

# 血压变异性类型的研究进展

王文楠<sup>1</sup> 石静<sup>1,2</sup> 刘广忠<sup>1,2</sup> 李悦<sup>1,2</sup>

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 血压变异性(BPV)是指一定时间内血压的波动程度,与高血压靶器官损害和预后密切相关。由于 BPV 监测指标及测量时程的不同,短期、中期及长期 BPV 与高血压预后的评估存在差异,不同类型的 BPV 具有其独特的优势与弊端。了解各类型 BPV 的评测方法及优势是正确评价心脑血管疾病所致靶器官损害的前提。现对于不同类型 BPV 测量方法及研究对象对 BPV 的影响进行系统综述。

**【关键词】** 血压变异性;高血压;预后

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.020

## Blood Pressure Variability Types

WANG Wennan<sup>1</sup>, SHI Jing<sup>1,2</sup>, LIU Guangzhong<sup>1,2</sup>, LI Yue<sup>1,2</sup>

(1. Harbin Medical University Graduate School, Harbin 150000, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Blood pressure variability (BPV) is the degree of fluctuation in blood pressure over a period of time, and it is closely related to hypertension target organ damage and prognosis. However, due to different BPV monitoring indicators and measurement durations, short-term, medium-term, long-term BPV and hypertension prognosis are different, so different types of BPV have their unique advantages and disadvantages. Understanding the evaluation methods and advantages of various types of BPV is a prerequisite for the correct evaluation of target organ damage caused by cardiovascular and cerebrovascular diseases. This article reviews the effects of different types of BPV measurement methods and research subjects on blood pressure variability.

**【Key words】** Blood pressure variability; Hypertension; Prognosis

高血压是影响公共健康问题的重要原因,可增加心、脑血管疾病发病率甚至猝死风险<sup>[1]</sup>。大量研究表明,高血压相关疾病风险不仅依赖血压水平,且与血压变异性(blood pressure variability, BPV)密切相关。与平均血压水平相比,BPV与靶器官损害和预后相关性更强<sup>[2]</sup>。然而,由于不同研究中BPV测量方法具有多样性,且在关键的相关研究问题,如BPV指标的选择以及作为预后指标的截断值上缺乏证据,使得BPV的临床应用受到限制。此外,受试者特征如年龄、平均血压水平是否会影响BPV尚不清楚,且BPV的测定缺乏标准参考范围和风险分层临界值。本文将针对BPV的临床应用现状进行详细论述。

### 1 BPV的测量和量化指标

机体为更好地适应内环境稳态和外环境的变化,

血压在一定范围内波动的现象称为BPV。通常临床研究主要根据血压监测时长对BPV进行分类,可分为以下四种类型<sup>[3]</sup>:超短期BPV(指每次心搏之间的血压变异,由于此指标需由有创的介入技术获得而限制了其临床应用)、短期BPV(24小时内的血压变异)、中期BPV(连续数日或数周的血压变异)和长期BPV(数月、季节以及临床试验中长期随访过程中的血压变异)。目前24小时动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)所计算的血压变异水平作为短期BPV的结果,临床上广泛应用,但如何测量BPV尚无指南明确推荐。目前,主要用于估测BPV的方法有:动脉穿刺置管测量、诊室血压、ABPM和家庭血压监测(home blood pressure monitoring, HBPM)<sup>[4]</sup>。其中,动脉内置管虽可精确测量血压,但在临床中无

法广泛使用;诊室血压测量具有随机性,受测量者和白大衣效应等诸多因素影响较大,且易遗漏“隐匿性高血压”并忽视夜间高血压;ABPM 目前普遍用于短期、中期 BPV 的测量,是比诊室血压更敏感的风险预测指标<sup>[5]</sup>。但 ABPM 的频繁测量可能影响受试者睡眠从而影响夜间血压的准确性。HBPM 可长期进行 BPV 测量,但在个体间存在差异,不同研究中家庭血压评估方案有所不同,且 HBPM 无法对运动状态下及夜间血压进行测量。因此,不同研究中测量方法的多样性可能导致 BPV 大小存在差异从而影响结果。

