

儿童及青少年单纯收缩期高血压发病机制研究进展

马佳 陈肯 张宇清

(北京协和医学院 中国医学科学院阜外医院国家心血管病中心 国家心血管疾病临床医学研究中心 国家卫生健康委员会心血管药物临床研究重点实验室 心血管疾病国家重点实验室 中国牛津国际医学研究中心, 北京 100037)

【摘要】单纯收缩期高血压 (ISH) 是老年人高血压最为常见的类型, 其对心血管事件的发生有重要影响。值得注意的是, ISH 在儿童及青少年中也很常见。与儿童及青少年 ISH 发病机制不同, 大动脉僵硬度增加是老年人 ISH 的主要发病机制。多项研究表明, 儿童及青少年 ISH 的主要发病机制为交感神经活动亢进, 可表现为: 高动力状态、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等。现从儿童及青少年 ISH 发病机制的研究进展做一综述。

【关键词】儿童; 青少年; 单纯收缩期高血压; 交感神经

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.016

Pathogenesis of Isolated Systolic Hypertension in Children and Adolescents

MA Jia, CHEN Ken, ZHANG Yuqing

(National Clinical Research Center of Cardiovascular Diseases, State Key Laboratory of Cardiovascular, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】It has been demonstrated that the isolated systolic hypertension (ISH) is the most common type of hypertension in the elderly, which has a significant relationship with the occurrence of cardiovascular events, and its main mechanism is the increased stiffness in large arteries. Of note, the adolescents can suffer from ISH as well, but the mechanisms responsible are very different. Several previous studies have shown that the increased activity of sympathetic system, such as hyperkinetic status and the activation of renin-angiotensin-aldosterone system, is the major determinant of ISH in adolescents. This review is aimed to elucidate the progress in mechanism research of ISH occurring to adolescents.

【Key words】Children; Adolescent; Isolated systolic hypertension; Sympathetic system

研究资料表明高血压发病率呈逐年增长趋势, 发病年龄日趋年轻化, 中国 2018 年高血压防治指南将 18 岁以下的人群定义为: 儿童及青少年^[1]。研究表明, 儿童及青少年时期发生的高血压与未来靶器官损伤密切相关, 是成人高血压最强的预测因子^[2-3]。尽管儿童及青少年单纯收缩期高血压 (isolated systolic hypertension, ISH) 具有发病率高的特点, 然而对其认识仍不充分, 尤其在发病机制方面。因此, 现将主要围绕交感神经系统活动亢进在儿童及青少年 ISH 发病和进展过程中所起到的作用和机制做一综述。

1 儿童及青少年 ISH 的诊断

儿童及青少年高血压的诊断较成人复杂, 且诊断标准仍在不断地修订中。2017 年美国儿童及青少年

高血压指南中通过年龄、性别和身高的百分位数来确定正常体重儿童的听诊式血压界值, 参照人群同性别、同年龄组和身高相近儿童及青少年血压队列数据的第 90% 和第 95% 位值, 即 P_{90} 、 P_{95} 为界点, 血压值 $\leq P_{90}$ 为正常血压、 $P_{90} < \text{血压值} \leq P_{95}$ 为血压升高、血压值 $> P_{95}$ 为高血压^[4]。16 岁以下儿童及青少年 ISH 定义为: 收缩压 $\geq P_{95}$ 、舒张压 $< P_{90}$, 16 岁以上青少年 ISH 定义为: 收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)、舒张压 < 90 mm Hg^[5]。

2 儿童及青少年 ISH 的流行病学和预后

既往研究表明, ISH 在儿童及青少年高血压患者中常见, 约占 81%^[6]。Staessen 等^[7]研究表明, ISH 患

病率与年龄等级之间存在 J 型曲线关系,30 岁之前的患病率为 2% ~ 8%,40 ~ 50 岁患病率低(0.1% ~ 0.8%),70 岁后患病率急剧上升(>12.6%)。Lurbe 等^[8]研究发现 593 例西班牙超重/肥胖人群[平均年龄:(12.2±2.3)岁]中 ISH 患病率为 4%。Karatzis 等^[9]研究发现 2 655 例希腊人(平均年龄:9 ~ 13 岁)中 ISH 患病率为 11.9%。同时,Cheung 等^[10]研究发现 21 062 例美国参与者[平均年龄:(13.8±1.7)岁]中 ISH 患病率为 2.5%。然而,目前国内仍缺乏大样本量的儿童及青少年 ISH 相关研究。

