

综述

血压变异性与心血管疾病的研究进展

焦坤综述, 冯玉宝、苏平审校

摘要 动态血压监测是高血压诊断技术发展史上的重大创新, 随着动态血压监测的广泛应用, 人们从中发现了许多有价值的血压变化信息, 如血压变异性(BPV)从概念的提出到目前的临床治疗应用, 已经解决了许多临床问题, 目前已成为高血压领域的研究热点, 国内外多项研究发现 BPV 与心血管系统疾病、神经系统疾病及肾脏疾病等密切相关, 本文就 BPV 的概念、可能机制、影响因素及与心血管疾病的关系进行简单综述。

关键词 综述; 血压变异性; 心血管疾病

长期以来高血压的诊断和治疗主要以平均血压的高低作为评价标准, 且平均血压已成为制定大多数高血压临床指南的基础^[1]。随着动态血压在临床中的广泛应用, 血压变异性(BPV)越来越受到专家学者的广泛关注, 尤其是在 2010 年的欧洲高血压学会(ESH)年会中, 各国专家就 BPV 的重要性进行了广泛的讨论与交流, 并指出 BPV 可能会成为高血压治疗的一个重要靶点。

1 BPV 的概念

BPV 又称为血压波动性, 是指一定时间内血压的波动程度^[2]。BPV 的定义有两个要素, 一是“一定时间内”, 即时域指标, 二是“波动程度”, 即频域指标。BPV 的测量有有创和无创两种方法。意大利学者 Mancina 等^[3]最早利用 Oxford 技术来分析患者的 BPV, 将导管插入受试者的桡动脉内来观察血压的变异, 该方法能够得到准确的 BPV 数据, 但由于其操作有创性, 从而限制了在临床上的应用和推广。目前无创的方法是采用 24 h 动态血压监测(ABPM)仪, 该方法简单方便, 但不能提供准确的数据。主要是通过计算 24 h 内每半小时血压平均值(共 48 个平均值)的标准差, 即每半小时的血压变异, 来表示 BPV 的大小(长时变异指标); 通过计算半小时内的血压的标准差, 再求 24 h 内 48 个标准差的均值, 即每半小时血压变异(短时变异指标)^[4]。目前国内外对正常血压人群的大样本动态血压研究相对较少, 诊断 BPV 尚无统一的标准, BPV 正常范围的确立还需进一步探讨。动脉内血压监测显示, 24 h 间血压值变化大约 50~60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 昼夜血压差值大约 15~20 mmHg。临床实践中多以 24 h 动态血压监测数据作为评价依据^[5]。

2 BPV 分类

人体由睡眠状态转为清醒状态并开始活动时, 血压会从一个相对较低的水平迅速升高至相对较高的水平, 正常人群的夜间血压较日间血压降低幅度为 10%~20%, 将 24 h 内测量的血压值连接成线, 呈“双峰一谷”的勺状连续分布曲线, 即凌晨 1:00~2:00 血压最低, 清晨 6:00~10:00 及下午 16:00~20:00 血压各有一个高峰, 这也是正常的生理性变异

范围, 即勺型血压^[6]。按照时域指标 BPV 分为心动周期间变异性(也称即时变异)、短时变异(数分钟变异、数小时变异)、长时变异(数日间变异、数周间变异和数月间变异); 按照频域指标 BPV 分为高频变异(0.15~0.30 Hz)、低频变异(0.04~0.15 Hz)和极低频变异(< 0.04 Hz); 按照血压成分 BPV 可分为收缩压变异性、舒张压变异性、脉压变异性; 按照发生的原因 BPV 分为生理性变异、病理性变异和药物所致的变异。生理性变异即正常群人的血压变异, 通常表现为勺型血压和晨峰血压。正常人群血压显示一定的昼夜节律, 即夜间血压较日间血压下降 10%~20% 之间, 这种现象称为“勺型血压”。而“晨峰血压”是指人体从睡眠状态转变为清醒状态时并开始活动, 血压会从相对较低的水平迅速上升至相对较高的水平以适应机体需求。血压的这种规律性变化对保护机体心、脑、肾等靶器官具有重要意义。病理性血压变异即为 BPV 增大, 当动脉弹性降低、血容量增加及神经内分泌调节功能受损时可引起病理性血压变异。主要表现为非勺型血压(夜间血压较日间血压下降 < 10%)、超勺型血压(夜间血压较日间血压下降 > 20%)、反勺型血压(夜间血压较日间血压增高)和“晨峰血压”增高(2010 年中国高血压防治指南定义起床后 2 h 内收缩压平均值减去夜间睡眠时收缩压最低值如 ≥ 37 mmHg 则为晨峰血压增高)。此外临床还上常常采用随诊内血压变异和随诊间血压变异等概念。

