

# 高血压所致心肌肥厚综述

冯思珺\*, 陈冬冬#

暨南大学附属第一医院心血管内科, 广东 广州

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月20日

## 摘要

高血压性心肌肥厚是高血压最常见且最重要的靶器官损害之一, 也是连接持续性血压负荷与心力衰竭、心律失常及心血管死亡的重要病理环节。近年来, 随着影像学、分子生物学和转化研究的进展, 人们对高血压性心肌肥厚的认识已由单纯“左室壁增厚”拓展为涉及机械转导、神经体液激活、细胞信号异常、分子重编程、纤维化、代谢重构及微循环障碍的连续病理过程。与此同时, 临床评估模式也由传统左室质量测量逐步转向几何构型、组织表征和功能损伤的综合识别, 治疗目标亦由单纯降压延伸至逆转重构、延缓心衰进展和改善长期预后。本文围绕高血压性心肌肥厚的基础病理机制、病理形态学特征、临床评估与诊断、疾病进展、治疗与干预策略以及前沿与争议等方面进行综述, 旨在为深入理解其发生发展机制、优化风险分层及探索精准干预路径提供参考。

## 关键词

高血压, 心肌肥厚, 左心室肥厚, 心肌重构, 纤维化, 微循环障碍

# A Review of Myocardial Hypertrophy Caused by Hypertension

Sijun Feng\*, Dongdong Chen#

Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 20, 2026

## Abstract

Hypertensive myocardial hypertrophy is one of the most common and important target organ damage in hypertension, and it is also an important pathological link connecting persistent blood pressure load with heart failure, arrhythmia and cardiovascular death. In recent years, with the progress

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 冯思珺, 陈冬冬. 高血压所致心肌肥厚综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3572-3581.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641621

of imaging, molecular biology and transformation research, people's understanding of hypertensive myocardial hypertrophy has expanded from simple "left ventricular wall thickening" to a continuous pathological process involving mechanical transduction, neurohumoral activation, abnormal cell signal, molecular reprogramming, fibrosis, metabolic reconstruction and microcirculation disturbance. At the same time, the clinical evaluation mode has gradually shifted from the traditional left ventricular mass measurement to the comprehensive identification of geometric configuration, tissue characterization and functional injury, and the treatment goal has also extended from simple hypotension to reverse remodeling, delay the progress of heart failure and improve long-term prognosis. In this paper, the basic pathological mechanism, pathomorphological characteristics, clinical evaluation and diagnosis, disease progress, treatment and intervention strategies, frontier and controversy of hypertensive myocardial hypertrophy are reviewed, aiming at providing reference for further understanding its occurrence and development mechanism, optimizing risk stratification and exploring accurate intervention paths.

## Keywords

Hypertension, Cardiac Hypertrophy, Left Ventricular Hypertrophy, Myocardial Remodeling, Fibrosis, Microcirculatory Disturbance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

高血压是全球范围内最常见的慢性非传染性疾病之一，也是心力衰竭、冠心病、脑卒中和慢性肾脏病的重要危险因素。长期血压升高不仅造成血管系统持续性机械损伤，也会引发心脏结构和功能的深刻重塑，其中以高血压性心肌肥厚最具代表性。既往临床上常将其理解为左心室对压力超负荷的代偿性增厚，但越来越多研究表明，高血压性心肌肥厚并非单纯的几何学适应，而是一个由机械转导异常、神经体液失衡、细胞信号网络激活、分子表型重编程以及纤维化和代谢异常共同驱动的复杂病理过程[1] [2]。

值得注意的是，高血压性心肌肥厚在疾病谱中的意义远超“靶器官损害”本身。一方面，左室肥厚与心肌僵硬度增加、舒张功能障碍、冠脉微循环异常和心律失常风险升高密切相关，是高血压向心力衰竭演变的重要中间环节；另一方面，其不同表型在临床结局上具有明显异质性，提示单纯依赖左室质量或壁厚已难以全面反映疾病本质。随着斑点追踪超声、心脏磁共振、组织表征技术及多种循环标志物的应用，高血压性心肌肥厚的评估正在由“是否存在肥厚”转向“肥厚处于何种阶段、是否合并纤维化及其进展风险如何”的更精细化识别[3] [4]。

在治疗层面，现代管理理念也已发生转变。既往治疗重点主要是控制血压，而近年的证据更强调逆转左室肥厚、减轻纤维化、改善微循环和延缓心衰进展的重要性。除 RAAS 抑制仍为基础策略外，SGLT2 抑制剂、抗纤维化探索、微血管功能障碍干预以及人工智能辅助风险分层等方向，正在不断拓展高血压性心肌肥厚的研究边界。然而，围绕左室肥厚逆转是否独立改善预后、微循环障碍是否为关键驱动因素，以及精准抗纤维化能否真正改变长期结局，仍存在争议[5]-[7]。

