

原发性高血压患者血压变异性研究进展

赵天华, 张庆

四川大学华西医院心血管内科, 四川 成都 610041

关键词: 高血压, 原发性; 血压变异性; 危险因素; 治疗

中图分类号: R 544.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)01-0132-04

自 Frank 于 1911 年提出“原发性高血压”以来,原发性高血压已成为常见疾病之一,除了会导致高血压本身的症状,还会引发多种心脑血管疾病,损害心、脑、肾等重要器官生理功能,最终导致器官功能的衰竭^[1]。随着生活水平的日益提高,全球范围内高血压广泛流行,我国高血压患病率也在逐年增加。临床上通常认为诊断及监测患者的平均血压水平是管理心脑血管事件的关键,但近年来越来越多的研究表明,降低心脑血管事件的发生风险不能局限于降低血压,保持血压变异性(blood pressure variability, BPV)的稳定也至关重要^[2]。本文对原发性高血压患者 BPV 的相关研究进展做一综述。

1 BPV 的概述

1.1 概念和分类 BPV 即在一定时间内血压波动的程度,是除心率变异外的另外一个可以定量评价心血管自主神经活动的无创指标,主要反映人体交感以及迷走神经对心血管调节的动态平衡,包含收缩压变异、舒张压变异以及平均血压变异^[3-4]。通常用动态血压标准差(standard deviation, SD)、变异系数(coefficient of variability, CV)、动态血压标准差与平均值的比值(SD/mean)来表示 BPV。BPV 依据不同的分类依据而分类。(1)根据时间分类可分为:短时变异、长时变异及季节变异。短时变异,包括数秒、数分钟间期变异;长时变异,包括数日间、数周间、季节间的变异以及数年间血压变异。二者均包含节律性变化、非节律性变化。节律性变化:受中枢神经系统和机体固有生理节奏、神经体液因素的影响。非节律性变化:受到个体行为、环境因素、自主神经系统的调节。(2)依据 BPV 发生的原因分为:生理变异和病理变异。生理变异:血压随着生理以及外界环境变化而波动。正常的生理血压比如正常人群 24 h 内血压变化为双峰—谷曲线,动脉血压在早上和傍晚各有一高峰,大多数正常人夜间血压水平较日间血压降低 10%~20%左右(杓型血压)。病理变异:与危险分层及降压治疗有关,使用降压药物治疗中的血压变异。交感神经系统、中枢神经系统、动脉压力感受器等血压调节机制受到损害,血压调节失去平衡,导致血压变异性增大;自主神经功能失调,则会直接引发血压昼高夜低的波动情况减弱甚至消失。降压药能够影响血压变异的幅度,故应重视降压药物所引发

的血压变异,尽量避免药物作用增加的血压变异。

1.2 病理机制与监测 BPV 机制目前还不十分清楚,中枢神经系统、交感神经系统、个体行为、体液因素等都可能参与其中。剧烈运动及情绪波动可以增加 BPV,而在睡眠安静状态下,BPV 明显缩小。病理情况下,动脉血管弹性下降、血管扩张,血压升高,出现高血压,与此同时常伴有病理性的 BPV,表现为 BPV 增大,也可表现为生理变异下降或消失。根据观察周期长短可分为短时 BPV、长时 BPV,其临床监测方法亦不同。短时 BPV 较易获得,导管插入桡动脉,持续进行动脉内血压监测,Oxford 技术分析获得 BPV,该方法检测准确,但因其为有创性操作,因此应用受限。目前,多采用 24 h 动态血压监测(24h-ABPM)评估短时 BPV,而进行临床研究以及降压治疗评估。长时 BPV 测量则需推广以及持续测定。2010 年新公布的《欧洲高血压协会家庭自测血压指南》指出,家庭自测血压(HBPM)提供了医生随访期间的长期血压水平及在通常环境中的血压水平,可评估白天的 BPV,能够作为长时 BPV 的定量方法^[5]。相关研究通过为期 12 个月随访表明,高血压远程监测以及自我管理更能使患者获益^[6]。但该方法患者必须具备极高的治疗依从性,最大程度获得患者的配合,方能实施。