3 BPV 的机制和影响因素

BPV 的机制:(1)生理性 BPV: 生理状态下, 血压波动不会过高或过低, 主要是人体存在复杂的血压调节机制。短时 BPV 主要受压力反射调节。安静时, 低阈值感受器不断发放冲动, 经有髓鞘纤维传入中枢, 从而保证血压处于正常水平。当血压明显升高时, 高阈值感受器兴奋, 无髓鞘纤维传入冲动增多, 压力反射增强, 致使血压下降^[7]。长时血压变异主要受自主神经功能状态的影响, 交感神经和迷走神经对血压的作用是影响血压变化的最后通路。当交感神经为主导时, BPV 增高, 反之当迷走神经为主导时, BPV 则降低。自主神经功能受损可能是原发性高血压 BPV 增强的主要机制之一^[8]。

(2) 病理性 BPV: 当动脉血管的弹性功能明显下降、血管中容量负荷增加, 作用于血管与血液的神经、内分泌功能亢进或减退时, 可引起病理性血压变异, 主要表现为“晨峰血压”增高。研究表明^[9], 脑卒中的发生率在清晨时段明显高于其他时段。清晨血压升高幅度大的患者, 其心血管事件发生率更高。病理性变异还可以表现为正常生理变异消失或者下降, 比如高盐饮食可引起压力感受器敏感性降低, 导致压力感受器斜率增高, 最终引起变异性减小(此种情况下表现为夜间血压比日间血压降低幅度 $< 10\%$)^[10]。(3) 药物性血压 BPV: 在服用降压药物时所引起的 BPV 即药物性 BPV。许多研究表明, 降压药物在降低血压的同时会明显影响 BPV, 尤其是短效降压药物会明显增加短时 BPV。如硝苯地平片能有效降压, 但作用时间相对较短, 需多次服用, 这就会导致血压有较大的波动。长效降压药较短效降压药可更好的降低日间 BPV, 故高血压患者推荐服用长效降压药物控制血压。

BPV 的影响因素除了自主神经功能受损, 交感与迷走神经体液调节失衡有关外, 体液因素(如缓激肽、内皮素及一氧化氮等激素释放)、动脉弹性、血粘稠度、情感因素、行为因素(身体活动、昼夜睡眠、姿势变化等)、机械因素(呼吸产生的驱动力)、环境因素(如长期高工业污染环境、不同地区不同纬度等)、生活方式(饮食习惯、日均运动量)等对 BPV 也产生一定影响^[11]。另外不同人种、性别、遗传及季节变异也会影响 BPV^[12]。老年人群血压的波动较之年轻人群增大。另有研究表明, 黑人和女性的 BPV 高于其他人群的 BPV^[13]。相关研究证实冬季收缩压和舒张压均比夏季高^[14, 15]。Kim 等^[16]为探讨 BPV 与炎症标志标的关系也曾作相关研究, 该研究纳入 52 例高血压患者, 对所有入选者进行 24 h 动态血压监测, 同时计算 BPV 的相关指标, 结果表明炎症有可能会引起高血压患者 BPV 增大。

4 BPV 与心血管疾病的关系

国内学者苏定冯^[17]以去交感神经(SAD)大鼠作为研究对象, 提出 BPV 导致心血管靶器官损害的四大机制:(1) BPV 对靶器官的直接损害作用, 血压的波动可以造成组织灌注压时高时低, 并造成血管内皮细胞的损伤。(2) 体液调节系统被激活, 其中肾素-血管紧张素系统最为重要。这样可以导致血管紧张素和儿茶酚胺水平升高, 最终导致平滑肌细胞增生肥大。(3) 心肌细胞凋亡增加。研究发现心肌细胞凋亡与冠心病、心肌梗死等心血管疾病的发生关系密切, 心肌缺血再灌注损伤时心肌细胞凋亡加剧, bcl-2 降低, Fas, Fas-L, Bax 增高是决定细胞凋亡抑制作用强弱的重要基因, 在心肌缺血再灌注损伤中起重要作用。(4) 炎症反应, 研究发现高血压大鼠血浆和组织中一些与炎症相关的因子增高, 如肿瘤坏死因子 α 、血栓素 2、白细胞介素-1 等。用吲哚美辛治疗后, 动物的这些炎症因子明显的下降, 同时能部分地阻止这些动物靶器官的损害。

4.1 BPV 与颈动脉粥样硬化的关系

颈动脉粥样硬化是反映全身动脉粥样硬化的窗口, 而颈动脉内膜中层厚度(IMT)是反映颈动脉粥样硬化的严重程度标志之一。研究表明, 24 h BPV 增大是 IMT 增加的强有力预测因素^[18], 而随访问 BPV 增大与 IMT 增加也密切相关^[19]。Okada 等^[20]对 144 例受试者进行研究发现, 较高的随访问 BPV 是颈动脉硬化危险因素。Mancia 等^[21]发现 24 h、白天