## 2. 基础病理机制

### 2.1. 血流动力学因素与机械转导

高血压性心肌肥厚首先源于长期压力负荷增加。按 Laplace 定律，室壁增厚有助于抵消升高的壁应

力, 因此高血压早期更常出现以室壁增厚、心腔相对不扩大的向心性肥厚; 与此同时, 容量负荷增加更易形成心腔扩大为主的离心性重构。这说明左室几何改变并非随机出现, 而是不同负荷条件下的适应方式[1]。

研究发现, 机械负荷并不会自动转化为肥厚。心肌细胞需借助 titin、Z 盘蛋白、整合素及 FAK 等机械感受与传导系统, 将牵张刺激转译为胞内生长信号; FHL1 等连接分子则进一步把肌节层面的应力与 Gαq-MAPK 等促肥厚通路耦联起来, 由此可见, 机械转导本身就是病理性重构的起点而不是单纯的背景条件[8]。

持续压力超负荷时, 机械刺激逐渐演变为更广泛的分子和结构重塑。与容量负荷相比, 压力负荷更易伴随 CaMKII $\delta$  持续激活、钙稳态紊乱、胎儿基因再表达及炎症、纤维化增强, 因此更容易由代偿走向失代偿。近年研究还提示, 蛋白稳态异常会改变重构方向, 例如 USP20 缺失可使原本偏向向心性的应答转向更不利的偏心性重塑[9] [10]。

## 2.2. 神经体液激活与 RAAS 系统

如果说机械负荷决定了肥厚“为何启动”, 那么神经体液激活则更多决定了其“向何处发展”。在高血压持续存在时, RAAS 由经典 ACE/Ang II/AT1R 致病轴与 ACE2/Ang-(1-7)/Mas 保护轴共同构成的平衡被打破, 前者增强、后者相对不足, 心肌肥厚、纤维化和炎症因而不断累积。其中, Ang II 可通过 ERK、JAK/STAT、PI3K/AKT 及 Ca<sup>2+</sup> 依赖信号促进心肌细胞肥大; 相反, ACE2/Ang-(1-7)/Mas 轴则通过降解 Ang II、抑制氧化应激和拮抗促肥厚信号发挥内源性保护作用[2] [11]。

在上述框架中, 醛固酮已不再只是单纯的“保钠激素”。越来越多研究表明, 醛固酮及其 MR 可直接作用于心脏、血管和免疫细胞, 诱导线粒体损伤、氧化应激、内皮功能障碍和间质纤维化, 并通过巨噬细胞极化放大炎症反应[12]。

值得注意的是, RAAS 并非只存在于循环系统。心肌细胞、成纤维细胞和血管细胞均可局部生成 Ang II, 而糜酶介导的替代性生成途径又使 ACE 阻断难以完全抑制组织内 RAAS 活性。这也解释了为何 ACEI/ARB 虽能促进左室肥厚回归并改善结局, 但仍存在“醛固酮逃逸”和残余风险; 在此基础上联合 MRA, 或在特定场景下应用直接肾素抑制剂, 正是对这一复杂病理网络的临床回应[2] [13]。

## 2.3. 细胞信号通路

高血压性心肌肥厚并非由某一条孤立通路驱动, 而是多种刺激在心肌细胞内汇聚后的网络化结果。MAPK 与 PI3K-Akt-mTOR 通路构成了其中最核心的信号骨架: ERK1/2 更偏向促进 GATA4 等转录因子活化和肥厚基因表达, JNK 和 p38 更多参与应激、炎症与纤维化调控, 而 Akt/mTOR 则通过加强蛋白质合成和细胞生长维持肥厚进程[14]。

与激酶级联并行的是钙信号驱动的转录重编程。持续 Ca<sup>2+</sup> 升高可激活 calcineurin, 使 NFAT 去磷酸化并转位入核; CaMKII 尤其是 CaMKII $\delta$  则通过磷酸化 HDAC4/5 解除其对 MEF2 的抑制, 促进胎儿基因再表达和心肌细胞肥大。这两条通路共同说明, 钙稳态紊乱不仅影响收缩功能, 更会直接改写核内转录程序[15]。

近年来, HIPPO-YAP/TAZ、JAK-STAT、Wnt/ $\beta$ -catenin 和 Notch 等通路逐渐受到重视。它们分别连接机械应力、细胞因子、发育程序再激活与代谢异常, 使肥厚不仅表现为细胞增大, 也呈现出表型重编程和微环境改变[16]。

## 2.4. 分子改变

与结构重塑相对应, 高血压性心肌肥厚在分子层面也表现出稳定而有方向性的变化。最典型的特征

是胎儿基因程序再激活：压力超负荷下，ANP、BNP 及  $\alpha$ -骨骼肌动蛋白等胎儿期高表达基因重新上调，其背后涉及 NRSF/REST 介导的转录抑制解除以及 GATA4、NFAT 等应激转录因子活化。因此，所谓“胎儿基因再表达”并非单纯的标志事件，而是心肌细胞由成熟稳态向应激表型转换的分子证据[17]。

