

· 老年人高血压专栏 ·

老年高血压的病理生理特点

杜佳丽, 刘梅林

(北京大学第一医院老年科, 北京 100034)

【摘要】老年高血压是高血压的一种特殊类型, 是老年人最常见的疾病之一, 已成为引起心、脑、肾等并发症的主要危险因素。正确认识老年高血压的病理生理特点, 将有助于更好地指导老年高血压的治疗, 减少并发症的发生。

【关键词】老年人; 高血压; 病理生理

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403 (2011) 03-0196-04

Pathophysiologic characteristics of hypertension in elderly individuals

DU Jiali, LIU Meilin

(Department of Geriatrics, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Hypertension is a most common disease in the elderly, which has become one of main risk factors for the complications of heart, brain, kidney, etc. Better understanding of its pathophysiologic characteristics, including changes of blood vessels, changes of heart and kidney with ageing, is helpful for improving its management and decreasing its complications in the elderly.

【Key words】 elderly; hypertension; pathophysiologic characteristic

This work was supported by China Health & Medical Development Foundation

老年高血压是老年人最常见的疾病之一, 在血管、心脏、肾脏等方面有着特殊的病理生理改变, 本文对老年高血压的病理生理特点进行综述, 旨在改善和优化老年高血压患者的治疗方案, 获得最佳治疗效果。

1 血管改变

1.1 血管壁结构改变, 血管僵硬增加

老年人动脉壁组织结构发生明显变化, 主要表现为内皮下和中层厚度随年龄增加而增厚^[1]。Baltimore 衰老纵向研究发现, 90 岁人群的颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 比 20 岁人群增加近 3 倍。目前多数研究认为 IMT 代表动脉粥样硬化的早期变化程度, 其主要机制是血管平滑肌细胞产生的细胞外基质增多, 内膜纤维增生性肥厚, 常伴有脂质和钙盐的沉着。已发现, 血管钙化程度和内膜厚度与收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 及脉压 (pulse pressure, PP) 增高密切相关。

正常主动脉中层含丰富弹性纤维, 具有较高的弹性和可扩张性。随着年龄增长, 老年人主动脉及

其主要分支的管壁胶原纤维增生, 弹性纤维减少、断裂或变性, 使动脉僵硬增加和动脉扩张度降低, 使血管发生结构重构和功能改变, 这种变化可独立于动脉粥样硬化而存在^[2]。研究还发现, 增龄相关的非酶促糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 增加致胶原纤维发生交联, 从而使胶原纤维失去扩张性, 血管壁硬度亦随之增加^[3]。升高的血压则进一步促进动脉硬化改变。

血管结构重塑导致动脉顺应性降低而僵硬增加。在众多反映动脉弹性的指标中, 脉搏波速度 (pulse wave velocity, PWV) 由血管内应力和平均动脉压所决定, 是评价血管僵硬度的指标^[4]。Tomiyama 等^[5]对 12517 名无心血管疾病的受试者进行多元回归分析显示, 年龄与 PWV 显著相关。

老年人动脉硬化, 血管顺应性及弹性降低, 导致 (1) 大动脉弹性回缩能力降低, 使心脏收缩时左室射血阻力增加, SBP 升高; (2) 大动脉顺应性降低, 对血压升高的缓冲能力降低, 血流反射波由舒张期提前到收缩期, 导致舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 降低, PP 加大; (3) 弹性贮备血管的容受性下

