·综 述·

α受体阻滞剂在高血压治疗中仍有用武之地

徐少坤，谢建洪*
（浙江省人民医院老年医学科（高血压科），浙江杭州 310014）

摘要：α 受体阻滞剂是治疗高血压的经典药物，然而目前主要的高血压指南均不再推荐其作为一线降压药物。近年来，随着相关临床研究结果的不断更新，α 受体阻滞剂的临床应用价值再次受到关注，但临床应用缺乏充分、合理的指导，阻碍该类药物充分发挥其治疗作用。该文通过对近期发表的《α 受体阻滞剂降压治疗中国专家共识》进行解读，以期能为 α 受体阻滞剂的合理应用提供指导。

关键词：高血压；α 受体阻滞剂；共识解读
中图分类号：R972 ＋ .4；R544.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）08-0773-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.002

α-Receptor blockers are still useful in the treatment of hypertension

XU Shaokun, XIE Jianhong*
（*Department of Gerontology（Hypertension）, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China*）

Abstract: α-Receptor blockers are the classic drugs for hypertension, but they are no longer recommended as first-line antihypertensive agents in major hypertension guidelines. In recent years, with the continuous updating of relevant clinical trial results, the clinical application value of α-blockers has once again attracted attention, but its clinical application lacks sufficient and reasonable guidance, which hinders the important therapeutic effects of α-blockers. This article interpreted the recently published *Chinese Expert Consensus on α-Blockers for Antihypertensive Therapy*, in order to provide guidance for the rational application of α-receptor blockers.

Key words: hypertension; α-blocker; interpretation of consensus

α 受体阻滞剂是一类高血压（hypertension）经典治疗药物，因其无明显代谢不良反应，可用于合并糖尿病（diabetes mellitus）及高脂血症（hyperlipidemia）的高血压患者，也可用于合并外周血管病、哮喘（asthma）的患者，因此曾被指南推荐作为一线降压药物[1]。但随后的临床研究，尤其是在降压降脂治疗预防心脏病发作试验（antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial，ALLHAT）2 中，α 受体阻滞剂并未显示出明显的降压及改善预后优势[2]。近年来，其地位逐渐下降，目前主要的高血压指南不再推荐其作为一线降压药物。尽管如此，该类药物仍在多种临床情况下具有重要临床应用价值。为给 α 受体阻滞剂的合理应用提供指导，2022 年我国发表《α 受体阻滞剂降压治疗中国专家共识》（以下简称“专家共识”）[3]，对 α 受体阻滞剂治疗高血压的有效性及安全性进行客观评价，本文对其中要点进行解读、分析。

1　α 受体阻滞剂作用机制及药理学特点

α 肾上腺素受体是一类广泛分布在人体内的 G 蛋白偶联受体，能够与肾上腺素和去甲肾上腺素等

收稿日期：2023-03-27
作者简介：徐少坤，主治医师，研究方向：难治性、继发性高血压病因诊断与治疗。
通信作者：谢建洪，主任医师，研究方向：老年心血管疾病的诊断和治疗。

儿茶酚胺类物质结合，并调节人体多种生理功能。α肾上腺素受体主要分布在血管平滑肌、心脏、肝脏、肺、肾上腺及中枢神经系统等组织中，根据其作用特性和分布不同可分为α_1和α_2两个亚型。α_1受体主要分布在平滑肌细胞表面，激动时使平滑肌收缩，增加血管阻力、升高血压、引起尿道收缩等生理反应；α_2受体则主要分布在中枢神经系统突触前神经末梢，影响神经递质释放和颅内激素分泌等生理功能。α受体阻滞剂可与α肾上腺受体结合，阻滞相应的神经递质及药物与其结合，产生抗肾上腺素作用。

