

DNA 重组技术在体外获得大量的 t-PA，故称之为重组型组织型纤溶酶原激活物 (rt-PA)。其药理作用、用药方法及药量与 t-PA 完全相。此外还有组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, t-PA)。

3.2.3 第3代溶栓剂 第3代溶栓剂系指应用分子生物学技术，如基因重组技术、联接导向抗体等，使 PA 发生结构上的变化或制成导向溶栓剂，使 PA 对血栓或栓子内的纤维蛋白更有亲和力、半衰期更长，从而达到溶栓作用更强、更持久的效果。但目前第3代溶栓剂仍在实验研究阶段，尚未应用于临床。

3.3 溶栓治疗的不良反应

3.3.1 出血 包括脑内出血和其他部位出血。影响出血的因素：①溶栓治疗前的血压水平：经验表明，治疗前血压大于 180/110~120mmHg (24~26.7/14.7~16Kpa) 者，溶栓治疗中易合并出血。

②年龄：老年人溶栓治疗中容易发生颅内血肿。

3.3.2 再闭塞及再灌注损伤。

3.4 溶栓治疗时机的选择

发病 3h 内为最佳治疗时机，发病 6h 内的溶栓

治疗也可以收到一定的疗效。

3.5 溶栓治疗给药途径的问题

主要有两种途径，一种是全身静脉给药，一种是局部动脉给药。

4 降纤治疗

血浆纤维蛋白原含量增多，是增加血浆粘度和全血粘度的主要影响因素。主要降纤药物有国产降纤酶、日本东菱克栓酶、蚓激酶等。

5 其他治疗药物

此外，可用于缺血性脑卒中的药物尚有：①具有活血化瘀作用的中药，可改善脑血流，促进侧枝循环；②神经保护剂及促进脑细胞代谢药物，如钙离子拮抗剂尼莫地平，兴奋性氨基酸受体阻断剂及抑制性氨基酸受体激动剂，NO 合成酶抑制剂，胞磷胆碱，吡咯烷酮类如吡拉西坦 (脑复康)、阿尼西坦 (三乐喜) 等，麦角毒碱类、神经肽类及神经营养因子等。在缺血性脑中风治疗时应用神经营养剂的临床疗效问题，尚缺乏循证医学的验证资料，临床医生可根据患者的具体情况酌情选用。

文章编号：1672-3384 (2004) -01-0013-04

老年顽固性高血压的诊断与治疗

【作者】 刘国仗 陈改玲

中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病研究所阜外心血管病医院 (北京 100037)

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 B

高血压是严重危害老年人健康的常见病。有效控制血压可减少老年患者心肌梗死、脑卒中、心力衰竭、肾功能衰竭等并发症的发生，提高生活质量。因此有效控制高血压对老年患者来说尤显重要。近年来尽管新药不断问世，但仍有一些患者血压控制不理想，“HOT”研究证实高血压病人中服用 3 种或 3 种以上降压药物，有 93% 患者能将舒张压控制

在 90mmHg 以下，但仍有 7% 的原发性高血压患者无法把血压控制在此标准，这些患者的高血压病属于顽固性高血压^[1]。

1 顽固性高血压的概念

1999 年 WHO/ISH 公布的高血压治疗指南中将顽固性高血压定义为：通过调整生活方式和使用足够剂量的药物联合应用后，仍不能使典型原发性高血压患

者的血压降至 140/90mmHg 以下, 或者单纯收缩期高血压患者收缩压不能降至 140mmHg 以下^[2]。

2 顽固性高血压的病因

造成顽固性高血压的病因复杂多样, 许多因素可能成为引发顽固性高血压潜在的病因, 故发现和处理这些潜在的问题在临床治疗中非常重要。在除外假性顽固性高血压后还应注意以下方面: 医生用药是否正确; 患者依从性如何; 患者的情绪是否稳定; 患者是否缺乏适量运动; 饮食结构是否合理; 是否存在胰岛素抵抗相关的肥胖和糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征、盐敏感性高血压等; 存在其他因素造成继发性顽固性高血压。

