

原发性高血压患者主动脉夹层钙化特点分析

袁要欢^{1,2}, 高明¹, 陈洁¹, 曾宽¹, 冯伟镜¹, 何婉冰¹, 聂如琼¹, 杨艳旗¹, 王景峰¹, 黄辉¹
(1.中山大学孙逸仙纪念医院心内科, 2.广州市荔湾区龙津街社区卫生服务中心全科, 广东省广州市 510000)

[关键词] 原发性高血压; 主动脉夹层; 血管钙化

[摘要] **目的** 分析原发性高血压患者主动脉夹层(AD)的血管钙化(VC)特点。**方法** 选择2010年1月至2015年12月于中山大学孙逸仙纪念医院住院的原发性高血压并经过主动脉计算机断层扫描血管造影(CTA)确诊为AD的30例患者为AD组,原发性高血压且主动脉CTA提示无主动脉病变者30例为对照组。通过CTA和Agatston评分系统分析2组人群以及不同Stanford类型AD患者之主动脉钙化特点。**结果** 与对照组比较,AD组降主动脉VC发生率升高($P<0.05$),主动脉弓VC发生率下降($P<0.05$)。2组Agatston评分及不同程度VC发生率的差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。AD组患者分为Stanford A型及Stanford B型2个亚组。2个亚组的临床资料、主动脉及不同部位VC发生率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,与AD病变相关的因素有:低密度脂蛋白胆固醇($OR=3.397, 95\%CI 1.234\sim 9.354, P=0.018$)、不规则服用降压药($OR=20.417, 95\%CI 2.326\sim 179.233, P=0.006$)、主动脉弓VC发生率($OR=0.027, 95\%CI 0.002\sim 0.357, P=0.006$)及降主动脉VC发生率($OR=35.606, 95\%CI 2.475\sim 512.27, P=0.009$)。**结论** 原发性高血压患者主动脉不同部位钙化特点不同可能是高血压促进AD病变的重要环节。

[中图分类号] R543.1

[文献标识码] A

Characteristics analysis of aortic dissection calcification in patients with essential hypertension

YUAN Yaohuan^{1,2}, GAO Ming¹, CHEN Jie¹, ZENG Kuan¹, FENG Weijing¹, HE Wanbing¹, NIE Ruqiong¹, YANG Yanqi¹, WANG Jingfeng¹, HUANG Hui¹

(1.Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University; 2.Department of General Practice, Community Health Service Center of Longjin Street, Liwan District, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

[KEY WORDS] essential hypertension; aortic dissection; vascular calcification

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the characteristics of vascular calcification (VC) in aortic dissection (AD) of patients with essential hypertension. **Methods** From January 2010 to December 2015, 30 patients with essential hypertension diagnosed as AD by computed tomography angiography (CTA) in Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University were selected as the AD group, and 30 cases of essential hypertension and aortic CTA showed no aortic disease were as the control group. Characteristics of aortic calcification in two groups of people and patients with different Stanford types of AD were analyzed by CTA and Agatston scoring system. **Results** Compared with the control group, the VC incidence of descending aorta increased and the VC incidence of aortic arch decreased in AD group ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in the Agatston score and the incidence of VC with different degrees ($P>0.05$). Patients in group AD were divided into two subgroups; Stanford A type and Stanford B type. There was no significant differences in the clinical data and the incidences of VC in aorta and different parts of the two subgroups ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the factors associated with AD lesions were: low density lipoprotein cholesterol ($OR 3.397, 95\%CI 1.234-9.354, P=0.018$), irregular use of antihypertensive drugs ($OR 20.417, 95\%CI 2.326-179.233, P=0.006$), VC incidence of aortic arch ($OR 0.027, 95\%CI 0.002-0.357, P=0.006$) and VC incidence of descending aorta ($OR 35.606, 95\%CI 2.475-512.27, P=0.009$). **Conclusion** The differences of calcification in

[收稿日期] 2018-07-31

[修回日期] 2018-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81670676)

[作者简介] 袁要欢,在读硕士研究生,主治医师,研究方向为血管钙化,E-mail为 178814724@qq.com。通信作者黄辉,博士,主任医师,教授,研究方向为血管钙化,E-mail为 huanghui765@hotmail.com。

different parts of aorta in patients with essential hypertension may be an important link of hypertension in promoting AD lesion.

