

高血压性心脏病的结构与功能重构：从病理形态学特征到分子调控网络的研究进展

刘自立

山西中医药大学 山西 晋中 030619

摘要：高血压性心脏病（hypertensive heart disease, HHD）是高血压致心脏损伤的主要形式，核心特征是长期血流动力学负荷引发的心脏结构与功能重构。持续压力超负荷可致左心室肥厚等，最终发展为功能障碍，增加心衰等风险。近年研究表明，HHD的发生是多种机制相互作用的结果，包括机械应力、神经内分泌系统失衡、炎症反应、氧化应激及线粒体功能障碍等。机械牵张通过Ca²⁺依赖信号通路诱导心肌肥大，RAAS和交感神经系统持续激活会放大促肥厚与促纤维化反应，炎症反应与氧化应激协同促进细胞外基质异常沉积，非编码RNA及表观遗传调控也发挥重要作用。降压治疗虽可降低心血管事件风险，但对既存心脏重构的逆转有限。本文综述HHD病理形态学与功能学特征，整合关键分子调控网络，总结潜在治疗靶点与未来研究方向。

关键词：高血压性心脏病；左心室肥厚；心肌纤维化；心肌重构；氧化应激

引言

高血压作为全球高发的慢性心血管疾病，是心血管发病率与死亡率攀升的主要危险因素之一。虽抗高血压治疗成效显著，降低了血压与心血管事件发生率，但高血压相关靶器官损伤依旧常见，心脏结构与功能异常尤为突出。高血压性心脏病（HHD）是高血压致心脏损害的主要形式，也是多种不良心血管结局的重要病理基础。其以长期血流动力学负荷引发的心脏重构为核心，表现为左心室肥厚、心肌间质纤维化等，进而导致心室顺应性下降与舒张功能障碍^[1]。左心室肥厚早期有适应性，后期可能失代偿，心肌间质纤维化是连接结构与功能异常的关键病理环节。近年研究发现，HHD心脏重构是多种因素长期作用的结果，但现有研究多聚焦单一机制，缺乏系统整合。因此，本文围绕HHD结构与功能改变，综述病理特征、关键分子机制，探讨潜在治疗靶点与未来方向。

1 高血压性心脏病的病理形态学与功能学特征

1.1 心脏结构变化

1.1.1 左心室肥厚

左心室肥厚（left ventricular hypertrophy, LVH）是高血压性心脏病最典型结构性改变，表现为左心室质量增加，由心室壁增厚、心腔扩张或二者共同导致。长期高血压压力超负荷是其主要驱动因素，心室壁增厚可依托普拉斯定律减轻心肌机械负荷。LVH按几何结构分同心性重构、同心性肥厚和离心性肥厚三种类型，高血压患者多先呈同心性肥厚，后或转离心性肥厚。细胞水平

上，压力、容量负荷作用机制不同。此外，LVH还存在性别差异。

1.1.2 心肌间质纤维化

心肌间质纤维化是高血压性心脏病的重要病理特征之一，其发生可能早于左心室肥厚^[1]。该过程主要由心脏成纤维细胞活化及其向肌成纤维细胞转化所驱动，导致细胞外基质（ECM）蛋白沉积增加，并伴随I型和III型胶原过度沉积。多种信号通路参与纤维化调控，其中RAAS和TGF-β信号通路被认为是关键调节轴。此外，免疫细胞如巨噬细胞、肥大细胞及Th2细胞可通过分泌促纤维化细胞因子进一步促进成纤维细胞活化。心肌间质纤维化不仅增加心肌僵硬，还降低有效肌原纤维密度，从而削弱心肌收缩能力。

1.1.3 心室顺应性下降与舒张功能障碍

随着心脏结构重构进展，心室顺应性下降是高血压性心脏病（HHD）由结构异常向功能障碍转变的关键环节。其主要由间质纤维化（胶原沉积与交联增加）和心肌肥厚（肌节排列改变）所致，导致心肌僵硬升高、舒张性能受损，表现为舒张期充盈受限及舒张末压升高^[2]。早期可被代偿机制掩盖，但随纤维化和能量代谢紊乱加重，舒张功能障碍逐渐显性化，成为心功能失代偿的前驱阶段。此外，即使无冠心病，高血压所致左室肥厚亦可降低冠脉血流储备，加剧心肌供需失衡，进一步损害顺应性。

