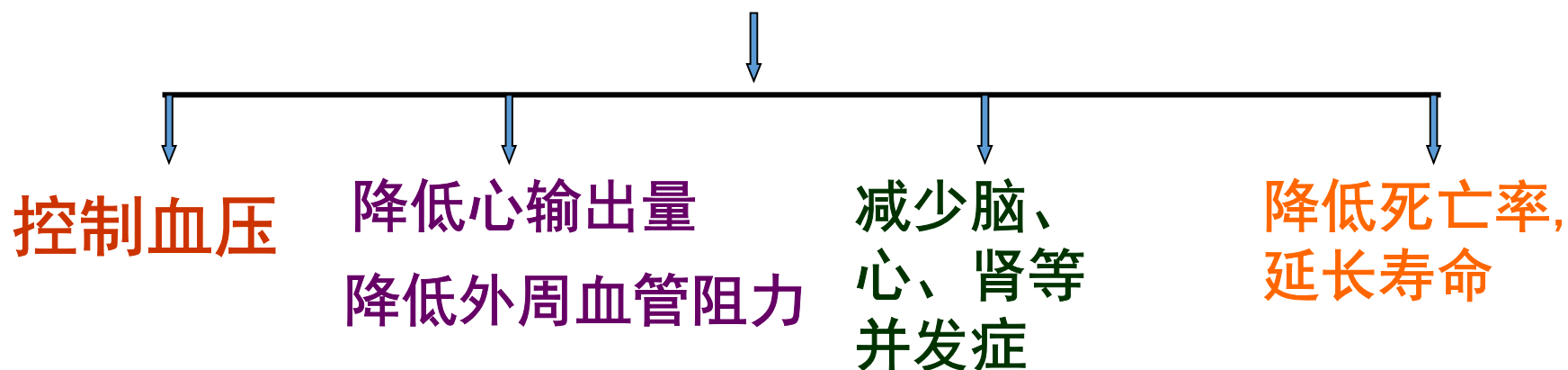
1. 有效控制血压！
2. 24小时平稳降压
3. 一天一次，服用方便，易为病人接受和坚持
4. 不良反应很少，患者易于坚持
5. 能预防和逆转高血压引起的心脑肾血管结构的改变，最大限度地降低冠心病、中风和心力衰竭的危险性
6. 使治疗者有良好的生活质量
7. 能减少心血管危险因素
8. 与其它药物相容，不影响其它疾病的治疗
9. 价格适宜，疗效 / 费用比值高





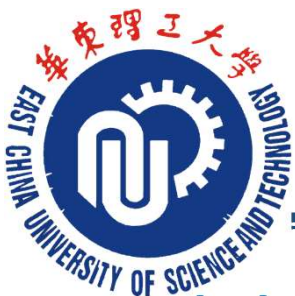
抗高血压治疗的目标

合理应用抗高血压药



若控制体重、低盐饮食、限制饮酒、适当的运动等，会取得更好的效果。





抗高血压药分类

根据作用部位及作用机制, 分为以下四大类:

1. 利尿药 氢氯噻嗪、呋达帕胺等

2. 交感神经抑制药

中枢降压药: 可乐定

神经节阻断药: 美卡拉明

去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药: 利血平、胍乙啶

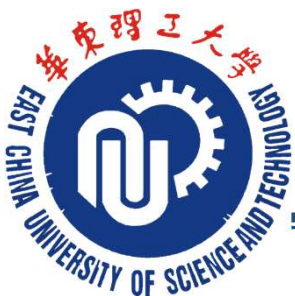
肾上腺素受体阻断药: β 受体阻断药: 普萘洛尔

α_1 受体阻断药: 哌唑嗪等

α_1 和 β 受体阻断药: 拉贝洛

尔





抗高血压药分类

3. 肾素-血管紧张素系统抑制药

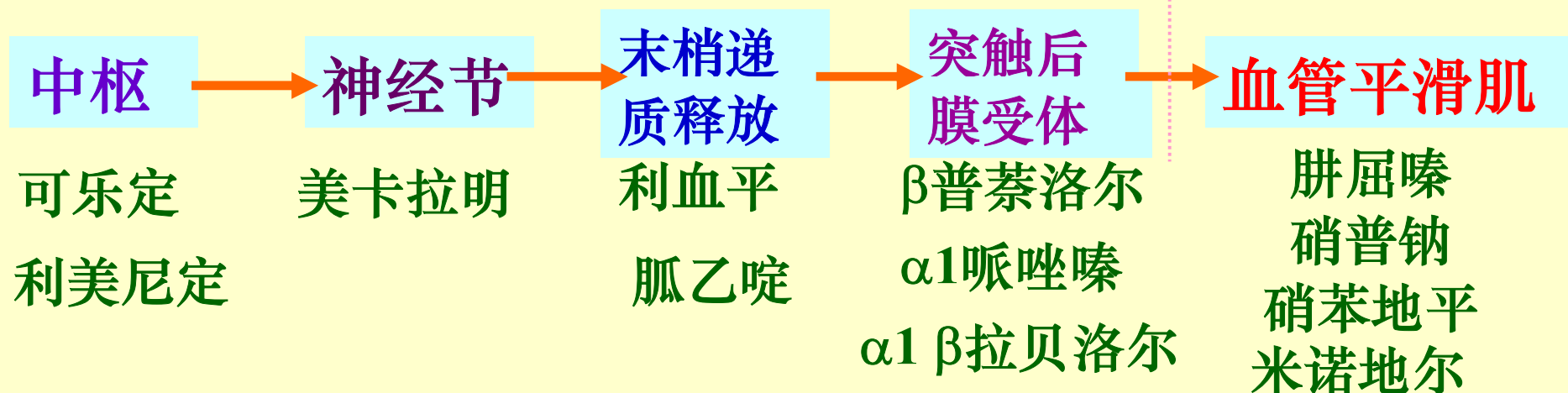
- ACEI: 卡托普利等
- AT₁-阻: 氯沙坦、缬沙坦等

4. 血管扩张药

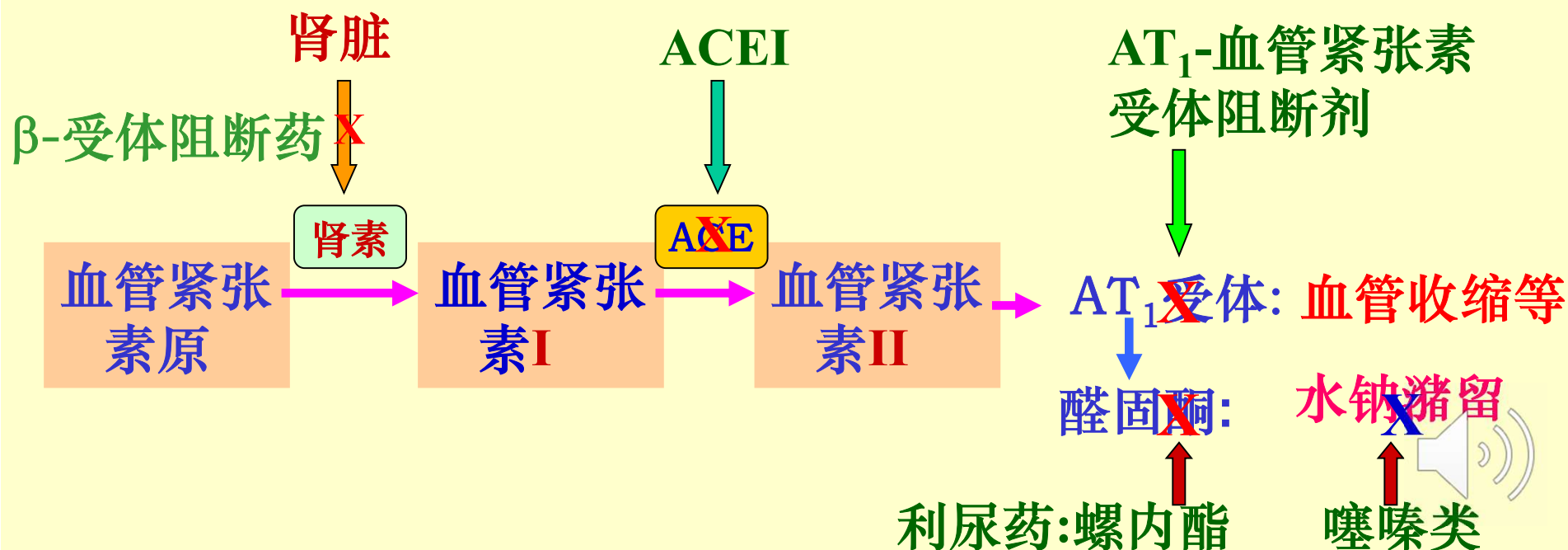
- 直接扩张血管药: 肼屈嗪、硝普钠
- CCB: 硝苯地平等
- 钾通道开放药: 米诺地尔等