主动脉夹层(aortic dissection, AD)病死率极高^[1],研究表明,高血压是其常见的危险因素^[2]。血管钙化(vascular calcification, VC)是动脉粥样硬化、高血压、血管病变等普遍存在的病理变化,主要表现为血管顺应性下降,易引发血栓形成、斑块破裂等,是心血管疾病高发病率和高死亡率的重要危险因素。近年研究提示,VC 所致的血管顺应性下降可能影响高血压患者 AD 的发生发展。然而,目前高血压患者 AD 病变与 VC 的相互关系尚不清楚。本文旨在分析原发性高血压患者 AD 的钙化特点。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月至 2015 年 12 月于中山大学孙逸仙纪念医院住院的原发性高血压并经过主动脉计算机断层扫描血管造影(computerized tomography angiography, CTA)诊断有 AD 的患者 30 例,定义为 AD 组。同时选取 30 例原发性高血压且 CTA 提示无主动脉病变者(主动脉壁无破口和/或扩张、瘤样病变)为对照组。排除标准:外伤性 AD(包括血管内介入导致的 AD),马凡综合征、先天性主动脉畸形,AD 联合主动脉瘤,先天性结缔组织发育不全综合征(Ehlers-Danios 综合征),血管炎(包括梅毒性血管炎)与结缔组织病等疾病。

1.2 临床资料

通过医院病案系统收集患者的年龄、性别、身高、体质量、高血压病程、住院前收缩压及舒张压、降压药使用情况、糖尿病史、吸烟史及入院后生化检查等资料。生化检查指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、血糖(blood glucose, GLU)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)根据改良的 MDRD 公式计算: $eGFR [mL / (min \cdot 1.73 m^2)] = 186 \times SCr (-1.154) \times 年龄 (-0.203) \times (女性 0.742) \times (中国人 1.233)$,其中 SCr[血清肌酐(serum creatinine)]单位为 10 mg/L,年龄单位为年。高血压的诊断标准及分级标准根据《中国高血压防治指南 2010》。

1.3 影像学资料

通过医院的影像学系统收集 2 组患者主动脉钙化数据,钙化分析由 2 位经验丰富的影像医师以双盲方式进行,每位患者的钙化病变由 2 位医师根据标准共同确认,钙化积分由 2 位医师独立测量后取平均值。所有的图像采集均在相同设备在相同的参数下进行。SOMATOM Sensation 64 型多层计算机断层扫描得出密度值,通过系统计算,得出相应的 Agatston 评分。

主动脉钙化积分的测量起始于主动脉根部,止于第 4 腰椎上缘水平^[3]。主动脉钙化标准:通过 Agatston 国际标准方法计算的主动脉钙化评分 >0 视为主动脉钙化。根据其钙化积分不同,结合既往研究^[4],我们定义 Agatston 评分 <100 为轻度钙化,评分 100~400 为中度钙化,评分 >400 为重度钙化。主动脉包括升主动脉、主动脉弓、降主动脉。

1.4 统计学分析

所有数据使用 SPSS 22.0 统计处理。计数资料采用频率和百分比表示,比较用 χ^2 检验;2 组正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用两独立样本 t 检验,非正态分布资料以中位数(P25, P75)表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较

AD 组与对照组比较,2 组吸烟史、不规律服用降压药、糖尿病、TC、TG、LDLC、hs-CRP 差异有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

2.2 2 组主动脉钙化特征比较

2 组主动脉钙化情况比较发现,AD 组主动脉钙化 Agatston 评分与对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$;图 1)。AD 组降主动脉 VC 发生率高于对照组,主动脉弓 VC 发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$;图 2)。根据 Agatston 评分划分钙化程度(轻度钙化、中度钙化、重度钙化),2 组患者 VC 程度的差异无统计学意义($P > 0.05$;图 3)。

2.3 不同 Stanford 类型 AD 患者主动脉钙化情况

AD 患者中,Stanford A 型 22 例,占 73.3%,Stanford B 型 8 例,占 26.7%,2 个亚组的基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。比较发现,2 个亚组

的主动脉 VC 发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 不同部位 VC 发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$; 图 4)。Stanford A 型及 Stanford B 型的主动脉钙化 CT 三维重构见图 5、图 6。

表 1. 2 组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between the two groups