1.2 功能改变

1.2.1 早期代偿性肥厚

在高血压早期阶段，左心室肥厚通常表现为代偿性

适应反应,其主要作用是维持心脏泵血功能。压力超负荷可刺激心肌细胞肥大并增加肌原纤维合成,从而增强心肌收缩能力。这一过程受多种神经体液因子调控,包括儿茶酚胺、血管紧张素II及多种生长因子等。从力学角度看,室壁增厚可降低心室壁应力并减少单位心肌耗氧量,因此在代偿阶段心脏的收缩与舒张功能通常仍保持在正常范围内。代偿持续时间与血压控制水平及个体代谢状态密切相关。

1.2.2 后期失代偿性心功能障碍

随着高血压持续,心肌重构超过代偿阈值,心脏由代偿转入失代偿阶段,主要表现为舒张功能不全,并可进展为心力衰竭。其机制包括:间质纤维化致心肌僵硬增加,限制舒张期充盈;SERCA2a表达下降致钙回收延迟,引发舒张障碍;线粒体损伤减少ATP生成,加重氧化应激与钙稳态紊乱。随病情进展,患者可发展为HFpEF或HFrEF,并出现房颤、心梗、猝死等不良结局。该阶段病理基础为心肌肥厚、纤维化、神经激素激活及能量代谢异常的协同作用。

2 分子与细胞水平的发病机制

2.1 机械应力与细胞信号转导

机械应力被认为是高血压性心脏病(HHD)心脏结构与功能重构的关键始动因素。持续的压力负荷可通过机械牵张激活多种细胞信号通路,从而诱导心肌细胞肥大和心肌间质纤维化。研究表明,机械牵张可激活MAPK、PI3K/Akt及JAK/STAT等信号通路,并通过调控下游基因转录和蛋白合成促进心肌细胞肥大表型形成。在这些信号通路中,Ca²⁺依赖的CaN/NFAT通路被认为是机械应力诱导心肌肥厚的重要分子轴。机械刺激导致细胞内Ca²⁺浓度升高,进而激活钙调神经磷酸酶(CaN),使NFAT去磷酸化并转位至细胞核,诱导ANP、BNP及MYH7等肥厚相关基因表达。GATA4、MEF2等心肌特异性转录因子也可与NFAT协同调控心肌肥厚相关基因表达,从而放大肥厚信号。此外,整合素和细胞骨架构成的机械感受系统能够感知细胞外机械刺激并将其转化为细胞内信号,参与心肌细胞形态改变及成纤维细胞活化,从而促进心脏重构。

2.2 神经内分泌系统的激活

神经内分泌系统异常激活是HHD发生发展的重要机制之一,主要涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统以及醛固酮-盐皮质激素受体(MR)轴。血管紧张素II(Ang II)是RAAS的主要效应分子,可通过AT1受体介导多种病理效应,包括ROS生成、炎症反应及成纤维细胞活化,从而促进心肌肥厚和纤维化。Ang

II还可通过激活TGF-β信号通路促进胶原沉积,并调控microRNA表达参与心脏重构过程。交感神经系统的慢性激活同样参与心肌肥厚的发生。长期儿茶酚胺刺激可导致β受体信号失衡并诱导氧化应激,从而促进心脏结构重构及功能障碍^[3]。此外,醛固酮通过与盐皮质激素受体结合,可诱导炎症反应和成纤维细胞活化,增加胶原沉积并加重心肌纤维化。RAAS、交感神经系统及MR轴之间存在复杂的正反馈调控关系,共同推动心脏结构重构进展。

2.3 炎症反应与氧化应激

炎症反应在高血压性心脏重构中起关键作用。高血压促使TNF-α、IL-6和IL-1β等促炎因子升高:TNF-α促进免疫细胞浸润,IL-6通过JAK/STAT通路诱导心肌肥厚与纤维化。NF-κB和NLRP3炎症小体是核心调控者,后者在氧化应激和线粒体损伤下激活,释放IL-1β/IL-18,放大炎症。高血压患者NLRP3活性升高,与靶器官损伤相关。氧化应激由NADPH氧化酶(NOX)驱动,不仅损伤心肌细胞,还激活TGF-β等促纤维化通路,促进ECM重塑与纤维化。

2.4 线粒体功能障碍与能量代谢异常

线粒体功能障碍在高血压相关心脏损伤中发挥重要作用。持续压力负荷可导致线粒体结构损伤、电子传递链功能下降及ATP生成减少。线粒体功能障碍不仅影响心肌能量供应,还可导致ROS过度生成并诱导炎症反应^[4]。此外,线粒体动力学失衡及线粒体自噬异常也参与心肌重构过程。适度的线粒体自噬可清除受损线粒体并保护心肌细胞,而过度或不足的线粒体自噬均可能加重心肌损伤并促进心力衰竭发生。

