药源性高血压研究进展

张毅 曹小倩 卢新政

【摘要】 高血压是心脑血管疾病重要的危险因素，积极的降压策略可显著降低心脑血管疾病风险，但仍有部分患者在降压治疗后未能实现理想的血压控制，主要原因之一就是药物治疗或滥用所导致的药源性高血压，其发生机制包括水钠潴留、直接血管收缩及交感神经激活等。该文介绍可能导致血压升高或影响降压疗效的药物及相应处理策略。

【关键词】 药物；高血压；机制；治疗
doi：10.3969/j.issn.1673-6583.2020.04.006

高血压作为心脑血管疾病的一种常见危险因素，严重威胁着人类健康，它与脑卒中、心肌梗死、猝死、心力衰竭以及终末期肾病的发生具有独立的危险相关[1]，而降低血压与高血压患者不良结局的显著降低密切相关[2]。因此，通过抗高血压药物来降低血压能够减少靶器官的损害，预防心血管疾病终点事件的发生。然而，当前高血压实际控制率并不理想，其中的主要原因之一就是药源性高血压。充分认识临床工作中引起药源性高血压的常见药物将有助于实现理想的血压控制。

1 类固醇激素

类固醇激素包括盐皮质激素和糖皮质激素，二者均可导致血压升高。盐皮质激素如氟氢可的松，其升高血压的机制为促进肾脏远曲小管对钠水的重吸收，导致血容量升高，常用于治疗原发性肾上腺皮质功能减退症及自主神经病变所致的体位性低血压。虽然糖皮质激素如氢化可的松、强的松和甲基强的松龙的盐皮质激素受体活性较低，但当大剂量应用时仍能诱导盐皮质激素受体激活，促进钠水重吸收[3]，从而导致血压升高。建议临床使用类固醇激素时应以最小有效剂量和最短维持时间，减少血压升高等不良反应。

类固醇激素引起的高血压通常可逆，停药后血压可基本恢复正常，部分患者需要药物治疗。药物治疗主要通过减少钠水潴留以抵消其对肾脏影响，首选利尿剂，联合血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB），可实现血压良好控制。

2 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药（NSAIDs）可导致高血压，作用机制为抑制环氧化酶（COX）活性，减少前列腺素 E2和前列腺素 I2 合成，从而导致周围血管舒张减少，钠水潴留增加，血压升高。荟萃分析表明，使用 NSAIDs 1 周以上可使仰卧位平均动脉压显著增加 5 mmHg[4]。NSAIDs 引起的高血压在慢性肾病患者中更为明显，常伴有液体潴留，导致外周水肿和心力衰竭。NSAIDs 也会拮抗降压药物的临床疗效，尤其对 ACEI 或 ARB 的影响显著，但不影响钙通道阻滞剂（CCB）及中枢性降压药的疗效[5]。因此，NSAIDs 所致高血压首选 CCB 治疗。对血压不稳定的高血压患者应避免长期大剂量使用 NSAIDs，血压正常者在使用 NSAIDs 期间也应密切监测血压水平。

不同的 NSAIDs 对血压影响不同，非选择性 NSAIDs 如吲哚美辛、萘普生和吡罗昔康是导致血压升高的高危药物。既往认为，选择性 COX-2 抑制剂导致的血压升高与非选择性 COX 抑制剂相似。但一项荟萃分析表明，选择性 COX-2 抑制剂比非选择性 COX 抑制剂更容易诱发高血压[6]。这种作用是不对等的，如罗非昔布与塞来昔布均属于选择性 COX-2 抑制剂，但罗非昔布可明显升高血压，而塞来昔布却对血压没有明显影响。长期以来，对乙酰氨基酚被视为一种安全的药物，但有研究表明，其可显著升高冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的平均收缩压及舒张压，并干扰肾素-血管紧张素-醛固

作者单位：211100 南京医科大学附属逸夫医院心内科（张毅，曹小倩）；210029 南京医科大学第一附属医院心内科（卢新政）
通信作者：卢新政，E-mail：xzlu@njmu.edu.cn

