

继续教育园地 ·

亚临床血管病变与临床实践(下)

胡大一 王宏宇

北京大学人民医院心内科(100044)

4 脉压、主动脉僵硬度和心血管危险

高血压所致小动脉和微动脉管径缩小与总外周阻力和 MBP 增加有关。MBP 代表血压的稳定性,取决于心排血量和总外周阻力,表明压力和血流在某一时间是恒定的。MBP 的定义并没有充分考虑血压和血流在心动周期中的变化。事实上,在临床实践中所定义的血压是根据 SBP 和 DBP 水平,它们代表血压围绕 MBP 的波动性。因此,可以将血压看成是稳定成分 MBP 和波动成分 PP 的总和。决定 PP (和 SBP) 的因素有左室射血的情况、动脉的缓冲功能(顺应性)和动脉压力波反射的时相和强度。过去只认为 DBP 是较好的评估高血压危险程度的指标,但近十年来的流行病学资料明确证实 SBP 能更确切地预测心血管危险,同时还表明 PP 是独立的心血管危险因素。PP 增加是预测高血压患者预后心肌梗死事件的最有效参数。其预测价值即使在接受降压治疗的高血压患者中仍然存在。另外,在临床上绝大多数高血压患者 DBP 可以容易地控制在 $< 90\text{mmHg}$ 。但 SBP 控制在 $< 140\text{mmHg}$ 却非常困难。

流行病学调查证实 SBP 和 DBP 随着年龄增加而增大。但是,当年龄超过 50~60 岁后,DBP 上升的趋势消失,甚至随年龄增大而降低。因此,PP 比 MBP 随年龄增加的幅度更明显。其病理生理学后果如下: 年龄相关的 SBP 增加可增大左室收缩末应力并促发心脏肥厚,导致心肌耗氧量增加。年龄相关的 DBP 降低能减少冠状动脉灌注,因而加重心肌缺血,尤其是存在冠状动脉狭窄的情况下。对 PP 的心血管危险已在最近发表的大量流行病学研究中证实^[7-8]。

通常测定的血压为肱动脉血压值,过去往往较多注意对 DBP 的研究。其实每一个心动周期里整个压力脉搏波曲线下的面积才是真正循环血管壁的压力负荷值。压力波形在高血压者与正常人中不同。在老年收缩期高血压患者,收缩期压力曲线有一个突然跃升。这个增强阶段被认为与大动脉弹性减退有关,主要是压力波反射速度加快,造成反射波

的叠加从舒张期提前至收缩期,从而产生较高的收缩期压力波。1997 年发表的哥本哈根心脏队列研究,观察不同的血压水平与 10~12 年随访期间脑卒中的发病危险性,发现 SBP 和 PP 更大程度地决定脑卒中的危险性,而不是 DBP。对老年性高血压临床治疗试验的荟萃分析发现,SBP 平均降低 12~13mmHg 可以使各种原因所致死亡率下降,这个下降值较 DBP 降低 5~6mmHg 所致的下降率更为明显,突出表现在冠心病事件下降达 21%。因此,对 SBP 和 PP 的重视将有助于今后进一步减少心脏病的发生率。

另外值得注意的是,SBP 在不同的大动脉中是不同的,这一点在过去被忽视。沿升主动脉、主动脉弓、腹主动脉到股动脉,从压力脉搏波的变化可以发现 SBP 逐渐升高,DBP 基本保持不变或轻微下降,这种情况到老年时消失了。如果降压治疗只是降低肱动脉压,而没有降低主动脉压,那么这种降压治疗对于减少心脏病事件是不充分的,包括慢性心力衰竭和心肌缺血事件。

最近,Boutouyrie 等^[9]报道了一项对 1045 例高血压患者的随访研究,平均观察 5.7 年。首次证实通过测定脉搏波传导速度所反映的主动脉僵硬度高血压患者发生主要冠状动脉事件(致命和非致命心肌梗死、冠状动脉血运重建和心绞痛)的重要预测因素。

5 药物对大动脉弹性的影响

研究最多的是降压药物对大动脉僵硬度的作用,主要包括三个方面,第一,降压药物可能在不引起血压变化时通过其药理作用影响动脉壁,这种反应随不同的动脉节段而呈现差异。第二,降压治疗和血压降低影响动脉壁结构。第三,衰老过程伴随大动脉结构和功能的改变,并影响长期降压治疗的效果^[10]。

由于高血压导致动脉僵硬是不均一的,与动脉壁的特征性改变有关,因此大动脉对降压药物的反应可能会因为不同的药物作用机制而不同。众多的

研究表明,单纯压力的变化并不能完全解释高血压药物治疗引起的动脉内径变化及弹性改变。

药物治疗的过程中,许多因素可能影响动脉壁。最典型的因素是药物介导的动脉平滑肌舒张效应和继发于血压变化的动脉管径的被动改变。药物通过调节交感神经系统和肾素-血管紧张素系统发挥作用,另外一些与肌源性反应有关的非特异性机制和血流介导的扩张也起重要作用。药物还能改变动脉内径和动脉壁粘弹性。