1.3 影响因素 BPV 是高血压理论研究的热点,其与年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟、饮酒、心血管病早发家族史、高血压病、糖尿病、高脂血症、压力感受器敏感性、动脉结构或功能、季节摄盐量、治疗持续性和治疗方案等密切相关^[7]。其中影响短时血压变异的因素,包括个体活动和情绪等等。个体的情绪变化、运动都会影响血压水平,从而影响 BPV。而影响长时血压变异的因素包括年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、心血管病早发家族史、高血压病、糖尿病、高脂血症、季节摄盐量等^[8]。(1)吸烟:骆景光等^[9]研究表明,吸烟能够显著增加高血压患者的短时 BPV,尤其是夜间收缩压 BPV。(2)高血糖:2 型糖尿病(T2DM)与高血压之间可加重各自的病理过程。T2DM 的胰岛素抵抗(IR)导致自主神经功能紊乱,引发心血管结构及功能的异常,BPV 增大。徐辉等^[10]研究表明,在进行降压治疗的同时,控制血糖治疗能够显著改善高血压合并 T2DM 患者的 BPV,降低心血管事件的发生率。(3)高血脂:王煜等^[11]研究表明,高血压合并糖、脂代谢异常组的 BPV 高于高血压合并糖代谢异常组,高胆固醇组 BPV 高于非高胆固醇组,表明脂代谢异常可能会影响患者自主神经功能,进而影响 BPV。(4)阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS):伴有 OSAS 的原发性高血压患者对 BPV 的影响显著,并加重靶器官的损

坏程度,引发心脑血管事件。于逢春等^[12]的研究结果表明,伴 OSAS 的急性脑梗死患者夜间 BPV 增大,可能导致脑梗死复发。此外,莫剑梅等^[13]研究表明,男性原发性高血压合并 OSAS 患者 BPV 高于单纯原发性高血压患者,加重心室重构。(5)盐敏感性:一项盐敏感者长达 27 年、18 年随访调查显示,盐敏感原发性高血压患者相比于盐不敏感的原发性高血压患者心血管事件发生率以及死亡率明显升高^[14]。(6)其他:鲁丽利^[15]研究表明,血浆 C 反应蛋白水平(CRP)及 TNF- α 参与血压波动,与原发性高血压早期炎症密切相关。

2 BPV 与临床疾病的相关性

近年研究表明,在高血压患者的随访中,BPV 独立于血压均值,与早期动脉硬化、靶器官损害、心血管事件的联系密不可分。在高血压的发生以及发展成为心血管事件的过程中,亚临床靶器官损害是非常重要的中间环节。Okada 等^[16]研究表明,在 T2DM 患者中,随诊间 BPV 的增大可能对血管壁产生创伤性效应,同时引起早期靶器官损害。BPV 通常能够导致心脏、脑血管、肾脏等靶器官的损害,与一系列相关的临床疾病密切相关,具体介绍如下。

2.1 BPV 与早期肾损害 研究表明 BPV 独立于血压水平但和尿蛋白的分泌呈正相关。侯海霞等^[17]研究表明,校正性别及年龄等其他因素后,高血压引起的肾功能损害不仅和 24 h 平均血压有关,也与 BPV 密切相关。Tsioufis 等^[18]研究结果也得出类似的结论,夜间血压上升、肾小球灌注增加、血管内皮受到损伤等导致微量白蛋白分泌增加,从而导致患者夜间 BPV 减小甚至消失,损伤肾功能。

2.2 BPV 与血管损害 一氧化氮(NO)、内皮素(ET)-1、内皮依赖性血管收缩因子等血管壁内表面的内皮细胞生成、激活和释放的各种血管活性物质,能够调节心血管功能。高血压最早期、最重要的血管损害表现为血管内皮功能障碍。Diaz 等^[19]的研究结果表明,随诊间收缩压标准差及变异系数是 NO 及 ET-1 发生改善的重要影响因素。研究认为,BPV 与血管内皮损伤、血管结构的重构密切相关,血压的波动可使血管内压力对管壁的创伤作用增大,BPV 大者血管壁更易受到损害。