因儿童及青少年 ISH 患者心血管事件发生率低,故其预后仍存在争议。Sorof 等^[11]发现,在儿童及青少年高血压患者中,ISH 患者的内膜中层厚度高于血压正常的对照组,但低于高血压患者组。HARVEST 研究结果表明,几乎所有患有 ISH 且中心动脉压升高的青年人,在随访 9.5 年后均成为高血压患者并开始抗高血压治疗,相反,在中心动脉压正常的 ISH 患者组中,高血压患病率与正常血压组无显著差异^[12],这些数据表明儿童及青少年 ISH 不应被视为无害。然而,有部分数据表明其无害,但这些数据来自 Framingham 研究中的一小部分^[13]。Mahmud 和 Feely 随访 2 年的数据表明,一组未经治疗的 ISH 患者的超声心动图数据无进展^[14],但这些结果同样是在一个小样本中获得。

3 交感神经发病机制

既往研究表明,交感神经系统活动亢进在儿童和青少年 ISH 的发生和发展过程中起到关键作用,将从以下三方面来阐述。

3.1 高动力状态

Feldstein 和 Julius^[15]首次提出了交感神经活动亢进作为启动因素的重要性,交感神经长期活跃可引起 β 肾上腺素受体下调,进而减少 β 肾上腺素受体介导的血管舒张。Esler 等^[16]和 Goldstein 等^[17]相继证实了该类高血压患者血浆中去甲肾上腺素及儿茶酚胺之间存在明显相关性。其次,交感神经活动亢进可表现为高动力状态,如:每搏量增加和心率增快等。

每搏量增加被认为是由神经源性所导致,涉及交感及副交感神经^[18]。McEniery 等^[19]研究显示:与一组血压正常的受试者相比,大部分 ISH 组患者(约 89%)的每搏量明显升高[ISH 组:(93±24) mL,正常血压组:(83±21) mL, $P<0.001$],而心率和外周血管阻力却无差异;与一组原发性高血压(essential hypertension,EH)患者相比,ISH 患者的心率[ISH 组:(68±11)次/min,EH 组:(75±10)次/min, $P<0.001$]

和外周血管阻力较低[ISH 组:(12.5±3.4) dynes·s·cm⁻⁵,EH 组:(15.9±4.3) dynes·s·cm⁻⁵, $P<0.001$],而每搏量较高[ISH 组:(93±24) mL,EH 组:(78±18) mL, $P<0.001$],因此,证实了在 ISH 的年轻受试者中,每搏量增加起重要作用。

交感神经活动亢进是造成心率和血压升高的主要原因。心动过速除了成为交感神经过度活动的标志之外,似乎对诱发心血管事件有直接作用。早在 20 世纪 70 年代就已证实,心率增快是高血压及心血管不良事件有力的预测因子^[20]。然而,对于高血压患者心动过速的机制仍存在争议。Jose 等^[21-23]研究表明在高动力的高血压前期患者中,交感神经刺激增加,而副交感神经抑制降低,这充分表明该异常来源于延髓,在延髓中交感神经和副交感神经相互调节,在自主神经阻滞完全消除的情况下,每搏量和心率仍持续增加,从而也证明血流动力学异常是神经源性的。HARVEST 研究^[24]中通过心率变异性的光谱分析探讨了自主神经系统活动在 163 例 I 期高血压受试者和 28 例对照者中的作用,研究发现超过 1/3 的受试者具有心率变异性降低及交感神经占优势的迹象,且证实 6 年的随访中,实验组(23.7%)较自主神经系统功能正常的个体(9.6%)发生持续性高血压机率更高。Offspring 研究将受试者分为 3 组(平均年龄 32.6 岁),分别为:高动力状态的高血压前期患者,血流动力学正常的高血压患者,非高血压患者,分析了其血流动力学数据,在 5 岁、8 岁和 21 岁患者中,高动力状态的高血压患者收缩压及舒张压较其他组高,5 ~ 21 岁高动力状态高血压患者收缩压升高最多(从 115 mm Hg 升至 135 mm Hg),相比,舒张压在各组中基本保持不变,由此可推断血压与年龄存在相关性,是由于高动力状态青少年 ISH 患者进展为成人 ISH^[25]。

3.2 肥胖及代谢综合征

既往研究显示,儿童及青少年身体质量指数与高血压患病率明显相关^[26]。Grebala 等^[27]研究表明在超重/肥胖的儿童及青少年高血压患者中,ISH 更加普遍。NHANES 研究^[27]和 Asgari 等^[28]研究发现,超重/肥胖是儿童及青少年 ISH 的主要影响因素。Mancia 与 Grassi^[29]利用药物阻断乙酰胆碱受体,几乎完全中断交感和副交感神经,从而测定自主血压,结果表明肥胖人群血压更依赖交感、副交感神经系统。一方面,肥胖与交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)联系紧密,Olivetti 及 MINISAL 研究示:胰岛素抵抗与盐摄入两个因素可协同增强肾小管水平的交感神经张力,进

