

# 主动脉瓣狭窄合并高血压的诊治进展

潘佳君 徐志云

**【摘要】** 主动脉瓣狭窄 (AS) 和高血压常合并存在。高血压可增加 AS 发生、进展的风险,且可加重患者左室负荷,影响心脏功能。合并高血压的 AS 患者临床症状出现较早,不良预后风险增加,行超声心动图检查可能会低估 AS 的严重程度。血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂可能是 AS 合并高血压的首选降压药物,建议血压控制目标为 130~139/80~90 mmHg。对于严重 AS 患者,应积极外科手术或介入治疗。

**【关键词】** 主动脉瓣狭窄;高血压;超声心动图

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.002

主动脉瓣狭窄 (AS) 是最常见的瓣膜性心脏病,高血压是常见的心血管疾病,随着人口老龄化,2 种疾病的并存率逐渐升高。

## 1 AS合并高血压的流行病学

瓣膜性心脏病的发病率约为 63.9/10 万,其中 AS 所占比例最高,约为 47.2%,其次为二尖瓣反流 (24.2%) 和主动脉瓣反流 (18.0%)<sup>[1]</sup>。钙化性 AS 已取代风湿性心脏病,成为发达国家最常见的 AS 病因。预计到 2050 年,美国和欧洲老年钙化性 AS 患者的数量将增加 1 倍以上<sup>[1]</sup>。在老年患者中,AS 主要由瓣膜退行性变引起,而在年轻患者中,主动脉瓣二叶畸形是 AS 最常见的原因<sup>[1]</sup>。

AS 患病率随年龄增长而增加,75 岁以上人群的患病率为 3%,而 80 至 90 岁人群则达到 10%<sup>[2-4]</sup>。高血压患病率亦随年龄增长而增加<sup>[1]</sup>。AS 与高血压常合并存在,2/3 以上的 AS 患者合并高血压<sup>[5]</sup>。

## 2 高血压对AS的影响

### 2.1 高血压对AS发生和进展的影响

高血压可增加 AS 发生和进展风险。英国 1 项研究纳入 540 万例无已知心血管疾病或主动脉瓣膜病的患者,中位随访 9.2 年,发现长期血压升高与 AS 风险增加相关。收缩压每增加 20 mmHg, AS 的风险增加 41%。相较收缩压 ≤120 mmHg 的患者,收缩压 ≥161 mmHg 的患者 AS 发生风险增加了 2 倍以上。舒张压每增加 10 mmHg, AS 风险增加 24%。脉压差每增加 15 mmHg, AS 风险增

加 46%<sup>[6]</sup>。加拿大 CANHEART 研究<sup>[7]</sup>对 112 万例 65 岁以上老年人中位随访 13 年,发现高血压是重度 AS 进展的最强预测因子之一。其原因可能是高血压使主动脉瓣拉伸应力异常升高,主动脉瓣剪切应力异常,导致内皮细胞损伤和破坏,出现主动脉瓣纤维化和炎症反应,主动脉瓣发生重构和钙化,继而引发左室肥厚,收缩压和脉压差增加,导致瓣膜结构和功能进一步损伤<sup>[8]</sup>。

### 2.2 高血压对AS左室结构和功能的影响

AS 和高血压均可增加左室负荷。AS 导致流出道阻力升高,左室压力负荷增加。高血压导致容量负荷和压力负荷不同程度地增加。高血压是左室总体后负荷的重要决定因素,通常与外周阻力升高、动脉顺应性降低和经瓣血流改变有关<sup>[8]</sup>。在轻、中度 AS 患者中,左室的几何形态和功能主要受合并症 (如高血压、肥胖、代谢综合征和动脉硬化等) 影响,合并高血压的患者发生左室偏心性肥厚的比例增高<sup>[9-10]</sup>。而在重度 AS 患者中,左室重构主要受瓣口狭窄的影响,多呈向心性肥厚<sup>[11]</sup>。