与此同时，肌球蛋白重链亚型也发生转换，表现为  $\alpha$ -MHC 下调、 $\beta$ -MHC 上调。该变化通常与收缩效率下降和心功能受损相关，说明病理性肥厚并不是“肌肉变厚”那么简单，而是伴随收缩蛋白谱的再塑形。在心肌间质中，持续压力负荷又可激活成纤维细胞并推动其向肌成纤维细胞分化，其中 TGF- $\beta$ /Smad 信号是最关键的促纤维化通路之一。因此，分子改变既发生在心肌细胞内部，也发生在细胞外基质和局部微环境层面[18] [19]。

近年研究进一步表明，非编码 RNA 和表观遗传调控为这些变化提供了更细致的解释。Chast、Mhrt 及 miR-212/132 等分子可分别通过 BRG1、FoxO3 或 calcineurin/NFAT 等节点参与肥厚进程[20]。

## 2.5. 纤维化与代谢重构

在高血压性心肌肥厚中，纤维化和代谢重构往往与心肌细胞肥大并行出现，并共同决定疾病是否走向失代偿。纤维化主要表现为成纤维细胞活化、肌成纤维细胞分化及细胞外基质过度沉积，而代谢重构则表现为底物利用方式改变、线粒体功能下降及能量生成效率降低。前者增加心室僵硬度，后者削弱供能能力，二者相互促进，使肥厚心肌更容易进展为舒张功能障碍和心力衰竭[3] [21]。

从机制上看，TGF- $\beta$ /Smad 通路仍是纤维化的主轴。持续压力负荷和神经体液刺激可增强 Smad2/3 活化和胶原合成，推动间质及血管周围纤维化，并最终降低心室顺应性。与之并行，成人心脏原本以脂肪酸氧化为主要供能方式，但在压力超负荷下，心肌逐渐转向以葡萄糖摄取和糖酵解增加为特征的胎儿样代谢模式；这一改变并不意味着能量效率提高，部分葡萄糖更多流向生物合成途径，以支持细胞生长而非 ATP 生成[3] [21]。

进一步来看，代谢重构常伴随 PPAR $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、PGC-1 $\beta$  及 CPT1b 等线粒体和脂肪酸氧化相关分子下调，并叠加氧化磷酸化障碍和脂毒性损伤。纤维化和代谢异常并非两条平行线，而是在氧化应激、能量不足和基质沉积等层面彼此放大[22]。

## 2.6. 重要合并症的协同作用：糖尿病、肥胖与慢性肾病

在真实世界中，高血压性心肌肥厚很少以“单病因”形式存在。糖尿病、肥胖和慢性肾病(CKD)不仅与高血压高度共存，而且可分别从代谢异常、炎症放大、容量负荷、神经体液激活和微循环损伤等多个层面叠加促肥厚与促纤维化效应。因此，若仅以血压负荷解释左室几何改变，往往会低估共病所带来的表型异质性和结局风险。

糖尿病首先改变的是肥厚的“质量”而不只是“程度”。除血压升高所致后负荷增加外，胰岛素抵抗、晚期糖基化终末产物沉积、脂毒性、低度慢性炎症和内皮功能障碍均可促进心肌僵硬化和弥漫性纤维化。REMODEL 研究纳入 438 例单纯高血压患者和 167 例高血压合并糖尿病患者，尽管两组左室质量和收缩压相近，但后者具有更高的向心性程度、更差的多方向应变以及更高的替代性心肌纤维化发生率(28%比 16%)，且炎症/免疫细胞迁移相关蛋白信号更为突出。这提示糖尿病可使高血压性心肌肥厚从“以质量增大为主”的结构适应，转向“以纤维化和功能受损为主”的不良重构[23]。

肥胖则通过血流动力学和非血流动力学双通路放大左室重构。一方面，肥胖相关血容量增加、心排量升高和睡眠呼吸障碍可增加前后负荷；另一方面，内脏脂肪和心外膜脂肪相关的醛固酮过多、胰岛素抵抗、全身炎症和血管内皮功能障碍，又可直接促进心肌肥大和间质纤维化。一项纳入 2069 例社区高血压患者的观察研究显示，肥胖与新发左室肥厚独立相关。同时，肥胖还会影响诊断：若仅以体表面积校

正左室质量, 可能低估肥胖高血压患者的 LVH 负荷[24] [25]。

CKD 相关心肌病则进一步增加了表型复杂性。即使在轻中度肾功能下降阶段, 患者也可出现与 CKD 相关的结构和功能改变; 其机制并非单纯“肾差导致血压高”, 而是后负荷、前负荷增加与内在心肌损伤因素共同作用的结果。合并 CKD 的高血压患者在评估时应同步关注 eGFR、白蛋白尿、容量状态、电解质和矿物质代谢指标; 在治疗上则需兼顾心肾保护与安全性, 尤其重视标准化血压测量、可耐受情况下更严格的收缩压管理, 以及 ACEI/ARB、SGLT2 抑制剂和 MRA 的合理应用[26] [27]。

