

高血压左室肥厚的研究进展

刘莉 吕风华 李柄志 范泽宇 丁合心

【摘要】 左室肥厚 (LVH) 是高血压最常见的亚临床靶器官损害之一, 是高血压患者心血管不良预后的重要标志, 及早发现并逆转 LVH 具有重要的临床意义。该文介绍高血压 LVH 的流行病学、机制, 以及与心血管疾病关系的相关研究。

【关键词】 左室肥厚; 高血压; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.013

高血压是心血管疾病发病和进展的危险因素。高血压引起的血流动力学超负荷可导致左心室结构改变, 通常表现为左室肥厚 (LVH)。LVH 对高血压患者的预后具有重要影响, 及时甄别 LVH, 对高血压患者进行精准分层管理治疗, 可减少心血管不良事件的发生。

1 高血压LVH的流行病学

LVH 以心室壁增厚、心肌质量增加、心肌重构为特征, 高血压是 LVH 最重要的危险因素。1 项前瞻性研究发现, 收缩压每增加 19 mmHg, 心电图 LVH (性别特异性 Cornell 电压与时间的乘积 $>244 \text{ mV}\cdot\text{ms}$) 的患病率增加 49%^[1]。国外报道高血压患者 LVH 发生率为 20%~40%, 男性心电图 LVH 更常见, 且 LVH 与收缩压和脉压呈正相关^[2]。然而, 中国学者发现, 女性高血压人群的 LVH 发生率比男性更高 ($P<0.001$), 且较低的收缩压对年龄和性别相关的左心室结构改变的影响更大^[3]。此外, LVH 发病率具有种族差异性, 在没有高血压病史的年轻卒中患者中, 黑人患者的超声心动图显示 LVH 发病率高于白人患者^[4]。当存在肥胖等危险因素时, 高血压患者左室质量指数 (LVMI) 更高^[5]。

与诊室专业医护人员在标准条件下按统一规范进行的血压测量不同, 24 h 动态血压监测 (ABPM) 可以采用白天血压、夜间血压、24 h 平均血压和昼夜血压节律等参数描述血压状况, 加强对心血管风险的评估, 更能反映靶器官损害^[6]。研究表明白大衣高血压 (WCH) 是 LVH 发展的危险

因素, WCH 患者的 LVMI 介于正常血压患者与高血压患者之间^[7], 稳定的 WCH 可能会进展为高血压前期或高血压, 需定期监测 ABPM, 然而在隐匿性高血压患者中, 通过家庭血压监测识别左室结构改变和舒张功能障碍优于 ABPM^[8]。因此, 除高血压人群外, 对于血压异常个体均需积极进行不同方式的监测, 及时发现靶器官损害。

血流动力学过载、性别、种族、肥胖、糖尿病等均与高血压患者左心室构型改变有关。根据 LVMI 和相对壁厚 (RWT) 可以将左室异常构型分为 3 种: 向心性重构 (LVMI 正常, RWT 增加), 向心性 LVH (LVMI 和 RWT 均增加) 和离心性 LVH (LVMI 增加, RWT 正常)。离心性和向心性 LVH 患者的心肌做功高于左室正常构型和向心性重构患者^[9]。中国发现高血压前期和高血压患者中离心性 LVH 所占比例最高^[10], 然而国外的 1 项 meta 分析发现向心性重构是高血压前期患者最常见的左室异常构型^[11], 这尚需进一步讨论。

2 高血压LVH的形成机制

持续高血压状态下, 适应性心脏肥厚在毛细血管密度降低、细胞内钙超载、细胞凋亡、氧化应激及炎症反应等机制参与下, 最终发展为病理性心脏肥厚^[12]。研究发现, 正常血压或血压有效控制的患者都可出现 LVH, 这表明 LVH 发病机制复杂, 高血压相关的压力与容量负荷并非 LVH 的唯一发病机制。