该类药物按照其对α受体的选择性可分为非选择性α受体阻滞剂、选择性α_1受体阻滞剂及α_2受体阻滞剂，其中，选择性α_2受体阻滞剂无降压作用。酚苄明（phenoxybenzamine）及酚妥拉明（phentolamine）为非选择性α受体阻滞剂，坦索罗辛（tamsulosin）为高选择性α_1受体阻滞剂，其导致直立性低血压（orthostatic hypotension）的风险较多沙唑嗪（doxazosin）及特拉唑嗪（terazosin）等选择性α_1受体阻滞剂明显降低，但降压作用也较弱（表1）。根据药物与α受体结合时间可分为短效及长效α受体阻滞剂。前者以酚妥拉明和妥拉唑啉（tolazoline）等为代表，与α受体结合较弱，维持时间较短，作用温和[3]。相比之下，以多沙唑嗪及特拉唑嗪等为代表的长效药物作用持续时间长，降压效果显著而稳定，是目前临床常用的降压药物（表1）。值得注意的是，短效药物不良反应发生率较长效药物高，故建议优先选择长效剂型。

2 α受体阻滞剂的指南推荐

目前，各国或地区范围高血压指南对于α受体阻滞剂使用的态度并不一致。《中国高血压防治指南（2018年修订版）》[4]推荐α受体阻滞剂用于以下适应证：原发性高血压（包括难治性高血压、高血压合并良性前列腺增生及高血压合并高脂血症等）、同时推荐用于继发性高血压（包括嗜铬细胞瘤、副神经节瘤等）。2021年《高血压基层合理用药指南》[5]纳入2种α受体阻滞剂：乌拉地尔及酚妥拉明。乌拉地尔针剂可用于高血压危象（hypertensive crisis）及重度、极重度、难治性高血压患者紧急快速降压治疗，酚妥拉明针剂用于嗜铬细胞瘤引起的高血压危象。此外，口服乌拉地尔与其他α受体阻滞剂适

表1 常用α受体阻滞剂的药代动力学、药理学特点及用法

Table 1 Pharmacokinetics, pharmacological characteristics and administration of commonly used α-receptor blockers

药物		剂型	起效速度	药代动力学特征				使用方法
				溶解性	清除器官	半衰期	达峰时间	
非选择性α受体阻滞剂	酚妥拉明	针剂	短效	水溶性	13%以原形自尿排出	19 min	2 min	用于嗜铬细胞瘤（pheochromocytoma）手术，术时如血压升高，可静脉推注2～5 mg或静脉滴注0.5～1.0 mg/min
	酚苄明	普通片	长效	脂溶性	肾脏及胆汁排出	24 h	4～6 h	一日2次，每次10 mg
选择性α_1受体阻滞剂	哌唑嗪（prazonsin）	普通片	长效	水溶性	绝大部分经胆汁和粪便排泄，肾脏排出不足1%	2～3 h	1～3 h	起始剂量：一日3次，每次0.5～1.0 mg；最大剂量：一日6～15 mg
	多沙唑嗪	普通片	长效	脂溶性	63%经粪便排泄，9%经肾脏排泄	19～22 h	2～3 h	起始剂量：一日1次，每次1.0 mg；最大剂量：一日16 mg
		缓释片	长效	脂溶性	63%经粪便排泄，9%经肾脏排泄	19～22 h	8～9 h	一日1次，每次4.0 mg；最大剂量：一日16 mg
	特拉唑嗪	普通片	长效	脂溶性	60%经粪便排泄，40%经肾脏排泄	12 h	1 h	起始剂量：一日1次，每次1.0 mg；最大剂量：一日20 mg
	乌拉地尔（urapidil）	针剂	长效	水溶性	50%～70%肾脏排泄，余胆道排出	1.8～3.9 h	–	静脉推注10～50 mg，静脉推注后维持降压效果可采用静脉滴注，推荐初始速度为2 mg/min，维持给药速度9 mg/h
选择性α2受体阻滞剂	育亨宾（yohimbine）	不用于降压治疗						