大部分 AS 患者的左室射血分数 (LVEF) 正常<sup>[2]</sup>。尽管 LVEF 正常,在重度 AS 且出现左室肥厚时,患者室壁收缩应力增高,心肌 (尤其是心内膜下) 灌注减少,出现心肌纤维化和心肌功能障碍,这种功能障碍在 AS 早期始于心内膜,随着 AS 严重程度的增加逐渐进展为透壁性,影响左室搏出量和跨瓣压差。跨瓣压差低的重度 AS 通常与心肌纤维化及泵功能减退有关,通过整体纵向应变 (GLS) 评估可发现心肌功能减退。高血压与中、重度 AS 患者纵向和径向心肌功能减退有关<sup>[12]</sup>。

2021 年欧洲心脏病学会 (ESC) 高血压理事会和瓣膜性心脏病理事会、欧洲心血管影像学协会 (EACVI) 和欧洲经皮心血管介入协会 (EAPCI) 联合发布的 AS 合并高血压患者的管理共识<sup>[13]</sup> 建议将左室质量和左室肥厚作为 AS 患者风险评估的重要因素, 通过评估 GLS 明确合并高血压的 AS 患者是否存在心肌功能减退, 尤其在可能影响处理决策时。

### 2.3 高血压对 AS 诊断评估的影响

超声心动图是评估心脏结构、功能的重要检查, 可明确 AS 诊断并判断其严重程度。高血压可降低超声心动图检查中的主动脉瓣跨瓣压差, 从而低估 AS 严重程度, 而对计算主动脉瓣有效瓣口面积影响较小。Kadem 等<sup>[14]</sup> 建立了 AS 动物模型, 通过胸主动脉结扎或输注苯肾上腺素提高血压, 结果显示, 在高血压期间, 主动脉瓣狭窄处的跨瓣压差下降, 平均经瓣膜流量降低, 但计算出的瓣膜狭窄面积和心输出量无显著降低。主动脉瓣跨瓣压差的减少并非由于左室负荷减少, 相反, 重度 AS 合并严重高血压会进一步增加左室负荷, 使左室收缩期室壁应力峰值急剧增加。主动脉瓣瓣口面积不随跨瓣压差变化, 可在一定程度上反映瓣膜狭窄的严重程度, 但计算上可能存在误差, 且对于瓣叶增厚、瓣叶尚未融合的患者, 瓣口面积可能会随着主动脉压力或流量的增加而增加。2021 ESC/ 欧洲心胸外科协会 (EACTS) 瓣膜性心脏病管理指南<sup>[2]</sup> 建议在血压得到良好控制时, 通过超声心动图评估 AS 的严重程度, 且在进行超声心动图检查时记录血压, 以便与早期检查结果进行比较, 在血压控制后重复评估高血压患者 AS 的严重程度。EXTAS 研究<sup>[15]</sup> 对 314 例中、重度无症状 AS 患者进行平板运动试验 (ETT), 其中高血压患者 229 例 (73%), 研究发现高血压对 ETT 期间症状或运动能力的影响并不显著, 但降压治疗可降低症状的发生风险。

### 2.4 高血压对 AS 手术决策及预后的影响

高血压会增加射血分数保留的低流量、低梯度 AS 的可能性 (反常低流量、低梯度 AS), 导致 AS 严重程度被低估, 并延误治疗时机。合并高血压时, 左室充盈压升高, 导致左房压力升高, 出现肺淤血, 在疾病进展过程中更早出现气促等临床症状。出现临床症状则提示需对 AS 严重程度进行全面评估, 以确定是否需要干预。ESC/EACVI/EAPCIAS 的 AS 合并高血压患者的管理共识<sup>[13]</sup> 建

