

血压波动对心血管疾病影响的研究进展

田 文 周 建 景在平

【摘要】 传统观点认为高血压是造成靶器官损伤的直接因素,近年来研究发现,血压波动对于靶器官的损伤较高血压本身更大。临床观察发现,血压波动性与血管性事件的发病率、死亡率密切相关。实验研究表明,血压波动性与靶器官损伤的相关性高于高血压。该文主要介绍血压波动的分类和测量及其对心血管疾病的影响的研究进展。

【关键词】 血压波动性;高血压;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.03.009

血压对于维持内环境稳态有重要作用,评价血压异常最主要的指标是血压值的高低及其波动情况。高血压会导致血管重构、左心室肥厚、肾功能受损等各种靶器官损伤,并可能引发脑卒中、冠心病等并发症^[1]。对 61 项前瞻性研究的荟萃分析结果表明,平均动脉压和血管性死亡率存在密切直接的联系^[2]。目前,高血压的治疗旨在减轻或逆转靶器官损伤,控制血压是最常用的方法^[3-4]。

近 20 年的研究表明,血压波动(blood pressure variability, BPV)对于靶器官的损伤甚至大于高血压本身^[1]。1987 年 Mancina 等^[5]报告了 BPV 与高血压靶器官损伤有关。随后的临床研究显示,血压波动性与心血管系统疾病的预后相关。通过对去窦弓大鼠模型的实验研究,已证实 BPV 是独立于血压值的靶器官损伤因素^[6]。根据这些研究结果,已有一些医生推荐使用氯沙坦等能够降低 BPV 的药物治疗高血压^[7]。本文将就血压波动性的界定和测量及其对心血管疾病影响的研究进展进行综述。

1 BPV 的分类和评价方法

BPV 是指血压在一段时间内变化的情况。其计算基于对血压的连续测量。根据测量时间范围的长短,目前 BPV 可以分为 3 类:(1)短时 BPV:通常测量 5~10 min,记录每搏血压值,测量方式包括动脉内插管,或采用无创指末血压连续采集技术(如 Finometer 仪器);(2)中等时间 BPV:通常测量

24 h,每 15~30 min 记录血压值,通常采用动态血压监测技术(ambulatory blood pressure monitor, ABPM);(3)长时 BPV:时间跨度通常为数月或数年,记录每次随访时的血压值。由于仪器的限制,短时 BPV 通常仅用于小规模临床研究;长时 BPV 在流行病学调查中采用较多,目前应用较多的为使用 ABPM 的中等时间 BPV。

目前对于 BPV 的评价有 3 种方法与指标:(1)标准差法(SD):利用记录的数十或数百个血压值的标准差作为血压波动性指标;(2)变异系数法(CV):利用标准差除以血压平均值得到变异系数,作为血压波动的评价指标;(3)平均真实波动性法(ARV):这是将取得的连续测量数值排成一列,利用后一个减去前一个,把这些差值的绝对值综合相加,最后除以测量值的个数^[8]。

BPV 研究最早采用的方式即是标准差法,这也是目前比较公认的方法,大多数研究都采用此方法。在标准差的基础上,有人认为血压基础值对于 BPV 是有影响的,利用标准差除以血压平均值,得到变异系数来计算 BPV^[9]。Mena 等^[8]则探索了 BPV 测量的新指标 ARV,他们将 ARV 和 SD 进行了比较,发现比例风险回归分析的结果仅对 ARV 有意义。他们认为计算总体的标准差会掩盖部分 BPV 的程度,而 ARV 则更为准确。

2 血压波动对心血管疾病影响的临床研究

2.1 对心脑血管事件的影响

早在上世纪 40 年代对于健康成人的队列研究中,调查者就注意到了每次门诊血压测量值之间的差异^[10],但当时的研究者认为是误差,而将波动的血压作为不良数据处理。2007 年发表的一项持续 4 年的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270386);上海市科委启明星基金(13QA1404700)

作者单位:第二军医大学附属长海医院血管外科

通信作者:景在平,Email:jingzp@xueguan.net

研究随访了 1 523 例中年高血压患者(平均 56 岁),其中多数患者的血压至少有 1 次随访时是正常的,但连续 4 次随访血压都正常的人数不足 10%^[11]。