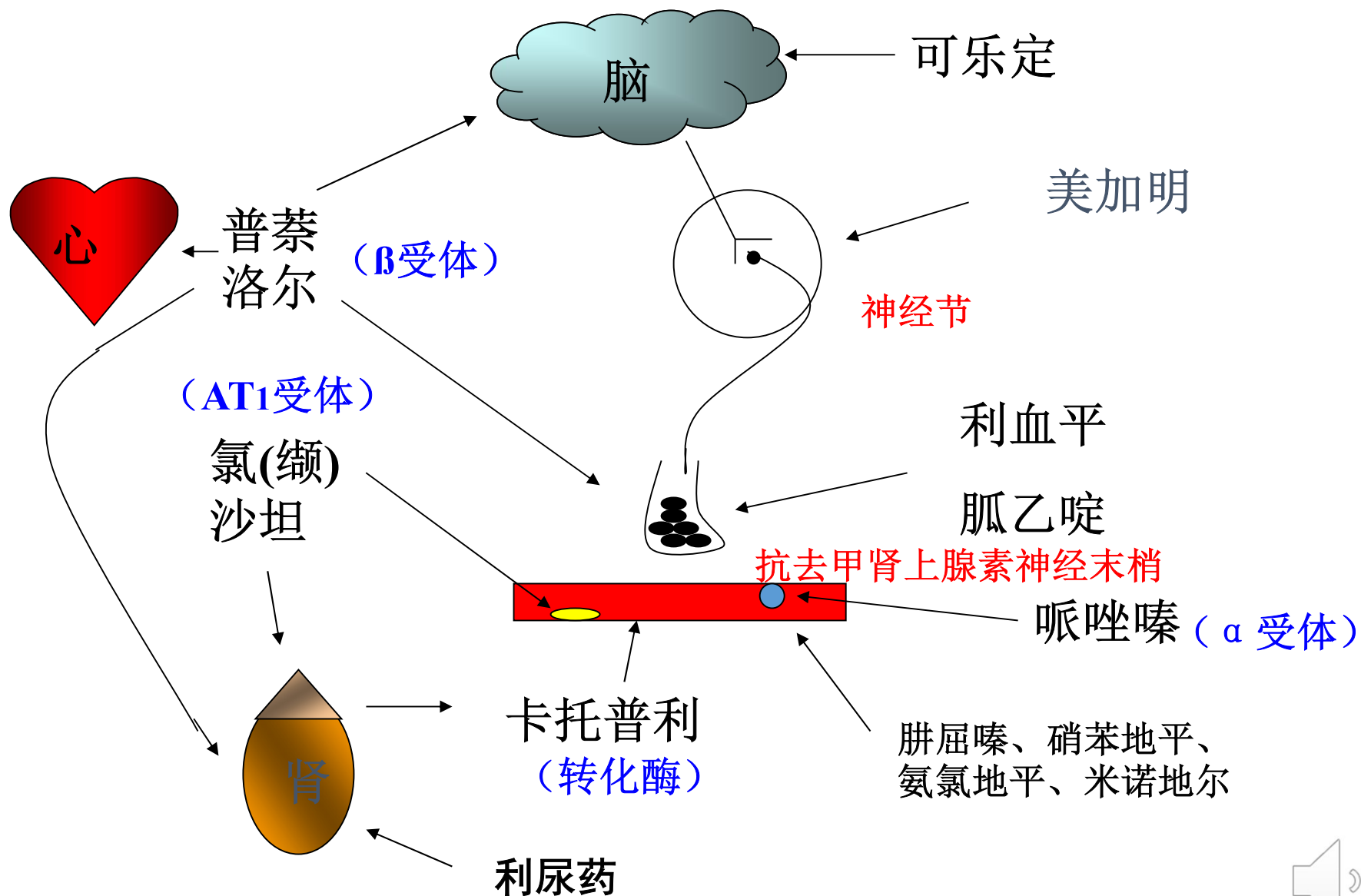
一、神经调节：交感神经系统



二、体液调节：肾素-血管紧张素-醛固酮系统

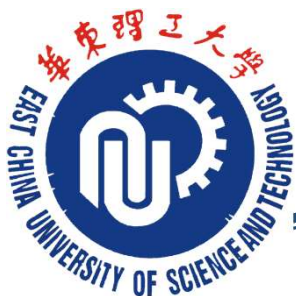


抗高血压药



第二节 常用抗高血压药物





一、利尿药



基础降压药之一。

口服吸收良好，降压作用温和、持久。

氢氯噻嗪 hydrochlorothiazide

[降压机制] 基本机制是排钠利尿



(1) 用药初期：排 Na^+ 利尿 $\rightarrow\rightarrow$ 细胞外液和血容量 \downarrow 。

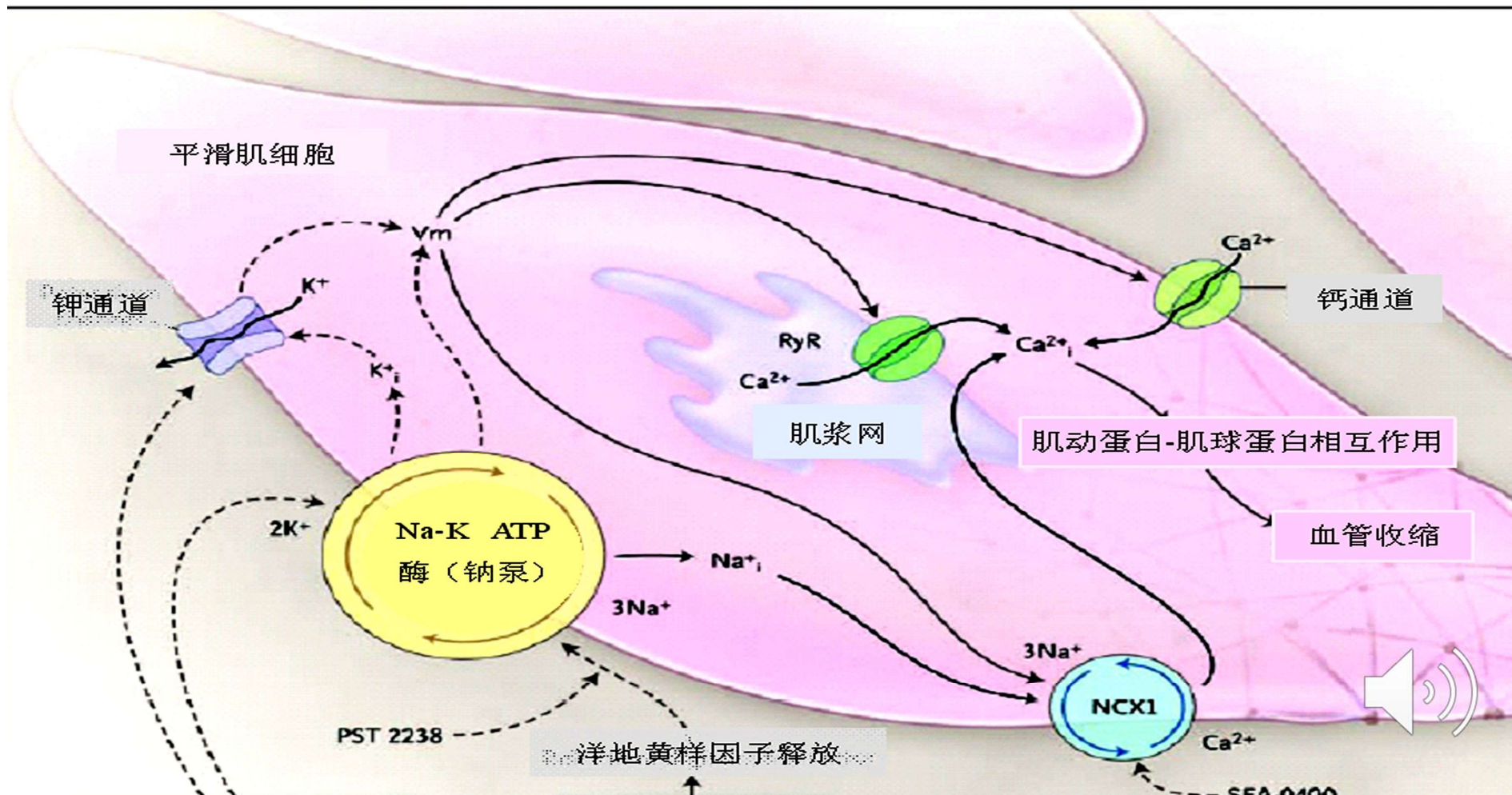


(2) 长期用药(3-4周后):

体内 Na^+ 持续 $\downarrow \rightarrow$ 血管壁细胞内 Na^+ $\downarrow \rightarrow \text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$

交换机制 \rightarrow 细胞内 Ca^{2+} $\downarrow \rightarrow$ (血管平滑肌对NA等缩血