项 目	AD 组 (n=30)	对照组 (n=30)
年龄(岁)	58.2±11.1	62.9±9.3
男性[例(%)]	24(80.0)	19(63.3)
吸烟史[例(%)]	15(50) ^a	7(23.3)
糖尿病[例(%)]	1(3.3) ^a	10(33.3)
高血压病程(年)	1.5(1,2)	6.5(3,10)
降压药治疗[例(%)]	29(96.7)	25(83.3)
不规律服用降压药 [例(%)]	17(56.7) ^a	4(13.3)
收缩压(mmHg)	179.9±21.3	177.5±24.3
舒张压(mmHg)	97.5±13.5	96.4±14.3
心率(次/分)	82.5±15.9	77.3±17.2
BMI(kg/m ²)	23.8±3.8	25.3±2.9
钙(mmol/L)	2.2±0.2	2.2±0.2
磷(mmol/L)	1.1±0.3	1.3±0.3
空腹血糖(mmol/L)	5.6±1.9	6.2±3.2
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	56.5±23.6	62.2±26.8
TC(mmol/L)	5.0±1.1 ^a	4.3±1.0
TG(mmol/L)	3.2±0.9 ^a	2.6±0.7
HDLC(mmol/L)	1.1±0.3	1.1±0.3
LDLC(mmol/L)	3.2±0.9 ^a	2.6±0.7
hs-CRP(mg/L)	32.1(4.5,82.9) ^a	4.4(1.6,8.6)

BMI: 体质指数 (body mass index)。a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

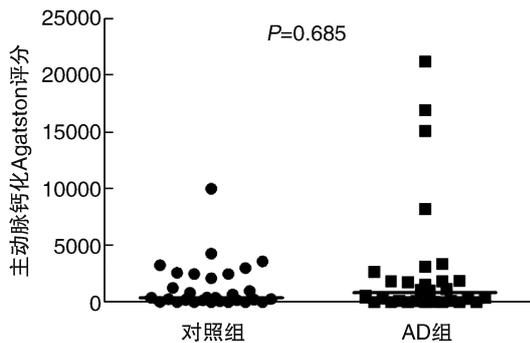


图 1. 2 组主动脉钙化 Agatston 评分比较
Figure 1. Comparison of Agatston score of aortic calcification between the two groups

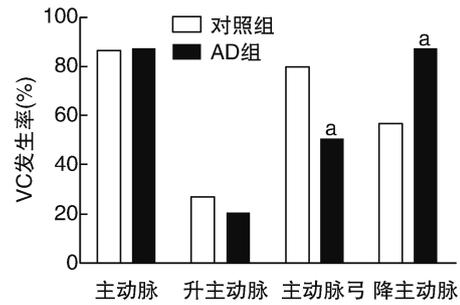


图 2. 2 组主动脉不同部位 VC 发生率比较 a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

Figure 2. Comparison of VC incidence in different parts of aorta between the two groups

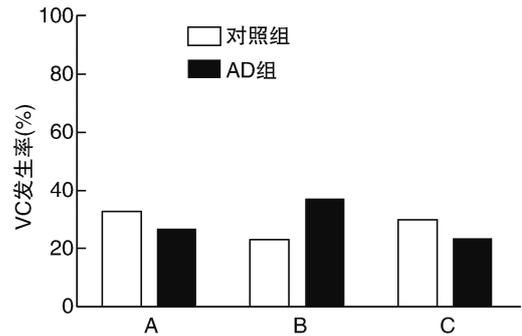


图 3. 2 组不同钙化程度 VC 发生率比较 A 为轻度钙化, B 为中度钙化, C 为重度钙化。

Figure 3. Comparison of VC incidence with different calcifications between the two groups

表 2. Stanford A 型与 Stanford B 型临床资料比较

Table 2. Comparison of clinical data between Stanford A type and Stanford B type patients

项 目	Stanford A 型 (n=22)	Stanford B 型 (n=8)
年龄(岁)	57.1±11.8	61.2±8.8
男性[例(%)]	16(72.7)	8(100.0)
吸烟史[例(%)]	11(50.0)	4(50.0)
糖尿病[例(%)]	1(4.5)	0(0.0)
高血压病程(年)	4(2,6)	4.5(3,10)
降压药治疗[例(%)]	21(95.5)	7(87.5)
不规律服用降压药 [例(%)]	14(63.6)	3(37.5)
舒张压(mmHg)	96.4±13.7	111.8±30.54
心率(次/分)	77.5±13.8	77.6±19.4
BMI(kg/m ²)	23.9±3.7	24.0±4.6
磷(mmol/L)	1.1±0.3	1.2±0.2
空腹血糖(mmol/L)	5.8±2.1	5.0±1.0
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	62.2±26.8	58.8±24.6
TC(mmol/L)	4.3±1.0	4.4±0.7
TG(mmol/L)	1.4±1.3	2.0±1.0
LDLC(mmol/L)	2.5±0.8	2.8±0.5
hs-CRP(mg/L)	37.4(4.8,78.7)	32.1(3.6,82.9)