议将低流量、低梯度 AS 患者转诊至心脏瓣膜诊所进行专家评估, 有症状的高血压合并 AS 患者也应及时转到心脏瓣膜诊所。

高血压可通过促进 AS 患者左室肥厚导致不可逆的心肌纤维化, 影响患者预后, 增加患者缺血性心血管事件的发生率和死亡率<sup>[16]</sup>。瓣膜动脉阻抗 (Zva) 可用于评估左室双负荷 (瓣膜负荷+动脉负荷),  $Zva = \text{左室收缩压 (LVSP)} / \text{每搏容积指数}$ ,  $LVSP = \text{主动脉收缩压} + \text{平均跨瓣压差}$ 。高血压时, Zva 可升高。高 Zva 与左室功能障碍独立相关,  $Zva > 3.5 \text{ mmHg} / (\text{mL} \cdot \text{m}^2)$  的患者死亡风险增加<sup>[17-18]</sup>。

外科主动脉瓣置换术 (SAVR) 或经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 可缓解瓣膜狭窄, 降低左心后负荷, 心脏收缩作用的恢复可能导致收缩压升高。TAVR 术后血压未升高可能与左室功能受损、血管僵硬和 (或) 发生血管并发症有关。PARTNER I 试验<sup>[19]</sup> 显示, TAVR 术后收缩压较低 ( $< 13 \text{ mmHg}$ ) 和高脉动负荷患者的 1 年死亡率是收缩压较高和低脉动负荷患者的 3 倍。1 项回顾性研究纳入 343 例 TAVR 患者, 发现 56.2% 患者在 TAVR 后出现高血压或高血压加重, 尽管血压升高的患者可能出现心力衰竭加重、降压药物使用增加, 但其住院心血管死亡率及术后 1 年、2 年总死亡率较低<sup>[20]</sup>。此外, 高血压可能与 TAVR 后急性肾损伤有关<sup>[20]</sup>。

## 3 AS 合并高血压的管理

### 3.1 血压的测量

AS 患者应定期监测血压。动态血压监测可用于确诊并优化对 AS 患者高血压的管理, 确保 24 h 内平稳控制血压<sup>[5,13]</sup>。

### 3.2 血压控制目标

近年来, 瓣膜性心脏病管理指南<sup>[2,21]</sup> 和高血压管理指南<sup>[5]</sup> 均强调治疗 AS 患者高血压的必要性, 但血压控制目标存有争议。1 项 SEAS 研究的事后分析<sup>[16]</sup> 纳入 1 767 例无明显动脉粥样硬化疾病的无症状 AS 患者, 随访 4 年, 发现在各年龄组患者中, 当收缩压为 130~139 mmHg、舒张压为 70~90 mmHg 时, 心血管疾病发病率和全因死亡率最低。有研究发现心血管疾病高危患者 (包括糖尿病和冠状动脉疾病) 收缩压  $< 120 \text{ mmHg}$  或舒张压  $< 70 \text{ mmHg}$  与不良心血管事件风险增加有关, 提示血压  $< 120/70 \text{ mmHg}$  可能需要减少降压药物<sup>[22-23]</sup>。

此外,有症状的、重度 AS、左室收缩功能减退的患者低血压风险增加。

AS 患者的血压控制目标可能高于普通人群的推荐血压<sup>[13,21]</sup>。2021 年 ESC/EACVI/EAPCI 的 AS 合并高血压患者的管理共识<sup>[13]</sup>建议 AS 患者在血压 $\geq 140/90$  mmHg (若患者 $>80$  岁,则 $\geq 160/90$  mmHg) 时开始降压药物治疗;如果药物治疗耐受良好,则多数患者的血压控制目标为 $130\sim 139/80\sim 90$  mmHg;应避免血压 $<120/70$  mmHg。而 2023 年 ESC 的高血压管理指南<sup>[5]</sup>则建议 AS 的血压控制目标与普通高血压人群相同。对重度 AS 患者,尤其是有晕厥症状的患者,降压需谨慎,应避免血压过低<sup>[5,13,21]</sup>。