应证一致，可用于原发性高血压、嗜铬细胞瘤导致的继发性高血压及肾性高血压等。2018 年欧洲高血压指南[6]则未将 α 受体阻滞剂列为降压基础药物，而是将其作为三联药物控制不佳或难治性高血压患者的进一步降压手段。对于特定适应证（如治疗症状性前列腺肥大或嗜铬细胞瘤术前降压）可使用 α 受体阻滞剂；此外，对于老年人及高血压危象患者不推荐常规使用 α 受体阻滞剂，对于射血分数降低的心力衰竭（heart failure）患者，指南则持谨慎态度，不推荐使用 α 受体阻滞剂。2018 年美国心脏协会难治性高血压的诊治管理科学声明未在难治性高血压的药物治疗中推荐 α 受体阻滞剂，仅建议在原发性醛固酮增多症（primary hyperaldosteronism）筛查的换药过程中以及嗜铬细胞瘤术前使用[7]。

3 α 受体阻滞剂降压及改善预后的临床研究证据

α 受体阻滞剂可通过抑制交感神经活性，舒张阻力和容量血管，降低外周血管阻力，减少舒张期心脏负荷，从而有效降低血压。既往研究提示，无论是单用还是与其他降压药物联用，α 受体阻滞剂均可显著降低血压。一项多中心、双盲、安慰剂对照研究显示，多沙唑嗪可显著降低患者动态血压，降压幅度与硝苯地平相当[8]。当患者血压控制不佳，在原有用药基础上加用 α 受体阻滞剂时，仍显示出良好的降压效果。既往研究显示，当联合用药血压控制不佳时，增加 α 受体阻滞剂后诊室血压可获得 8.9 ～ 24.8 mmHg/2.5 ～ 14.4 mmHg 的下降（表 2），并能降低血压变异，提高降压达标率[2,9—16]。尽管 α 受体阻滞剂在高血压治疗方面具有临床获益，但由于安全性问题（包括心力衰竭风险和其他潜在不良反应，如直立性低血压），其使用并不充分。ALLHAT 研究纳入 24 335 例年龄＞ 55 岁的高血压合并 1 项冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）危险因素的患者，结果显示，多沙唑嗪组因充血性心力衰竭住院的风险是氯噻酮（chlorthalidone）组的 2 倍，脑卒中（stroke）、心绞痛（angina pectoris）、冠状动脉血运重建和外周血管疾病等事件的风险也更高[2]。该项关于 α 受体阻滞剂的大规模研究观察患者长期预后，在一定程度上甚至影响各国高血压指南对 α 受体阻滞剂的推荐程度。但近年来，有研究对 α 受体阻滞剂的安全性问题给出不同意见。ASCOT 研究的一项事后分析结果表明，多沙唑嗪胃肠治疗系统（gastrointestinal therapeutic system，GITS）作为辅助治疗，能够明显降低血压（11.7 mmHg/6.9 mmHg），且不会增加心力衰竭的发生风险[12]。Jackevicius 等[17]进行的一项大型队列研究显示，在接受治疗的心力衰竭患者中，α 受体阻滞剂可降低因心力衰竭入院率和死亡率。另一项大型队列研究显示，在慢性肾脏疾病患者中，使用 α_1 受体阻滞剂可能会导致肾脏疾病进展风险增加约 28%，但能够降低心脏事件发生风险和全因死亡率[15]。

4 α 受体阻滞剂的临床应用

α 受体阻滞剂的作用机制明确，降压效果肯定，安全性较好，可单用或与其他类别降压药物联合应用，专家共识对其在治疗高血压相关疾病的应用进行推荐，本文对其进行总结：①推荐 α 受体阻滞剂作为第 4 种或第 5 种降压药物联合治疗难治性高血压。②推荐 α 受体阻滞剂作为原发性醛固酮增多症调药筛查期间的降压药物。③推荐 α 受体阻滞剂用于嗜铬细胞瘤术前控制血压及高血压危象治疗。④推荐多沙唑嗪、特拉唑嗪用于高血压合并良性前列腺增生、高血压合并慢性肾脏病及高血压合并代谢综合征等患者的降压治疗，不仅能有效降压，且具有改善尿路症状、糖脂代谢的额外获益。⑤推荐静脉使用乌拉地尔作为控制高血压危象的临床一线用药[3]。虽然 α 受体阻滞剂在临床上可用于治疗高血压，但使用过程中仍需注意其不良反应。首先，应仅选择适当剂量的长效药物，如多沙唑嗪 GITS 一日 4 ～ 8 mg 和特拉唑嗪一日 2 ～ 4 mg，并提醒患者缓释剂型应完整吞服，不应咀嚼、掰开或碾碎。其次，关注直立性低血压和“首剂效应”。睡前给药和起始小剂量给药可有效预防直立性低血压及首次给药后的低血压，且睡前给药对于治疗清晨高血压和体位