收稿日期: 2011-03-10; 修回日期: 2011-04-12

基金项目: 中国医药卫生事业发展基金

通讯作者: 刘梅林, Tel: 010-83572022, E-mail: meilinliu@yahoo.com

降,造成心收缩期内流至外周的血量增加及舒张早期弹性贮备血管中存留的血量减少,加之大动脉的弹性回缩能力降低,致使DBP下降并急剧衰减。

在年轻高血压患者中,SBP与DBP的升高主要与外周血管阻力升高有关^[6],但在老年人中,血管僵硬增加是SBP增高和PP增大的主要原因,因此老年人单纯收缩期高血压(isolated systolic hypertension, ISH)多见^[7]。研究表明,随年龄增长,SBP逐渐升高,DBP在50岁之前逐渐升高,50~60岁后则缓慢下降,PP逐渐增大。SBP是脑血管病和冠心病的重要危险因素。2003年美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告强调,对于50岁以上的成年人,SBP是比DBP更为重要的心血管危险因素^[8]。美国高血压监测和随访(HDFP)研究多元回归分析表明,60~69岁人群除外其他危险因素,SBP每升高1mmHg(1mmHg=0.133kPa),年死亡率增加1%;DBP降低可引起冠状动脉灌注的下降,导致心肌缺血,发生心血管事件的可能性明显增加。有临床试验证实,当SBP恒定在160mmHg时,低DBP(75mmHg)患者比高DBP(95mmHg)患者两年末的心血管事件发生率增高12%。PP增大是大动脉硬化化的表现,反之又会增加动脉壁的搏动负荷,使血管壁压力增大,管壁弹性成分容易疲劳和断裂,导致动脉内膜损伤、甚至动脉粥样硬化和血栓事件。Domanski等研究了4763例ISH患者,结果表明PP每增加10mmHg,总死亡危险增加16%,脑卒中危险增加11%。

1.2 血管内皮功能紊乱

血管内皮细胞维持着血管的张力和局部血流的稳定,其产生的舒张因子包括一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素、内皮细胞超极化因子、血管利钠肽等,收缩因子包括内皮素(endothelin, ET)、内皮细胞去极化因子、血管紧张素等,其中,NO与ET之间的相对平衡对血压的调节与稳定起着重要作用。增龄所致的动脉内皮功能受损可以影响血管平滑肌的收缩,导致血管僵硬增加^[9]。

血管内皮功能紊乱主要表现为内皮细胞合成分泌的NO减少。NO是由L-精氨酸通过内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)合成,eNOS可以被L-精氨酸的类似物竞争性抑制。老年人体内源性eNOS抑制物增加,使内皮产生的NO减少^[10]。此外,人类内皮细胞正常寿命是30年,而再生的内皮细胞部分丧失了释放NO的能力。除NO产生减少外,NO的生物利用度亦随年龄增加而降低^[11]。有研究表明,老年人血管氧自由基堆积,与NO形成过氧化亚硝酸盐,使NO半衰期缩短。因

此,衰老时内皮依赖性血管舒张功能降低,主要与NO合成分泌减少和活性降低有关。

另有报道提出,老年人除了内皮依赖性血管舒张功能减弱,随年龄增长,收缩因子增加,血管对收缩因子的反应性也增强^[12]。研究表明ET-1也与动脉僵硬度的增加有关。此外,衰老的动脉壁内皮细胞通透性增强,内皮细胞凋亡实验显示增龄可引起主动脉和股动脉内皮细胞凋亡率增加,表明内皮细胞功能失调。肱动脉血流介导血管扩张(flow mediated dilatation, FMD)是评价内皮功能的常用方法,研究发现男性40岁以后FMD开始下降,至70岁FMD下降75%,女性FMD下降发生于50岁以后,下降程度是男性的2.5倍。

1.3 血压调节功能受损

老年高血压患者,颈动脉窦和主动脉弓压力感受器敏感性下降。正常情况下,当心排量增加时,血压升高,刺激压力感受器,反射性引起外周血管扩张,心肌收缩力减弱,从而防止血压过度升高。然而,老年人颈动脉窦和主动脉弓压力感受器敏感性因过大的PP持续刺激而降低,使老年人对体循环血压波动缓冲能力下降,对血压波动的调节能力及对抗重力效应的正常代偿机制减弱,使血压变异性增大^[13];另外,血管僵硬增加、顺应性减退、内皮功能受损等原因也使其本身对血管内压力变化的调节功能下降。