正常健康人和高血压患者中的研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)能使动脉管径扩大,同时伴有明显的血压降低,表明ACEI对血压的作用是与动脉扩张的机械效应有关。另外,ACEI在血压水平未发生变化时,动脉壁即有改变,ACEI不仅增加动脉管径,还能显著增加原发性高血压患者动脉顺应性^[11]。ACEI改善动脉弹性的主要原因与其对全身和局部肾素-血管紧张素系统的抑制有关。

在正常志愿者的双盲研究中,随着钙拮抗剂剂量增加,肱动脉和颈动脉管径相应增大,并呈剂量依赖性,血压无明显变化。表明这种改变非压力介导,而是对动脉管壁的直接作用。但维拉帕米不改变正常人动脉内径,却能使血压明显降低。我们观察了硝苯地平控释片治疗12周对高血压患者大动脉功能的影响,发现能够有效改善大动脉弹性^[12]。

高血压者应用钙拮抗剂能明显增加动脉内径,这种动脉扩张效应并不是继发于血压降低本身。钙拮抗剂明显增加动脉顺应性和扩张性的原因可能是多方面的:第一,血压降低本身通过降低动脉壁应力增加顺应性;第二,血管壁环周弹性与动脉管径有关而不是与血压有关,动脉内径增加本身能降低顺应性;第三,药物导致血管平滑肌舒张。第四,改善内皮功能。因此,钙拮抗剂对动脉顺应性的影响是机械(血压)和形态学(动脉内径)方面联合作用的结果。

硝酸酯类药物长期以来一直用于临床上缓解心绞痛和扩张冠状动脉。对高血压患者多普勒和二维超声研究发现,其对肱动脉、颈动脉和主动脉内径有扩张作用,但血管阻力和血流速度无变化,这种管径的扩张甚至在SBP、DBP和MBP明显降低时仍很显著。硝酸酯类药物引起管径变化并不能完全解释其降低SBP的作用,还与增加动脉的顺应性和扩张性有关。硝酸酯类药物能改变压力波反射的强度和时相,使波反射延迟,在肱动脉压力无明显降低的情况

下降低主动脉压力。Stokes等应用脉搏波分析系统对10例老年单纯收缩高血压患者应用5-单硝酸异山梨酯治疗的观察结果表明,它能明显降低主动脉压力,减弱压力波反射。我们的研究也证实应用5-单硝酸异山梨酯在不明显影响血压的情况下可改善高血压患者的大动脉弹性^[13]。

-阻滞剂对大动脉功能的影响取决于-阻滞剂的类型和所研究的动脉节段。普萘洛尔并不引起动脉内径和顺应性改变, β_1 选择性阻滞剂能降低PWV并增加肱动脉顺应性。阻滞剂urapidil能明显降低血压和动脉阻力,血流增加,但肱动脉内径和顺应性并无明显变化。

另外,体内钠盐摄入过度亦能降低动脉顺应性,利尿剂对动脉腔径和顺应性不产生影响。

6 展望

高血压和其他心血管危险因素导致的心脏和血管结构及功能障碍是引起心血管事件发生和死亡的主要危险因素,其临床结果主要包括心绞痛、心肌梗死、致命性心律失常和猝死。与高血压相关的血管改变不仅需要积极降压,同时需要逆转心脏和血管重塑。在多数患者,血压升高可能是血管结构及功能改变的晚期表现。因此,对亚临床期血管病变的重视具有重要临床价值。国际上有两项评价降压治疗对动脉结构和功能改变效应的试验COMPLIOR和PROTECT,其研究结果将为我们提供有益证据。

心血管疾病是累及全身的病变。因此,整体干预血管病变的策略才是降低各种心血管事件和改善患者远期预后的根本措施。对大动脉弹性降低和僵硬增加这一亚临床血管病变的深入认识和早期检测大动脉弹性状况,有助于我们尽早采取积极有效的治疗和选择更为合理有效的药物,从而有利于有效地控制心血管病的发病率和死亡率。越来越多的流行病学资料及临床和病理生理学研究结果将为事件发生发展危险性的新领域^[14,15]。积极控制血压并达目标值,并进一步控制SBP和PP;早期对亚临床血管病变进行评价和保护血管功能;针对多种危险因素的控制和高危患者的处理;探讨血管病变的分子遗传机制,认识高血压相关基因与环境因素相互作用的机制,采用基因检测高血压及相关心血管高危患者,并指导靶向治疗;开发新的降低血压和针对动脉病变的药物如血管肽酶抑制剂、内皮素转换酶抑制剂或其受体拮抗剂等都将为人类战胜心血管病作出贡献。