表 2 α 受体阻滞剂改善血压的主要临床研究

Table 2 Main clinical studies of α-receptor blockers in improving blood pressure

临床研究	例数	使用药物	受试者类型	随访时间	降压幅度	主要结果
SIMILAR 研究[8]	36	治疗组多沙唑嗪；对照组硝苯地平	未治疗的 1 ～ 2 级高血压患者	12 周	治疗组 −11.0 mmHg/−5.5 mmHg；对照组 −14.5 mmHg/−7.0 mmHg	多沙唑嗪可以降低动态血压，并降低 24 h 血压变异
GATES 研究[9]	175	治疗组 基础治疗＋多沙唑嗪；对照组 基础治疗＋安慰剂	已治疗的高血压患者（收缩压 140 ～ 160 mmHg，舒张压 90 ～ 105 mmHg）	6 周	治疗组 −10.6 mmHg/−10.0 mmHg；对照组 −1.8 mmHg/−2.3 mmHg	显著降低患者血压，增加降压治疗血压应答率
ASOCIA 研究[10]	3 631	基础治疗＋多沙唑嗪 GITS	已治疗的轻中度高血压患者	16 周	−24.8 mmHg/−14.4 mmHg	显著降低患者血压，增加降压达标率
Ikeda等[11]	49	氨氯地平＋多沙唑嗪	已治疗的清晨高血压患者	15 个月	诊室血压 −1.6 mmHg/−2.5 mmHg；清晨血压 −13.2 mmHg/−7.7 mmHg	多沙唑嗪可降低患者清晨血压
ALLHAT 研究[2]	24 335	治疗组多沙唑嗪；对照组氯噻酮	55 岁以上且合并 1 项 CHD 危险因素的高血压患者	中位随访 3.3 年	治疗组 −8.9 mmHg/−7.3 mmHg；对照组 −10.9 mmHg/−7.5 mmHg	降压幅度无明显差异，4 年死亡风险无差异，4 年心力衰竭风险可能增加
ASCOT-BPLA 研究[12]	10 069	基础治疗＋多沙唑嗪 GITS	合并心血管危险因素(除CHD)的高血压患者	中位随访 1 年	诊室血压 −11.7 mmHg/−6.9 mmHg	显著降低患者血压，未增加心力衰竭风险
TOMHS 研究[13]	902	治疗组多沙唑嗪；对照组氯噻酮/醋丁洛尔/氨氯地平/依那普利/安慰剂	45 ～ 69 岁的高血压患者（舒张压＜ 100 mmHg）	2 年	治疗组 −13.4 mmHg/−11.2 mmHg；对照组氯噻酮 −14.6 mmHg/−11.1 mmHg 醋丁洛尔 −13.9 mmHg/−11.5 mmHg；氨氯地平 −14.1 mmHg/−12.2 mmHg 依那普利 −11.3 mmHg/−9.7 mmHg；安慰剂 −8.6 mmHg/−8.6 mmHg	多沙唑嗪与其他 4 种降压药降压疗效与副作用相似，5 个治疗组合计，死亡与心血管事件发生率略低于安慰剂组
PATHWAY-2 研究[14]	314	血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻断剂＋钙离子通道阻断剂＋利尿剂＋多沙唑嗪/螺内酯/比索洛尔/安慰剂	3 种足剂量降压药物治疗 3 月后，诊室及家庭收缩压未控制的患者	48 周	家庭收缩压：螺内酯 −14.4 mmHg；多沙唑嗪 −9.1 mmHg；比索洛尔 −8.4 mmHg；安慰剂 −4.2 mmHg	多沙唑嗪可与其他药物联合用于治疗难治性高血压