管物质反应性 \downarrow —) 血管扩张—后负荷 $\downarrow \rightarrow \text{BP}\downarrow$ 。





一、利尿药

[临床应用]

1. 轻度高血压：氢氯噻嗪12.5~25 mg。
中、重度高血压：合用其他降压药。
2. 口服吸收良好，安全、有效、价廉。
3. 降压作用温和，持久。
4. 疗效稳定：单用、与其它降压药协同。
5. 不易产生耐受，不良反应少，可长期应用。

【不良反应】

长期用可致电解质紊乱等。





二、交感神经抑制药

中枢降压药: 可乐定

神经节阻断药: 美卡拉明

去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药: 利血平、胍乙啶

肾上腺素受体阻断药: β 受体阻断药: 普萘洛尔





中枢性降压药



可乐定 Clonidine

[降压机制]

中枢机制:

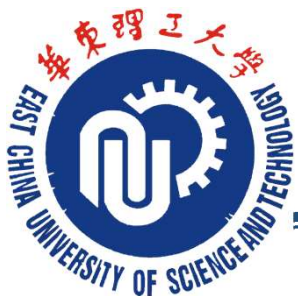
1 **兴奋中枢 α_2 受体** [延髓背侧孤束核(抑制性)突触后膜]—
抑制交感冲动传出—外周交感神经活性↓—血压↓

2 **兴奋中枢咪唑啉受体** [延髓端腹外侧区]—外周交感神经
活性↓—血压↓;

外周机制:

激动血管壁的 α_2 受体—NA释放↓(负反馈)—血压↓





中枢性降压药

【临床应用】

- 1 中度高血压：常用于其他药无效时，口服。
- 2 高血压危象：静脉滴注。
- 3 控制吗啡戒断症状。促进内阿片肽释放。

【不良反应】

1. 口干和便秘。
2. 中枢抑制症状：嗜睡、眩晕等
3. 停药综合征(反跳现象)：交感神经功能亢进





神经节阻断药

美卡拉明 mecamylamine

【作用特点】

1. 降压作用强大、迅速；
2. 对交感和副交感均有抑制作用，不良反应多、且较重：体位性低血压；副交感神经节阻断症状；
3. 高血压危象。





去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药

利血平 reserpine (递质耗竭剂)

【降压机制】

减少儿茶酚胺类递质的贮存和释放
与交感神经末梢(外周及中枢肾上腺素能)囊泡膜上
胺泵结合——儿茶酚胺类递质(NA, 5-HT)合成、储存、
再摄取↓——递质耗竭——交感神经传导↓——血管扩
张, BP↓



中枢抑制作用：镇静、安定作用。

特点：起效缓慢、温和、持久





去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药

【临床应用】

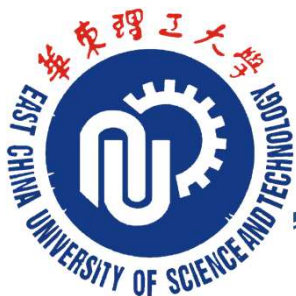
- 1 重度高血压
- 2 躁狂型精神病



【不良反应】

- 1 副交感神经兴奋症状；
- 2 中枢抑制：镇静，嗜睡，精神抑郁症。





肾上腺素受体阻断药

普萘洛尔 propranolol β 受体阻断药

作用特点

1. 口服起效缓慢，降压作用温和；
2. 不引起体位性低血压；
3. 长期应用不易产生耐受性。





肾上腺素受体阻断药

普萘洛尔 propranolol β 受体阻断药

【降压机制】

- 1 肾：阻断肾脏（肾小球旁器细胞） β_1 受体 \rightarrow 抑制肾素分泌
—肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) \downarrow —血浆血管紧张素II水平 \downarrow ；
- 2 心脏： β_1 受体 \downarrow —心输出量 \downarrow ；（心率、心肌收缩力）
- 3 中枢： β 受体 \downarrow —中枢兴奋性神经元 \downarrow —外周交感神经张力 \downarrow —血管阻力 \downarrow ；
- 4 突触前膜：交感神经末梢突触前膜 β_2 受体 \downarrow —递质释放 \downarrow





肾上腺素受体阻断药

【临床应用】

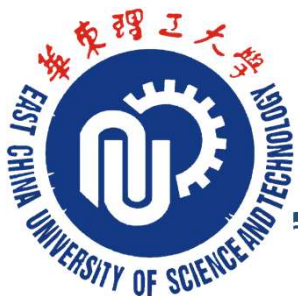
- 1 单用适于轻度高血压—（抗高血压一线药物）；
- 2 与利尿药，血管扩张药合用于中、重度高血压，伴有心绞痛，心律失常，高肾素活性者疗效亦好；