### 3. 病理形态学特征

#### 3.1. 向心性肥厚与离心性肥厚

高血压性心肌肥厚在形态学上的首要差异体现在左室几何构型。压力负荷增加时, 左室通过室壁增厚抵消壁应力, 更易形成向心性肥厚; 而在容量负荷增加或疾病进展至失代偿阶段时, 则更常出现心腔扩大和离心性重构。两者并非单纯影像学命名, 而是不同负荷背景下心肌适应方式的形态学反映[1] [28]。

不过, 临床中的几何改变更接近连续谱而非截然二分。向心性重构最常见, 而向心性肥厚和离心性肥厚可随病程、治疗状态及合并心肌损伤而动态转换[28]。

#### 3.2. 组织学特征: 细胞与基质的双重重塑

组织学上, 高血压性心肌肥厚的核心是心肌细胞肥大与间质重塑并存。前者表现为细胞横径增大、核增大和深染, 后者则包括间质及血管周围胶原沉积、小动脉重塑和微循环异常。与肥厚型心肌病相比, 高血压性心脏病通常缺乏显著的心肌细胞排列紊乱, 而更突出细胞肥大和纤维化[29]。

弥漫性间质纤维化是其最关键的病理标志之一。持续压力负荷可改变 I 型和 III 型胶原的比例、排列和交联状态, 从而增加心肌僵硬并损害舒张功能; 这一过程又常与微血管稀疏和小血管病变并存, 共同增加缺血、心律失常和心衰风险[10] [30]。

#### 3.3. 超微结构改变

在超微结构层面, 持续超负荷可导致肌节数量增加, 并伴随 T 管系统紊乱、兴奋-收缩耦联效率下降以及线粒体形态和功能异常。随着疾病进展, 线粒体肿胀、嵴结构紊乱和氧化磷酸化受损逐渐加重, 而 T 管重塑也成为由代偿性肥厚走向心衰的重要标志[31]。

### 4. 临床评估与诊断

高血压性心肌肥厚的临床评估已由单纯判断“左室是否增厚”, 转向对几何表型、组织改变和功能损害的综合识别。其中, 超声心动图仍是一线工具, 心脏磁共振提供更精细的组织表征, 生物标志物和心电图则承担补充分层与筛查角色[4] [32]。

超声心动图可同时完成左室质量、几何构型及收缩/舒张功能的初步判断。临床上常用 Devereux 公式估算左室质量, 并结合左室质量指数和相对壁厚区分向心性重构、向心性肥厚和离心性肥厚。在左室射血分数仍保留时, 整体纵向应变对亚临床功能损伤更敏感, 常可早于显性心衰和传统收缩功能异常出现, 因此适合用于早期识别和功能分层[4] [33]。

当超声结果不典型, 或需进一步明确纤维化负荷和病因时, 心脏磁共振具有优势。其原生 T1 值和细胞外容积分数可用于无创评估弥漫性纤维化, 从而补足超声在组织表征方面的不足[32]。

BNP 和 NT-proBNP 仍是最成熟的心衰识别和预后评估工具。Galectin-3 和 sST2 更多反映纤维化、炎症与重构过程, 其价值主要在于补充风险分层[34]。

心电图适用于大规模筛查和随访, 但其对左室肥厚的敏感性低于影像学, 阴性结果不能排除肥厚。人工智能则主要用于超声切面识别、自动测量和模式识别, 可提高效率和一致性, 但现阶段仍以辅助决策为主[35]。

## 5. 从肥厚到心衰的演变

高血压性心肌肥厚早期具有一定代偿意义, 但当压力负荷持续存在时, 这种适应性增厚会逐渐转向失代偿。病理研究显示, 随着左室射血分数下降, 心肌纤维化、心肌细胞退行性变以及自噬相关细胞死亡明显增加, 提示从肥厚到心衰并非突变, 而是结构损伤长期累积的结果[36]。

这一转变往往伴随冠状微血管功能障碍。微循环异常可导致灌注不足、供需失衡和慢性缺血, 而在心衰患者中, HFpEF 和 HFrEF 又呈现不同的 CMD 模式: 前者更常见充血期微血管阻力升高和充血血流下降, 后者则更偏向静息期阻力降低和静息血流增加。在此基础上, 反复短暂缺血可造成心肌顿抑, 持续低灌注则可形成心肌冬眠, 共同加速肥厚心肌功能恶化[37] [38]。

与此同时, 代谢危机也在推动失代偿。衰竭心脏常表现为高能磷酸储备减少、脂肪酸氧化能力下降和 ATP 供给不足, 而这些改变在代偿期即可出现, 并在失代偿后进一步放大。再加上压力负荷引起的连接蛋白 43 异常、传导速度下降和 QRS 延长, 心肌细胞丢失、基质替代和电重构便共同构成了肥厚心脏转入功能衰竭的重要基础[36] [39]。

在终末阶段, 高血压性心肌肥厚可主要表现为 HFpEF 或 HFrEF。前者更突出向心性肥厚、心肌僵硬增加和舒张功能障碍, 后者则更多表现为心腔扩大和收缩功能下降。两种表型虽在临床上不同, 但共享纤维化、微血管功能障碍和代谢异常等基础病理过程[38] [40]。