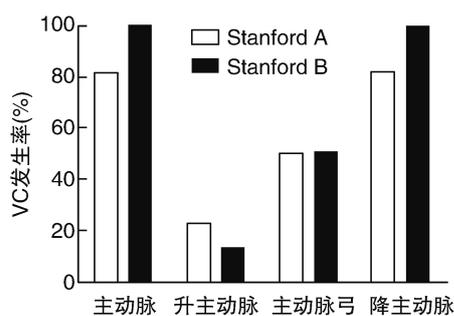


图 4. Stanford A 型与 Stanford B 型主动脉不同部位 VC 发生率比较

Figure 4. Comparison of VC incidence in different parts of aorta between Stanford A type and Stanford B type



图 5. Stanford A 型夹层患者主动脉钙化的 CT 三维重构图 箭头所指为动脉壁钙化。

Figure 5. CT three-dimensional reconstruction of aortic calcification in patients with Stanford A dissection

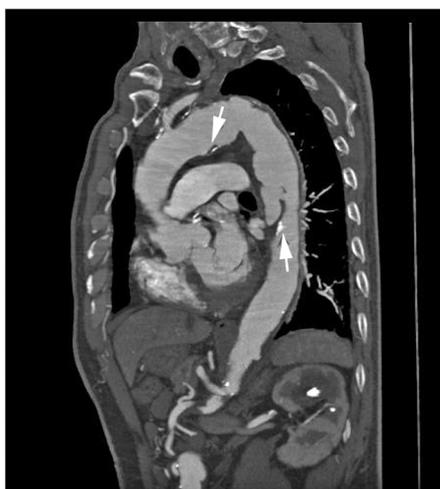


图 6. Stanford B 型夹层患者主动脉钙化的 CT 三维重构图 箭头所指为动脉壁钙化。

Figure 6. CT three-dimensional reconstruction of aortic calcification in patients with Stanford B dissection

2.4 原发性高血压患者 AD 病变的单因素分析

原发性高血压患者 AD 病变单因素 Logistic 回归分析表明:吸烟史、不规律服用降压药、糖尿病、TC、LDLC、hs-CRP、主动脉弓 VC 发生率、降主动脉 VC 发生率是 AD 病变的潜在危险因素 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. 原发性高血压 AD 病变的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of AD in patients with essential hypertension

单因素	B	OR (95%CI)	P
吸烟史	1.190	3.286 (1.293~8.351)	0.012
不规律服用降压药	1.926	6.865 (2.413~19.531)	<0.001
糖尿病	2.674	14.500 (1.840~114.276)	0.011
TC	0.652	1.919 (1.179~3.124)	0.009
LDLC	0.876	2.402 (1.279~4.512)	0.006
hs-CRP	-0.013	0.987 (0.977~0.997)	0.012
主动脉弓 VC 发生率	-1.386	0.250 (0.080~0.786)	0.018
降主动脉 VC 发生率	1.604	4.971 (1.543~16.015)	0.007
降主动脉钙化评分	0.000	1.000 (0.999~1.000)	0.076

2.5 原发性高血压患者 AD 病变的多因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示:LDLC、不规律服用降压药、主动脉弓 VC 发生率及降主动脉 VC 发生率是 AD 病变的独立危险因素 (均 $P < 0.05$; 表 4)。

表 4. 原发性高血压 AD 病变的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariable Logistic regression analysis of AD in patients with essential hypertension

相关因素	B	OR (95%CI)	P
LDLC	1.223	3.397 (1.234~9.354)	0.018
不规律服用降压药	3.016	20.417 (2.326~179.233)	0.006
主动脉弓 VC 发生率	-3.625	0.027 (0.002~0.357)	0.006
降主动脉 VC 发生率	3.573	35.606 (2.475~512.27)	0.009

3 讨论

主动脉夹层是心血管系统疾病中的危重急症之一,是一种致命性疾病。目前,多数学者认为 VC 促进 AD 病变的发生、发展。近年来无论从危险因素,还是从血管内膜钙化、中膜钙化等相关研究,均阐述了 VC 与 AD 的相关性,认为 VC 的存在会增加 AD 形成的风险。因此,部分学者提出 VC 是心血管病的危险因素^[5],动脉内膜钙化是 AD 形成的基础^[6]。然而,目前 VC 及 AD 的相关机制尚未完全

阐明,两者之间的关系仍存争议。国外有个案发现夹层内开始伴发微钙化,半年及1年的观察时间里,钙化的范围不断扩大了^[7]。另外,影像学检查显示并不是全部AD伴有VC,或者夹层破口位置没有伴发钙化,或者是钙化发生在夹层的上游或下游,因此,有部分学者提出VC起保护作用,有助于防止AD进一步进展,但尚未有充分证据证明。