20 世纪 90 年代末及 21 世纪初期的一些小规模研究发现了 BPV 预测脑梗死发生的一些证据,但不够确切^[4]。Hata 等^[12]对服用高血压药物的老年患者门诊随访血压时发现,在 138 例发生脑梗死的患者中,其收缩压的变异系数略高于对照组。Pringle 等^[13]对 744 名老年入选者分别进行了随访期血压监测、ABPM 日间及夜间血压监测,发现实验组与对照组的结局并无不同;ABPM 监测的日间 BPV 对于预后无影响,而夜间 BPV 是影响预后的独立危险因素。近期较大的研究是来自 Rothwell 等的随访期血压波动对脑梗塞的影响^[4, 10, 14-16],其数据来源基于 2 项大型研究。盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验降压分支研究(Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial blood pressure lowering arm, ASCOT-BPLA)共包括 19 257 例高血压及其他血管疾病高危因素的患者,比较了氨氯地平和阿替洛尔对预后的影响,同时也包括了部分 24 h 的 ABPM 研究。另一项为医学研究理事会的实验(Medical Research Council trial, MRC),包括 4 396 例高血压患者,比较了阿替洛尔、利尿剂和对照组之间的差异。通过对这 2 项实验的数据分析, Rothwell 等^[4]发现,收缩压的最高值和血压波动强烈预示脑梗死的可能,此危险因素独立于平均血压值。同时,服用降压药物期间的血压波动也是血管事件的高危因素。

Equch 等^[17]将脑卒中、心肌梗死、突发性心源性死亡定义为严重心血管事件,严重心血管事件加上心绞痛、心力衰竭和其他心血管疾病定义为所有心血管事件,他们发现,诊室测量的 BPV 是所有心血管事件的独立危险因素,而睡眠期 BPV 是严重心血管事件的独立危险因素。

Dawson 等^[18]对 92 例确诊缺血性脑梗死的患者进行血压监测,他们连续记录了 10 min 的每搏血压值,分析了收缩压、舒张压、平均动脉压、脉压差,证实舒张压的波动预示了不良的结局。Stead 等^[19]进行了包括 71 例患者的队列研究,对来急诊室的脑梗死患者每 5 min 进行 1 次动脉血压监测,经统计分析后,发现血压波动的幅度较大者 90 d 的死亡率较高。

2.2 术中血压波动对手术预后的影响

Aronson 等^[20]对 7 808 例患者的队列研究表明,心脏手术术中的血压波动和术后 30 d 死亡率存

在联系,在收缩压、舒张压等各项血压指标中,超出 105~130 mmHg 范围的动态收缩压持续时间对 30 d 死亡率的预测价值最高。对 1 512 例心脏手术患者围手术期血压的研究提示,术中超出 75~135 mmHg 和术后超出 85~145 mmHg 范围的动态收缩压占整体血压的比例与 30 d 死亡率有联系,在高危患者中表现得更加明显^[21]。Lukasz 等^[22]详细分析了 200 例接受冠状动脉旁路移植术患者的血压波动情况,发现女性、年龄<60 岁、无糖尿病、无高血压、无肥胖及吸烟患者更易发生术中血压波动。

2.3 其他不同的观点

Stolarz-Skrzypek 等^[23-24]在动态血压对心血管结局的国际数据库(International Database on Ambulatory BP to Cardiovascular Outcome, IDACO)研究中,利用 ABPM 进行 24 h 的血压波动研究,发现血压波动性的确对心血管疾病预后有影响,但其影响较小(对心血管事件贡献度仅为 0.1%),远不如血压值本身。

3 血压波动的实验研究

已有一些实验研究证实了血压波动对心血管系统的影响。苏定冯等^[25]用较大样本的自发性高血压大鼠作为模型($n=50$),首次报道了 BPV 与靶器官损伤的密切关系($r>0.6$)。之后利用去窦弓大鼠模型作为单纯 BPV 的研究对象,证明了单纯 BPV 增高也可导致器官损伤^[26-27]。与高血压引起的器官损伤相比, BPV 增高主要导致主动脉肥厚,而高血压则以左心室肥厚为特征^[28]。日本学者 Kai 等^[29]利用自发性高血压大鼠和去窦弓大鼠模型研究了 BPV 损伤的作用机制,结果提示 BPV 的增高激活血管紧张素系统,进而引发慢性炎症反应,导致心脏重构及左心室功能改变。使用血管紧张素受体拮抗剂可抑制此类心血管重构现象。P21 蛋白活化激酶 1-醛固酮/盐皮质激素受体(PAK1-MR)通路可能在此过程中起作用^[30]。Rocha 等^[31]使用去窦弓大鼠模型,在保持血压平均水平不变的基础上增加了血压的波动性,发现血管平滑肌中的连接蛋白含量增高。动物实验和人体研究都发现, BPV 增加与炎症反应加重呈正相关,且他汀类药物能够减轻血压波动。微小 RNA(miRNA)对血压波动可能也有作用^[32]。