## 6. 治疗与干预策略

RAAS 抑制剂仍是逆向重构的基础。荟萃分析提示, ACEI/ARB 在左室肥厚回归方面总体优于  $\beta$  受体阻滞剂, 而钙通道阻滞剂居中。REVERSE-LVH 试验进一步显示, 沙库巴曲缬沙坦较缬沙坦可更显著降低弥漫性间质纤维化和左室质量, 提示 ARNI 在高血压性心脏病逆向重构中具有潜力[5] [41]。

在此基础上, MRA 和 SGLT2 抑制剂构成重要的增量治疗。螺内酯可改善 HFpEF 患者的左室质量指数、左房容积指数和  $E/e'$ ; SGLT2 抑制剂则已显示出改善心室容积、左室质量和临床结局的作用, 且获益覆盖 HFrEF 与 HFpEF 谱系[6] [42]。

对于持续未控制或难治性高血压, RDN 可作为补充性器械治疗, 但其定位仍应建立在规范药物治疗和充分评估基础上。与此同时, 减重、限钠和 DASH 饮食等生活方式干预始终是长期管理的基石, 因为它们不仅有助于降压, 也有助于推动左室肥厚回归和整体风险下降。高血压性心肌肥厚治疗的重点并不是单一药物升级, 而是围绕“降压 - 逆向重构 - 防心衰”的连续管理[43]。

## 7. 前沿与争议

### 7.1. 微血管功能障碍在肥厚进展中的作用

冠状动脉微血管功能障碍(CMD)正在从“伴随现象”被重新定位为推动肥厚失代偿的重要机制。HFpEF 尸检研究显示, 微血管稀疏与心肌纤维化密切相关; 后续研究进一步表明, CMD 在 HFpEF 和 HFrEF 中均可存在, 只是表现模式不同, 提示其更像心衰谱系中的共性机制[10] [38]。

CMD 兼具结构性与功能性损伤。结构性 CMD 与微血管重塑和阻力升高相关, 功能性 CMD 则更多表现为内皮依赖性舒张障碍。同时, 较高的微血管阻力和较低的冠脉血流储备与更高的不良事件风险相关, 而基于冠脉功能检测的分层治疗可改善症状和生活质量[44] [45]。

## 7.2. 心肌纤维化的可逆性：抗炎/抗纤维化新靶点

心肌纤维化如今更被视为“可干预但程度有限”的过程。TGF- $\beta$  仍是纤维化网络的核心节点，但广泛抑制该通路可能干扰修复和稳态，因此直接封堵并不理想。炎症干预构成这一领域的延伸，CANTOS 试验支持炎症假说，但如何把抗炎收益真正转化为抗纤维化效果，仍需更精准的患者选择和靶点设计[46] [47]。

## 7.3. 肠道菌群 - 高血压 - 心肌肥厚轴：新兴领域

“肠 - 心轴”理论提示，高血压和心衰相关重构可通过肠道低灌注、屏障受损和菌群失衡放大炎症，而菌群代谢物又可反向影响血压、代谢和纤维化，其中 TMAO 与炎症和纤维化相关。动物研究表明，高纤维饮食或乙酸补充可减轻高血压小鼠的左室肥厚和心脏纤维化。不过，菌群变化究竟是病因还是结果，人群层面的高质量结局研究仍不足[48] [49]。

## 7.4. 人工智能在肥厚表型识别和风险分层中的应用

人工智能已可用于超声切面识别、腔室分割、自动测量和模式识别，从而提高影像分析效率与重复性。但当前限制同样明显，包括外部验证不足、数据异质性和模型可解释性有限等。因此，AI 短期内更适合作为“增强型工具”嵌入临床流程，而非替代医师完成诊断和决策[50]。

## 7.5. 肥厚逆转与预后改善的因果关系争议

左室肥厚逆转是否独立改善预后，还是主要反映了更充分的血压控制与整体治疗成功，仍是高血压性心肌肥厚研究中最具代表性的争议之一。支持“具有一定因果意义”的证据主要来自连续随访的影像学研究。Devereux 等在 LIFE 试验的前瞻性队列亚组分析中，对 941 例基线存在心电图 LVH 的高血压患者进行年度超声复查，发现治疗过程中左室质量指数越低，复合心血管终点、心血管死亡和卒中风险越低[51]。

然而，上述证据并不能简单等同于因果证明。首先，这类研究大多属于随机试验中的事后亚组分析或观察性随访，虽然能够进行多变量调整，但仍难完全排除残余混杂；其次，纳入对象常为年龄较大、基线风险较高且已存在 LVH 的患者，其结果未必能外推至更早期或合并多重代谢共病的人群；再次，超声或心电图捕捉到的是“质量/电压变化”，并不能充分反映残余纤维化、微血管损伤和代谢异常等更接近预后的病理底层。因此，LVH 回归很可能既是治疗有效的结果指标，也是部分中介变量，但未必是最接近终点事件的中介环节[7] [32]。