酮系统(RAAS)抑制剂的降压疗效,增加冠状动脉急性缺血事件的发生风险[7]。最近的荟萃分析表明,使用 1 周以上的 NSAIDs 与心肌梗死的发生风险密切相关,尤其对于无心肌梗死病史的患者,且发生风险随着剂量的增加而上升[8]。

3　甘草及其活性成份

甘草及其活性成分甘草酸被广泛用作饮料、糖果等食品或卷烟、咀嚼烟草的调味添加剂。甘草根作为一种草药也被广泛应用。甘草导致血压升高主要通过活性成分甘草酸发挥作用,甘草酸抑制 11-β-羟基类固醇脱氢酶,这种酶将皮质醇转化为皮质酮,受抑制后皮质醇增多,作用于盐皮质激素受体产生盐皮质激素活性,导致"假性醛固酮增多效应"。荟萃分析表明,持续摄入含有 100 mg 以上甘草酸产品可导致平均收缩压升高 5 mmHg,平均舒张压升高 3 mmHg,同时血钾、肾素和醛固酮水平将受到抑制[9]。甘草制剂导致的血压升高在停用后一般可自行恢复,使用过程中需严密监测血压,必要时可用醛固酮受体拮抗剂治疗。

4　促红细胞生成素

促红细胞生成素(EPO)常用于治疗恶性肿瘤或终末期肾功能衰竭所致的继发性贫血。接受 EPO 治疗的患者中约 20%～30%发展成高血压,通常发生在初始治疗的 2 周至 4 个月。一项 EPO 对透析前患者血压影响研究的结果显示,接受 EPO 治疗可明显升高收缩压及舒张压水平[10],其机制包括血液黏度增加、局部 RAAS 激活、内皮素-1 增加、一氧化氮合成减少及增强血管收缩[11]。EPO 相关性高血压的治疗主要是延长 EPO 应用间隔,增加抗高血压药物剂量或加用利尿剂。建议应用 EPO 治疗时应在 12～16 周内逐步纠正贫血,同时监测红细胞压积及血压。

5　口服避孕药

口服避孕药会使大多数女性血压升高。研究表明,即使低剂量(35 μg)雌激素也可明显升高收缩压及舒张压,连续使用含低剂量雌激素的口服避孕药 15 年以上,高血压风险显著增加。一项荟萃分析显示,口服避孕药使用时间与高血压风险之间存在正相关,口服避孕药时间每增加 5 年,高血压风险增加 13%[12]。另一项持续 4 年的前瞻性队列研究发现,使用口服避孕药的女性患高血压风险明显增加,但随着避孕药停用,其风险迅速减少[13]。口服避孕药所致血压升高主要与雌激素有关,雌激素参与血压升高机制尚未完全阐明,可能通过增加血管紧张素原和血管紧张素Ⅱ 1 型受体的表达水平来调节 RAAS 系统。口服避孕药所致高血压通常可逆,停用口服避孕药 3 个月内血压恢复至服药前水平。血压未控制的育龄期女性应避免口服避孕药,可选择避孕套或结扎等方式安全避孕。

6　酒精、咖啡因、精神兴奋剂

过量饮酒可导致高血压,并影响降压疗效。一项对中年男性进行的前瞻性队列研究显示,与不饮酒者相比,每周摄入酒精量 200～299 g 和 300 g 以上,其基线收缩压将上升 3.9 mmHg 和5.0 mmHg,同时基线舒张压也与酒精摄入密切相关[14]。酒精摄入与高血压风险之间存在因果关系[15]。高血压患者应保持健康的生活方式,限制酒精的摄入量,以男性＜25 g/d、女性＜15 g/d 为宜。

咖啡因引起血压的升高机制主要包括增加交感神经活动和儿茶酚胺释放,及作为内源性腺苷拮抗剂。研究表明,1 h 内摄入 200～300 mg 咖啡因可使收缩压和舒张压上升 8.1 mmHg 和5.7 mmHg[16]。咖啡因所致急性血压升高通常在 2 周后消失,可见咖啡因作为咖啡中的主要成分,可能在急性期影响血压水平。血压不稳定的高血压患者应避免摄入含咖啡因的饮料。