量化 BPV 的最佳指标和各指标间是否具有相关性暂不明确,通常意义上,任何可反映血压变异水平的指标均可用来量化 BPV。标准差(SD)是 BPV 量化的传统经典指标,由 24 小时 ABPM 记录的血压平均值计算得出,其通过各点血压、平均血压和测量次数计算出方差,方差的算术平方根即为 SD,SD 代表了血压的变异水平。多项研究认为,SD 与平均血压相关,是动态血压的近似指标,无法完全反映 BPV 的特征<sup>[6-8]</sup>。近年来,引用了一些新的 BPV 指标,如变异系数(CV)、独立于均值的变异(VIM)、平均真实变异性(ARV)、24 小时加权标准差(WSD)、相对标准差(RSD)和血压变化时率(TR)等,这些指标消除了平均血压对 BPV 的影响,其预测能力或许比 SD 更强。此外,24 h WSD 可最大程度减少 SD 因个体昼夜血压变化大对 BPV 产生的影响。ASCOT-BPLA 研究表示,CV 和 VIM 是心脑血管疾病的强有力预测因子<sup>[9]</sup>。一项荟萃分析指出,ARV 与动脉僵硬度和内膜中层厚度关系最密切,较传统 BPV 指标(SD、CV)相比具有更高的预测价值,且 ARV 是唯一与腔隙性脑梗死、脑室周围和深部白质高信号相关的指标,与卒中相关<sup>[8]</sup>。TR 不依赖于昼夜血压波动,可反映血压变化速率<sup>[10]</sup>。研究指出,内膜中层厚的患者具有更高的 TR,TR 可能为早期动脉硬化的最佳指标。RSD 被认为与左心室质量指数和心血管风险呈正相关<sup>[7]</sup>。综上所述,对 BPV 测量的方法学和检测指标的选择尚无统一的标准,需更多的大样本前瞻性临床试验深入研究,但对于昼夜血压波动较大者可选择 24 h WSD 或 TR 作为反映 BPV 的指标,而在临床上若为预测脑血管疾病风险建议使用 ARV。

## 2 不同类型 BPV

通常临床上 BPV 的主要应用类型为短期 BPV、中期 BPV 和长期 BPV<sup>[3]</sup>。短期 BPV 主要通过 24 小时 ABPM,反映 24 h 内血压的波动情况。而中期与长期 BPV 无明确或临床统一的定义,一般来说中期 BPV 指数日至数周血压变异,而长期 BPV 指数月至数年的血

压波动情况。BPV 的测量方法和监测频率对于 BPV 的临床意义和高血压预后具有重要作用。多项研究表明,在众多 BPV 的测量方法中,影响 BPV 量化的重要因素是短期和中期 BPV 的血压监测频率或长期 BPV 的访问次数,这在各项研究中有很大差异<sup>[11-14]</sup>。此外,血压监测持续时间也是影响 BPV 的重要因素。因此,鉴于 BPV 研究和临床实践的异质性,以下将对量化不同类型 BPV 的血压监测频率、访问次数和血压监测的持续时间等因素如何影响 BPV 进行阐述。

### 2.1 短期 BPV

短期 BPV 通常日间每 20 ~ 30 min 测量一次,夜间每 30 ~ 60 min 测量一次,在整个 24 h 期间通常采用 15 ~ 30 min 的间隔<sup>[15]</sup>。现有证据表明,短期 BPV 的升高与心血管疾病风险的增加、肾功能恶化和卒中等密切相关<sup>[16-17]</sup>。与 24 h 收缩压 BPV (ARV) 独立相关的血流动力学变量为脉搏波反射<sup>[18]</sup>。尽管多项研究已证实短期 BPV 的临床重要性,但由于缺乏统一监测指标、量化标准和阈值而限制了短期 BPV 的临床应用。