反对将 LVH 回归直接视为独立治疗靶点的证据同样值得重视。Costanzo 等的荟萃回归分析发现，虽然主动治疗总体上减少了复合事件和卒中，但 LVH 变化幅度本身并未呈现与临床事件降低稳定的连续关系。2024 年基于 SPRINT 心电图资料的分析进一步提示，强化降压可显著减少新发 LVH 并增加 LVH 回归，但 LVH 回归更多表现为风险上升被部分削弱，而非稳定、充分地解释结局改善[52] [53]。

因此，更稳妥的结论是：LVH 回归应被视为重要但不充分的中间治疗目标。未来若要厘清其与预后改善之间的真正因果关系，研究设计至少需要满足三点：其一，在相近血压控制水平下比较不同干预对左室质量、纤维化负荷、应变和微循环功能的差异，以判断“超越降压本身”的逆重构效应；其二，采用预先设定的中介分析或因果推断框架，而非仅以事后相关性解释结局；其三，将糖尿病、肥胖和 CKD 等高共病负荷亚群纳入分层，因为这些患者即便左室质量下降，残余纤维化和心肾代谢异常也可能持续主导预后。换言之，真正需要回答的问题并不是“LVH 能否回归”，而是“何种回归、伴随何种组织和功能改善，才足以转化为长期临床获益”。

## 8. 结语与展望

高血压性心肌肥厚并非单纯的左室壁增厚, 而是长期压力负荷、神经体液激活、细胞信号异常、分子重编程、纤维化和代谢重构共同作用的结果。在疾病早期, 向心性肥厚有助于降低壁应力并维持心输出量; 但随着机械刺激持续存在, RAAS 失衡、钙信号异常、间质纤维化和微循环损伤逐步累积, 心肌最终由适应性重构走向病理性重构, 并进一步进展为心衰和不良心血管事件。

从临床实践看, 诊断和干预模式都在发生变化。影像学评估已由单纯判断左室质量转向对几何构型、纤维化和早期功能异常的综合识别; 治疗也不再停留于“血压达标”, 而是更强调逆转肥厚、减轻纤维化并延缓心衰进展。与此同时, CMD、肠-心轴、人工智能和抗纤维化精准治疗等前沿方向, 正在不断拓展我们对疾病异质性的理解。

展望未来, 高血压性心肌肥厚研究仍需在机制整合、精准分型和综合干预三个层面继续推进: 既要整合微循环、代谢、炎症和纤维化等多维机制, 也要推动影像、生物标志物和多组学联合应用, 并以高质量临床研究验证“降压 + 逆重构 + 改善微循环 + 代谢和抗纤维化干预”对长期结局的真实影响。总体而言, 深入揭示其机制异质性并实现精准干预, 将是未来提升防治水平的关键方向。

## 参考文献

- [1] Grossman, W., Jones, D. and McLaurin, L.P. (1975) Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle. *Journal of Clinical Investigation*, **56**, 56-64. <https://doi.org/10.1172/jci108079>
- [2] Santos, R.A.S., Sampaio, W.O., Alzamora, A.C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., et al. (2018) The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, **98**, 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [3] Travers, J.G., Kamal, F.A., Robbins, J., Yutzey, K.E. and Blaxall, B.C. (2016) Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circulation Research*, **118**, 1021-1040. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306565>
- [4] Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **28**, 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [5] Lee, V., Dalakoti, M., Zheng, Q., Toh, D., Boubertakh, R., Bryant, J.A., et al. (2025) Effects of Sacubitril/Valsartan on Hypertensive Heart Disease: The REVERSE-LVH Randomized Phase 2 Trial. *Nature Communications*, **16**, Article No. 6981. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62203-0>
- [6] Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J.P., Bocchi, E., Böhm, M., et al. (2021) Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1451-1461. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
- [7] Brooks, J.E., Soliman, E.Z. and Upadhy, B. (2019) Is Left Ventricular Hypertrophy a Valid Therapeutic Target? *Current Hypertension Reports*, **21**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0952-9>
- [8] Frank, D. and Frey, N. (2011) Cardiac Z-Disc Signaling Network. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 9897-9904. <https://doi.org/10.1074/jbc.r110.174268>
- [9] Kehat, I. and Molkentin, J.D. (2010) Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling during Pathophysiological Stimulation. *Circulation*, **122**, 2727-2735. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.942268>
- [10] Mohammed, S.F., Hussain, S., Mirzoyev, S.A., Edwards, W.D., Maleszewski, J.J. and Redfield, M.M. (2015) Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **131**, 550-559. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.009625>
- [11] Bhullar, S.K. and Dhalla, N.S. (2022) Angiotensin II-Induced Signal Transduction Mechanisms for Cardiac Hypertrophy. *Cells*, **11**, Article No. 3336. <https://doi.org/10.3390/cells11213336>
- [12] Fuller, P.J. and Young, M.J. (2005) Mechanisms of Mineralocorticoid Action. *Hypertension*, **46**, 1227-1235. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000193502.77417.17>
- [13] Taniguchi, S., Jin, D., Morihara, H., Yokoe, S., Moriwaki, K. and Takai, S. (2025) Beneficial Effects of Chymase Inhibition on Cardiac Diastolic Function and Remodeling Induced by Chronic Angiotensin II Stimulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 8236. <https://doi.org/10.3390/ijms26178236>