2.3 BPV 与动脉粥样硬化 冠状动脉病变包括病变的范围(病变血管支数)和病变(狭窄)程度。有研究表明,BPV 增大与冠心病的发生密切相关,冠状动脉狭窄的评分越高,狭窄的支数越多,BPV 是预测冠心病及其严重程度的重要参考指标。BPV 的增加独立于血压均值,促进新生内膜形成,通过抑制 NO 的产生损害内皮功能,增加动脉硬化程度,降低大弹力血管的顺应性,由此可能导致动脉粥样硬化形成^[20]。

2.4 BPV 与心肌灌注 心内膜下心肌活力率(sub-endocardial viability ratio,SEVR)显著下降可以加速颈动脉疾病的进展,导致粥样硬化斑块不稳定与冠心病患者发生心肌缺血有关^[21],同时也和不伴有亚临床冠状动脉疾病者发生无症状性心律失常有关^[22]。然而,目前没有关于随访 BPV 与 SEVR 相关性方面的研究。宋鸿斌^[23]的研究结果提示,降压过程中保持血压波动平稳有利于增加心肌灌注,缓解心肌缺血症状。

2.5 BPV 与脑梗死 近年相关研究均表明脑梗死的发生主要是由 BPV 造成。徐超^[24]的研究表明,高血压患者中,BPV 尤其是收缩压变异性越大,则脑梗死的发生率越高。

2.6 BPV 与冠心病 中国、日本等东亚国家中 BPV 增大主要是增加了脑出血风险,在欧洲则主要提升了冠状动脉性心脏病事件的风险^[25]。Hansen 等^[26]研究表明,BPV 升高,心血管风险也会相应提升。Rothwell 等^[27]相关报道证实收缩压变异性在预测心血管疾病风险方面的价值要高于舒张压变异性。此外,24 h 动态 BPV 能够直接影响靶器官的损伤严重程度以及患者的预后,而且 BPV 被认为是心血管死亡事件的独立预测因素之一^[28]。

2.7 BPV 与左室肥厚 BPV 和左心室重构密切相关,左室质量指数(LVMI)与 24 h 收缩压和 BPV 呈正相关。Sega 等^[29]相关研究证明正常人群中 LVMI 与 BPV 之间是有着确定的独立相关性的。非构型病人在夜间血压调节能力降低导致夜间血压升高,使靶器官持续处在高负荷的状态,极易加剧靶器官的损伤,进而发生心肌肥厚^[30]。

2.8 BPV 与脑卒中 权威的血压实验组:英国-斯堪的纳维亚心脏终点试验-降血压部分(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm,ASCOT-BPLA)相关的回顾性分析结论表明,减轻 BPV 能够降低脑卒中以及冠状动脉事件发生,且该种获益不依赖于患者平均血压的降低,长时 BPV 增大患者的脑卒中发生率是长时 BPV 较小患者的 4~5 倍^[27]。Sorond 等^[31]的研究也得出类似的结论,BPV 越大越容易导致脑卒中,血压突然下降则容易导致脑缺血。Koton 等^[32]的研究结果也与前面的结论不谋而合,增加 BPV(任何能够引起血压短暂性升高的诱因),如体位性血压的波动,交感神经过度兴奋导致的血压波动,都能够诱发脑卒中的发生。

2.9 BPV 与心律失常 心律失常的发生存在昼夜节律性,在夜间睡眠时室性心律失常减少,上午则增加。这种昼夜节律性的存在与自主神经系统对心血管的调控息息相关。Jira 等^[33]通过频谱分析方法的研究结果表明,BPV 增加与心率变异减少均和心血管疾病有相关性。研究者主要是在健康人群中评估 BPV 和心率变异性的重现性,结果表明 BPV、心率变异性是个体两个独立的特征,且 BPV(特别是夜间 BPV)越大,神经平衡功能失调更为显著,心律失常发生的危险性则更大,心律失常的昼夜节律性也较易消失。

2.10 BPV 与心力衰竭 交感神经、迷走神经影响血压改变,心力衰竭(congestive heart failure,CHF)患者动脉压压力反射敏感性降低,自主神经功能改变,夜间交感神经占优势,低谷血压消失,BPV 增高。而 BPV 与心功能的受损程度关系密切,能够评价 CHF 患者心功能和预后情况。Gibelin 等^[34]研究指出,CHF 的摄氧峰值、射血分数等变量和舒张期 BPV 密切相关,均是判断预后的相关指标,且 BPV 对预后的判断独立于摄氧峰值和射血分数。不同病因导致的 CHF 其 BPV 并无明显差异,然而随着心功能损害加重,血压的变异系数也会增加。Ingelsson 等^[35]研究结果也表明,非构型节律血压以及夜间血压升高可作为 CHF 的预测和独立危险因素。