7 参考文献

- Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens*, 1999, 17 (Suppl 5) :S21 - S24
- Guidelines subcommittee. 1999 world health organization/ international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17:151 - 183
- Alderman MH. A new model of risk: implications of increasing pulse pressure and systolic blood pressure on cardiovascular disease. *J Hypertens*, 1999, 17 (Suppl 5) :S25 - 28
- 王宏宇,张维忠,龚兰生等. 高血压患者大动脉扩张性与左室肥厚关系探讨. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(3) :177 - 180
- 王宏宇,张维君,龚兰生. 超声评价高血压患者动脉缓冲功能. *高血压杂志*, 2000, 8(1) :15 - 17
- 王宏宇,张维君,龚兰生,等. 高血压合并动脉粥样硬化与大动脉缓冲功能关系的研究. *中华心血管病杂志*, 2001, 19(1) :48 - 52
- Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:130 - 138.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2001, 103:1245 - 1249
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. A longitudinal study. *Hypertension*, 2002, 39:10 - 15
- 王宏宇,龚兰生,张维君,等. 不同年龄高血压患者大动脉扩张性的临床研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, 3(6) :384 - 386
- 王宏宇,龚兰生,张维君,等. 血管紧张素转换酶抑制对高血压患者大动脉结构和功能的影响. *中华内科杂志*, 2000, 39(5) :330 - 331
- 王宏宇,龚兰生,张维君,等. 硝苯地平控释片对高血压患者大动脉和心脏的效应. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12) :768 - 769
- Wang Hy, Hu DY, Sun NL, et al. Effect of long - acting isosorbide - 5 - mononitrate administration on large artery distensibility in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, 2001, 24:311 - 314
- 胡大一,王宏宇. 主动脉僵硬与急性冠脉事件. *中国医刊*, 2002, 37(5) :4 - 6
- 华琦,汪家瑞. 高血压病的流行趋势与防治. *中国医刊*, 2002, 37(10) :5 - 7

(2002-10-10 收稿 2002-11-19 修回)

[郝巨为 编发]

思考病案

间断恶心、上腹疼 1 年,面黄乏力 1 周

(病案讨论见本期第 58 页)

耿兰增 杨 双 陆小彦

首都医科大学附属北京儿童医院(100045)

患儿,女,7岁半,1年前无任何诱因出现恶心伴上腹疼,不伴发热,食欲好,未予治疗。于3个月前恶心呕吐加重伴全身乏力,在当地医院检查 ALT200U/L,诊断为“病毒性肝炎”住院治疗,经用肝太乐、VitC 等治疗症状减轻,肝功能正常出院。1个月前再次出现上述症状,当时检查 ALT90U/L,又诊断为“病毒性肝炎”第2次住院治疗,用药后好转出院。于入院前1周患儿无明显诱因出现面色发黄,茶色尿,全身乏力,伴恶心、呕吐,经检查肝功能正常,尿胆原(++),血红蛋白66g/L,网织红细胞20%,以“溶血性贫血”收住院。

患儿既往没有肝炎、结核接触史。

入院查体:精神略差,发育营养中等,面色苍黄,查体合作,皮肤巩膜无明显黄染,无出血点及出血斑,浅表淋巴结不大,巩膜无黄染,心肺正常,肝肋下刚及。剑下1.5cm,脾不大。

实验室检查:血红蛋白66g/L,白细胞 $14.7 \times 10^9/L$,中性细胞47%,淋巴细胞48%,单核细胞5%。血小板 $196 \times 10^9/L$,网织红细胞20%,尿胆原(±),尿便常规检查正常,PPD(-),Coombes(-),

G6PD(-),脑电图检查:两侧导联、枕导联明显普遍中高幅波。脑CT无异常。腹部B超:肝脏不大,肝实质回声均匀,其内可见多数散在0.3cm×0.5cm低回声区,脾脏及肾脏正常。胸片正常。ALT11U/L,AST39U/L,总胆红素25μmol/L,直接胆红素8.3μmol/L,间接胆红素16.7μmol/L,甲、乙、丙、戊肝抗体阴性。骨髓检查:粒红=0.52:1,骨髓增生活跃,粒系增生减低,红系增生旺盛,巨核细胞及血小板不减少。铜兰蛋白205mg/L(正常值230-530mg/L),角膜色素环(KF环)阳性。

治疗:诊断为肝豆状核变性合并溶血性贫血给予低铜饮食,同时口服青酶胺及锌治疗,5天后血红蛋白12.1g%,网织红细胞5%。

思考题

1. 本例患儿的临床特点是什么? 诊断依据如何?
2. 该病应与哪些疾病相鉴别?
3. 误诊的原因及教训是什么?

(2001-05-15 收稿 2001-10-28 修回)

[吕佩斌 编发]