【不良反应】

- 1 心动过缓、支气管痉挛、恶心、腹泻、乏力；
- 2 中枢神经系统影响：多梦、幻觉、失眠、抑郁。
- 3 有心脏扩大，心力衰竭和哮喘患者不宜应用。

小量（40-60mg/日）开始，一般要用到较大剂量
（200mg / 日）才能达到降压效果；
久用不宜骤停，（停药综合征）



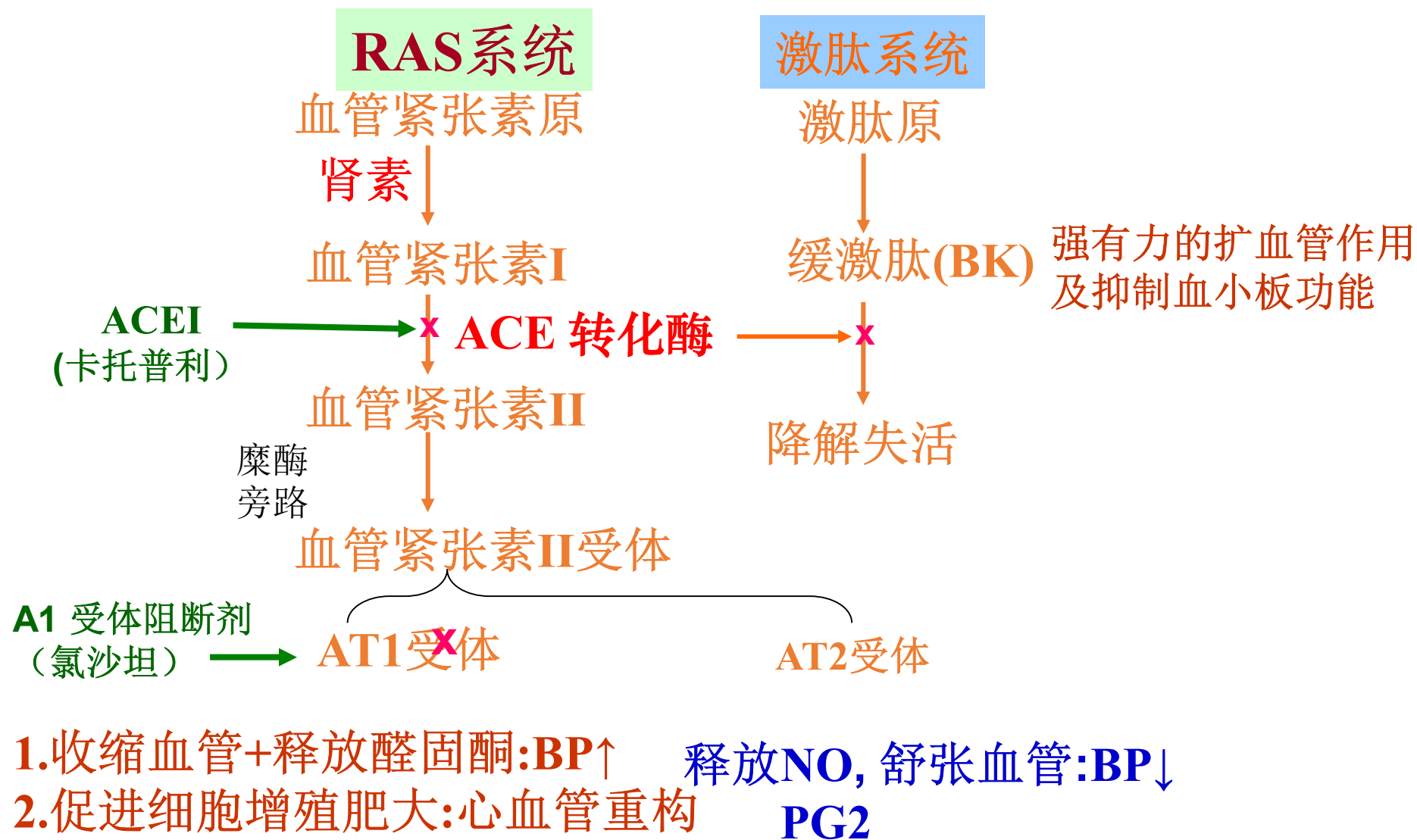


肾素-血管紧张素系统抑制药

血管紧张素转化酶抑制剂ACEI：卡托普利等

血管紧张素II受体AT₁-阻断药：氯沙坦、缬沙坦





RAS系统和药物降压机制示意图





血管扩张药

松弛血管平滑肌药

- 直接扩张血管药: 肼屈嗪、硝普钠
- 钙拮抗剂: 硝苯地平等
- 钾通道开放药: 米诺地尔等





直接舒张血管药

血管扩张药

硝普钠 sodium nitroprusside

【降压机制】

扩张小动脉和静脉血管平滑肌药

扩张小动脉(阻力血管) — 外周阻力 ↓ — 后负荷 ↓

扩张静脉(容量血管) — — — — — 前负荷 ↓

→ **BP↓, 心功能改善**

为亚硝基铁氰化钠 — 与血管内皮细胞或红细胞接触时 — 释出NO — 激活血管平滑肌细胞鸟苷酸环化酶 — cGMP ↑ — 血管扩张 — 血压 ↓



【药动学特点】

- 1 口服不吸收，需静脉给药
- 2 起效快，维持时间短；

【临床应用】

- 1 高血压危象
- 2 急慢性心功能衰竭

【不良反应】

- 1 恶心, 呕吐, 心悸, 不安, 出汗等。
—过度降压所致, 停药消失;
- 2 硫氰化物蓄积中毒:
- 3 遇光易破坏: 滴注药液应新鲜配制和避光。





钙拮抗药 CCB

硝苯地平 nifedipine

【降压机制】

阻断钙 Ca^{2+} 内流—(血管平滑肌细胞) Ca^{2+} ↓
→松弛血管平滑肌-BP↓

【临床作用】

各型高血压。

亦适用于合并心绞痛、高脂血症等患者。

缓释制剂，延长作用时间



硝苯地平 nifedipine

【作用特点】

- 1 降压程度与原血压高度呈正相关, 对正常血压者无明显降压效果;
- 2 口服吸收良好, 起效快:
舌下含服1-5min 起效:治疗变异性心绞痛、
高血压危象;
口服30-60分起效:治疗轻, 中度高血压;
- 3 可引起反射性心率↑
—合用 β 受体阻断剂。





钾通道开放药

米诺地尔 minoxidil (长压定)