### 3.3 降压药物的选择

目前仍缺乏 AS 合并高血压患者降压药物治疗的大型随机对照研究,现有指南、共识将血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 作为 AS 合并高血压的首选降压药物<sup>[5,13,21]</sup>,2023 年 ESC 高血压管理指南<sup>[5]</sup>建议 AS 合并高血压的药物治疗策略可与普通高血压人群相同。

肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 抑制剂可能是 AS 合并高血压患者的首选降压药物。在多个高血压管理指南<sup>[5,24-25]</sup>中,RAAS 抑制剂均被推荐作为一线降压药物。在 AS 中,血管紧张素 II 和血管紧张素转换酶 (ACE) 表达增加。阻断 RAAS 系统能促进血管舒张,抑制神经激素激活,促进内皮功能,减缓动脉粥样硬化进展,调节不良左室重构,减少心肌肥厚和纤维化<sup>[8,26]</sup>。使用 ACEI 或 ARB 可减少瓣膜钙化,降低中、重度 AS 患者死亡风险,改善 SAVR 或 TAVR 后心肌重构,降低术后全因死亡率和心血管死亡率<sup>[21,27-29]</sup>。2021 年 ESC/EACTS 的瓣膜性心脏病管理指南<sup>[2]</sup>提出在监测血压的前提下,在 AS 中使用 ACEI 是安全的,并且可能在 AS 的症状发作前对心肌产生有益影响。依普利酮对于减少中、重度 AS 患者发生心功能不全,减少左室质量,延缓瓣膜狭窄进展可能无明显作用<sup>[30]</sup>。

如 RAAS 抑制剂无法有效控制血压,可考虑联合使用  $\beta$  受体阻滞剂,尤其当患者合并冠状动脉粥样硬化性心脏病等  $\beta$  受体阻滞剂适应证时<sup>[13]</sup>。 $\beta$  受体阻滞剂可降低左室后负荷,改善血流动力学,减少心肌耗氧,降低心血管死亡率和全因死亡率,改善 AS 患者生存率<sup>[31-32]</sup>。钙通道阻滞剂 (CCB) 用于 AS 合并高血压患者的研究有限。Saeed 等<sup>[33]</sup>

发现对于无症状的中、重度 AS 患者,使用 CCB 与 ETT 后峰值心率较低,运动耐受时间较短,与出现钝化的血压反应 (定义为收缩压持续下降,较前一阶段降低 $\geq 20$  mmHg,或未能较基线水平升高) 可能有关,使用 CCB 可能增加全因死亡风险比,但该研究未统计使用的 CCB 类型 (二氢吡啶类与非二氢吡啶类)。2021 年 ESC/EACVI/EAPCI 的 AS 合并高血压患者的管理共识<sup>[13]</sup>不建议将 CCB 作为 AS 合并高血压的首选药物。AS 合并高血压患者使用其他血管扩张剂的研究有限。Eleid 等<sup>[34]</sup>对射血分数正常、低跨瓣压差、合并高血压的重度 AS 患者在住院并密切监护的情况下静脉注射硝普钠,发现其可减少患者左室后负荷,降低左室充盈压和肺动脉压。

对于向心性肥厚、左室腔偏小的患者,需谨慎使用利尿剂降压,以免容量减少导致心排量下降<sup>[13]</sup>。 $\alpha$ -1 肾上腺素受体阻滞剂可能增加直立性低血压风险<sup>[5,25]</sup>。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 能有效降低血压,抑制心肌重构,但仍需要进一步研究明确 ARNI 用于 AS 合并高血压的疗效和安全性<sup>[5]</sup>。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 已成为心力衰竭治疗的新四联药物之一,其可通过渗透性利尿、改善内皮功能、降低血管阻力及舒张血管降压、调节心脏重构,改善心肌能量代谢。DapaTAVI 试验<sup>[35]</sup>将对达格列净用于 TAVR 后的疗效和安全性进行评估。

