

## 述评

### 高血压早期靶器官损害的研究进展

惠汝太

**摘要** 高血压造成的靶器官(心、脑、肾)损害已为心血管医生所熟悉。心肌肥厚、颈动脉内膜—中层增厚与斑块、血管重构、高血压视网膜病变、慢性肾功能不全等高血压所致的靶器官损害的征象均有诊断标准。早期微血管靶器官损害或亚临床靶器官损害的识别有助于早期干预靶器官损害,把靶器官损害阻止在不可逆病理改变出现之前。近年来,有研究显示视网膜血管病变与尿白蛋白两指标同时存在,则高血压致终末期肾病的风险达到16倍以上;而肱动脉内皮调节的血管扩张障碍,可以预测高血压靶器官损害的发生。这些指标操作简便,需要规范操作流程及大规模临床试验验证,以便在临幊上推广应用,使高血压患者获益。

**关键词** 高血压;靶器官损害;视网膜病变;肾功能不全;心肌肥厚

高血压危害人类健康主要通过对靶器官的损害,如心脏、脑、肾、全身血管系统,导致重要脏器功能失常。减少高血压的危害,最主要的措施是控制血压,使血压达标。检查与识别靶器官损害,特别是早期靶器官损害对判断高血压的危害程度、治疗效果及预后有十分重要的意义。而识别亚临床靶器官损害一直是临幊追求的目标。因为可以藉此早期识别,早期处理靶器官损害,把靶器官损害阻止在不可逆病理改变出现之前,进而减少高血压所致的致命性并发症,如脑卒中、冠心病、慢性肾脏病、血管性疾病。早期识别高血压靶器官损伤有助于整体心血管风险的预测。文献中对于早期靶器官损害的描述不尽相同,如哑型(Silent)靶器官损伤、微血管(Microvascular)靶器官损伤、亚临床(Subclinical)靶器官损伤。

#### 1 高血压微血管靶器官损伤

微血管病变是高血压导致的早期血管病变的指征,是临幊明显靶器官损伤的指征。不同形式的微血管靶器官损伤表现有视网膜血管形态学变化(如血管直径、毛细血管密度)、毛细血管稀疏(Capillary rarefaction),尿微量白蛋白代表肾脏微血管病变。多年以来,视网膜小动脉狭窄被公认为高血压视网膜血管病变的典型体征,是高血压靶器官损害的标志之一。眼底检查视网膜小动脉狭窄程度与尿白蛋白可以预测慢性肾脏病进展。

视网膜血管显像技术已经广泛应用于临幊与流行病调查。这项成果同其他新的影像学检查一样,亦依赖于科学技术的进展而问世。数字视网膜血管显像技术能够客观、精确地使视网膜血管显像,再借助于计算机软件,能够精确测量视网膜血管直径(小动脉、小静脉)。截至2014年,全世界已经进行超过10万次视网膜血管直径测量。

最近Baumann研究组发表了具有里程碑式的研究结果,提示使用视网膜微血管显像技术结合尿微量白蛋白测定能够超强的预测肾脏终点事件。受试患者平均随访4年,肾脏终点事件定义为:肾功能损失50%,开始肾移植治疗。确定视网膜小动脉狭窄:用视网膜照片以及计算机视网膜血管直径测量。结果发现,单纯视网膜小动脉狭窄使肾脏终点事件相对风险增加3.7倍;单纯尿白蛋白造成的肾脏终点事件风险增加5.4倍;视网膜小动脉狭与尿白蛋白同时存在使肾脏终点事件风险增加16.2倍。

从这个试验得出的结论,视网膜小动脉狭窄与肾脏终点事件相关。视网膜小动脉狭窄与尿白蛋白具有协同预测价值。本研究提示,微血管病变在肾脏病进展方面起到重要作用。视网膜照片(Retinal photography)结合尿白蛋白,是2~4期慢性肾脏病患者危险分层的有用工具,能够预测慢性肾脏病进展<sup>[1, 2]</sup>。

一项Meta分析发现,传统危险因素再加上视网膜血管直径指标预测脑卒中风险,可以把10%的中危患者,重新划分到不同的风险类别,多数被分到低危类别<sup>[3]</sup>。在该指标广泛用于临幊前,可能需要解决2个问题:(1)