- [14] He, X., Du, T., Long, T., Liao, X., Dong, Y. and Huang, Z. (2022) Signaling Cascades in the Failing Heart and Emerging Therapeutic Strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00972-6>
- [15] Li, C., Cai, X., Sun, H., *et al.* (2011) The  $\delta$ A Isoform of Calmodulin Kinase II Mediates Pathological Cardiac Hypertrophy by Interfering with the HDAC4-MEF2 Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **409**, 125-130. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.04.128>
- [16] Islam, R. and Hong, Z. (2024) YAP/TAZ as Mechanobiological Signaling Pathway in Cardiovascular Physiological Regulation and Pathogenesis. *Mechanobiology in Medicine*, **2**, Article ID: 100085. <https://doi.org/10.1016/j.mbm.2024.100085>
- [17] Barry, S.P., Davidson, S.M. and Townsend, P.A. (2008) Molecular Regulation of Cardiac Hypertrophy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **40**, 2023-2039. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.02.020>
- [18] Waspe, L.E., Ordahl, C.P. and Simpson, P.C. (1990) The Cardiac Beta-Myosin Heavy Chain Isogene Is Induced Selectively in Alpha 1-Adrenergic Receptor-Stimulated Hypertrophy of Cultured Rat Heart Myocytes. *Journal of Clinical Investigation*, **85**, 1206-1214. <https://doi.org/10.1172/jci114554>
- [19] Li, C., Meng, X., Wang, L. and Dai, X. (2023) Mechanism of Action of Non-Coding RNAs and Traditional Chinese Medicine in Myocardial Fibrosis: Focus on the TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1092148. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1092148>
- [20] Mably, J.D. and Wang, D. (2024) Long Non-Coding RNAs in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure: Functions, Mechanisms and Clinical Prospects. *Nature Reviews Cardiology*, **21**, 326-345. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00952-5>
- [21] Kundu, B.K., Zhong, M., Sen, S., Davogustto, G., Keller, S.R. and Taegtmeier, H. (2015) Remodeling of Glucose Metabolism Precedes Pressure Overload-Induced Left Ventricular Hypertrophy: Review of a Hypothesis. *Cardiology*, **130**, 211-220. <https://doi.org/10.1159/000369782>
- [22] Riehle, C. and Abel, E.D. (2012) PGC-1 Proteins and Heart Failure. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **22**, 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.003>
- [23] Pua, C.J., Loo, G., Kui, M., Moy, W.L., Hii, A., Lee, V., *et al.* (2023) Impact of Diabetes on Myocardial Fibrosis in Patients with Hypertension: The REMODEL Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **16**, 545-553. <https://doi.org/10.1161/circimaging.123.015051>
- [24] Cai, A., Liu, L., Zhou, D., Tang, S., Tadic, M., Schutte, A.E., *et al.* (2024) Obesity and Risk of Incident Left Ventricular Hypertrophy in Community-Dwelling Populations with Hypertension: An Observational Study. *Journal of the American Heart Association*, **13**, e033521. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.033521>
- [25] Woodiwiss, A.J. and Norton, G.R. (2015) Obesity and Left Ventricular Hypertrophy: The Hypertension Connection. *Current Hypertension Reports*, **17**, Article No. 539. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0539-z>
- [26] Law, J.P., Pickup, L., Pavlovic, D., Townend, J.N. and Ferro, C.J. (2023) Hypertension and Cardiomyopathy Associated with Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment Considerations. *Journal of Human Hypertension*, **37**, 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00751-4>
- [27] Cheung, A.K., Chang, T.I., Cushman, W.C., Furth, S.L., Hou, F.F., Ix, J.H., *et al.* (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **99**, S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- [28] Pitouilis, F.G. and Terracciano, C.M. (2020) Heart Plasticity in Response to Pressure- and Volume-Overload: A Review of Findings in Compensated and Decompensated Phenotypes. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article No. 92. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00092>
- [29] Moreno, M.U., Eiros, R., Gavira, J.J., Gallego, C., González, A., Ravassa, S., *et al.* (2017) The Hypertensive Myocardium: From Microscopic Lesions to Clinical Complications and Outcomes. *Medical Clinics of North America*, **101**, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.002>
- [30] González, A., López, B., Ravassa, S., San José, G., Latasa, I., Butler, J., *et al.* (2024) Myocardial Interstitial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Management. *Hypertension*, **81**, 218-228. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21708>
- [31] Wei, S., Guo, A., Chen, B., Kutschke, W., Xie, Y., Zimmerman, K., *et al.* (2010) T-Tubule Remodeling during Transition from Hypertrophy to Heart Failure. *Circulation Research*, **107**, 520-531. <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.212324>
- [32] Kuruvilla, S., Janardhanan, R., Antkowiak, P., Keeley, E.C., Adenaw, N., Brooks, J., *et al.* (2015) Increased Extracellular Volume and Altered Mechanics Are Associated with LVH in Hypertensive Heart Disease, Not Hypertension Alone. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **8**, 172-180. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.09.020>
- [33] Lee, J.H. and Park, J.H. (2025) Clinical Applications of Speckle-Tracking Echocardiography in Heart Failure: From Diagnosis to Prognostication. *International Journal of Heart Failure*, **7**, 201-215.