2.1 血流动力学因素

压力超负荷和容量超负荷可造成心室重构。前者使并联肌节增加, 激活丝裂原活化蛋白激酶

(MAPK) 家族、 β - 拘留蛋白 2 (β -arrestin-2)、丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (Akt) 和钙离子信号通路, 引起心肌细胞纤维化, 线粒体自噬也参与其中^[13], 易引起向心性 LVH, 并可最终发展为射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF); 后者导致并联和串联肌节均增加, 引起心脏腔室扩张后将导致代偿性的左室壁增厚, 以维持一定的心输出量, 且可激活钙离子 / 钙调蛋白依赖激酶 II (CaMK II) 和蛋白激酶 G (PKG), 通过磷酸化肌丝蛋白促进 LVH 发生^[14], 易引起离心性 LVH。

2.2 非血流动力学因素

过度激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 可引起高血压。血管紧张素 II (Ang II) 是该系统中最重要活性成分, 可作用于血管紧张素 II 受体 -1 (AT1R) 促进心脏成纤维细胞活化, 通过转化生长因子 - β (TGF- β) 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 通路诱导人心脏成纤维细胞中生长因子上调^[15], 还可激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶, 产生活性氧, 促进氧化应激^[16], 后者又可进一步激活金属基质蛋白酶, 降解细胞外基质蛋白, 诱导心脏重构。此外, 高血压早期交感神经过度兴奋^[17], 去甲肾上腺素释放增多, 可导致 miR-18a-5p 水平下降、缺氧诱导因子 -1 (HIF-1 α) 增加以及线粒体异常, 进而导致心肌细胞肥大和纤维化^[18]。

信号通路广泛介导心肌肥厚。既往研究已证实 MAPK、环磷酸鸟苷 / 蛋白激酶 G (cGMP/PKG)、CaMK2 II、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) / Akt、钙调神经磷酸酶 / 活化 T 细胞因子 (CaN/NFAT) 与心肌肥厚的关联。动物实验表明丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MKK) 6 缺乏可引起 p38 α 激活受损、MKK3/p38 γ / δ 过度磷酸化和增强雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号可导致心脏肥厚^[19]。此外, Ang II 或压力负荷可导致心肌细胞中消皮素 D (GSDMD) 异常激活, GSDMD 在内皮细胞中形成线粒体孔并诱导线粒体 DNA 泄漏, 激活 cGMP-AMP 合成酶 - 干扰素基因刺激因子 (cGAS-STING) 信号通路, STING 通过钾离子的外流和膜扰动触发经典的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3- 天冬氨酸蛋白水解酶 1- 消皮素 D (NLRP3-Caspase1-GSDMD) 轴, 再次加重了 GSDMD 介导的心肌肥厚^[20]。转录因子 EB (TFEB) 是自噬和溶酶体信号通路的中枢调控因子, 当存在血流动力学因素时,

TFEB 介导的自噬和溶酶体途径会引起心脏损害。Wundersitz 等^[21]使用 9 型腺相关病毒在小鼠心肌细胞中有效地过表达 TFEB, 并通过主动脉弓缩窄手术使小鼠暴露于慢性压力负荷, 结果发现小鼠左室射血分数降低, 直径增加、心脏质量增加。

有研究利用 GEO 数据库筛选心脏肥厚相关的关键基因, 包括 AKT1、LOX、TIMP1、COL1A1、SPP1、CCND1、MMP3 和 EGFR 等, 提示其可能在 LVH 中发挥重要作用^[22]。非编码 RNA 在调节细胞的生物学行为中起着重要作用, 研究发现长链非编码 RNA (lncRNA) 的增加与心肌肥厚的发生有关, 如 lncRNA MIAT 通过调节 miR-93/Akt3 轴、lncRNA-ROR 通过 miR-133 促进心肌肥厚, 近期研究还发现 lncRNA H19 在慢性充血性心力衰竭患者和异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚小鼠模型中表达降低, 其过表达可保护心脏功能, 通过 miR-145-3p/SMAD4 轴抑制心肌肥厚, 是潜在的治疗靶点^[23]。