血压调节功能受损使得老年高血压患者血压变异性增大,不能适应心搏出量的微小变动,随情绪、季节和体位的变化血压易出现较明显的波动。老年高血压患者常伴有左心室肥厚、室性心律失常、冠状动脉硬化及颅内动脉硬化等疾患,血压急剧波动时,可显著增加发生严重不良心血管事件的危险,并影响对患者血压总体水平和治疗效果的评估。研究表明,收缩压变异性是老年高血压患者发生脑卒中和心血管事件的预测因子,是独立于血压负荷的危险因素^[14]。此外,老年高血压患者血压波动大与脑白质病变的发生显著相关,是发生卒中、痴呆、抑郁症的诱因。

2 心脏改变

2.1 心脏结构改变

随年龄增长,血管僵硬增加,主动脉扩张,心脏前负荷增加,高血压患者左室收缩末压升高、左室射血负荷增加,心肌耗氧量增加,后负荷亦增加,心脏结构发生改变,左心室产生轻至中度的肥厚。Gersterblith等^[15]通过超声心动图检查证实80

岁人群左心室壁厚度较30岁增加25%。另外,随年龄增长,心肌间质纤维逐步堆积,体内AGEs增多,引起心肌胶原蛋白原位交联反应,心肌间质的总胶原增多,而增多的胶原又成为AGEs聚集的靶蛋白,从而形成大量共价修饰的胶原蛋白,使左心室顺应性下降,僵硬增加。

2.2 左室收缩和舒张功能下降

老年人左心室心肌纤维化,左室壁增厚,左心室顺应性下降,心脏舒张功能下降。研究显示,20岁以后左心室舒张早期充盈率峰值进行性减低,至80岁下降至50%。另外,老年人左心室肥厚、心壁胶原纤维增多及淀粉样变,使心脏收缩功能受损。进入老年期后,心肌收缩力每年下降0.9%,由于心室内压力增加的初速度和加速度逐渐下降,心肌收缩功能下降表现为收缩时心室内压力上升速度变慢、等容收缩期延长,同时也表现为心脏每搏量容积-速度曲线的变化。老年高血压患者心脏舒张和收缩功能下降,使心排量下降,易诱发心力衰竭。

2.3 心功能的适应性下降

随年龄增加,老年人的心肌、二尖瓣、主动脉瓣以及传导组织纤维化、钙化,交感神经 β 肾上腺素受体的反应性减弱,而 α 肾上腺素受体的反应性并无改变,使得心功能的适应性下降,表现在安静或通常情况下心功能的下降并不明显,然而,一旦心血管系统负荷增加,如劳累、体力负荷增加或精神刺激等,即可表现出心功能的明显减低。首先,静息状态下的心率受交感神经和副交感神经张力调节,化学感受器和压力感受器的敏感性及迷走神经的张力随增龄发生变化,使平卧位基础心率不随年龄老化而改变,但心率变异性却随增龄而降低^[16]。研究表明,老年男性从卧位到坐位心率的增幅小于年轻人,80岁时运动可达到的最高心率较20岁时减少约30%,运动后恢复到静息心率的时间延长。另外,心输出量储备和耗氧运动能力随年龄增加而降低。研究表明,老年男性静息和坐位的心脏指数(cardiac index, CI)与年轻人相比无明显下降,但运动后CI增加2.5倍,而年轻男性则可增加3.5倍,这与增龄所致的交感神经反应性降低有直接关系^[17]。