【降压机制】

1. (K_{ATP} 开放) K^+ 外流 $\uparrow \rightarrow$ 细胞膜超极化 \rightarrow (电压依赖性 Ca^{2+} 通道难以激活) Ca^{2+} 内流 \downarrow
- 2 Na^+-Ca^{2+} 交换机制 \rightarrow 细胞内 Ca^{2+} 外流 \uparrow
- 3 使激动剂引起的 IP_3 蓄积 \downarrow — 细胞内储库 (内质网、肌浆网、线粒体) Ca^{2+} 释放 \downarrow 。

结果都是血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 降低
 \rightarrow 血管平滑肌舒张 \rightarrow **BP** \downarrow ;





钾通道开放药

主要作用于小动脉→外周阻力↓；
对静脉系统(容量血管)无明显影响。

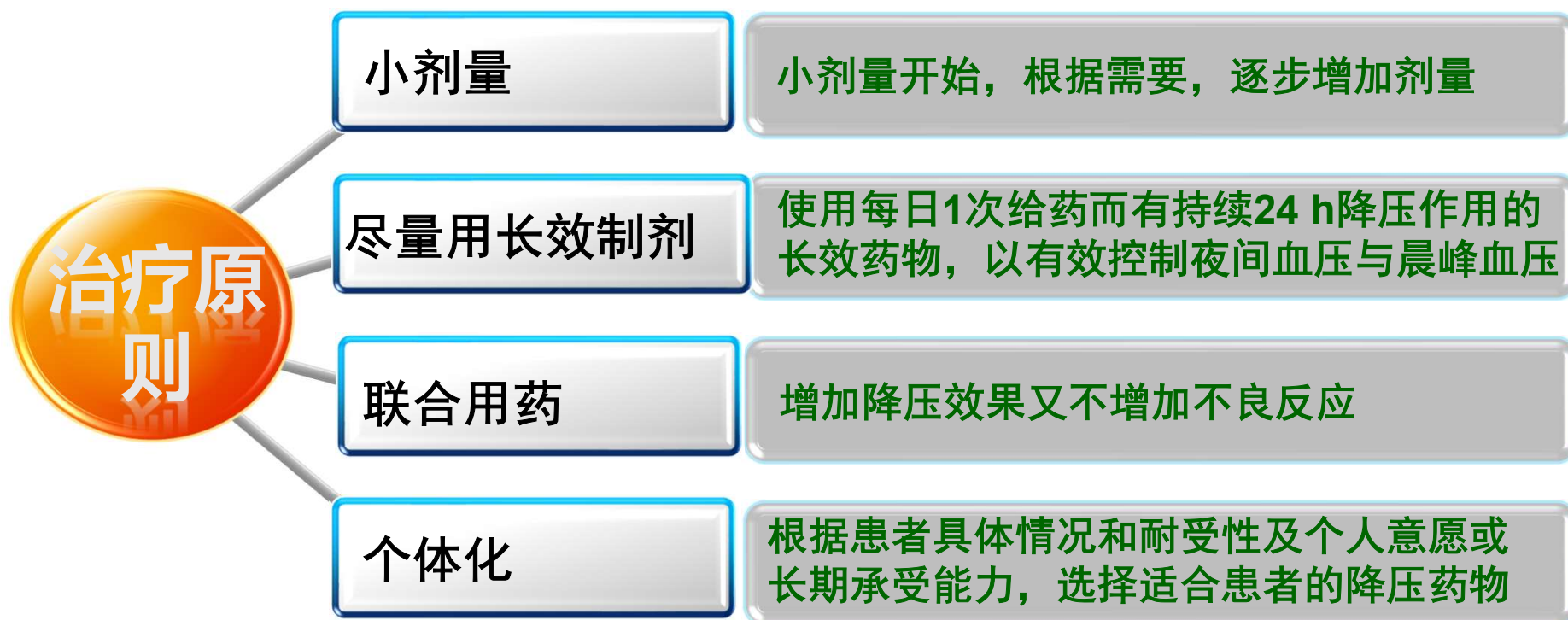
【临床应用】

主要用于重症高血压,及并发肾功能衰竭的高血压。





降压药物应用的基本原则





常用降压药种类的临床选择

分 类	适 应 症	禁忌症	
		绝对禁忌症	相对禁忌症
CCB (二氢吡啶类)	老年高血压、周围血管病、单纯收缩期高血压、稳定性心绞痛、颈动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化 (去掉：妊娠)	无	快速型心律失常，心力衰竭
CCB (非二氢吡啶类)	心绞痛、颈动脉粥样硬化、室上性心动过速	II-III度房室传导阻滞	心力衰竭
ACEI	心力衰竭、冠心病、左心室肥厚、左心室功能不全、颈动脉粥样硬化、非糖尿病肾病、糖尿病肾病、蛋白尿/微量白蛋白尿、代谢综合征	妊娠 高血钾 双侧肾动脉狭窄	
ARB	糖尿病肾病、蛋白尿/微量白蛋白尿、冠心病、心力衰竭、左心室肥厚、心房颤动预防、ACEI引起的咳嗽、代谢综合征	妊娠 高血钾 双侧肾动脉狭窄	