2.1 病人依从性不好

这是最常见的原因, 一些患者对药价、药物的副作用存有疑虑, 对高血压病及其造成的危害认识不够, 不能坚持服药。

2.2 存在胰岛素抵抗相关疾病

Frammingham 研究表明 60% ~ 70% 的高血压病人有肥胖, 并且随着年龄增加, 血压与体重、腰围相关性成正比上升。研究提示, 肥胖、糖耐量异常和高胰岛素血症, 这些与胰岛素抵抗相关的因素均能降低各种降压药物的效果。由于肥胖者 (BMI > 27) 88% 有胰岛素抵抗, 其中有些人有高胰岛素血症, 是引起对各种治疗抵抗的原因之一^[1]。

2.3 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea, OSA)

研究表明 OSA 与高血压具有很强的相关性, 至少 30% 的高血压患者有 OSA, 45% ~ 48% OSA 患者有高血压。对于伴有肥胖、打鼾的顽固性高血压患者, 应想到是否合并此病, 应建议做睡眠呼吸监测。

2.4 盐敏感性高血压

常见于老年患者, 占高血压病人约 30% ~ 40%。

2.5 继发性高血压

肾实质性高血压是最常见的继发性高血压, 也是常见的顽固性高血压。在原发性醛固酮增多症 (原醛) 中, 顽固性高血压约 5% 为原醛, 而原醛中

有 30% 为顽固性高血压。肾血管性高血压中大约有 1/3 为顽固性高血压。对年轻患者首先考虑多发性大动脉炎及肾动脉纤维肌性发育不良, 对于平时血压易控制的老年患者, 如突然出现顽固性高血压, 应该想到肾动脉粥样斑块所致的肾动脉狭窄。某些嗜铬细胞瘤, 尤其恶性者常因肿瘤所致儿茶酚胺释放增加, 使交感神经过分激活, 表现为顽固性高血压。

2.6 其他因素

如不注意控制烟、酒及糖、肥肉、动物内脏等高脂高糖饮食, 则会加重动脉硬化, 影响血管弹性, 导致血管痉挛, 使降压效果不佳。大量吸烟对抗 β 受体阻滞剂, 饮酒对抗可乐定, 老年高血压病人及饮浓咖啡可对抗抑交感降压药物作用。

此外, 某些药物也可干扰降压药物的作用, 如服用非甾体抗炎药, 可影响钠利尿并引起扩容, 抑制肾脏内扩血管的前列腺素生成, 因而对抗利尿剂、肾素-血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 尤其卡托普利及 β 受体阻滞剂的降压作用, 并且对抗作用随着服用剂量增加而加强。终末期肾病服用促红细胞生成素或肾移植后服免疫抑制剂, 均会引起顽固性血压升高。

3 顽固性高血压的诊断

3.1 顽固性高血压的诊断流程

对于顽固性高血压可按图 1 程序逐步进行排除, 然后有针对性地进行防治。

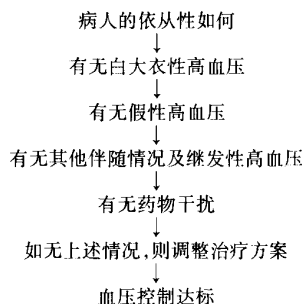


图 1 顽固性高血压诊断流程

3.2 明确顽固性高血压的诊断

在诊断顽固性高血压前, 首先要排除假性顽固性高血压。常见的假性顽固性高血压有白大衣性高

血压和假性老年收缩期高血压,两者的显著区别是后者血压的变化与测量的环境无关。另外粗壮上臂而未用适合的袖带也会造成假性顽固性高血压。明确顽固性高血压的诊断,可以避免不必要的治疗及损失。