而增加 RAAS 活性及水钠的重吸收^[30]。另一方面,交感神经冲动还能作用于脂肪细胞,使脂肪细胞环磷酸腺苷水平增加,并通过蛋白激酶 A 途径使血管紧张素的基因表达和蛋白分泌增加,使合成和释放血管紧张素 II 增加,进而激活 RAAS,导致血管收缩和内皮细胞受损,使病情进一步恶化^[31]。除此之外,瘦蛋白在调控中枢与外周能量平衡方面发挥重要作用,在上游信号转导通路中,瘦蛋白分泌增多可激活下丘脑与黑皮质素 4 受体,引起血浆中去甲肾上腺素与肾上腺素聚集,最终造成交感神经活动亢进^[19]。交感神经活动增强是代谢与心血管活动紊乱的特征性表现,在肥胖患者表现更为明显。

3.3 盐敏感及盐摄入

20 世纪 70 年代末,Strazzullo 等^[32]依据高血压患者对高盐摄入的血压反应及储钠程度,首先提出盐敏感性概念。盐敏感性高血压常常伴有交感神经系统活动亢进,机体对应激反应的程度代表了交感神经活性,盐敏感性高血压患者盐负荷时血浆儿茶酚胺浓度明显增加,对应激的升压反应增强。盐负荷使脑组织产生更多活性氧,激活中枢交感神经,刺激肾脏 β_2 肾上腺素能受体^[33],长期过多摄入盐可造成交感中枢的抑制紊乱及外周交感神经张力增加,既而通过影响肾脏的血流动力学、肾小管对钠和水的处理,产生血压的盐敏感性^[34]。

综上所述,在儿童及青少年 ISH 患者中交感神经活动亢进是其主要发病机制,主要通过高动力状态、增加儿茶酚胺和激活 RAAS 等发挥作用。其与老年人 ISH 发病机制不同,大动脉僵硬度增加及顺应性降低是老年人 ISH 的主要决定因素。然而,在儿童及青少年 ISH 患者中,多项研究未能直接测量交感神经活性,仍需进行相关研究寻求更多有利证据。

4 血压测量

儿童及青少年血压通常表现为轻、中度升高,且症状不明显,故定期测量血压是及早发现儿童及青少年高血压的有效途径。如今血压测量的方法多种多样,如:诊室内血压、诊室外血压、24 小时动态血压和中心动脉压等,但青少年高血压的诊断仍以水银血压计 Korotkoff 法为金标准^[35],相对独特的是儿童及青少年在测量血压时应选用大小适宜的袖带进行测量。新版指南推荐在远离诊室的场所进行血压测量^[36]。24 小时动态血压监测对于诊断白大衣高血压、隐匿性高血压及夜间高血压十分重要。

5 展望

现今,儿童及青少年高血压发病率呈上升趋势,

相关研究表明交感神经活动亢进在儿童及青少年 ISH 发病机制中占主导地位。相信随着研究的不断深入,新的检测手段和治疗靶点的发现,将会帮助人们早发现、早诊断和早治疗儿童及青少年 ISH,这将会使预后大大改善。

参考文献

- [1] 刘力生,吴兆苏,王继光,等. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管防治,2019,19(1):1-44.
- [2] Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood[J]. *Circulation*, 2008, 117(25):3171-3180.
- [3] Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2014, 63(5):1116-1135.
- [4] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(3):e20171904.
- [5] Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, et al. Central blood pressure and pulse wave amplification across the spectrum of peripheral blood pressure in overweight and obese youth[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(7):1389-1395.
- [6] Chioloro A, Cachat F, Burnier M, et al. Prevalence of hypertension in school children based on repeated measurements and association with overweight[J]. *J Hypertens*, 2007, 25(11):2209-2217.
- [7] Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly[J]. *J Hypertens*, 1990, 8:393-405.
- [8] Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, et al. Central blood pressure and pulse wave amplification across the spectrum of peripheral blood pressure in overweight and obese youth[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(7):1389-1395.
- [9] Karatzi K, Protogerou AD, Moschonis G, et al. Prevalence of hypertension and hypertension phenotypes by age and gender among schoolchildren in Greece: the Healthy Growth Study[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259:128-133.
- [10] Cheung EL, Bell CS, Samuel JP, et al. Race and obesity in adolescent hypertension[J]. *Pediatrics*, 2017, 139(5):e20161433.
- [11] Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(10):1020-1024.
- [12] Saladini F, Santonastaso M, Mos L, et al. Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individual implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(7):1311-1319.
- [13] Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. The relation of blood pressure to coronary heart disease risk as a function of age: the Framingham Heart Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(suppl A):291A-292A.
- [14] Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, et al. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002[J]. *Circulation*, 2007, 116(13):1488-1496.
- [15] Feldstein C, Julius S. The complex interaction between overweight, hypertension, and sympathetic overactivity[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2009, 3(6):353-365.
- [16] Esler M, Jennings G, Biviano B, et al. Mechanism of elevated plasma noradrenaline in the course of essential hypertension[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1986, 8(suppl 5):S39-43.
- [17] Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review[J]. *Hypertension*, 1983, 5(1):86-89.