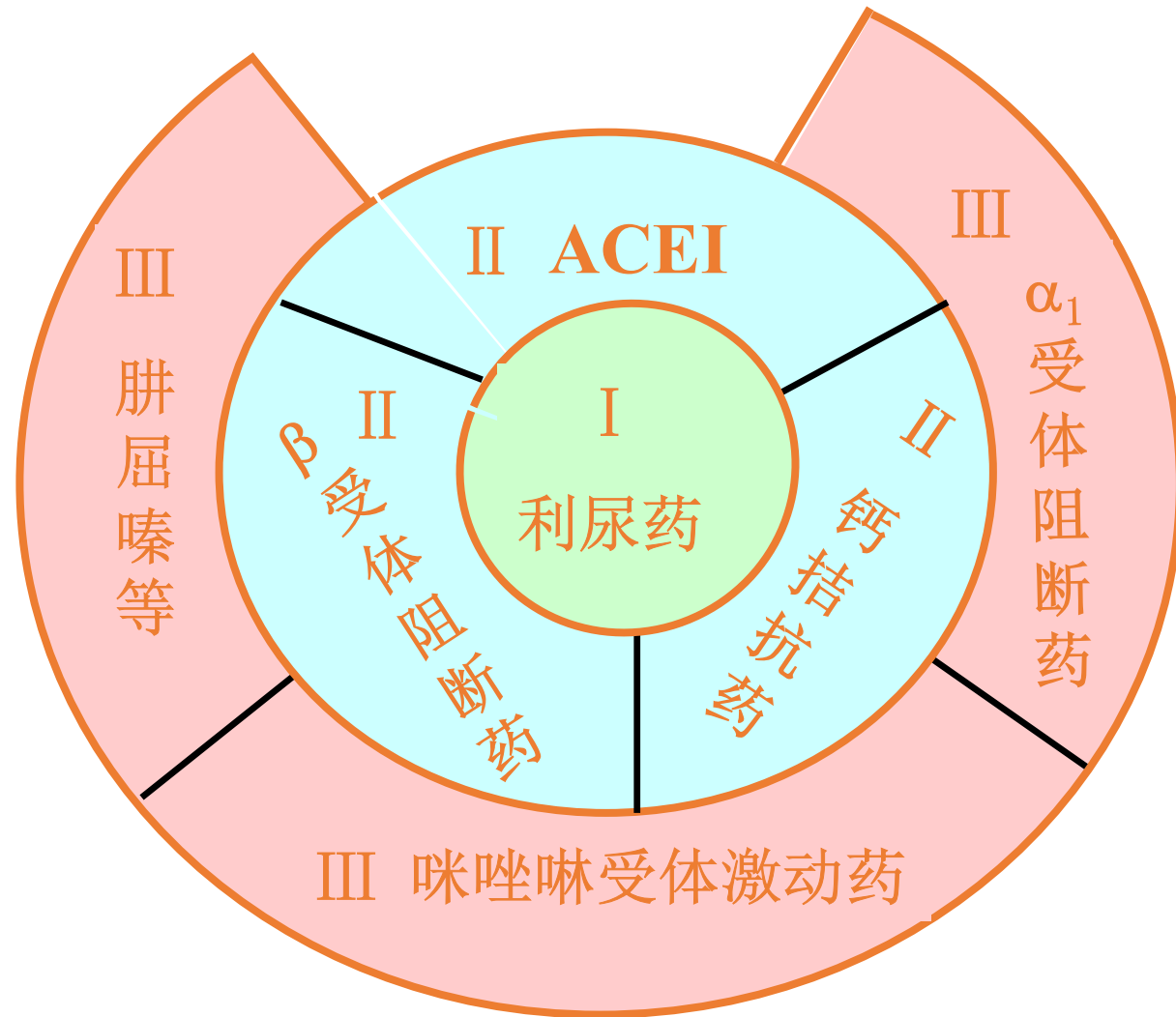




常用降压药种类的临床选择

分 类	适 应 症	禁忌症	
		绝对禁忌症	相对禁忌症
噻嗪类利尿剂	心力衰竭、老年高血压、高龄老年高血压、单纯收缩期高血压	痛风	妊娠
袢利尿剂	肾功能不全、心力衰竭		
利尿剂 (醛固酮拮抗剂)	心力衰竭、心肌梗死后	肾功能衰竭 高血钾	
β 受体阻滞剂	心绞痛、心肌梗死后、快速性心律失常、慢性心力衰竭（去掉：妊娠）	II—III度房室阻滞 哮喘	慢性阻塞性肺病、周围血管病、糖耐量低减、运动员
α -受体阻滞剂	前列腺增生、高血脂	体位性低血压	心力衰竭





高血压的药物治





THANKS