2.5 细胞凋亡与程序性坏死

心肌细胞死亡在高血压性心脏病进展中具有重要作用。研究发现,高血压患者肥厚心肌组织中心肌细胞凋亡水平明显升高,并与Ang II刺激密切相关。Caspase-3等半胱天冬酶在凋亡过程中发挥关键作用,其过度激活可导致心肌细胞数量减少并促进心室重构。近年来研究发现,程序性坏死(necroptosis)也是心肌细胞死亡的重要形式。该过程依赖RIPK1/RIPK3/MLKL信号轴,并可通过释放危险相关分子模式(DAMPs)诱导炎症反应,从而加剧心脏损伤。动物实验表明,抑制RIPK3信号可减轻高血压相关心脏炎症及纤维化程度。

3 分子调控与信号网络整合

高血压性心脏病的发生发展由复杂的分子调控网络驱动,其中包括转录调控、表观遗传修饰以及非编码RNA调控等多个层级。心肌特异性转录因子如GATA4、NFAT和MEF2在心肌肥厚基因表达调控中发挥关键作用。

这些转录因子通过调控ANP、BNP和MYH7等基因表达,驱动心肌肥厚表型形成。表观遗传修饰(如DNA甲基化和组蛋白乙酰化)也参与心肌重构调控。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)通过改变染色质结构调控肥厚相关基因表达,并在心肌肥厚过程中发挥重要作用。非编码RNA(包括microRNA、lncRNA和circRNA)在心肌重构调控中同样具有重要作用。例如,miR-21在心肌纤维化中显著上调,而miR-133则具有抑制心肌肥厚和胶原沉积的作用。circRNA可通过“分子海绵”机制调控microRNA活性,从而参与心肌肥厚调控网络。

4 基础研究层面的治疗新靶点

随着HHD分子机制研究的深入,多个潜在治疗靶点逐渐被发现。首先,钙信号通路是调控心肌肥厚的重要靶点。Ca²⁺/CaN/NFAT及CaMKII/HDAC信号轴在心肌肥厚形成中发挥核心作用,因此靶向这些信号通路可能成为治疗策略之一。其次,氧化应激相关靶点也受到广泛关注。NOX抑制剂(如GKT137831)能够减少ROS生成并改善心脏功能。黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇亦被证实具有一定心血管保护作用。此外,microRNA调控剂逐渐成为潜在治疗策略。例如,miR-21抑制剂可减轻心肌纤维化,而miR-133补充则可能抑制心肌肥厚。在再生医学领域,间充质干细胞(MSC)及其来源外泌体也被认为具有抗纤维化和心肌修复潜力。

5 研究热点与未来方向

未来HHD研究的重要方向包括多组学整合分析、精准医学及人工智能辅助研究。通过整合转录组、蛋白质组和代谢组数据,可构建高血压性心脏病的系统分子调控网络,从而识别新的关键调控节点。此外,基于分子分型的精准医学策略也逐渐受到关注。例如,根据氧化

应激、纤维化或钙信号异常等不同机制对患者进行分型,并制定个体化治疗方案。人工智能与网络药理学的结合也为多靶点药物研发提供了新的研究工具,有助于从复杂分子网络中筛选潜在治疗靶点。

6 结语

高血压性心脏病的本质是长期压力负荷驱动的多机制协同心肌重构过程,其主要表现为左心室肥厚、心肌间质纤维化及心室顺应性下降。机械应力、神经内分泌系统激活、炎症反应、氧化应激及线粒体功能障碍等多种机制相互作用,共同推动心脏由代偿性肥厚向心力衰竭进展。尽管当前降压治疗已显著降低心血管事件风险,但针对心肌重构的特异性治疗仍有限。未来研究需要通过多组学整合与精准医学策略,进一步解析高血压性心脏病的分子调控网络,并探索RNA药物、表观遗传调控及干细胞治疗等新型干预策略,以实现心肌重构的早期干预和逆转,从而改善患者长期预后。

参考文献

- [1]赵涛丽,陶丹,吴颖.高血压性心脏病患者心室病变的超声心动图显像特征及发生心功能异常的危险因素分析[J].临床医学研究与实践,2025,10(16):44-47.
- [2]吉小莉,李伯堂,马莉.基于超声心动图评价高血压性心脏病患者左心功能、血流动力学特征[J].中国医学创新,2023,20(08):96-100.
- [3]郭炜芳.高血压性心脏病患者行心电图联合心脏超声检查对诊断准确率的影响[J].现代医用影像学,2025,34(11):2115-2118.
- [4]李铭轩,肖晓燕,原彰.中国归因于高BMI的高血压性心脏病疾病负担研究[J].卫生经济研究,2025,42(11):38-44.