### 4 外科及介入治疗

对于有症状的严重主动脉瓣狭窄患者 (跨瓣压差 $\geq 50$  mmHg,或跨瓣流速 $\geq 4.0$  m/s),应尽量采用外科手术行主动脉瓣置换术。对于外科手术高风险患者,可采取经导管主动脉瓣置换术 (TAVR)。

### 5 小结

AS 患者常合并高血压。高血压会增加 AS 发生、进展风险,加重左室负荷,促进左室肥厚,影响心脏功能。合并高血压的 AS 患者临床症状出现较早,不良预后风险增加。高血压控制不佳时行超声心动图检查可能会低估 AS 严重程度,导致治疗延误。临床上建议血压控制目标为 $130\sim 139/80\sim 90$  mmHg,降压治疗期间需注意监测血压,避免低血压的发生。ACEI 或 ARB 可作为 AS 合并高血压的首选降压药物,部分降压药物的疗效和安全性有待进一步研究评估。



## 参 考 文 献

- [1] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8):e254-e743.
- [2] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7):561-632.
- [3] Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the EURObservational research programme valvular heart disease II survey[J]. *Circulation*, 2019, 140(14):1156-1169.
- [4] Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study[J]. *Heart*, 2013, 99(6):396-400.
- [5] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [J]. *J Hypertens*, 2023, 41(12):1874-2071.
- [6] Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, et al. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(39):3596-3603.
- [7] Yan AT, Koh M, Chan KK, et al. Association between cardiovascular risk factors and aortic stenosis: the CANHEART aortic stenosis study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(12):1523-1532.
- [8] Basile C, Fucile I, Lembo M, et al. Arterial hypertension in aortic valve stenosis: a critical update[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23):5553.
- [9] Bahlmann E, Cramariuc D, Saeed S, et al. Low systemic arterial compliance is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in aortic valve stenosis[J]. *Heart*, 2019, 105(19):1507-1514.
- [10] Rieck AE, Cramariuc D, Staal EM, et al. Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS substudy)[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(2):377-383.
- [11] Cramariuc D, Rogge BP, Lønnebakken MT, et al. Sex differences in cardiovascular outcome during progression of aortic valve stenosis[J]. *Heart*, 2015, 101(3):209-214.
- [12] Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. The impact of arterial hypertension on left ventricular strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(4):747-753.
- [13] Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(3):242-250.
- [14] Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, et al. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis[J]. *Heart*, 2005, 91(3):354-361.
- [15] Saeed S, Mancia G, Rajani R, et al. Hypertension in aortic stenosis: relationship with revealed symptoms and functional measures on treadmill exercise[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(11):2209-2215.
- [16] Nielsen OW, Sajadieh A, Sabbah M, et al. Assessing optimal blood pressure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis: the simvastatin ezetimibe in aortic stenosis study (SEAS)[J]. *Circulation*, 2016, 134(6):455-468.
- [17] Rassa A, Zahr F. Hypertension and aortic stenosis: a review[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2018, 14(1):6-14.
- [18] Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(11):1003-1011.
- [19] Lindman BR, Otto CM, Douglas PS, et al. Blood pressure and arterial load after transcatheter aortic valve replacement for aortic stenosis[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(7):e006308.
- [20] Klinkhammer BJ, Dyke CM, Haldis TA. The development or worsening of hypertension after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) improves short-term and long-term patient outcomes[J]. *Heart Asia*, 2018, 10(2):e010994.
- [21] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4):e25-e197.
- [22] Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120-140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3105-3114.
- [23] Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056):2142-2152.
- [24] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2018, 138(17):e426-e483.
- [25] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 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.
- [26] Goel SS, Kleiman NS, Zoghbi WA, et al. Renin-angiotensin system blockade in aortic stenosis: implications before and after aortic valve replacement[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(18):e016911.