3 肾脏改变

3.1 肾脏结构改变

随年龄增大,肾血管硬化、狭窄,肾血流量减少,肾脏结构发生改变。表现为肾脏挛缩,肾皮质变薄,甚至肾髓质、肾单位减少,基底膜增厚,细胞外基质

堆积,部分肾小管呈透明变性,肾小管也发生萎缩,近端肾小管上皮细胞相对减少。研究表明,年龄从30岁升至80岁肾脏质量下降20%~25%^[18]。

3.2 肾功能异常

肾脏功能损害既可能是高血压的发病因素之一,同时也可能是重要的病理生理改变。增龄相关的肾脏结构改变导致肾脏功能的下降,表现为肾脏血流量减少、肾小球滤过率下降、肾小管浓缩和分泌功能受损、肾脏排钠功能减退、盐敏感性增加,上述改变导致细胞外容量增加和水钠潴留,加之老年人动脉顺应性降低,容量-压力曲线左移,轻度的容量增加就可使血压,尤其是SBP明显升高。研究表明,30岁后肾小球滤过率随年龄增长每10年下降10%,同时伴随肾血管阻力的升高和肾小球数量的下降。而长期的高血压加剧肾功能的减退,持续的高血压使得肾脏血管对肾灌注压变化自身调节的阈值升高,同时入球小动脉发生重塑、管径缩小、阻力增加、管-球反馈受损,肾小管也逐渐发生适应性改变^[19], Baltimore有关衰老的纵向研究显示,血肌酐的升高与平均血压有显著关系,年龄的增长和平均动脉压的升高是肾功能下降的独立危险因素。

4 结 语

老年高血压患者除高血压本身所导致的病理生理改变外,常与其他危险因素和(或)临床情况并存,而且增龄性的心血管系统改变对其他相关危险因素的叠加作用也参与了疾病的发生和发展,使血管、心脏、肾脏等发生结构改变及功能下降,血压的调节功能、心功能的适应性降低,使得靶器官损害以及相关死亡率显著增高。多项ISH临床试验的荟萃分析表明,降压治疗可使脑卒中事件下降30%,冠心病事件下降26%,充血性心力衰竭事件下降23%^[20]。与年轻患者相比,老年高血压的病理生理改变具有一定的特殊性,因此,正确认识老年高血压的病理生理特点,将有助于更好地制定老年高血压治疗和干预方案,使更多老年高血压患者获益。

【参考文献】

- [1] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac imaging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: a "set up" for vascular disease[J]. *Circulation*, 2003, 107: 139-146.
- [2] Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 932-943.
- [3] Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, *et al.* The receptor RAGE as a

- progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control[J]. *Circulation*, 2003, 108(9): 1070-1077.
- [4] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13): 1318-1327.
- [5] Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, *et al.* Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 166(2): 303-309.
- [6] Yanai H, Tomono Y, Ito K, *et al.* The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome[J]. *J Nutr*, 2008, 7(1): 10.
- [7] Huang J, Wildman RW, Gu DF, *et al.* Prevalence of isolated systolic and isolated diastolic hypertension subtypes in China[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(10): 955-962.
- [8] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report[J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [9] Wallace SM, McEnery CM, Maki-Petaja KM, *et al.* Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction[J]. *Hypertension*, 2007, 50(1): 228-233.
- [10] Chen J, Brodsky SV, Goligorsky DM, *et al.* Glycated collagen induces premature senescence-like phenotypic changes in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2002, 90(12): 1290-1298.
- [11] Yu BP, Chung HY. Oxidative stress and vascular aging[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001, 54(2): 73-80.
- [12] Schiffrin EL. Vascular endothelin in hypertension[J]. *Vascul Pharmacol*, 2005, 43(1): 19-29.
- [13] Narkiewicz K, Grassi G. Impaired baroreflex sensitivity as a potential marker of cardiovascular risk in hypertension[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(7): 1303-1304.
- [14] Pringle E, Phillips C, Thijs L, *et al.* Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(12): 2251-2257.
- [15] Liu J, Masarekar MR, Vatner DE, *et al.* Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(6): H2587.
- [16] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac imaging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease[J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 346-354.
- [17] Lakatta EG, Sollott SJ. Perspectives on mammalian cardiovascular aging: humans to molecules[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2002, 132(4): 699-721.
- [18] Muhlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications[J]. *Gerontology*, 1999, 45(5): 243-253.
- [19] Hill GS, Heudes D, Bariety J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 1027-1036.
- [20] Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, *et al.* Risks of untreated and treated isolated hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials[J]. *Lancet*, 2000, 355(9207): 865-872.

(编辑: 王雪萍)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,由王士雯院士任总编辑。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事心脏病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿,我们真诚期待您的关注和参与。

地址:100853 北京市复兴路28号,解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街83号德胜国际中心B座301室,北京中科期刊出版有限公司

联系人:王雪萍、任开环

电话:010-66936756;010-59790736-8087

传真:010-59790736-8092

电子邮箱:mode@mail.sciencep.com

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>