3.2.1 应重视动态血压监测,排除白大衣性高血压

诊断顽固性高血压前必须首先排除假性顽固性高血压,如白大衣性高血压及白大衣效应。研究表明,高血压中约 1/4 为白大衣性高血压或仅为白大衣效应。所谓白大衣性高血压是指虽然在诊所测得的血压升高,但 24h 动态血压正常,将病人在诊所短暂的血压升高称为白大衣效应或白大衣现象。白大衣效应是产生白大衣性高血压的基础,相当一部分顽固性高血压仅是白大衣效应的结果。

3.2.2 排除假性老年收缩期高血压 老年患者由于肱动脉中膜增厚、硬化,偶有包裹性纤维化,可能影响袖带压力的正常压迫,使测得的血压值偏高,这类患者动脉内实际压力并不很高,这种高血压即为假性老年收缩期高血压。这类患者在加用许多降压药后 SBP 仍难降至靶目标水平,但长期观察,无并发症发生^[3]。

4 顽固性高血压的治疗

4.1 顽固性高血压的治疗原则

4.1.1 医患共同防治 定期对患者进行健康教育,使患者了解更多的防治知识,增进医生和患者的相互信任和交流,及时发现和排除新出现的情况。

4.1.2 治疗个体化 由于造成顽固性高血压的原因复杂多样,医生除需具有扎实的有关高血压的基础和临床知识外,还应了解临床其他专业的新理论和新知识,做到对不同患者个体进行合理治疗。

4.1.3 联合用药 HOT 研究表明,临床往往需要联合使用降压药才能使患者的血压达到理想水平,合理足量联合用药在顽固性高血压的治疗中非常重要。

4.2 不同原因所致顽固性高血压的处理

4.2.1 病人依从性不好 提高医生对联合使用降压药及药物不良反应的认识,对患者进行健康科普

教育,增加患者对高血压病及其造成的危害的认识。及早发现患者不坚持服药的原因,及时调整治疗方案。

4.2.2 存在胰岛素抵抗相关疾病 研究证实,肥胖患者减肥的降压效果明显优于服各种降压药物,体重减少 1kg,血压平均下降 1mmHg。除节食减肥、运动之外,在药物选择方面有以下特点:合并糖尿病的患者,首选 ACEI、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、钙拮抗剂 (CCB),一般认为这些药物不引起胰岛素敏感性、血糖和血脂代谢的异常。肥胖病人常对水溶性降压药疗效差,脂溶性药物效果较好,如美托洛尔、雷米普利等。

4.2.3 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 首选 ACEI 或 ARB,因为此类药在有效降压的同时还能改善睡眠呼吸暂停及睡眠结构。鼻部堵塞性疾病或咽扁桃体手术患者行咽软腭成形术或夜间入睡后持续气道正压通气治疗 (CPAP) 均有一定疗效。

4.2.4 盐敏感性高血压 对于盐敏感性高血压,使用常规降压药反应不佳时可考虑加入保钾及排钾利尿剂,利尿剂中降压疗效较好的是噻嗪类及螺内酯,但合并糖尿病时可考虑服吲达帕胺,同时进低钠饮食,有些顽固性高血压病人经 1 周低钠饮食,原来降压药物不变的基础上血压可明显得到控制。二氢吡啶类 CCB 对老年高血压病人 24h 动态血压日间血压下降明显优于盐不敏感组,与利尿剂等合用可增强降压效应。

4.2.5 继发性高血压 肾实质性高血压一般早期对抑交感降压药有效,但在肾功能衰竭终末期,多为容量性的顽固性高血压,首选利尿剂,当肾功能减退 ($Cr > 177 \text{ mmol/L}$, 即 2 mg/dL) 及有明显蛋白尿时,需用袢利尿剂,在利尿剂基础上加用 ACEI、ARB、CCB 或 α_1 受体阻滞剂,中枢性 α_2 受体兴奋剂或硝酸酯类扩血管剂,大多能有效地降压,若仍无效则进行透析、缩容治疗。对于肾血管性高血压应考虑及早做 DSA、MRI 等检查,早做诊断、早行肾血管成形术或置入支架等治疗。