(下转第 152 页)

- overload and cell death[J]. J Clin Invest, 2012, 122(4):1222-1232.
- [23] Sindi HA, Russomanno G, Satta S, et al. Therapeutic potential of KLF2-induced exosomal microRNAs in pulmonary hypertension[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):1185.
- [24] Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(3):249-256.
- [25] Xu M, Feng T, Liu BW, et al. Engineered exosomes: desirable target-tracking characteristics for cerebrovascular and neurodegenerative disease therapies[J]. Theranostics, 2021, 11(18):8926-8944.
- [26] Fernandez-Trillo F, Grover LM, Stephenson-Brown A, et al. Vesicles in nature and the laboratory: elucidation of their biological properties and synthesis of increasingly complex synthetic vesicles[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2017, 56(12):3142-3160.
- [27] Liang GF, Zhu YL, Ali DJ, et al. Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer[J]. J Nanobiotechnology, 2020, 18(1):10.
- [28] Yan CQ, Chen J, Wang C, et al. Milk exosomes-mediated miR-31-5p delivery accelerates diabetic wound healing through promoting angiogenesis[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1):214-228.
- [29] Fitzner D, Schnaars M, Van Rossum D, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis[J]. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 3):447-458.
- [30] Mondal J, Pillarisetti S, Junnuthula V, et al. Hybrid exosomes, exosome-like nanovesicles and engineered exosomes for therapeutic applications[J]. J Control Release, 2023, 353:1127-1149.
- [31] Liu DA, Tao K, Wu B, et al. A phosphoinositide switch mediates exocyst recruitment to multivesicular endosomes for exosome secretion[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):6883.
- [32] Wu B, Liu DA, Guan L, et al. Stiff matrix induces exosome secretion to promote tumour growth[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3):415-424.
- [33] Mi BB, Chen L, Xiong Y, et al. Osteoblast/osteoclast and immune cocktail therapy of an exosome/drug delivery multifunctional hydrogel accelerates fracture repair[J]. ACS Nano, 2022, 16(1):771-782.

( 收稿:2023-09-23 修回:2024-03-22 )

( 本文编辑:洪玮 )

( 上接第 136 页 )

- [27] Sen J, Chung E, Neil C, et al. Antihypertensive therapies in moderate or severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2020, 10(10):e036960.
- [28] Rodríguez-Gabella T, Catalá P, Muñoz-García AJ, et al. Renin-angiotensin system inhibition following transcatheter aortic valve replacement[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(5):631-641.
- [29] Chen S, Redfors B, Nazif T, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of from the PARTNER 2 trial and registries[J]. Eur Heart J, 2020, 41(8):943-954.
- [30] Stewart RA, Kerr AJ, Cowan BR, et al. A randomized trial of the aldosterone-receptor antagonist eplerenone in asymptomatic moderate-severe aortic stenosis[J]. Am Heart J, 2008, 156(2):348-355.
- [31] Hansson NH, Sörensen J, Harms HJ, et al. Metoprolol reduces hemodynamic and metabolic overload in asymptomatic aortic valve stenosis patients: a randomized trial[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10(10):e006557.
- [32] Bang CN, Greve AM, Rossebø AB, et al. Antihypertensive treatment with  $\beta$ -blockade in patients with asymptomatic aortic stenosis and association with cardiovascular events[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(12):e006709.
- [33] Saeed S, Mancía G, Rajani R, et al. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers in patients with moderate or severe aortic stenosis: relationship with all-cause mortality[J]. Int J Cardiol, 2020, 298:122-125.
- [34] Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2013, 128(12):1349-1353.
- [35] Amat-Santos IJ, Sánchez-Luna JP, Abu-Assi E, et al. Rationale and design of the Dapagliflozin after Transcatheter Aortic Valve Implantation (DapaTAVI) randomized trial[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(3):581-588.

( 收稿:2023-06-30 修回:2024-02-20 )

( 本文编辑:王群 )