

中心动脉压与靶器官损害的研究进展

孙玉¹ 郭守玉² 龙明智²

(1. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学第二附属医院心内科, 江苏 南京 210000)

【摘要】 高血压是 21 世纪对人类健康最具威胁性的慢性疾病之一, 是全世界死亡归因的最主要危险因素, 血压升高可显著增加冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、终末期肾病以及认知减退等并发症的发生率, 被称为“无声杀手”。目前对于患者血压的监测仍以外周动脉压为主, 治疗方案的选择同样以外周动脉压为依据。随着 ASCOT-CAFe 等试验结果的问世, 大众开始重视中心动脉压的临床地位。因此, 基于高血压在全球及中国的现状, 综述原发性高血压患者中心动脉压对心、脑、肾等靶器官损害的影响, 并简述不同抗高血压药对中心动脉压的治疗效果以及目前尚存的一些问题。

【关键词】 中心动脉压; 靶器官损害; 外周动脉压

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.017

Central Arterial Pressure and Target Organ Damage

SUN Yu¹, GUO Shouyu², LONG Mingzhi²

(1. *The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Hypertension is one of the most threatening chronic diseases to human health in the 21st century and is the main risk factor for attribution of death all over the world. High blood pressure can significantly increase coronary heart disease, heart failure, end-stage renal disease, cognitive decline and other complications, known as the “silent killer”. At present, peripheral arterial pressure is the main monitoring method for patients' blood pressure, and the choice of treatment plan is also based on peripheral arterial pressure. However, with the advent of ASCOT-CAFe and other trial results, the public began to pay attention to the clinical status of central arterial pressure. Therefore, based on the current situation of hypertension in the world and China, this paper describes in detail the effects of central arterial pressure in primary hypertension patients on the damage of heart, brain and kidney target organs, and briefly describes the therapeutic effects of different antihypertensive drugs on central arterial pressure and some existing problems.

【Key words】 Central arterial pressure; Target organ damage; Peripheral arterial pressure

自 20 世纪袖带水银血压计以及示波法血压计的出现^[1], 临床血压的测量一直是以外周动脉压(peripheral arterial pressure, PAP)为标准。同时通过对 PAP 水平的划分, 评估高血压患者发生心脑血管事件风险、预测其临床预后、判定抗高血压药疗效等。随着人口的迅速增长及老龄化的加速, 全球高血压人数较 30 年前增加了 1 倍, 至 2019 年全球 30 岁以上人群高血压人数已达 12.9 亿^[2], 每年超过 850 万人的死亡与高血压直接相关。最新全球疾病负担报告^[3]显示, 高收缩压是全世界死亡归因的最主要危险因素, 约占总死亡人数的 1/5。同时, 中国最新高血压调查^[4]显示, 18 岁以上高血压患者大约 2.45 亿, 而这些患者的血压控制率为 16.9%。如何积极预防和控制高血压仍是目前中国公共卫生的重大问题。有研

究^[5]表明中心动脉压(central arterial pressure, CAP)比 PAP 更能精准、全面地评估患者的动脉血压水平, 且 CAP 与心、脑、肾等靶器官损害的相关性更强, 现对 CAP 与靶器官损害的相关性以及不同抗高血压药对 CAP 的影响进行阐述。

1 CAP

1.1 定义及影响因素

CAP 是指升主动脉根部血管壁由于左心室收缩或舒张所承受的侧方压力, 包括中心动脉收缩压(central arterial systolic blood pressure, CSBP)、中心动脉舒张压(central arterial diastolic blood pressure, CDBP)及中心动脉脉压(central arterial pulse pressure, CPP)。CAP 的测定主要通过对其压力波型分析所得——由左心室收缩射血形成的前向压力波和外周

阻抗形成的反向反射波重叠而成^[6]。因此,心室充盈程度及心室收缩能力决定正向波的波峰及传导速度,而反射波常受外周血管的狭窄程度及僵硬度的影响,同时 CAP 也受年龄、性别、体重及烟酒等因素的影响。

1.2 测量方式

目前,CAP 的测量主要分为有创和无创两种方式,有创侵入检测方式^[5]是“金标准”——经动脉穿刺将心导管置于主动脉根部,通过压力感受器记录压力,但这种方式具有侵入性,风险较大,技术要求高,不能适用于临床常规检查及人群中筛查。无创非侵入性检测方式主要通过测定桡动脉压力^[7],然后经过函数换算等过程,获得校准后的主动脉压力波形,从而推算出 CAP 相关数据,该方式便于操作,对技术人员要求相对不高,但无创测量 CAP 是否可代替有创检查目前仍需进一步的研究去验证。