有学者提出短期 BPV 的定量监测可能需更高的测量频率,时间间隔应 $<15$  min<sup>[13]</sup>,但精确量化所需的确切时间间隔尚无定论。di Rienzo 等<sup>[19]</sup>通过桡动脉内置管连续血压监测与无创动脉血压间歇测量血压的均值(间隔时间为 5 min、10 min、15 min、30 min 和 60 min)对比得出,24 h 内上述不同时间间隔测得的血压平均值和标准差与连续动脉内血压监测值并无明显差异。而 Mena 等<sup>[20]</sup>研究指出,24 h 内进行 48 次血压监测即可准确计算短期 BPV 值(ARV),血压监测频率的减少并不影响 ARV 预测作用,且过于频繁的血压监测或许会使受试者不适从而影响血压水平继而影响 BPV 的大小。因此,短期 BPV 的血压监测频率可能对 BPV 大小并无显著影响。与血压监测频率相似,血压监测持续时间并不影响短期 BPV 的大小。因此,对于提高短期 BPV 24 h 血压监测频率的研究需进一步研究证实。

对于“白天”或“夜间”时段的定义在 BPV 的各项研究中有很大差异,这也可能影响 BPV 的大小。短期 BPV 量化的主要方法之一是 SD 与平均血压水平的关系<sup>[21]</sup>,既往研究证实,SD 随着平均血压水平的增加而增加。一项横断面研究指出,短期 BPV 与年龄呈正相关<sup>[22]</sup>;而一项对 55 ~ 79 岁健康人进行的 5 年随访研究认为短期 BPV 随时间增加而减小<sup>[23]</sup>。上述研究结果的差异或许与不同年龄的血压水平和观察指标等相关。因此,关于年龄与平均血压水平的相互作用需进一步研究。

## 2.2 中期 BPV

既往研究指出,血压监测频率和血压监测的持续时间均与中期 BPV 呈正相关,但不同的研究使用的 BPV 监测方法存在较大差异。此外,对于血压监测时间的选择,这在不同的研究中尚存在争议。Stergiou 等<sup>[24]</sup>关于中期 BPV 与年龄和平均血压水平的研究指出,中期全天 BPV 与年龄呈正相关,而中期日间、夜间 BPV 并非如此;同样,全天 BPV 与平均血压水平呈正相关,然而日间、夜间中期 BPV 随着平均血压水平的升高而略有下降。

虽然 BPV 可对心血管疾病进行预测,但由于缺乏明确的阈值从而限制了在临床中的应用。Juhanoja 等<sup>[25]</sup>为确定中期 BPV 的临界值通过晨起家庭血压测量并随访 9 年的结果显示,平均年龄 60 岁、平均血压 128.7 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa) 的欧洲和亚洲人群,若收缩压 BPV (CV)>11.0% 和 (或) 舒张压 BPV (CV)>12.8% 则心血管疾病风险更高;同时该研究认为 CV 可作为一个通用的参考指标,因易计算在临床实践中更易使用。SD 和 CV 是目前研究中最常用的量化 BPV 指标,但这些指标对不良事件的预测价值是否相同还有待证实。

## 2.3 长期 BPV

Whittle<sup>[26]</sup>研究指出,与短期 BPV 相比,长期 BPV 在预测心血管疾病、卒中和冠状动脉事件等不良事件方面更有优势。尽管对长期 BPV 与预后相关性分析的研究很多,但对于 BPV 评估方案、访问次数或血压监测持续时间未达成共识<sup>[12]</sup>,且无风险分层的临界值。Levitan 等<sup>[27]</sup>研究认为,长期 BPV 的随访频率与 BPV 大小呈正相关。但血压监测持续时间与长期 BPV 的大小无关。同样,Lim 等<sup>[28]</sup>为期 10 年的回顾性研究表明,长期 BPV 的大小随着随访次数的增加而增加,而血压由于受季节、测量方法和依从性等诸多因素影响,因此无法对血压监测持续时间的预测作用进行准确评估。此外,Mancia 等<sup>[29]</sup>通过比较诊室血压测量与 ABPM 评估长期 BPV 的研究中发现,使用 ABPM 的 BPV 明显低于诊室血压测量的 BPV,由于 ABPM 减少了白大衣效应等诸多因素的影响,因此使用 ABPM 评估长期 BPV 对于 BPV 可能更精确。目前通过 ABPM 评估长期 BPV 的研究相对较少,因此,为明确上述不同方法的临床价值,对于应用临床血压和 ABPM 评估长期 BPV 的前瞻性临床研究需更多的进行。此外,多数研究表明,长期 BPV 与年龄和平均血压水平呈正相关,但这些研究使用的监测方法和指标存在很大差异。