及夜间平均收缩压及 24 h 收缩压的变异性与颈总动脉 IMT 相关。研究显示收缩压变异性对颈总动脉的 IMT 有明显影响^[22]。收缩压变异性每增加 1 mmHg, IMT 每年可增加 0.005~0.012 mm^[23]。BPV 增加可加速颈动脉粥样硬化形成, 作用机制可能为:(1) BPV 增高对血管壁的机械性压力和冲击作用时高时低, 一方面直接损伤血管壁, 造成血管内皮细胞的损伤, 动脉弹性蛋白断裂, 弹性纤维/胶原纤维比例降低, 血管平滑肌细胞增生, 管壁肥厚; 另一方面影响动脉内膜组织代谢, 引起内膜炎症反应等, 从而使血管壁结构发生改变、血管顺应性下降^[24]。(2) 激活肾素-血管紧张素系统。以上机制并非相互平行, 而是并联与串联混合导致了动脉粥样硬化的形成与发展^[25]。

4.2 BPV 与左心室肥厚(LVH)的关系

LVH 是高血压最常见的靶器官损害, 也是高血压患者的独立危险因素。近年来许多研究证实 BPV 的高低与 LVH 密切相关。有研究显示 24 h BPV 与 LVH 有关。Tatasciore 等^[26]对 309 例患者研究发现, 未经治疗的初诊高血压患者, 短时 BPV 与早期的左心室舒张功能减低相关联。王利等^[27]对 60 例原发性高血压患者分别进行超声心动图和动态血压监测, 发现高血压 LVH 组和无 LVH 组比较, 无论 24 h、白昼、夜间的收缩压和舒张压水平还是各阶段的收缩压和舒张压标准差都明显升高, 说明血压的升高和 BPV 的增大和 LVH 密切相关, 能够促使 LVH 的发生发展。李亚瑞等^[28]发现原发性高血压伴 LVH 与 BPV 尤其是收缩期 BPV 有密切关系。但也有来自国外的研究显示血压控制良好和血压控制欠佳的患者中 BPV 与 LVH 和左心室舒张功能无关联^[29]。Madden 等^[30]所做的一项荟萃分析研究也显示 BPV 与左心室质量指数无密切关系。对于 BPV 与 LVH 的关系目前仍存不同的研究结果。国内的研究结果认为, BPV 增大使得血压的生理节律性波动消失, 心血管系统更长时间处于高水平负荷, 容易导致和加重 LVH。另外, 一些学者认为 BPV 增加的患者夜间交感神经功能活跃, 从而使高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 儿茶酚胺增多, 血管紧张素 II 能直接刺激心肌细胞; 醛固酮使心脏间质增生纤维细胞生成, 胶原量增多, 导致心脏肥大^[31]。

4.3 BPV 与心力衰竭的关系

许多研究证实 BPV 的大小显著而独立地与高血压靶器官损害有关, 即 BPV 越大, 靶器官受损的程度越严重。Rossignol 等^[32]对 3 834 例射血分数减低的心力衰竭患者进行了 6.8 年的随访研究, 研究发现随访问 BPV 越大的患者, 心力衰竭越严重。可能的机制是慢性心力衰竭患者动脉压力反射敏感性降低, 植物神经功能发生改变, 夜间交感神经占优势, BPV 增高^[33]。此外, 慢性心力衰竭患者心输出量减少, 肾血流量减少, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 使血管紧张素 II 水平明显升高, 激素水平可以引发慢性心力衰竭患者的血压波动, 导致血压增高。

4.4 BPV 与心律失常的关系

BPV 与心律失常也密切相关。有研究表明 BPV 是独立于平均血压水平等之外的心律失常的最新预测因素^[34]。研究证实心律失常的发生也有昼夜节律性, 如室性心律失常在夜间睡眠时减少, 上午增加。长程 BPV 主要受自主神经对心血管中枢的影响, 心律失常的昼夜节律性也与自主神经的张力

变化有关。众多研究证实, 高血压时自主神经功能常受损, 交感神经活性增强, 迷走神经活性减弱, 交感神经活性增强, 迷走神经活性减弱导致 BPV 增大。交感神经张力增加使儿茶酚胺分泌增加, 迷走神经张力减低使乙酰胆碱分泌减少, 这种神经体液调节的改变通过兴奋相关离子通道的活性而影响心肌细胞的动作电位, 改变其电生理特性导致自律性异常, 产生折返或促发活动从而诱导心律失常^[35]。