1.3 生理病理变化

由血管的解剖结构可知,动脉血管从中心主干到外周分支,血管内径缩小,血管壁内弹性成分减少,血管僵硬增加,血流动能转为压力势能。正常生理状态下肱动脉收缩压(brachial artery systolic blood pressure,BSBP)可比 CSBP 升高 10~20 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa),甚至可至 40 mm Hg^[8]。鉴于二者舒张压相对恒定,外周动脉压高于 CPP,这一现象被称为脉压放大效应。初少莉^[9]认为在健康个体中,CAP 与 PAP 呈线性平行关系。但随着中老年患者动脉血管逐渐硬化,尤其是动脉硬化出现,脉压放大效应减弱,CAP 与 PAP 的平行关系随之减退甚至消失。相关临床试验^[5]发现人群中某些人的 PAP 正常,但其 CAP 与高血压 1 级患者的 CAP 水平相同,进一步证实 PAP 与 CAP 并不完全平行,PAP 不能完全代替 CAP 来评估动脉系统的血压水平。

2 靶器官损害

CAP 是保证人体重要脏器血流灌注的根本,CAP 异常将影响重要脏器的血供,对其产生不可逆转的损害,心脏、大脑、肾脏这三个器官尤其容易受到 CAP 的不良影响。CAP 对心脏的影响在于 CAP 升高会导致心脏前后负荷增加,而 CAP 对大脑和肾脏的不利影响主要是因为这二者是高血流量器官,每天接受约 20% 的静息心排血量,在动脉压力升高和高血流量灌注的负荷下,容易导致微血管损伤。

2.1 CAP 对心血管的影响

主动脉根部是最靠近左心室、承受左心室喷射血流冲击力最大的部位,因此 CAP 作为心血管事件的预测因子较 PAP 更为合适。健康人群的主动脉具有较高的弹性,回射的反向波速度得到缓冲,反射波落在

中心动脉舒张期;而大部分老年人由于动脉硬化等原因,反射波传导速度加快,反射波提前至收缩期,CSBP 升高,因此心脏后负荷增加,易导致心室肥大、心脏扩大、心律失常和心力衰竭等心血管不良事件的发生。相关试验^[10]表明房颤患者中 CAP 明显升高,而 PAP 与健康患者相比无明显差异,这进一步验证了 CAP 与心律失常的相关性较强。此外,由于反射波的提前,CDBP 下降,冠状动脉血流灌注降低导致心肌缺血^[11],并有可能诱发左心室舒张功能受限,甚至发生舒张性心力衰竭。同时 CSBP 升高、CDBP 下降会导致 CPP 升高,CHARM-Preserved Trial^[12]、Framingham 心脏研究^[13]、The Strong Heart Study^[14]等多项研究表明 CPP 升高是原发性高血压患者左心室肥大和血管重构的独立危险因素。因此,CPP 可作为反映主动血管顺应性的指标,CPP 升高往往提示动脉硬化的出现。

2.2 CAP 对脑血管的影响

高血压与脑血管意外之间存在密切关联,调查发现 2017 年导致国人死亡和寿命损失的首要原因是卒中^[15],高 CSBP 是卒中的主要危险因素^[16],中国 50 岁以上的高血压人群中最常见的并发症是卒中。CAP 长期持续升高,脑血管灌注增加,血管弹性下降,顺应性减低,容易出现脑血管管腔狭窄,最终造成脑组织供血不足。高收缩压对血管壁产生的剪切力造成血管内皮基底膜受损,诱发血栓形成导致缺血性卒中;而短时间内血压急剧上升则容易出现脑血管的破裂,导致出血性卒中。孙宁玲等^[17]认为收缩压升高,卒中发生的比例也相应增加,降低 CAP 可预防卒中的发生。同样,国外研究^[18]也认为 CAP 会增加急性卒中事件的发生。由此可见,CAP 可作为脑血管事件发生及进展的预测因子。