- <https://doi.org/10.36628/ijhf.2025.0052>
- [34] Cao, Z., Jia, Y. and Zhu, B. (2019) BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [35] Vidal-Perez, R., Grapsa, J., Bouzas-Mosquera, A., Fontes-Carvalho, R. and Vazquez-Rodriguez, J.M. (2023) Current Role and Future Perspectives of Artificial Intelligence in Echocardiography. *World Journal of Cardiology*, **15**, 284-292. <https://doi.org/10.4330/wjc.v15.i6.284>
- [36] Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., Schönburg, M., Elsässer, A., Polyakova, V., *et al.* (2003) Progression from Compensated Hypertrophy to Failure in the Pressure-Overloaded Human Heart: Structural Deterioration and Compensatory Mechanisms. *Circulation*, **107**, 984-991. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000051865.66123.b7>
- [37] Scarica, V., Rinaldi, R., Animati, F.M., *et al.* (2025) Coronary Microvascular Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Strategies across Cardiovascular Diseases. *EXCLI Journal*, **24**, 454-478.
- [38] Paolisso, P., Gallinoro, E., Belmonte, M., Bertolone, D.T., Bermpeis, K., De Colle, C., *et al.* (2024) Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Heart Failure: Characterization of Patterns in HF<sub>r</sub>EF versus HF<sub>p</sub>EF. *Circulation: Heart Failure*, **17**, e010805. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.123.010805>
- [39] Ingwall, J.S. (2009) Energy Metabolism in Heart Failure and Remodelling. *Cardiovascular Research*, **81**, 412-419. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn301>
- [40] Yoon, S. and Eom, G.H. (2019) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Present Status and Future Directions. *Experimental & Molecular Medicine*, **51**, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0323-2>
- [41] Fagard, R.H., Celis, H., Thijs, L. and Wouters, S. (2009) Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies. *Hypertension*, **54**, 1084-1091. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.136655>
- [42] Ferreira, J.P., Cleland, J.G., Girerd, N., Bozec, E., Rossignol, P., Pellicori, P., *et al.* (2023) Spironolactone Effect on Cardiac Structure and Function of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *European Journal of Heart Failure*, **25**, 108-113. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2726>
- [43] McCarthy, C.P., Bruno, R.M., Rahimi, K., Touyz, R.M. and McEvoy, J.W. (2025) What Is New and Different in the 2024 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension? *Hypertension*, **82**, 432-444. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.124.24173>
- [44] Collet, C., Sakai, K., Mizukami, T., Ohashi, H., Bouisset, F., Cagliioni, S., *et al.* (2024) Vascular Remodeling in Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **17**, 1463-1476. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.07.018>
- [45] Ford, T.J., Stanley, B., Good, R., Rocchiccioli, P., McEntegart, M., Watkins, S., *et al.* (2018) Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The Cor-MicA Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 2841-2855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
- [46] Vistnes, M. (2024) Hitting the Target! Challenges and Opportunities for TGF- $\beta$  Inhibition for the Treatment of Cardiac fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*, **17**, Article No. 267. <https://doi.org/10.3390/ph17030267>
- [47] Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., *et al.* (2017) Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1119-1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
- [48] Snelson, M., R. Muralitharan, R., Liu, C., Markó, L., Forslund, S.K., Marques, F.Z., *et al.* (2025) Gut-Heart Axis: The Role of Gut Microbiota and Metabolites in Heart Failure. *Circulation Research*, **136**, 1382-1406. <https://doi.org/10.1161/circresaha.125.325516>
- [49] Marques, F.Z., Nelson, E., Chu, P., Horlock, D., Fiedler, A., Ziemann, M., *et al.* (2017) High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*, **135**, 964-977. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024545>
- [50] Qayyum, S.N. (2024) A Comprehensive Review of Applications of Artificial Intelligence in Echocardiography. *Current Problems in Cardiology*, **49**, Article ID: 102250. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102250>
- [51] Devereux, R.B., Wachtell, K., Gerds, E., *et al.* (2004) Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change during Treatment of Hypertension. *JAMA*, **292**, 2350-2356. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350>
- [52] Costanzo, P., Savarese, G., Rosano, G., Musella, F., Casaretti, L., Vassallo, E., *et al.* (2013) Left Ventricular Hypertrophy Reduction and Clinical Events. a Meta-Regression Analysis of 14 Studies in 12,809 Hypertensive Patients. *International Journal of Cardiology*, **167**, 2757-2764. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.084>
- [53] Zhang, Z., Li, L., Zhang, Z., Hu, Z., Xiong, Y., Zhou, L., *et al.* (2024) Electrocardiographic Tracking of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: Incidence and Prognostic Outcomes from the SPRINT Trial. *Clinical Hypertension*, **30**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s40885-024-00275-8>