3 BPV 的相关临床治疗

不同种类的降压药物对 BPV 影响存在很大的差异。Webb 等^[36]的一项 Meta 分析回顾了 389 项研究中的平均收缩压 SD 数据和变异率 (VR), 即计算用药患者个体间的 BPV 情况。具体结果如下: (1) 二氢吡啶类钙拮抗剂在降低 BPV 方面效果最好, α 受体阻断剂在降低 BPV 方面效果最差; (2) 钙离子通道阻滞剂 + 血管紧张素抑制剂相比于 β 受体阻滞剂 + 噻嗪类利尿剂, 前者能够明显降低长时 BPV。 (3) 无论高血压患者的 BPV 增大还是 BPV 减弱甚至消失, 均与靶器官的损害密切相关。因此, 临床上运用药物控制患者血压时, 应在保证血压得到控制的同时尽量选择长效、平稳的具有改善血管内皮功能的药物。

4 结 语

了解 BPV 与心血管疾病的相关性, 进一步探索如何早期干预 BPV, 在降低相关的心血管疾病、改善高血压患者的临床诊治及预后、提升患者生活质量方面具有重大意义。因此, 临床医生在临床一线治疗高血压疾病本身的同时, 应充分重视和积极推进 24 h ~ 48 h 动态血压监测项目^[37-39], 了解高血压患者个体化的血压动态变化以及血压变化周期, 实现 BPV 在临床应用的真正价值。

参考文献

- [1] Dolan E, O'Brien E. Blood pressure variability clarity for clinical practice[J]. *Hypertension*, 2010, 56(2): 179-181.
- [2] Li Z, Snieder H, Su S, et al. A longitudinal study of blood pressure variability in African-American and European American youth[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(4): 715-722.
- [3] 郭艺芳, 白晓谊. 血压变异性的基本概念[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(7): 601-602.
- [4] Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variation: its measurement and significance in hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2006, 8(3): 199-204.
- [5] Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring[J]. *J Hum Hypertens*, 2010, 24(12): 779-785.
- [6] McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9736): 163-172.
- [7] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895-905.
- [8] 王滨和, 田小平, 杨文东. 代谢综合征患者血压变异性和心率变异性的临床研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(10): 1616-1618.
- [9] 骆景光, 杨明, 韩凌, 等. 吸烟对高血压患者血压变异性的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(2): 178-180.
- [10] 徐辉, 徐仲卿, 王华. 控制血糖对老年原发性高血压合并 2 型糖尿病患者血压变异性的影响[J]. *实用老年医学*, 2011, 25(6):

461-463.

- [11] 王煜, 邓洁, 王瑞萍, 等. 老年高血压患者血脂异常与血压变异性的关系[J]. *中国老年保健医学*, 2010, 8(4): 46-49.
- [12] 于逢春, 刘永珍, 唐晓梅, 等. 合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的急性脑梗死患者血压变异性研究[J]. *中国卒中杂志*, 2011, 6(12): 947-953.
- [13] 莫剑梅, 黄江南, 刘唐威, 等. 男性高血压并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者综合干预效果分析[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(15): 3887-3889.
- [14] Eto M, Toba K, Akishita M, et al. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(1): 1-7.
- [15] 鲁丽利. 超敏 C 反应蛋白水平与血压昼夜波动程度关系的研究[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(30): 30-32.
- [16] Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 155-159.
- [17] 侯海霞, 华琦, 陈慧敏, 等. 原发性高血压患者血压变异性与肾功能损害的相关研究[J]. *首都医科大学学报*, 2011, 32(5): 626-628.
- [18] Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, et al. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(3): 277-288.
- [19] Diaz KM, Veerabhadrapa P, Kashem MA, et al. Relationship of visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability to vascular function in African Americans[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(1): 55-61.
- [20] Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, et al. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2011, 5(3): 184-192.
- [21] Baller D, Bretschneider HJ, Hellige G. A critical look at currently used indirect indices of myocardial oxygen consumption[J]. *Basic Res Cardiol*, 1981, 76(2): 163-181.
- [22] Salvi P, Revera M, Faini A, et al. Changes in subendocardial viability ratio with acute high-altitude exposure and protective role of acetazolamide[J]. *Hypertension*, 2013, 61(4): 793-799.
- [23] 宋洪斌. 原发性高血压患者降压治疗及随访血压变异性与亚临床靶器官损害的相关性[D]. 济南: 济南大学, 2014.
- [24] 徐超. 原发性高血压患者血压变异性与缺血性脑卒中的关系[D]. 石河子: 石河子大学, 2013.
- [25] Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5 645 subjects from 8 populations[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 1040-1048.
- [26] Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8 938 subjects from 11 populations[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 1049-1057.
- [27] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 469-480.
- [28] Mancia G, Parati G, Hennig M, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data