2.3 CAP 对肾脏血管的影响

原发性高血压患者早期肾损害的临床表现往往是出现微量白蛋白尿,CSBP 升高引起外周小动脉弹性成分玻璃样变及硬化,血管内皮功能受损,肾脏灌注减少,肾近曲小管吸收与滤过功能发生改变,最终发展为肾功能受损。多项社区人群的研究^[19-20]表明 CSBP 及 CPP 与肾小球滤过率成负相关,肾小球滤过率下降、尿白蛋白水平升高与 CAP 升高有关。沈卫等^[21]认为原发性高血压患者 CSBP 的变化可影响患者微量白蛋白尿的水平,降低 CAP 可能会是保护肾脏的防治靶点。国外一项研究^[22]同样验证了 CPP 升高是原发性高血压患者出现微量白蛋白尿的独立相关因素。

2.4 CAP 对外周血管的影响

原发性高血压患者常会出现动脉内部结构的变

化,管壁内的弹性物质受长期高压负荷易出现断裂,造成动脉内皮损伤,易导致动脉粥样硬化,临床上常见颈动脉斑块的形成。颈动脉粥样斑块的出现使颈动脉内膜中层增厚,管腔狭窄,易引起脑供血不足,增加脑卒中的风险。国内某社区人群队列研究^[23]发现 CAP 与颈动脉内膜中层增厚具有独立相关性。SHS 研究^[14]同样证明了 CAP 与颈动脉血管弹性、动脉内膜厚度和颈动脉粥样硬化斑块之间的相关性比外周肱动脉收缩压更明确。目前,CAP(尤其是 CPP)已被广泛接受作为动脉硬化的替代指标应用于临床研究。

3 不同抗高血压药的影响

目前临床常用的抗高血压药主要是血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker,CCB)和利尿剂,这五类药物的使用一直以 PAP 下降水平作为判

断标准。但 ASCOT-CAFe 研究^[24]和 LIFE 研究^[25]表明 β 受体阻滞剂与 CCB 虽然在降低 PAP 效果上相似,但 CCB 降低 CAP 的效果更为明显,且 CCB 逆转心室肥大的效果更好。这些研究结果颠覆了以往的降压观念,临床上也开始重新定义 CAP 在降压治疗过程中的地位。相关研究^[26]表明不同抗高血压药降低 CAP 的程度为:CCB > 利尿剂 > 肾素-血管紧张素系统抑制剂(包括血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂),而 β 受体阻滞剂却显示“升高”CAP,这也是目前不同国家对 β 受体阻滞剂的推荐地位存在较大差异的原因之一。因此临床在制定降压方案时应首先考虑降低 CAP 的程度,从根本上降低血压。表 1 为不同抗高血压药对 CAP 的影响及作用机制^[27]。

表 1 不同抗高血压药对 CAP 的影响及作用机制

药物种类	对 CAP 的影响	影响 CAP 的机制
CCB	降低	扩张小动脉,使反射波远心端移动
利尿剂	降低	减少血浆容量,降低外周阻力
肾素-血管紧张素系统抑制剂	降低	松弛平滑肌,减少应激反应,抑制平滑肌增殖
β 受体阻滞剂	升高	减弱心室收缩,前向波延长,外周阻力增加

由此可见,具有扩张血管作用的抗高血压药降低 CAP 的效果更明显,由于动脉顺应性的增加使得反射波位点远移从而降低 CSBP,这对未来降低 CAP 药物的研究方向具有一定的指导意义。

4 展望

总之,高血压患者 CAP 升高与靶器官损害密不可

分^[28]。临床医生需更进一步地思考如何安全有效地控制 CAP,使血压相对平稳,减少靶器官损害等。目前关于 CAP 的正常范围及分级分层尚未阐明,还需大量的临床试验数据去分析研究。有研究^[29]认为无创 24 小时动态 CAP 在进行人群筛查时具有可行性,但实际应用较少,可在未来进一步探究。

参考文献

- [1] Babbs CF. The origin of Korotkoff sounds and the accuracy of auscultatory blood pressure measurements[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(12): 935-950. e3.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 957-980.
- [3] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1223-1249.
- [4] 佚名. 中国心血管健康与疾病报告 2020 [J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(9): 885-889.
- [5] McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(26): 1719-1725.
- [6] O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1): 1-13.
- [7] Nakagomi A, Shoji T, Okada S, et al. Validity of the augmentation index and pulse pressure amplification as determined by the SphygmoCor XCEL device: a comparison with invasive measurements [J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(1): 27-32.
- [8] Terentes-Printzios D, Gardikioti V, Vlachopoulos C. Central over peripheral blood pressure: an emerging issue in hypertension research [J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(11): 1667-1674.
- [9] 初少莉. 中心动脉压及其临床应用 [J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(4): 269-271.
- [10] Pauklin P, Eha J, Tootsi K, et al. Atrial fibrillation is associated with increased central blood pressure and arterial stiffness [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(8): 1581-1587.
- [11] Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension [J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 864-886.
- [12] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 777-781.
- [13] Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, et al. Aortic root diameter and arterial stiffness: conjoint relations to the incidence of cardiovascular disease in the Framingham Heart Study [J]. *Hypertension*, 2021, 78(5): 1278-1286.
- [14] Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(18): 1730-1734.
- [15] Ma Q, Li R, Wang L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897-e906.
- [16] Ceravolo R, Maio R, Pujia A, et al. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(10): 1753-1758.

