

主动脉缩窄术后远期高血压的研究进展

穆宏伟 祝忠群

【摘要】 远期高血压是主动脉缩窄患者术后常见的并发症。该文介绍主动脉缩窄术后远期高血压的发病机制和防治策略,揭示远期高血压与动脉血管重构、残余狭窄、再狭窄、主动脉弓形态异常、心功能异常、手术时机和术式的关系,介绍远期高血压手术干预、降压药物应用和预防血管重构等治疗策略。

【关键词】 高血压;主动脉缩窄;发病机制;治疗
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.01.002

主动脉缩窄(CoA)约占先天性心脏病的 5%~8%^[1]。即使 CoA 患儿在新生儿期或婴幼儿期得到有效的手术治疗,在术后 10~20 年,也有 20%~40% 的患者出现远期高血压,术后 30 年高血压患者占比接近 70%;即使在安静状态下血压正常的患者中,也有约 1/3 的患者存在运动后高血压^[1-3]。远期高血压被认为是 CoA 患者发生冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、脑卒中、主动脉和脑动脉瘤破裂、心力衰竭以及心源性猝死的主要原因^[4]。手术修补良好并不意味着“根治”^[5-6],术后远期高血压通常难以避免^[7],需要终身监控^[8]。因此探讨 CoA 术后远期高血压的监测、发病机制以及防治对提高患者远期生存率和生活质量具有重要意义。

1 血压监测

美国心脏协会和欧洲心脏病学协会均建议 CoA 术后患者应当定期评估血压^[2]。监测项目包括静息血压、动态血压和中央血压。

1.1 静息血压

嘱患者仰卧休息 5 min,采用间接测量法,分别于患者左右上臂各测定 3 次血压,取平均值计为静息血压。儿童和青少年静息收缩压(SBP)和/或舒张压(DBP)高于同年龄和身高者血压的第 95 百分位数以上,成人 SBP 超过 140 mmHg 和/或 DBP 超过 90 mmHg,被定义为高血压^[1-3]。静息血压测量可作为每年筛查高血压的基本方法^[2]。

1.2 动态血压和运动高血压

疑似高血压者,应进行超声心动图、CT 或磁共

振成像(MRI)检查,明确有无残余狭窄、再缩窄及主动脉弓形态变异等,同时监测 24 h 动态血压和运动高血压^[9-10]。夜间高血压和日间血压波动性降低以及运动高血压均称为隐匿性高血压。24 h 动态血压被认为是早期诊断高血压的金标准,但是 5 岁以下患者一般难以耐受^[2]。运动高血压检测可提示血管反应性及僵硬度,因此还可作为评价血管结构和功能的指标,辅助预测远期高血压及主要心血管不良事件的发生。由于成人的跑步机和自行车运动试验不适合儿童,因此临床较少开展针对儿童的运动高血压监测^[2]。

1.3 中央(主动脉)血压

当中央(主动脉)血压显著升高时,外周血压可无明显变化,而呈现高血压假阴性结果^[2]。既往临床多采用心导管测定中央血压和血流动力学指标。鉴于心导管检测属于有创操作,患者难以接受,近年无创评价中央血压的方法应运而生,如超声心动图、MRI 等^[11-12],既方便临床医生测定中央血压,也为更好地分辨硬化血管提供了条件,有助于准确预测心血管事件。

2 CoA 术后远期高血压的发病机制

2.1 残余狭窄或再缩窄

主动脉弓发育不良、组织切除不够彻底或者缝线引起异物增生等原因都可以造成术后残余狭窄。临床将安静平卧位状态下,臂踝 SBP 相差大于 20 mmHg 定义为存在残余狭窄^[1-3]。患者年龄过小、体重过轻或手术采用人工材料(牛心包等)往往会造成再缩窄^[1,6,10]。残余狭窄及再缩窄,可通过增加心脏每搏输出量及后负荷造成高血压。但在远期高血压病例中,出现残余狭窄和再缩窄者仅占