精神兴奋剂中常用的可卡因也会引起急性或慢性血压升高,其作用机制主要是提高肾上腺素能受体活性。使用 β 受体阻滞剂的高血压患者吸食可卡因可诱发高血压危象[17],此类患者应避免使用可卡因。

7　血管内皮生长因子抑制剂

血管内皮生长因子及其受体在正常血管生成中发挥重要作用,并在促进肿瘤生长和转移扩散中也发挥重要作用。因此,血管内皮生长因子抑制剂(VEGI)可用于抗肿瘤治疗。常见的 VEGI 包括贝伐单抗和索拉非尼,二者常见的不良反应是高血压。一项对恶性胸膜间皮瘤患者进行的随机、对照、开放的 3 期临床试验,在标准治疗中添加贝伐单抗可导致 23%的患者发生严重高血压,停用贝伐单抗后血压恢复[18]。索拉非尼常用于晚期肾癌及肝癌患者的抗肿瘤治疗,其在使用后的第 1 个 24 h 平均收缩压升高 8.2 mmHg、平均舒张压升高 6.5 mmHg[19]。VEGI 导致高血压的机制包括减少一氧化氮、前列环素的产生以及促进内皮素-1 受体的激活,从而引起血管收缩;药物的抗血管生成作

用可导致毛细血管稀疏，外周血管阻力显著增加[20]。

对接受 VEGI 治疗的肿瘤患者，应注意其是否存在心血管并发症和相关危险因素，防止发生恶性高血压。在高血压急症或抗高血压药物不足以控制血压时，应考虑停用该药物或减量。由于该药的高血压效应主要依赖于外周血管阻力的增加，二氢吡啶类钙拮抗剂和 RAAS 抑制剂可能是最合适的降压药[21]。

8 免疫抑制剂

免疫抑制剂广泛应用于临床，如移植物抗宿主病、风湿性疾病、肾病综合征等，常用的药物包括环孢素、他克莫司，均与高血压的发生密切相关。环孢素和他克莫司导致高血压的机制包括 RAAS 和内皮素系统的激活、交感神经系统活性的增加，药物同时抑制 NO 的合成，增加自由基的形成，从而导致内皮功能障碍[22]。荟萃分析显示，环孢素可使平均动脉压升高 5～11 mmHg，且存在剂量-效应关系[23]，显著增加卒中、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病的发生风险。使用免疫抑制剂的器官移植患者，移植后高血压是影响移植器官及患者生存的主要独立危险因素。有研究报道，肾移植患者中环孢素相关高血压发生率为 32%～81%，在心脏移植患者中发生率近 100%。

所有降压药物治疗均能有效降低移植后高血压，然而使用 ACEI 或 β 受体阻滞剂后移植物衰竭和患者死亡的风险明显增加，使用 ARB 或 CCB 则无此现象。因此，ARB 或 CCB 是治疗环孢素相关高血压安全有效的药物[24]。此外，与环孢霉素联合使用的其他免疫抑制剂，如强的松、霉酚酸酯、硫唑嘌呤或西罗莫司等，均不会影响患者生存或移植器官的存活。他克莫司与环孢素类似，主要用于预防器官移植排斥反应，但其升高血压的作用明显低于环孢素。荟萃分析显示，他克莫司可降低肾移植术后死亡、急性排斥反应等发生风险，与环孢素相比具有更优的成本效益[25]。因此，对于药物治疗无效的环孢素相关高血压患者，可考虑他克莫司替代治疗。