对于血压波动的研究,从时间范围看,有数分钟、数小时和数年的不同时段;从评价指标来看,存在多种计算方法。多项研究得出的结论也不完全一致。这些研究揭示了 BPV 在心血管疾病方面的意义,它

作为心血管疾病的独立危险因素正在逐渐被认可。然而,现有的 BPV 临床调查研究普遍存在样本量不足、效度较低的问题,且研究多集中于不同 BPV 组别间的结局观察,而对其作用机制尚缺乏深入研究。

参 考 文 献

- [1] 苏定冯, 缪超玉. 血压波动性的研究[J]. 高血压杂志, 2005, 13(7):394-397.
- [2] Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the american heart association council on high blood pressure research [J]. Circulation, 2005, 111(5):697-716.
- [3] 苏定冯. 血压波动性在高血压药物治疗中的意义[J]. 世界临床药物, 2005, 26(10):586-588.
- [4] 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.
- [5] Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension[J]. Hypertens, 1987, 5(1):93-98.
- [6] Su DF, Miao CY. Blood pressure variability and organ damage [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001, 28(9):709-715.
- [7] Mitsuhashi H, Tamura K, Yamauchi J, et al. Effect of losartan on ambulatory short-term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(1):186-190.
- [8] Mena L, Pintos S, Queipo NV, et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability [J]. Hypertens, 2005, 23(5):505-511.
- [9] Krzych LJ, Krejca M, Bis J, et al. Perioperative blood pressure variability in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Its magnitude and determinants[J]. Blood Press Monit, 2011, 16(3):129-133.
- [10] Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension[J]. Lancet, 2010, 375(9718):938-948.
- [11] Mancia G, Parati G, Bilo G, et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: Data from the european lacidipine study on atherosclerosis[J]. J Hypertens, 2007, 25(5):1087-1094.
- [12] Hata Y, Kimura Y, Muratani H, et al. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients[J]. Hypertens Res, 2000, 23(6):553-560.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke[J]. Lancet, 2011, 377(9778):1681-1692.
- [16] Rothwell PM. Does blood pressure variability modulate cardiovascular risk? [J]. Curr Hypertens Rep, 2011, 13(3):177-186.
- [17] Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, et al. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(9):962-968.
- [18] Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, et al. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? [J]. Stroke, 2000, 31(2):463-468.
- [19] Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, et al. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome[J]. Neurology, 2006, 66(12):1878-1881.
- [20] Aronson S, Stafford-Smith M, Phillips-Bute B, et al. Intraoperative systolic blood pressure variability predicts 30-day mortality in aortocoronary bypass surgery patients[J]. Anesthesiology, 2010, 113(2):305-312.
- [21] Aronson S, Dyke CM, Levy JH, et al. Does perioperative systolic blood pressure variability predict mortality after cardiac surgery? An exploratory analysis of the eclipse trials [J]. Anesth Analg, 2011, 113(1):19-30.
- [22] Krzych LJ, Krejca M, Bis J, et al. Perioperative blood pressure variability in patients undergoing coronary artery bypass grafting - its magnitude and determinants[J]. Blood Press Monit, 2011, 16(3):129-133.
- [23] Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the international database of ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcome [J]. Hypertens Res, 2010, 33(8):757-766.
- [24] Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Li Y, et al. Short-term blood pressure variability in relation to outcome in the international database of ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcome (idaco) [J]. Acta Cardiol, 2011, 66(6):701-706.
- [25] 张黎明, 程 勇, 刘建华, 等. 老年自发性高血压大鼠的血压波动性与靶器官损伤[J]. 高血压杂志, 1996, 4(1):7-10.
- [26] Miao CY, Tao X, Gong K, et al. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 37(1):6-15.
- [27] Miao CY, Su DF. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation[J]. Hypertens, 2002, 20(9):1865-1872.
- [28] Miao CY, Yuan WJ, Su DF. Comparative study of sinoaortic denervated rats and spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Hypertens, 2003, 16(7):585-591.
- [29] Kai H, Kudo H, Takayama N, et al. Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling—role of cardiac inflammation[J]. Circ J, 2009, 73(12):2198-2203.
- [30] Yasuoka S, Kai H, Kajimoto H, et al. Blood pressure variability activates cardiac mineralocorticoid receptor and induces cardiac remodeling in hypertensive rats[J]. Circ J, 2013, 77(6):1474-1481.
- [31] Rocha ML, Kihara AH, Davel AP, et al. Blood pressure variability increases connexin expression in the vascular smooth muscle of rats[J]. Cardiovascular Research, 2008, 80(1):123-130.
- [32] 侯良磊, 杨德业. 微小 RNA 与高血压的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(1):7-10.

(收稿:2014-11-15 修回:2015-01-26)

(本文编辑:丁媛媛)