3 高血压 LVH 与心血管疾病的关系

3.1 心力衰竭

在高血压 LVH 患者中, 冠状动脉、毛细血管、内皮舒张功能等发生改变可导致进行性舒张功能障碍, 若不及时治疗部分患者可在慢性容量和压力超负荷的情况下, 最终发展为收缩期功能障碍。LVH 的发展过程通常包括 3 个阶段: (1) 临床前期, 表现为左室收缩功能正常, 轻度舒张功能障碍; (2) 稳定期, 心肌细胞左室重构, 左室射血分数正常, 舒张功能障碍程度加重; (3) 明显功能障碍期, 出现伴有射血分数降低的晚期心力衰竭。LVH 是高血压性心力衰竭发展的诱发事件, 早期筛查和干预 LVH 是预防高血压心力衰竭的关键。

LVH 是与 HFpEF 相关的最常见的心肌结构异常, 伴生物标志物升高的向心性 LVH 是发生 HFpEF 的高风险因素^[24]。左室舒张功能障碍是 HFpEF 发展的主要病理生理基础, 研究发现随着 LVH 程度加重, 左室舒张功能障碍的风险也逐步升高, 且 LVMI 是其决定因素^[25]。分析 HFpEF 人群心脏结构和功能与临床结局的关系发现, 较高的 LVMI 与首次心力衰竭住院或心血管死亡的复合终点相关 ($P=0.03$), 提示 LVH 可独立预测该终点事件^[26]。另有研究发现, 随着射血分数的降低, LVMI 呈升高趋势 ($P<0.001$), 且 HFpEF 和射血分数轻度降低的心力衰竭中正常或向心性重构最为常见, 射血分数降低的心力衰竭中正常或离心性

肥厚最为常见^[27]。

3.2 冠状动脉疾病

冠状动脉疾病是冠状动脉粥样硬化的结果, LVH 和高血压是冠状动脉疾病的潜在危险因素。高血压伴 LVH 患者心外膜冠状动脉管腔面积与无 LVH 的患者相比明显增大, 以适应肥厚心肌的代谢需求, 左室内压力的增加可导致心内膜下血管灌注损伤, 因此, 高血压 LVH 患者的冠状动脉血流储备衰减与冠状动脉微血管功能障碍密切相关^[28]。

LVH 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发生及预后有关。接受经皮冠状动脉介入治疗的冠心病伴 LVH 患者发生多支冠状动脉疾病的可能性是无 LVH 患者的 3.5 倍(OR=3.5, 95%CI: 1.22~10.37)^[29]。不同性别不同 LVH 类型的患者冠心病发生率不同, 1 项 9 940 例受试者参与, 中位随访时间为 4.66 年的研究指出^[30], 离心性 LVH 的男性患者和向心性 LVH 的女性患者更容易发生冠心病(P 均 <0.05)。此外, LVH 还可影响冠心病患者的临床结局。在对接受介入治疗的急性冠脉综合征患者不良结局的预后影响因素分析中发现, 在调整年龄、性别和合并症后, 离心性 LVH 是 1 年主要心脏不良事件(全因死亡、非致死性心肌梗死、非致命性卒中或出血住院)的独立预测因子(HR=1.58, 95%CI: 1.006~2.470, $P=0.047$)^[31]。

3.3 心律失常

LVH 相关的心肌细胞重构、心肌电重构、传导延迟、细胞离子通道改变、细胞内钙离子增加、复极化不均匀性增加、心内膜下心肌缺血等均是心律失常发生的有关机制。1 项 300 例成人高血压患者参与的横断面研究指出, 伴有 LVH 的高血压患者心律失常发生率为 16.3%, 最常见的心律失常是室性心律失常和心房颤动(房颤), 发生率分别为 42.9% 和 23.5%^[32]。有心律失常者年龄更大, LVH 发生率更高, 更容易发生心力衰竭。还有研究纳入了 799 例欧洲的非瓣膜性房颤患者, 发现与无 LVH 患者相比, 伴 LVH 的高血压患者房颤进展的发生率更高(23.3% 对 8.8%, $P=0.011$), 且在男性高血压患者中, LVH 是房颤进展的独立影响因素(OR=6.16, 95%CI: 1.81~20.99, $P=0.004$), 而在女性高血压患者中无此发现^[33]。