有原发性醛固酮增多症的患者应早期诊断,进

行手术治疗。对于嗜铬细胞瘤引起的顽固性高血压,可选用 α 受体阻滞剂与 β 受体阻滞剂合用,有适应证时,应积极进行手术治疗。

4.2.6 其他因素 对于与饮食等有关的顽固性高血压,应指导患者调整合理的饮食结构,避免其影响降压药物的作用,尽量减轻和避免各种药物间的不良相互作用。

4.3 重视联合治疗

在排除上述因素后,就要对原来的高血压治疗方案进行重新评估,了解其是否合理。“HOT”研究表明,理想的降压标准比较低,有时需要联合3种、4种甚至5种降压药才能达到理想水平。高血压的病理生理涉及多种机制,单一药物治疗只能针对其中之一,有可能使其其他的机制起代偿作用。联合治疗有助于干预各种主要血压维持机制,添加或补充药理作用,抵消不同药物引起的不良反应,防止单药治疗时血压降低触发的代偿反应,降低单一药物剂量,将副作用降至最小。且联合治疗具有安全有效降压、减少负效应、更好保护靶器官、提高依从性的优点。联合治疗另一个优势是可以提高费用-效益比。

目前的联合治疗多为二联,如①利尿剂+ACEI或ARB:利尿剂激活肾素-血管紧张素系统(RAS),可增强ACEI的降压作用,此外,ACEI可防止由于利尿剂所致电解质(如钾、镁等)丢失的不良反应。②利尿剂+ β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂可抑制利尿剂引起的交感神经系统和RAS的过分激活。③钙拮抗剂+ACEI或ARB:二者有协同降压

作用,且由于后者具有扩静脉作用,可抵消二氢吡啶类钙拮抗剂(如硝苯地平)常见的踝部水肿副作用,此外,二者还有降压以外的对心血管有益的作用。④二氢吡啶类钙拮抗剂+ β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂的缩血管作用、降低心输出量及心率的作用可被二氢吡啶类钙拮抗剂扩血管作用及轻度增加心输出量作用所抵消,降压作用加强。⑤ α_1 受体阻滞剂+ β 受体阻滞剂。对于血压确实难以达标的顽固性高血压患者可试用以下联合治疗:钙拮抗剂+ACEI(ARB)+吲达帕胺+ α_1 阻滞剂,二氢吡啶类钙拮抗剂+非二氢吡啶类钙拮抗剂+ACEI(ARB)+ α_1 受体阻滞剂^[4]。

在选择药物时,要考虑老年患者的特点、药物的副作用,扬长避短,选择最佳方案,多数患者适当联合用药后疗效明显增加,有些顽固性高血压患者仅需改善联合用药,增加药物剂量后血压即可达标。

【参考文献】

- [1] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S G, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, 351: 1755~1762
- [2] Ramsay LE, Williams B, Johnston G D, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the Third working Party of the British hypertension Society. *J Hum Hypertens*, 1999, 13: 569~592.
- [3] Zusckhe CA, Pettyjohn FS. Pseudohypertension. *South Med J*, 1995, 88 (12): 1185~1190
- [4] 刘力生. 高血压. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 508~512

(上接第56页)

- [3] Uylangco CV, Beroy GJ, Santiago LT, Mercoleta VD, Mendoza SL. A double-blind, placebo-controlled evaluation of ribavirin in the treatment of acute measles. *Clin Ther*, 1981, 3 (5): 389~396
- [4] Koren G, King S, Knowles S, Philips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? *CMAJ*, 2003, 168 (10): 7~10. atory

- [5] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*, 2003, 289 (21): 2801~2809
- [6] 王健. 病毒唑过敏反应分析附12例报告. 河南医学信息 1997, 5 (6): 48
- [7] 赵金堂, 赵丽杰. 利巴韦林滴鼻治疗感冒优于静脉滴注. 中国新药与临床杂志, 2003, 19 (2): 154~155