13%,更多患者无解剖学异常^[1-3]。

2.2 主动脉弓形态异常

CoA 术后,主动脉弓形态通常表现为罗马式(半圆形)、城墙式(矩形)和哥特式(三角形)^[2,13-16]。研究发现,在术后静息高血压患者中,主动脉弓呈哥特式者占 45.5%,呈城墙式和罗马式者分别占 27.8%和 4.6%^[13];而在运动高血压患者中,呈哥特式者占 83%,呈城墙式和罗马式者分别占 25%和 21%^[14]。主动脉弓呈哥特式者易发生高血压的原因可能为:(1)血流动力学因素。在血液从心脏搏出,流经升主动脉、主动脉弓、降主动脉和远端分叉动脉树的过程中,前向的入射压力波在血管转角和分叉的位置会产生反向的折返波,二者叠加后形成由主动脉向外周动脉逐渐增强的压力波;哥特式主动脉弓的解剖结构可使入射压力波提前折返并显著增强,造成升主动脉内 SBP 和脉压显著升高^[13-14]。(2)血流经主动脉弓锐角处时,剪切力发生变化,造成内膜中层增厚、血管硬化及弹性降低,进而加剧高血压^[15-16]。

2.3 动脉血管异常

CoA 术后,患者的血管内皮反应性降低,研究认为这与高血压的发生相关^[3,7,16]。另有学者提出,内皮功能损伤可能是高血压的结果而不是原因^[7]。但有研究表明 CoA 术后血管内皮功能未见明显损伤^[17]。因此,关于内皮功能损伤是否为引发高血压的原因,结论尚不明确。组织学研究发现,患者术后血管存在结构异常:主动脉壁内膜纤维化,细胞外基质中弹力纤维排列紊乱、胶原含量增加,中层增厚甚至囊性中层坏死等^[2,7,18-19]。临床研究证实,CoA 术后,患者颈动脉内膜中层增厚,僵硬指数和弹性模量增加,前臂脉搏波速加快,即出现血管硬化,易诱发高血压^[12,14-16,18]。其可能的机制为:血流剪切力变化^[2,20-22];机械牵张作用,包括周向牵张^[2,22]和轴向牵张^[23-24];血管缺血缺氧^[24]。CoA 术后血管重构与高血压的内在联系非常复杂,平滑肌细胞表型变化可能是血管结构和功能异常的关键原因^[2-3,23]。

2.4 血压调控相关自主神经系统功能异常

人体的压力感受器存在于心房、腔静脉、颈动脉窦和主动脉弓上。其中,最敏感的是颈动脉窦和主动脉弓压力感受器。压力感受器反射是自主神经控制的降压反射中最常见的一种。然而,在 CoA 术后高血压患者中可发现压力感受器敏感性降低^[1,3],调定点上移^[2,7]。另有研究提示,在 CoA 术

后高血压患者中,未发现心脏自主神经活动的变化^[25],但存在外周交感神经兴奋性增强^[26]。

2.5 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)

CoA 手术前存在肾脏低灌注和肾缺血,可激活 RAAS,从而引起持续高血压^[2];也有研究认为 CoA 术后肾素水平并没有增高,而且 CoA 手术多在新生儿期进行,可以保证充分的肾脏血流灌注,但是高血压依旧存在,可见这可能并不是远期高血压的主要机制^[7]。近年有研究证实 CoA 术后脉压增大与 RAAS 无关^[27]。

2.6 手术时机和方法

既往认为,患者接受手术的时间越晚,主动脉弓暴露在高压状态下的时间越长,动脉损伤越严重,术后越易发生高血压。近年研究发现,尽管手术年龄趋于幼龄化,远期高血压的发生率并未得到改善^[2]。有研究提示,锁骨下动脉补片技术易引起远期高血压,其原因为置入的非主动脉组织影响了主动脉弓的弹性,而扩大的端端吻合技术则较少引发高血压^[7]。

3 远期高血压的防治

远期高血压的防治包括一般干预、药物治疗及手术干预。其中,一般干预主要指生活方式改变,包括减轻体质量、减少钠盐摄入及增加活动等^[2]。

3.1 药物治疗

药物治疗不仅可达到控制血压的目的,还可能改善动脉僵硬、内皮功能和心室僵硬。对于无解剖异常的高血压患者常选用降压药物治疗,包括噻嗪类利尿药、 β 受体阻滞剂、直接扩血管药、钙通道阻滞剂以及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等^[2,28]。(1) β 受体阻滞剂:常用的有阿替洛尔,患者(包括儿童)对其耐受性较好。(2)钙通道阻滞剂:尼卡地平可减轻 CoA 术后高血压,但在儿科不作为首选降压药物,其耐受性和不良反应需进一步研究。(3)ACEI:采用依那普利治疗 CoA 术后高血压,可使血压明显下降,内皮功能改善,促炎因子减少。而目前仍存在一些有待解决的问题,如抗高血压药物的选择往往取决于临床医师的偏好,而不是随机临床试验结果;临床试验多限于小样本和成人研究,结论不完全适用于患儿;目前尚不清楚早期预防性治疗或者高血压前期治疗是否有利于改善 CoA 术后高血压的进展^[2]。