Chia 等<sup>[14]</sup>和 Yokota 等<sup>[30]</sup>研究显示,长期 BPV (SD)>13.5 mm Hg,表示肾功能下降<sup>[14]</sup>,BPV (SD)>14.8 mm Hg,可提示慢性肾脏疾病的进展<sup>[30]</sup>。而 Kawai 等<sup>[31]</sup>在 7 年内进行的 6 次随访结果指出,以 SD 作为 BPV 指标,SD>8.3 mm Hg 则心血管事件发生率增加,SD>13.7 mm Hg 总死亡率增多。由于量化 BPV 方法及人群特征的不同,上述临界值之间并无法进行比较。

## 3 降压药物对 BPV 的影响

BPV 增加是高血压靶器官损害、心血管事件甚至死亡等不良事件的重要原因。因此理想的降压治疗应该是在降低平均血压的前提下,能进一步降低 BPV 或至少不增加 BPV。不同种类降压药物对高血压患者血压波动具有不同程度的影响。Levi-Marpillat 等<sup>[32]</sup>对 2 780 例接受不同种类降压药物治疗的高血压患者研究指出,钙通道阻滞剂 (CCB) 和利尿剂均可显著降低 24 h 收缩压 SD (BPV),而血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 和  $\beta$  受体阻滞剂对收缩压 BPV 无明显治疗作用。一项纳入 155 380 例的荟萃分析<sup>[33]</sup>发现,CCB 对个体间血压变异治疗作用最为显著,其次为非袢类利尿剂,而 ACEI、ARB 及  $\beta$  受体阻滞剂则会引起个体间 BPV 的增加。新近研究表明,CCB 联合利尿剂降低 BPV 的作用优于其他种类降压药物组合<sup>[34]</sup>。因此,虽然目前认为 ACEI、ARB、CCB、利尿剂和  $\beta$  受体阻滞剂均被证实可有效降低血压并改善患者预后,但 CCB 是改善 BPV 最有效的降压药物,其次是利尿剂,而 ACEI、ARB 以及  $\beta$  受体阻滞剂对 BPV 的治疗欠佳。BPV 的机制尚不明确,目前认为 BPV 受交感神经张力、压力反射功能以及动脉弹性改变等影响较大,而不同种类降压药物对 BPV 的机制亦尚不明确。此外,目前尚无降压药剂型和制药工艺对 BPV 影响的研究。因此,关于 BPV 治疗的大型、前瞻性临床试验需进一步研究。

## 4 总结

BPV 作为临床重要指标和治疗靶点具有潜在的重要作用。由于受众多因素影响,在短期、中期和长期 BPV 不同因素产生的影响也存在差异,或许不同类型 BPV 之间并无明确关联亦无可比性。因此,BPV 测量方法及指标等的标准化对于 BPV 的临床价值和高血压治疗具有更好的指导意义。

## 参考文献

- [1] 张毅,柳志红. 动态血压监测在高血压中的应用现状与问题[J]. 心血管病学进展,2019,40(6):848-852.