- [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11):775-787.
- [29] Lehnardt S, Massillon L, Follett P, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(14):8514-8519.
- [30] Wolf G, Bohlender J, Bondeva T, et al. Angiotensin II upregulates Toll-like receptor 4 on mesangial cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(6):1585-1593.
- [31] Dasu MR, Riosvelasco AC, Jialal I. Candesartan inhibits Toll-like receptor expression and activity both in vitro and in vivo[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1):76-83.
- [32] Masson GS, Nair AR, Dange RB, et al. Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: role of endoplasmic reticulum stress[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0122850.
- [33] Burguillos MA, Deierborg T, Kavanagh E, et al. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity[J]. *Nature*, 2011, 472(7343):319-324.
- [34] Gao HL, Yu XJ, Feng YQ, et al. Luteolin attenuates hypertension via inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and PI3K/Akt signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3):502.
- [35] Dange RB, Agarwal D, Teruyama R, et al. Toll-like receptor 4 inhibition within the paraventricular nucleus attenuates blood pressure and inflammatory response in a genetic model of hypertension[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:31.
- [36] Dange RB, Agarwal D, Masson GS, et al. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1):17-27.
- [37] Wang N, Guo W, Liu T, et al. Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) antagonist mitigates the onset of cerebral small vessel disease through PI3K/Akt/GSK3 β pathway in stroke-prone renovascular hypertensive rats[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023;1-21.
- [38] Biancardi VC, Stranahan AM, Krause EG, et al. Cross talk between AT1 receptors and Toll-like receptor 4 in microglia contributes to angiotensin II-derived ROS production in the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(3):H404-H415.
- [39] Li HB, Li X, Huo CJ, et al. TLR4/MyD88/NF- κ B signaling and PPAR- γ within the paraventricular nucleus are involved in the effects of telmisartan in hypertension[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 305:93-102.
- [40] Qi J, Yu XJ, Fu LY, et al. Exercise training attenuates hypertension through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling in the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1138.

收稿日期:2023-03-16

(上接第 459 页)

- [17] 蒋雄京, 路方红, 孙宁玲, 等. 中心动脉压对心、脑、肾的影响是否一致?[J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14(8):600-602.
- [18] Kim JY, Bushnell CD, Park JH, et al. Central aortic pressure and pulsatility index in acute ischemic stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(3):438-442.
- [19] Fan F, Qi L, Jia J, et al. Noninvasive central systolic blood pressure is more strongly related to kidney function decline than peripheral systolic blood pressure in a Chinese community-based population[J]. *Hypertension*, 2016, 67(6):1166-1172.
- [20] Fu S, Guo Y, Luo L, et al. Association of arterial stiffness and central hemodynamics with moderately reduced glomerular filtration rate in Chinese middle-aged and elderly community residents: a cross-sectional analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1):103.
- [21] 沈卫, 张正银, 黄韵, 等. 不同血压参数与原发性高血压伴微量白蛋白尿的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(36):7102-7105.
- [22] Hashimoto J. Central hemodynamics and target organ damage in hypertension[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 233(1):1-8.
- [23] Sun P, Yang Y, Cheng G, et al. Noninvasive central systolic blood pressure, not peripheral systolic blood pressure, independently predicts the progression of carotid intima-media thickness in a Chinese community-based population[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(3):392-399.
- [24] Williams B, O'Rourke M. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT[J]. *J Hum Hypertens*, 2001, 15(suppl 1):S69-S73.
- [25] Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5):712-719.
- [26] Morgan T, Lauri J, Bertram D, et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2):118-123.
- [27] 韩治伟, 李建平. 不同药物对中心动脉压的影响[J]. *临床药物治疗杂志*, 2010, 8(2):13-16.
- [28] 张毅. 中心动脉压及其变异性与亚临床靶器官损害的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(2):127-129.
- [29] Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(1):57-61.

收稿日期:2022-09-28