3.2 手术干预

在进行 CoA 手术时,尽可能采用自身动脉进行

扩大端端吻合,避免吻合口张力过大,可防止残余狭窄和再缩窄的发生。对于主动脉发育不良患者,在重建主动脉弓时尽可能增加弓的曲率,避免哥特式主动脉弓形成^[29]。对于残余狭窄或再缩窄患者,可进行再次手术、球囊或支架治疗,但即便解除了狭窄,术后血压依旧难以恢复到正常水平^[2,3,7]。对于顽固性高血压患者,可采用去肾交感神经术治疗^[30],术后早期血压控制良好,但其远期效果有待进一步研究。

4 展望

CoA 术后远期高血压的病因复杂,发病机制不完全明确。近年来,越来越多的证据显示血管硬化可能是 CoA 术后远期高血压共同的发病环节。而 CoA 术后主动脉弓内剪切力和牵张力的变化可能是触发血管硬化的始动因素^[2,3,7]。因此,监测 CoA 术后血压、中央动脉血流动力学及机械力学的变化,研究动脉血管硬化的分子机制,将有助于预防和治疗 CoA 术后远期高血压,进一步提高患者的生存率和生活质量。

参 考 文 献

- [1] Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation[J]. *Heart*, 2017, 103(15):1148-1155.
- [2] Vigneswaran TV, Sinha MD, Valverde I, et al. Hypertension in coarctation of the aorta: challenges in diagnosis in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(1):1-10.
- [3] O'Sullivan J. Late hypertension in patients with repaired aortic coarctation [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(3):421.
- [4] Bondy CA. Aortic coarctation and coronary artery disease the XY factor[J]. *Circulation*, 2012, 126(1):5-7.
- [5] Lee MG, D'Udekem Y. Coarctation of the aorta can no longer be considered a benign condition[J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(4):297-298.
- [6] Lee MG, Allen SL, Kawasaki R, et al. High prevalence of hypertension and end-organ damage late after coarctation repair in normal arches[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(2):647-653.
- [7] Kenny D, Polson JW, Martin RP, et al. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology [J]. *Hypertension Res*, 2011, 34(5):543-547.
- [8] Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, et al. Coarctation of the aorta lifelong surveillance is mandatory following surgical repair [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(11):1020-1025.
- [9] Lee MG, Kowalski R, Galati JC, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring detects a high prevalence of hypertension late after coarctation repair in patients with hypoplastic arches[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(5):1110-1116.
- [10] Luitingh TL, Lee M, Jones B, et al. A cross-sectional study of the prevalence of exercise-induced hypertension in childhood following repair of coarctation of the aorta[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(18):30131-30138.
- [11] Milne L, Keehn L, Guilcher A, et al. Central aortic blood pressure from ultrasound wall-tracking of the carotid artery in children: comparison with invasive measurements and radial tonometry[J]. *Hypertension*, 2015, 65(5):1141-1146.
- [12] Quail MA, Short R, Pandya B, et al. Abnormal wave reflections and left ventricular hypertrophy late after coarctation of the aorta repair[J]. *Hypertension*, 2017, 69(3):501-509.
- [13] Ou P, Mousseaux E, Celermajer DS, et al. Aortic arch shape deformation following coarctation surgery: effect on blood pressure response[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(5):1105-1111.
- [14] Ou P, Celermajer DS, Raisky O, et al. Angular (Gothic) aortic arch leads to enhanced systolic wave reflection, central aortic stiffness, and increased left ventricular mass late after aortic coarctation repair: evaluation with magnetic resonance flow mapping[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(1):62-68.
- [15] Ou P, Celermajer DS, Mousseaux E, et al. Vascular remodeling after "successful" repair of coarctation impact of aortic arch geometry[J]. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49(9):883-890.
- [16] Donazzan L, Crepaz R, Stuefer J, et al. Abnormalities of aortic arch shape, central aortic flow dynamics, and distensibility predispose to hypertension after successful repair of aortic coarctation [J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2014, 5(4):546-553.
- [17] Radke RM, Diller GP, Duck M, et al. Endothelial function in contemporary patients with repaired coarctation of aorta [J]. *Heart*, 2014, 100(100):1696-1701.
- [18] Mascherbauer J. Mechanisms underlying arterial hypertension in contemporary patients with repaired aortic coarctation: do we know enough?[J]. *Heart*, 2014, 100(21):1657-1658.
- [19] Menon A, Eddinger TJ, Wang H, et al. Altered hemodynamics, endothelial function, and protein expression occur with aortic coarctation and persist after repair[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(11):H1304-H1318.
- [20] Barker AJ, Markl M, Fedak PWM. Assessing wall stresses in bicuspid aortic valve-associated aortopathy: forecasting the perfect storm?[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(2):471-472.
- [21] Szopos M, Poussineau N, Maday Y, et al. Computational modeling of blood flow in the aorta—insights into eccentric dilatation of the ascending aorta after surgery for coarctation