(下转第 433 页)

- idiopathic pulmonary arterial hypertension; results from the COMPERA registry [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2):871-880.
- [11] Ke R, Wu Y, Wang G, et al. Research progress in the correlation between insulin resistance and pulmonary arterial hypertension[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35(2):301-305.
- [12] Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(16):1527-1538.
- [13] Greer-Short A, Musa H, Alsina KM, et al. Calmodulin kinase II regulates atrial myocyte late sodium current, calcium handling and atrial arrhythmia[J]. *Heart Rhythm*, 2019, S1547-5271(19)30922-1.
- [14] de Mendonca L, Felix NS, Blanco NG, et al. Mesenchymal stromal cell therapy reduces lung inflammation and vascular remodeling and improves hemodynamics in experimental pulmonary arterial hypertension[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):220.
- [15] Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl):S3-S9.
- [16] Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(8):443-455.
- [17] Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension[J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(2):121-132.
- [18] Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood [J]. *Circulation*, 2005, 111(4):435-441.
- [19] Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(3):336-343.
- [20] Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8):1141-1150.
- [21] Ma L, Chung WK. The genetic basis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Hum Genet*, 2014, 133(5):471-479.

收稿日期:2019-10-19

(上接第 394 页)

- [18] Lurbe E, Redon J. Isolated systolic hypertension in young people is not spurious and should be treated; con side of the argument [J]. *Hypertension*, 2016, 68(2):276-280.
- [19] McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults [J]. *Hypertension*, 2005, 46(1):221-226.
- [20] Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk [J]. *J Hypertens*, 1997, 15(1):3-17.
- [21] Jose AD, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man [J]. *Clin Invest*, 1969, 48(11):2019-2031.
- [22] Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension [J]. *Circulation*, 1971, 4(3):413-418.
- [23] Palatini P, Rosei EA, Avolio A. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(6):1222-1236.
- [24] Palatini P, Longo D, Zaetta V, et al. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity [J]. *J Hypertens*, 2006, 24(7):1375-1381.
- [25] Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, et al. Isolated systolic hypertension obesity and hyperkinetic hemodynamic states in children [J]. *Pediatrics*, 2002, 140(6):660-666.
- [26] Hu J, Chu GP, Huang FF, et al. Relation of body mass index (BMI) to the prevalence of hypertension in children: a 3 years' school-based prospective study in Suzhou, China [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:270-274.
- [27] Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, et al. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999-2004 US National health and nutrition examination survey [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(1):15-23.
- [28] Asgari S, Khalili D, Mehrabi Y, et al. Incidence and risk factors of isolated systolic and diastolic hypertension: a 10 year follow-up of the Tehran Lipids and Glucose Study [J]. *Blood Press*, 2016, 25(3):177-183.
- [29] Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 114(11):1804-1814.
- [30] Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(9):580-585.
- [31] Serazin V, Santos ED, Morot M, et al. Human adipose angiotensinogen gene expression and secretion are stimulated by cyclic AMP via increased DNA cyclic AMP responsive element binding activity [J]. *Endocrine*, 2004, 25(2):97-104.
- [32] Strazzullo P, Barbato A, Vuotto P, et al. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2001, 23(1-2):25-33.
- [33] Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension [J]. *Ann Med*, 2012, 44(suppl 1):S119-S126.
- [34] 刘治全. 血压的盐敏感性及盐敏感性高血压 [J]. *心脏杂志*, 2005, 3(13):131.
- [35] Falkner B, Daniels SR. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents [J]. *Hypertension*, 2004, 44(4):387-388.
- [36] 张文, 黄星, 荷李静. 高血压的流行趋势和治疗进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):331-337.

收稿日期:2019-10-23