前述试验观察病例较少，需要扩大样本量；(2)采用此两项检查是否会改善临床后果，效价比如何？

研究高血压早期微血管靶器官损伤情况，受累器官数目与心血管风险的相关性，需要入选从未治疗的新近高血压患者以及健康志愿者以评估靶器官损害对血管事件发生以及心血管病患者（冠心病、脑血管病、周围动脉疾病）死亡风险的影响。最近，有学者通过评估肾功能障碍[估测肾小球滤过率 $\leq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ]和(或)尿白蛋白/尿肌酐比值(男 $\geq 2.5 \text{ mg}/\text{mmol}$ , 女 $\geq 3.5 \text{ mg}/\text{mmol}$ )、左心室肥厚(LVH, Sokolow-Lyon 及或 Cornell-voltage 标准)观察高血压靶器官损害的器官数目与心血管事件以及死亡风险的关系<sup>[4]</sup>。结果显示：出现 1 个靶器官损害的患者的不良心血管事件风险增加 50%，死亡风险增加 40%。而出现 3 个靶器官损害的患者的不良心血管事件风险增加 280% (HR=3.8)，死亡风险增加 220% (HR=3.2)。

以上结果证明，肾功能障碍、尿白蛋白、左心室肥厚在心血管病患者中非常常见，是心血管事件与死亡的独立与附加危险因素，可以通过检查这些简单且便宜的项目预测早期高血压靶器官损害的程度。高血压靶器官损害的器官数目越多，心血管事件风险与死亡风险就越大。即使已经存在心血管病的患者，测定高血压靶器官损害数目，也可以进行危险分层，对治疗有一定指导意义。

## 2 高血压亚临床靶器官损伤

高血压亚临床靶器官损伤指标有左心室肥厚(左心室重量指数)、颈动脉结构变化(颈动脉内膜-中层增厚或斑块)、尿白蛋白、颈动脉-股动脉脉搏波速度、血清肌酐、微量白蛋白尿、估测肾小球滤过率降低。在心、脑、肾病变出现之前，这些指标可预测患者的心、脑、肾病变风险。

内皮功能失常是血管改变的早期表现，有可能用于早期风险预测。内皮依赖性血液介导的肱动脉扩张(FMD)是目前应用最广泛的内皮功能失常的无创检查方法。肱动脉血流调节的血管扩张障碍与靶器官损伤数目相关。

Yang 等<sup>[5]</sup>探讨 FMD 能否预测原发性高血压患者靶器官进展；内皮依赖的 FMD 与亚临床靶器官损伤的关系。该研究组入选 199 例患者，平均年龄( $62.5 \pm 9.5$ )岁，其中男性占 59.3%。FMD 正常(FMD  $\geq 10$ )组(n=59)，FMD 障碍(FMD<10)组(n=65)。基线受损靶器官 0~1 个有 124 例，2~4 个有 75 例。随访结束时，与 FMD 正常组比较，FMD 障碍组导致颈动脉内膜-中层增厚( $P=0.02$ )，颈动脉-股动脉脉搏波速度增快( $P=0.03$ )，尿白蛋白/肌酐比率增加( $P=0.04$ )，靶器官损伤的数目增加( $P=0.02$ )。但是对于基线靶器官损伤数目 2~4 个的患者，FMD 无预测作用。多变量逐步回归分析发现，靶器官损伤数目增加与糖尿病患病率( $\beta=0.180$ ,  $P=0.035$ )，血压控制( $\beta=-0.277$ ,  $P=0.001$ )，低密度脂蛋白胆固醇( $\beta=0.234$ ,  $P=0.006$ )，基线 FMD ( $\beta=-0.168$ ,  $P=0.043$ )相关。校正多个危险因素后，FMD 仍然是靶器官损伤的重要预测因子(FMD 每增加 1%，相对风险降低 8% (RR=0.92, 95%CI: 0.85~0.99,  $P=0.042$ )。基线 2~4 个受损靶器官组，FMD 正常与 FMD 障碍组各项指标均没有明显差异。研究者认为 FMD 是低危原发性高血压患者未来靶器官损伤的预测因子。但是，研究者也发现 FMD 对晚期靶器官损伤(累及 2~4 个器官)没有多大预测意义。

既往报告，FMD 每增加 1%，不良心血管事件减少 13%。因此，肱动脉内皮调节的血管扩张障碍可以作为高血压亚临床靶器官损伤的预测指标，以及监测治疗对内皮功能的影响。此结果与既往前瞻性研究结果以及 Meta 分析(包括 10 个队列，5 547 例患者)的结果相符。已有研究报告，绝经女性稳定性冠心病患者，如果治疗后肱动脉内皮调节的血管扩张功能没有改善，心血管事件风险非常高<sup>[6]</sup>。