- [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(4):1572-1582.
- [22] Xiao YM, Hayman D, Khalafvand SS, et al. Artery buckling stimulates cell proliferation and NF- κ B signaling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(4):H542-H551.
- [23] Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat ML, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications [J]. Eur Heart J, 2014, 35 (43): 3013-3020.
- [24] Seipelt RG, Backer CL, Mavroudis C, et al. Topical VEGF enhances healing of thoracic aortic anastomosis for coarctation in a rabbit model [J]. Circulation, 2003, 108 (suppl 1): 150-154.
- [25] Nederend I, de Geus EJ, Kroft LJ, et al. Cardiac autonomic nervous system activity and cardiac function in children after coarctation repair[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105 (6): 1803-1808.
- [26] Lee M, Hemmes RA, Mynard J, et al. Elevated sympathetic activity, endothelial dysfunction, and late hypertension after repair of coarctation of the aorta[J]. Int J Cardiol, 2017, 15 (243):185-190.
- [27] Pedersen TA, Pedersen EB, Munk K, et al. High pulse pressure is not associated with abnormal activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in repaired aortic coarctation[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(4):268-273.
- [28] Di Salvo G, Castaldi B, Gala S, et al. Atenolol vs enalapril in young hypertensive patients after successful repair of aortic coarctation[J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(6):363-367.
- [29] Lee H, Yang JH, Jun TG, et al. Augmentation of the lesser curvature with an autologous vascular patch in complex aortic coarctation and interruption[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(6):2309-2314.
- [30] Lurz P, Okon T, Riede T, et al. Renal sympathetic denervation in uncontrolled arterial hypertension after successful repair for aortic coarctation [J]. Int J Cardiol, 2016, 202:322-327.
- (收稿:2018-05-11 修回:2018-12-13)
(本文编辑:白洋)

(上接第 3 页)

- [26] Lopez-Pineda A, Cordero A, Carratala-Munuera C, et al. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2018, 269:229-235.
- [27] 任广理, 罗涛, 侯伯轩, 等. 血浆炎症细胞因子与急性冠脉综合征的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3):360-364.
- [28] Grufman H, Yndigegn T, Gonçalves I, et al. Elevated IL-27 in patients with acute coronary syndrome is associated with adverse ventricular remodeling and increased risk of recurrent myocardial infarction and cardiovascular death[J]. Cytokine, 2018, Feb 7. [Epub ahead of print].
- [29] 李志霞, 王玉丰, 王蓓, 等. 急性冠脉综合征治疗前后 HCY、hs-CRP 及 NT-proBNP 含量的变化[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(6):1007-1009.
- [30] Ozkan B, Uysal OK, Duran M, et al. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction [J]. Angiology, 2013, 64(5):371-374.
- [31] Wang X, Xie Z, Liu X, et al. Association of platelet to lymphocyte ratio with non-culprit atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1):175.
- [32] 王阳, 贾淑杰, 池喆. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者危险分层及预后的相关性[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(23):1784-1789.
- (收稿:2018-04-01 修回:2018-10-24)
(本文编辑:胡晓静)