- from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(11):1981-1989.
- [29] Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study [J]. *Hypertension*, 2003, 39(2 Pt 2):710-714.
- [30] Rahman M, Griffin V, Heyka R, et al. Diurnal variation of blood pressure; reproducibility and association with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients [J]. *Blood Press Monit*, 2005, 10(1):25-32.
- [31] Sorond FA, Khavari R, Serrador JM, et al. Regional cerebral autoregulation during orthostatic stress: age-related differences [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(11):1484-1487.
- [32] Koton S, Tanne D, Bornstein NM, et al. Triggering risk factors for ischemic stroke. A case-crossover study [J]. *Neurology*, 2004, 63(11):2006-2010.
- [33] Jira M, Závodná E, Nováková Z, et al. Reproducibility of blood pressure and inter-beat interval variability in man [J]. *Physiol Res*, 2010, 59 Suppl 1:S113-S121.
- [34] Gibelin P, Spillner E, Bonnan S, et al. Non-invasive blood pressure variability in chronic heart failure: characteristics and prognostic value [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2003, 96(10):955-960.
- [35] Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure [J]. *JAMA*, 2006, 295(24):2859-2866.
- [36] Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9718):906-915.
- [37] 王荣, 杨瑞雪, 殷乐, 等. 24 小时动态血压监测高血压患者昼夜血压变异 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2):353-354.
- [38] 李燕. 2014 欧洲高血压学会动态血压监测指南解读 [J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(3):215-216.
- [39] 文佳, 陈轶情, 李莹, 等. 24h 动态血压在高血压分级和疗效评估中的价值 [J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(10):926-929.
- 收稿日期:2016-08-04 修回日期:2016-09-06 编辑:周永彬

(上接第 131 页)

- [24] 梁景平, 姜云涛, 李超伦, 等. 实时 PCR 技术在龋易感儿童牙菌斑致龋菌定量检测中的应用 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27(2):128-132.
- [25] Okada M, Soda Y, Hayashi F, et al. PCR detection of *Streptococcus mutans* and *S. sobrinus* in dental plaque samples from Japanese pre-school children [J]. *J Med Microbiol*, 2002, 51(5):443-447.
- [26] Okada M, Soda Y, Hayashi F, et al. Longitudinal study of dental caries incidence associated with *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in pre-school children [J]. *J Med Microbiol*, 2005, 54(7):661-665.
- [27] De Soet JJ, Toors FA, De Graaff J. Acidogenesis by oral streptococci at different pH values [J]. *Caries Res*, 1989, 23(1):14-17.
- [28] 李姮, 王文梅, 俞少玲, 等. 低龄儿童乳牙龋病流行病学及龋活跃性分析 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2011, 27(4):505-507.
- [29] 石四箴. SCAT 检测龋活跃性的研究 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2004, 20(5):594-596.
- [30] 石四箴, 陈炼鸳, 下野勉. Cariostat 法采样量与结果关系之研究分析 [J]. *口腔医学*, 1997, 17(4):169-171.
- [31] Koroluk L, Hoover JN, Komiyama K. The sensitivity and specificity of a colorimetric microbiological caries activity test (Cariostat) in pre-school children [J]. *Pediatr Dent*, 1994, 16(4):276-281.
- 收稿日期:2016-08-11 修回日期:2016-09-18 编辑:王宇