3.4 心源性猝死

1 项针对年龄 >35 岁、无心血管疾病病史、

射血分数 $\geq 35\%$ 的亚洲普通人群的研究开发了 1 种新型 cccc-SCD 评分模型系统, 发现高血压和心电图或超声心动图记录的 LVH 与心源性猝死(SCD) 风险升高显著相关^[34]。在探究高血压患者 SCD 预测因素的研究中发现, 在有或无 LVH 的患者队列中, SCD 的发生率差异有统计学意义($P<0.01$), 且在调整年龄、性别等因素后, 有 LVH 的患者 SCD 风险是无 LVH 患者的 3 倍(OR=2.99, 95%CI: 1.47~6.09, $P=0.002$), 提示对于未确诊心血管疾病的患者, 心电图 LVH 是 SCD 的独立预后标志物^[35]。

4 小结

在高血压人群中应尽早行心电图、超声心动图、心脏磁共振等检查, 可广泛筛选出 LVH 人群。一旦 LVH 发生, 应积极干预, 及时治疗, 逆转心室重构, 显著减少心血管并发症的发生, 最大程度减轻经济及卫生负担。心脏 LVH 的预防是高血压患者的重要治疗目标, 未来应更集中于 LVH 发病机制研究, 明确新的治疗靶点, 制定更有效的治疗方法, 除此之外, 更多 LVH 的临床预测指标也有待发现。

参 考 文 献

- [1] Cao XK, Broughton ST, Waits GS, et al. Interrelations between hypertension and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and their associations with cardiovascular mortality[J]. Am J Cardiol, 2019, 123(2):274-283.
- [2] Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, et al. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community[J]. Hypertension, 2022, 79(3):505-515.
- [3] Cai A, Liu L, Zhou D, et al. Influences of achieved SBP on age and sex-related left ventricular structural alteration in community hypertensive populations[J]. J Hypertens, 2022, 40(6):1170-1178.
- [4] Hou Y, Ryan KA, Cronin CA, et al. Black-white differences in left ventricular hypertrophy rates among young adults with ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(8):106628.
- [5] Soyaltin E, Demir BK, Erfidan G, et al. Effects of ambulatory blood pressure monitoring parameters on left ventricular mass index in hypertensive children[J]. Blood Press Monit, 2022, 27(4):213-219.
- [6] Salagre SB, Khobragade AP. Clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in newly diagnosed hypertensive patients[J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68(7):52-56.
- [7] Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, et al. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis[J]. J Hypertens, 2015, 33(1):24-32.