5 结语

目前对于 BPV 的研究已经取得了很大的进展, 但是对于 BPV 的确切机制及如何通过早期干预 BPV 而减少相关靶器官的损害仍需深入研究, 在临床工作中我们不仅要使血压达标, 还要关注血压波动的程度以及血压昼夜节律的变化, 实现长期平稳降压, 恢复正常血压的节律, 从而减少心脑血管等靶器官的损害。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. 中华高血压杂志, 2011, 19: 701-743.
- [2] Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35: S15-19.
- [3] Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circulation Research*, 1983, 53: 96-104.
- [4] 刘力生. 高血压病. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 748-763.
- [5] 陈盼盼, 黄建凤. 24 小时血压波动性的研究进展. 中国循环杂志, 2011, 2: 156-158.
- [6] 陈鲁原. BPV 的临床意义与实践. 岭南心血管病杂志, 2011, 6: 430-432.
- [7] 陶丽丽. 清眩降汤治疗更年期女性原发性高血压的临床研究. 中国中医科学院, 2008. <http://xueshu.baidu.com>
- [8] 赵丹. 原发性高血压患者血压变异及昼夜节律与左室肥厚的关系. 中国医科大学, 2012. <http://xueshu.baidu.com>
- [9] Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens Suppl*, 2006, 24: 11-16.
- [10] 陈利红. 原发性高血压患者同型半胱氨酸与血压变异性的相关性研究. 郑州大学, 2014. <http://xueshu.baidu.com>
- [11] 李菁, 米树华, 贾淑杰. 高血压患者血压变异性与冠状动脉病变严重程度的相关性研究. 中国医药, 2015, 10: 50-54.
- [12] Muntner P, Shimbo D, Toneili M, et al. The relationship between visit-to-visit Variability in systolic blood and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*, 2011, 57: 160-166.
- [13] Xie HH, Shen FM, Xu LP, et al. Reduction of blood pressure variability by combination therapy in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, 2007, 25: 2334-2344.
- [14] Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med*, 2009, 169: 75-80.
- [15] Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, et al. Seasonal changes in ambulatory blood pressure in employees under different indoor temperature. *Occup Environ Med*, 1995, 52: 715-721.
- [16] Kim KI, Lee JH, Chang HJ, et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J*, 2008, 72: 293-298.
- [17] 苏定冯. 血压变异性与高血压的治疗. 中华心血管病杂志, 2005, 33: 863-865.
- [18] Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid artery stenosis: a 3-year follow-up study. *Circulation*, 2000, 102: 1536-1541.
- [19] 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 Am Soc Hypertens*, 2011, 5: 184-192.
- [20] Okada R, Okada A, Okada T, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a marker of cardiac diastolic function and carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 188.
- [21] Mancia G, Parati G, Henning 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 Hypertens*, 2001, 19: 1981-1989.
- [22] Shintani Y, Kikuya M, Hara A, et al. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the ohasama study. *J Hypertens*, 2007, 25: 1704-1710.
- [23] Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*, 2007, 50: 325-332.
- [24] 邱萌, 朱昀, 张福春. 老年高血压患者动脉僵硬与血压变异性的关系. 中国循环杂志, 2015, 2: 136-139.
- [25] 康健, 赵兴山, 丁幼楠. 血压变异性对老年女性高血压患者颈动脉硬化性的影响. 中华老年心血管病杂志, 2015, 12: 200-202.
- [26] Tatasciore A, Zimarino M, Tommasi R, et al. Increased short-term blood pressure variability is associated with early left ventricular systolic dysfunction in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *J Hypertens*, 2013, 31: 1653-1661.
- [27] 王利, 李志平, 张辉. 高血压患者血压变异性与左心室肥厚的关系. 医学临床研究, 2014, 3: 452-454.
- [28] 李亚瑞, 王立羽, 高金霞. 原发性高血压左心室肥厚与血压变异性的关系. 北京医学, 2013, 35: 828-830.
- [29] Wittke EI, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function. *J Hum Hypertens*, 2015, 15: 106.
- [30] Madden JM, O' Flynn AM, Fitzperald AP, et al. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res*, 2015, 19: 126.
- [31] 蔡晓琪. 高血压患者血管超负荷指数与心血管结构及功能的关系. 福建医科大学, 2013. <http://xueshu.baidu.com>
- [32] Rossignol P, Girerd N, Gregory D, et al. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol*, 2015, 6: 183-189.
- [33] 黄小芳, 方永生, 袁晓红. 充血性心力衰竭患者动态血压昼夜节律、BPV 特点及临床意义. 浙江实用医学, 2008, 13: 81-82.
- [34] Postolache G, Oliveira M, Rocha I, et al. New insight into arrhythmia onset using HRV and BPV analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Bio Soc*, 2011, 2011: 2691-2694.
- [35] 郭勇娟, 项美香, 鱼运寿. 原发性高血压患者血压变异性与心律失常的相关性. 临床心血管病杂志, 2007, 23: 731-733.

(收稿日期: 2015-11-12)

(编辑: 王宝茹)