有研究发现高血压病人的动脉样本钙化明显^[8],高血压是加快VC的病理因素之一。VC导致血管僵硬同样会影响到血压的变化,导致收缩压的升高,可见,VC与高血压之间存在密不可分的关联。高血压为AD重要的危险因素之一。动脉具有生理弹性及顺应性。动脉顺应性是动脉扩张度的反映,正常情况下,血容量不会随血压升高而增量,防止高压时过度供血^[9]。当动脉血管发生钙化病变时,正常的血管管壁结构被破坏。研究表明,VC可造成弹性蛋白的降解,加重弹性纤维病变,继而降低动脉弹性,加重动脉壁硬化^[10],因此,主动脉弓部及降部等动脉段钙化存在的情况下,动脉弹性及顺应性下降,主动脉扩张度降低,高血压患者血压反复升高,血容量增量情况下动脉管壁受到的拉伸力增大,极容易引起主动脉壁损伤或撕裂。

本研究发现,原发性高血压患者AD的降主动脉VC发生率较高,主动脉弓部VC发生率较低,降主动脉钙化与原发性高血压患者AD病变呈正相关,主动脉弓部钙化与原发性高血压患者AD病变呈负相关;多因素分析显示,弓部钙化及降部钙化存在是原发性高血压患者AD病变的独立危险因素。Nicoll等^[11]认为,动脉钙化可致动脉狭窄。钙化引起的动脉硬化及狭窄,可改变血流动力学, Khir等^[12]发现,降主动脉狭窄引起升主动脉的血流动力学改变。血流动力学异常同样可造成血管内皮细胞损伤,引起局部内膜病变^[13],继而引起AD的发生。可见,主动脉不同部位钙化发生的不同可能是高血压促进AD病变的重要环节。

目前主动脉钙化与主动脉破口形成的相关研究缺乏。本研究中,不同Stanford类型AD患者的VC比例的差异无统计学意义,因此,尚无法解释降主动脉钙化存在与破口位置是否相关。

大量研究表明,高血压是AD病变的重要危险因素,然其致病的确切机制尚未完全阐明。有实验显示,非波动性高血压不会引起AD,波动性血压才是AD形成的必需条件之一^[14]。不规则服用降压药患者血压波动较大且不稳。因此,规律服用降压

药对于预防AD的发生非常重要。

作为一项回顾性研究,本研究存在局限性:AD在人群中的发病率相对较低,本研究所能纳入的样本量相对较少;入选人群以男性居多,不能代表全部人群的流行病学情况。为进一步明确原发性高血压患者主动脉钙化与AD关系,尚需通过队列研究验证。

[参考文献]

- [1] Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection: a population-based longitudinal study over 27 years[J]. *Chest*, 2000, 117(5): 1271-1278.
- [2] Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk factor control clinical perspective[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 58(5): 1423-1423.
- [3] Mceniery CM, McDonnell BJ, So A, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals[J]. *Hypertension*, 2009, 53(3): 524.
- [4] Borissoff JI, Joosen IA, Versteyleen MO, et al. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis[J]. *Jacc Cardiovasc Imag*, 2012, 5(12): 1201-1210.
- [5] Buijs RV, Willems TP, Tio RA, et al. Calcification as a risk factor for rupture of abdominal aortic aneurysm[J]. *Eur J Vasc Endovasc*, 2013, 46(5): 542-548.
- [6] 陈丹, 瞿中威, 张亚林, 等. 螺旋CT发现内膜钙化对区分主动脉夹层真假腔的意义[J]. *实用医技杂志*, 2012, 19(3): 259-261.
- [7] Sueyoshi E, Nagayama H, Eishi K, et al. Rapidly progressive calcification of the false lumen in aortic dissection[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(5): 1328-1329.
- [8] Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus[J]. *Z Kardiol*, 2000, 89(2): S101-S104.
- [9] 高梁斌, 陈尔瑜. 主动脉牵拉后的顺应性和强直性脊柱炎脊柱后凸矫正的关系[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2000, 18(4): 368-371.
- [10] 黄辉. 血管钙化的基础和转化研究的探索[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(2): 184-188.
- [11] Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: Euro-CCAD study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 207: 13-19.
- [12] Khir AW, Parker KH. Wave intensity in the ascending aorta: effects of arterial occlusion[J]. *J Biomech*, 2005, 38(4): 647-655.
- [13] Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003, 81(3): 177-199.
- [14] 汤敬东, 景在平, 熊江, 等. 波动性血压与主动脉中膜板层分离[J]. *外科理论与实践*, 2004, 9(1): 63-64.

(此文编辑 曾学清)