9 抗抑郁药

文拉法辛为 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，临床主要用于治疗抑郁症。研究表明，与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂相比，5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂能使血压明显升高[26]。文拉法辛升高血压的机制为增加体内去甲肾上腺素水平，从而激动心脏 β 受体及血管 α 受体。荟萃分析显示，文拉法辛对老年男性患者升高血压的作用更为明显，且与剂量有关，文拉法辛 300 mg/d 以上能使舒张压明显升高[27]。其他抗抑郁药如度洛西汀等也能通过兴奋交感神经系统使血压升高。抑郁症患者如果出现血压轻度升高，可减少文拉法辛的剂量；如果减量后对抑郁症的疗效较差，可尝试常规剂量联合降压药物或换用其他抗抑郁药。

10 抗逆转录病毒药

高效抗逆转录病毒治疗（HAART），俗称鸡尾酒疗法，用于艾滋病患者治疗，可减少耐药性的产生。既往认为 HAART 可升高收缩压，但研究表明，HAART 所致高血压与治疗本身无关，而是取决于心脏代谢危险因素[28]，且在起始治疗 6 个月内血压通常不会升高。洛匹那韦或利托那韦治疗发生高血压的风险较高，而阿扎那韦的风险相对较小。建议对使用 HAART 的患者常规监测血压，并对心脏相关代谢危险因素如血糖、血脂及尿酸等进行积极干预。

11 拟交感活性药

临床中拟交感活性药常作为减充血药物，治疗感冒鼻塞和卡他症状，常用药物为伪麻黄碱。伪麻黄碱可通过刺激血管平滑肌上的 α1 肾上腺素能受体，激活交感神经系统，从而引起血管收缩，导致血压升高。荟萃分析表明，伪麻黄碱能使平均收缩压升高 1 mmHg，平均心率升高 3 次/min，而对舒张压水平无明显影响；高剂量及速释制剂使收缩压升高更明显，且伪麻黄碱的升压作用与使用时间存在明显负相关[29]。与男性相比，伪麻黄碱对女性的血压、心率影响较小。由于不同研究对血压显著变化的定义不同，且缺乏长时间用药的临床试验，伪麻黄碱所致血压升高是否与患者不良结局有关，目前尚无定论[30]。高血压患者需慎用含有伪麻黄碱等拟交感活性药的感冒药，避免发生药源性血压波动。

12 抗结核药

利福平是经典抗结核药物，对细胞内外结核杆菌均有杀灭作用。利福平具有的肝酶诱导特性决定了其可与多种药物相互作用。在细胞色素 P450 超家族中，利福平诱导细胞色素 P450 3A4 的作用最为突出，可明显降低经细胞色素 PC3A4 代谢药物的血药浓度。在临床常用的抗高血压药物中，磺胺类利尿剂（吲达帕胺），CCB（硝苯地平、维拉帕米）和

ARB(氯沙坦)均经细胞色素 P450 3A4 代谢,受利福平影响,这些药物的降压疗效减弱,其他的抗高血压药物受利福平影响较小[31]。因此,在使用利福平抗结核治疗过程中,降压药物应选择 ACEI、β 受体阻滞剂及非磺胺类利尿剂等。

可导致药源性高血压的药物还有很多,中枢神经兴奋剂如安非他命、西布曲明,其他拟交感活性药物如茶碱、沙丁胺醇,雄激素如达那唑,麦角生物碱如溴隐亭,抗风湿药如来氟米特以及某些药物如β受体阻滞剂、可乐定,停药后导致的停药综合征等[32],均可不同程度地升高血压,甚至诱发高血压危象。临床医生应告知患者这些药物可能导致高血压,并指导患者监测血压,以避免发生严重不良反应。

高血压患者若出现药源性血压波动应尽可能停用或减少引起血压波动的相关药物,大部分患者血压可恢复至用药前水平。因病情需要暂时无法停用相关药物时,可适当减量,并根据药物的作用机制联合使用降压药物。用药期间密切监测血压变化,若血压>140/90 mmHg,出现高血压症状,应积极进行风险评估,停用或减量相关药物。在防控药源性高血压过程中,还应重视改善不良生活方式,包括合理膳食、增加运动、减轻体质量、戒烟限酒、减轻精神压力等。必要时进行降压治疗,减少心脑血管事件发生风险。

参 考 文 献

[1] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people [J]. Lancet, 2014, 383(9932): 1899-1911.