- [2] Wang J, Shi X, Ma C, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(1):10-17.
- [3] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(4):537.
- [4] Abellán-Huerta J, Prieto-Valiente L, Montoro-García S, et al. Correlation of blood pressure variability as measured by clinic, self-measurement at home, and ambulatory blood pressure monitoring[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(3):305-312.
- [5] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(10):1953-2041.
- [6] Bilo G, Parati G. Rate of blood pressure changes assessed by 24 h ambulatory blood pressure monitoring: another meaningful index of blood pressure variability? [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(6):1054-1058.
- [7] Stergiou GS, Kollias A, Ntineri A. Assessment of drug effects on blood pressure variability: which method and which index? [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(6):1197-1200.
- [8] Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, et al. 24-hour blood pressure variability assessed by average real variability: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10):e006895.
- [9] Dolan E, O'Brien E. Blood pressure variability: clarity for clinical practice[J]. *Hypertension*, 2010, 56(2):179-181.
- [10] Ruan Y, Wei W, Yan J, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with endothelial function in patients with metabolic syndrome[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(2):226-233.
- [11] Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(3):219-225.
- [12] Satoh M, Hosaka M, Asayama K, et al. Association between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and day-to-day blood pressure and heart rate variability in a general population: the Ohasama study[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(8):1536-1541.
- [13] Sohn MW, Epstein N, Huang ES, et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and microvascular complications among patients with diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1):195-201.
- [14] Chia YC, Lim HM, Ching SM. Long-term visit-to-visit blood pressure variability and renal function decline in patients with hypertension over 15 years[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11):e003825.
- [15] Kario K, Shin J, Chen CH, et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: the HOPE Asia Network[J]. *J Clin Hypertens*, 2019, 21(9):1250-1283.
- [16] Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16 546 hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(5):1076-1085.
- [17] Huang JT, Cheng HM, Yu WC, et al. Increased nighttime pulse pressure variability but not ambulatory blood pressure levels predicts 14-year all-cause mortality in patients on hemodialysis[J]. *Hypertension*, 2019, 74(3):660-668.
- [18] Hsu PF, Cheng HM, Sung SH, et al. Hemodynamic determinants of the short-term blood pressure variability: differential roles of arterial stiffness and wave reflection[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(3):256-263.
- [19] di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, et al. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure[J]. *Hypertension*, 1983, 5(2):264-269.
- [20] Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(1):46-55.
- [21] Asayama K, Wei FF, Hara A, et al. Prognosis in relation to blood pressure variability: con side of the argument [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6):1170-1179.
- [22] Cicconetti P, Cacciafesta M, Migliori M, et al. Influence of sex and age on blood pressure variability[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2000, 30(3):225-236.
- [23] Goldstein IB, Shapiro D, Guthrie D. A 5-year follow-up of ambulatory blood pressure in healthy older adults[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(8):640-645.
- [24] Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, et al. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(6):565-572.
- [25] Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK. Outcome-driven thresholds for increased home blood pressure variability[J]. *Hypertension*, 2017, 69(4):599-607.
- [26] Whittle J. Blood pressure variability predicts clinical outcomes now what? [J]. *Hypertension*, 2017, 69(4):584-586.
- [27] Levitan EB, Kaciroti N, Oparil S, et al. Blood pressure measurement device, number and timing of visits, and intra-individual visit-to-visit variability of blood pressure[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14(11):744-750.
- [28] Lim HM, Chia YC, Ching SM, et al. Number of blood pressure measurements needed to estimate long-term visit-to-visit systolic blood pressure variability for predicting cardiovascular risk: a 10-year retrospective cohort study in a primary care clinic in Malaysia[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4):e025322.
- [29] Mancia G, Facchetti R, Parati G, et al. Visit-to-visit blood pressure variability in the European lacidipine study on atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(6):1241-1251.
- [30] Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, et al. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(2):151-157.
- [31] Kawai T, Onishi M, Ito N, et al. Alteration of vascular function is an important factor in the correlation between visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular disease[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7):1387-1395.
- [32] Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(6):585-590.
- [33] 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.
- [34] Umemoto S, Ogiwara T, Matsuzaki M, et al. Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability: post hoc analysis of the COPE trial[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(1):46-53.