靶器官损害对心血管风险预测作用优于传统危险因素。降压治疗使靶器官损害改善，与降压治疗所致的血压下降水平相关，与每种降压药的特殊辅助效应相关。但是，目前的证据还没有完全支持降压所致的靶器官损害的减轻一定会改善临床预后。是否可以用减轻靶器官损害作为疗效的替代终点，还需要进一步研究。既往大量证据提示，左心室肥厚改善，尿白蛋白减少均改善临床预后。不过，近来研究对这些证据提出挑战<sup>[7]</sup>。因此，评估靶器官损害对预测不良心血管事件风险十分重要，我们期望有令人信服的实验证据支持靶器官损伤可以作为治疗的替代终点。

## 参考文献

- [1] Wong TY. Improving the prediction of hypertensive target organ damage using novel markers: lessons from retinal vascular imaging research. Hypertension, 2014, 64: 233~234.
- [2] Baumann M, Burkhardt K, Heemann U. Microcirculatory marker for the prediction of renal end points: a prospective cohort study in patients with chronic kidney disease stage 2 to 4. Hypertension, 2014, 64: 338~346.
- [3] McGeechan K, Liew G, Macaskill P, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant

- meta-analysis. Am J Epidemiol. 2009, 170: 1323–1332.
- [4] Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. J Am Soc Hypertens, 2014, 8: 542–549.
- [5] Yang Y, Xu JZ, Wang Y, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts subclinical target organ damage progression in essential hypertensive patients: a 3-year follow-up study. J Hypertens, 2014, 32: 2393–2400.
- [6] Ghiadoni L, Grassi G. Predictive value of endothelial dysfunction: a call to action. J Hypertens, 2014, 32: 2355–2356.
- [7] Shlomai G, Grassi G, Grossman E, et al. Assessment of target organ damage in the evaluation and follow-up of hypertensive patients: where do we stand? J Clin Hypertens (Greenwich), 2013, 15: 742–747.

(收稿日期:2015-09-10)

(编辑:许菁)

## 读者·作者·编者

### 欢迎参加第六届海峡两岸医药卫生交流协会心血管专业委员会年会

第六届海峡两岸医药卫生交流协会心血管专业委员会年会,第六届海峡心血管病高峰论坛(CSSF),第七届厦门国际心血管病介入论坛(XCIS)将于2015年11月26日~11月29日在厦门举办。

本届大会由海峡两岸医药卫生交流协会心血管专业委员、厦门医学会和《中国循环杂志》社共同主办,厦门市心血管病医院承办。中国医学科学院阜外医院、福建医科大学附属协和医院、台湾介入性心脏血管医学会、香港心脏病学院、澳门医学会、复旦大学附属中山医院、上海交通大学附属仁济医院、上海同济大学附属第十人民医院、台湾大学医学院附属医院、台湾荣民总医院、台湾高雄长庚医院、厦门长庚医院、香港伊丽莎白医院、澳门镜湖医院等两岸四地的医院共同协办。

海峡两岸医药卫生交流协会心血管专委会在成功举办往届海峡国际心血管病学论坛及指南与实践—临床危重疑难病例研讨会(GAP-CCBC)的基础上,两岸四地及海内外心血管界精英再度聚首,围绕心血管疾病的最新防治进展、规范化诊疗及热点问题展开学术交流,分享两岸四地心血管疾病防治领域的新技术、新方法和新成就。

此次大会分设海峡两岸医药卫生交流协会心血管专委会年会·指南与实践—临床危重疑难病例研讨会(GAP-CCBC)、第六届海峡心血管病高峰论坛(CSSF)暨第七届厦门国际心血管病介入论坛三个分会场。开设冠心病、心力衰竭、心电学、心电生理与起搏、结构性心脏病、外周血管介入及护理学论坛,举办临床试验设计、医学统计基础、姜必宁奖—杰出青年心脏论文评选等专场,同时举行两岸四地现场手术演示。大会授予国家级医学继续教育学分。

#### 大会秘书处

北京

金辰:010-88398839 转 8065 邮箱:fwgxb@126.com

何佳:13911093524 邮箱:1781872799@qq.com

厦门 叶涛林 绍清 付磊

电话:0592-2993099、2992301 传真:0592-2993085

邮箱:43162978@qq.com