[2] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Kardiol Pol, 2019, 77(2): 71-159.

[3] Kassel LE, Odum LE. Our own worst enemy: pharmacologic mechanisms of hypertension[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(3): 245-252.

[4] Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients[J]. Cardiol Rev, 2011, 19(4): 184-191.

[5] Lovell AR, Ernst ME. Drug-induced hypertension: focus on mechanisms and management [J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(5): 39.

[6] Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2012, 12: 93.

[7] Chung YT, Chou CY, Tsai WC, et al. Acetaminophen poisoning may increase coronary artery disease risk: a nationwide cohort study[J]. Cardiovasc Toxicol, 2018, 18(4): 386-391.

[8] Khan S, Andrews KL, Chin-Dusting J. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors and cardiovascular risk: are non-steroidal anti-inflammatory drugs really anti-inflammatory[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4262.

[9] Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(11): 699-707.

[10] Suttorp MM, Hoekstra T, Mittelman M, et al. Effect of erythropoiesis-stimulating agents on blood pressure in pre-dialysis patients[J]. Plos One, 2013, 8(12): e84848.

[11] Boyle SM, Berns JS. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD[J]. Semin Nephrol, 2014, 34(5): 540-549.

[12] Liu H, Yao J, Wang W, et al. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: a meta-analysis[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19(10): 1032-1041.

[13] Boldo A, White WB. Blood pressure effects of the oral contraceptive and postmenopausal hormone therapies[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(2): 419-432.

[14] Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, et al. Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men[J]. J Hypertens, 2005, 23(8): 1485-1490.

[15] Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data [J]. BMJ, 2014, 349: g4164.

[16] Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, et al. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(4): 1113-1126.

[17] Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension-an unappreciated cause of secondary hypertension[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 763(Pt A): 15-22.

[18] Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1405-1414.

[19] Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(19): 6250-6257.

[20] Caletti S, Paini A, Coschignano MA, et al. Management of VEGF-targeted therapy-induced hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(8): 68.

[21] Small HY, Montezano AC, Rios FJ, et al. Hypertension due

to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(5):534-543.

[22] Hošvá L, Málek I, Kopkan L, et al. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension[J]. Physiol Res, 2017, 66(2):167-180.

[23] Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 20(1):CD007893.

[24] Marienhagen K, Lehner F, Klempnauer J, et al. Treatment of cyclosporine induced hypertension: results from a long-term observational study using different antihypertensive medications[J]. Vascul Pharmacol, 2019, 115:69-83.

[25] Liu JY, You RX, Guo M, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation [J]. Am J Ther, 2016, 23(3):e810-e824.

[26] Zhong Z, Wang L, Wen X, et al. A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13:2781-2796.

[27] Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients[J]. J Clin Psychiatry, 1998, 59(10):502-508.

[28] Hejazi N, Huang MS, Lin KG, et al. Hypertension among HIV-infected adults receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Malaysia[J]. Glob J Health Sci, 2013, 6(2):58-71.

[29] Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(15):1686-1694.

[30] Hollander-Rodriguez JC, Montjoy HL, Smedra B, et al. Clinical inquiry: do oral decongestants have a clinically significant effect on BP in patients with hypertension[J]. J Fam Pract, 2017, 66(6):E1-E2.

[31] Liu W, Yan T, Chen K, et al. Predicting interactions between rifampin and antihypertensive drugs using the biopharmaceutics drug disposition classification system[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4):274-290.

[32] 李青泉，和丽丽，李刚. 药物相关性高血压——经常发生却易被忽视的继发性高血压[J]. 中华高血压杂志，2019，27(7):687-691.

（收稿：2020-04-02 修回：2020-04-22）
（本文编辑：丁媛媛）

To cure sometimes,

to relieve often,

to comfort always.

——Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，

常常，去帮助，

总是，去安慰。

——爱德华·利文斯顿·特鲁多