- [8] Hinderliter AL, Lin FC, Viera LA, et al. Hypertension-mediated organ damage in masked hypertension[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(4):811-818.
- [9] Tadic M, Cuspidi C, Saeed S, et al. The influence of left ventricular geometry on myocardial work in essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 36(6):524-530.
- [10] Li T, Yang J, Guo X, et al. Geometrical and functional changes of left heart in adults with prehypertension and hypertension: a cross-sectional study from China[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16:114.
- [11] Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(7):1312-1319.
- [12] Oldfield CJ, Duhamel TA, Dhalla NS. Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(2):74-84.
- [13] Shao R, Li J, Qu T, et al. Mitophagy: a potential target for pressure overload-induced cardiac remodelling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:2849985.
- [14] Gömöri K, Herwig M, Budde H, et al. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase G oxidation contributes to impaired sarcomeric proteins in hypertrophy model[J]. *ESC heart fail*, 2022, 9(4):2585-2600.
- [15] Duangrat R, Parichatikanond W, Morales NP, et al. Sustained AT1R stimulation induces upregulation of growth factors in human cardiac fibroblasts via $\text{G}\alpha\text{q}/\text{TGF-}\beta/\text{ERK}$ signaling that influences myocyte hypertrophy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 937:175384.
- [16] Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, et al. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5):659-670.
- [17] Davis H, Liu K, Li N, et al. Healthy cardiac myocytes can decrease sympathetic hyperexcitability in the early stages of hypertension[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2022, 14:949150.
- [18] Nandi SS, Katsurada K, Mahata SK, et al. Neurogenic hypertension mediated mitochondrial abnormality leads to cardiomyopathy: contribution of UPRmt and Norepinephrine-miR-18a-5p-HIF-1 α axis[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:718982.
- [19] Romero-Becerra R, Mora A, Manieri E, et al. MKK6 deficiency promotes cardiac dysfunction through MKK3-p38 γ / δ -mTOR hyperactivation[J]. *Elife*, 2022, 11:e75250.
- [20] Han J, Dai S, Zhong L, et al. GSDMD (gasdermin D) mediates pathological cardiac hypertrophy and generates a feed-forward amplification cascade via mitochondria-STING (stimulator of interferon genes) axis[J]. *Hypertension*, 2022, 79(11):2505-2518.
- [21] Wundersitz S, Pablo Tortola C, Schmidt S, et al. The transcription factor EB (TFEB) sensitizes the heart to chronic pressure overload[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11):5943.
- [22] Zhang Z, Wang C. Exploring key genes and pathways of cardiac hypertrophy based on bioinformatics[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:2081590.
- [23] Wang H, Lian X, Gao W, et al. Long noncoding RNA H19 suppresses cardiac hypertrophy through the MicroRNA-145-3p/SMAD4 axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3826-3839.
- [24] Hieda M, Sarma S, Hearon CMJ, et al. Increased myocardial stiffness in patients with high-risk left ventricular hypertrophy: the hallmark of stage-B heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2020, 141(2):115-123.
- [25] Hasegawa TKA, Asakura M, Asanuma H, et al. Difference in the prevalence of subclinical left ventricular impairment among left ventricular geometric pattern in a community-based population[J]. *J Cardiol*, 2020, 75(4):439-446.
- [26] Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(23):2858-2873.
- [27] Lindley KJ, Williams D, Conner SN, et al. The spectrum of pregnancy-associated heart failure phenotypes: an echocardiographic study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(9):1637-1645.
- [28] Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, et al. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):806-816.
- [29] BA SS, Baru A. Factors associated with the extent of coronary artery disease and the attained outcome of percutaneous coronary intervention at gesund cardiac and medical center, Addis Ababa, Ethiopia[J]. *Ethiop J Health Sci*, 2022, 32(3):539-548.
- [30] Li T, Li GX, Guo XF, et al. Echocardiographic left ventricular geometry profiles for prediction of stroke, coronary heart disease and all-cause mortality in the Chinese community: a rural cohort population study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):238.
- [31] Ha ET, Cohen M, Peterson SJ, et al. Eccentric hypertrophy predicts adverse events in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome[J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2021, 6:e21-e27.
- [32] Al Alwany AA. Arrhythmia related to hypertensive left ventricular hypertrophy in Iraqi patients: frequency and outcome[J]. *J Med Life*, 2022, 15(9):1115-1118.
- [33] Erküner Ö, Dudink EAMP, Nieuwlaar R, et al. Effect of systemic hypertension with versus without left ventricular hypertrophy on the progression of atrial fibrillation (from the Euro heart survey) [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(4):578-583.
- [34] Chen YY, Chung FP, Lin YJ, et al. Exploring the risk factors of sudden cardiac death using an electrocardiography and medical ultrasonography for the general population without a history of coronary artery disease or left ventricular ejection fraction <35% and aged >35 years—a novel point-based prediction model based on the Chin-Shan community cardiovascular cohort[J]. *Circ J*, 2022, 87(1):139-149.
- [35] Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Sudden cardiac death in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5):1071-1078.

(收稿:2023-02-01 修回:2023-11-29)

(本文编辑:王雨婷)