性高血压也有效。多沙唑嗪的 GITS 制剂可显著缩短或消除剂量滴定过程，最大限度地降低过量给药和潜在直立性低血压的风险。体液潴留是使用 α 受体阻滞剂的潜在问题。在难治性高血压中，利尿剂的广泛使用，可在一定程度上改善 α 受体阻滞剂导致的体液潴留。α 受体阻滞剂是否增加心力衰竭发生风险还需更多临床研究进行验证，专家共识暂不推荐高血压合并心力衰竭患者选择 α 受体阻滞剂进行降压治疗。术中虹膜松弛综合征（intraoperative floppy iris syndrome）是使用 α 受体阻滞剂，尤其是坦索罗辛过程中的新问题。虽然其发病机制尚未完全明确，但帮助患者了解潜在的不良反应至关重要，尤其是当患者考虑进行白内障手术时。

5 结语

α 受体阻滞剂作为降压药物版图中的重要组成部分，在我国高血压治疗中的应用仍然不足，不少具有明确适应证的高血压患者未能接受 α 受体阻滞剂治疗。虽然 α 受体阻滞剂不是高血压治疗的一线药物，但在高血压的管理中仍具有广泛的应用空间，临床医生应权衡利弊，在适当的患者中使用。

参考文献：

[1] Cohen BM. Prazosin hydrochloride(CP-12,299-1), an oral anti-hypertensive agent: preliminary clinical observations in ambulatory patients[J]. J Clin Pharmacol J New Drugs, 1970, 10(6): 408-417.

[2] Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus α-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial(ALLHAT)[J]. Hypertension, 2003, 42(3): 239-246.

[3] 《α受体阻滞剂降压治疗中国专家共识》专家委员会. α受体阻滞剂降压治疗中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(5): 409-416.

[4] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华

医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.

[5] 中华医学会, 中华医学会临床药学分会, 中华医学会杂志社, 等. 高血压基层合理用药指南[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(1): 21-28.

[6] Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension[J]. J Hypertens, 2018, 36(10): 1953-2041.

[7] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, *et al*. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Hypertension, 2018, 72(5): e53-e90.

[8] Shi J, Liang D, Pan Y, *et al*. Effects of doxazosin mesylate versus nifedipine on blood pressure variability in hypertensive patients: a randomized crossover study(SIMILAR)[J]. Blood Press Monit, 2019, 24(5): 252-258.

[9] Black HR, Keck M, Meredith P, *et al*. Controlled-release doxazosin as combination therapy in hypertension: the GATES study[J]. J Clin Hypertens(Greenwich), 2006, 8(3): 159-166,.

[10] De Alvaro F, Hernandez-Presa MA. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system on patients with uncontrolled hypertension: the ASOCIA study[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 47(2): 271-276.

[11] Ikeda T, Gomi T, Shibuya Y, *et al*. Add-on effect of bedtime dosing of the α_1-adrenergic receptor antagonist doxazosin on morning hypertension and left ventricular hypertrophy in patients undergoing long-term amlodipine monotherapy[J]. Hypertens Res, 2007, 30(11): 1097-1105.

[12] Chapman N, Chang CL, Dahlof B, *et al*. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial[J]. Circulation, 2008, 118(1): 42-48.

[13] Neaton JD, Jr Grimm RH, Prineas RJ, *et al*. Treatment of mild hypertension study. Final results. Treatment of mild hypertension study research group[J]. J Am Med Assoc, 1993, 270(6): 713-724.

[14] Williams B, MacDonald TM, Morant S, *et al*. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension(PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial[J]. Lancet, 2015, 386(10008): 2059-2068.

[15] Hundemer GL, Knoll GA, Petrcich W, *et al*. Kidney, cardiac, and safety outcomes associated with α-blockers in patients with CKD: a population-based cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(2): 178-189.

[16] Kirby RS. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men[J]. Urology, 1995, 46(2): 182-186.

[17] Jackevicius CA, Ghaznavi Z, Lu L, *et al*. Safety of α-adrenergic receptor antagonists in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol Heart Fail, 2018, 6(11): 917-925.

（编辑：王　佳）