

长时血压变异性的相关研究进展

王瑞¹ 惠红² 张晓卉¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 上海市宝山区顾村镇社区卫生服务中心全科医学科, 上海 201900)

【摘要】 长时血压变异性是众多心血管病的危险因素, 与动脉粥样硬化、脑卒中、心血管病死亡的发生密切相关。近年越来越多的研究表明长时血压变异性增加可导致心脑血管事件, 独立于平均血压。鉴于目前全球高血压患者的流行趋势和控制情况, 了解长时血压变异性的评估及影响因素对于心脑血管疾病的治疗和预防具有重要意义。

【关键词】 长时血压变异性; 心血管风险; 影响因素; 靶器官损害

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.06.006

Long-Term Blood Pressure Variability

WANG Rui¹, HUI Hong², ZHANG Xiaohui¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China; 2. Department of General Practice, Gucun Town Community Health Service Center, Baoshan District, Shanghai 201900, China)

【Abstract】 Long-term blood pressure variability is a risk factor for many cardiovascular diseases, which is closely related to atherosclerosis, stroke and mortality from cardiovascular diseases. In recent years, more and more studies have shown that the increase of long-term blood pressure variability can lead to cardiovascular and cerebrovascular events, and is independent of mean blood pressure. In view of the current global prevalence and control of hypertension, it is of great significance to understand the assessment of long-term blood pressure variability and its influencing factors for the treatment and prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

【Key words】 Long-term blood pressure variability; Cardiovascular risk; Influence factor; Target organ damage

目前高血压仍然是世界范围内的主要公共卫生问题, 大量证据一直支持血压水平与心血管并发症风险密切相关。近年来, 几项独立的研究也表明, 这种风险可能不仅取决于血压升高本身的大小, 还取决于其他相关条件的存在, 如血压变异性 (blood pressure variability, BPV) 增加。自 2010 年 Rothwell 等^[1]发表相关论文以来, BPV 越来越受到大家的关注。BPV 可分为短期 (评估为逐搏, 分钟到分钟, 小时到小时或白天到夜晚的变化), 中期 (几天) 和长期 (超过数周、数月、季节或年) 的变异性^[2]。越来越多的证据表明, 长时血压变异性 (long-term blood pressure variability, LBPV) 与心血管疾病的风险密切相关, 而独立于平均血压水平, 与短期血压变异性相比, LBPV 可以更好地预测心脏、血管和肾脏损害的发生、进展和严重程度,

以及心脑血管事件的死亡率^[1]。LBPV 对预防和治疗心血管事件提供了新的治疗靶点, 所以认识 LBPV 对临床医生来说显得至关重要。现主要阐述 LBPV 的概况、评估、相关影响因素及临床应用情况。

1 LBPV 的概况

1.1 LBPV 的概念及评估方法

LBPV 一般指数日、数周、数月、季节和数年间波动程度^[3]。LBPV 可以通过分析不同的监测方法收集的血压测量值进行评估, 例如, 动态血压监测、诊室血压和家庭血压监测^[4]。

1.1.1 动态血压监测

虽然动态血压监测重复测定可能是评估 LBPV 和血压控制长期随访的一种很好的方法, 但患者并不总是可以获得或不能耐受, 并且不能经常重复, 因此不适

基金项目: 哈长城市群综合科技服务平台研发与应用示范 (2017YFB1401804); 黑龙江省自然科学基金 (LH2020H034); 黑龙江省博士后出站启动金 (LBH-Q18080); 哈尔滨医科大学附属第一医院院基金 (2019M08); 哈尔滨医科大学附属第一医院杰出青年基金 (HYD2020JQ0005)

通信作者: 张晓卉, E-mail: maxiao19830522@163.com

合临床实践中 LBPV 的常规评估。

1.1.2 诊室血压

一般在标准条件下由医护人员按统一规范进行测量,这种方法可能不能长期反映出患者实际的血压负担或 BPV,因为诊室血压测量不能通过一致的访问次数获得,也不能在受试者的正常活动期间和长时间内获得。此外,就诊期间的“白大衣效应”可能引起办公室血压水平的急剧增加,这也不代表受试者在日常生活条件下的血压水平^[5]。

1.1.3 家庭血压监测

由被测量者自我测量或者由家庭成员协助完成测量,家庭血压监测可重复性很高,并可以鉴别白大衣高血压、隐匿性高血压和难治性高血压,可以更好地评价 LBPV,预测心血管风险及预后。家庭血压监测需要对患者进行血压自我测量操作方面的指导,而且还可以增强患者健康参与的意识,提高患者治疗的依从性,更加适合患者长期的血压监测。随着电子血压计和血压遥测技术的发展,基于互联网的家庭血压远程监测和管理有望成为未来血压管理新模式^[6]。

最近,Didima 研究的一份报告证实了家庭 BPV 测量的独立预测价值,旨在比较探讨家庭平均血压和 BPV 与诊室血压测量的预后价值。虽然诊室血压和家庭 BPV 均可预测总死亡率和心血管风险,但收缩期家庭 BPV 指数对心血管事件和总死亡率的预测价值优于通过诊室血压的监测^[7]。Kim 等^[8]调查了因颅内动脉粥样硬化导致的缺血性卒中患者的家庭血压监测和诊室血压的 LBPV,新的缺血性病变和白质病变生长之间的关联,发现家庭 BPV 确实与白质病变的生长和随访时新的缺血性病变的发生有关,未发现诊室 BPV 与上述疾病的出现有关。值得注意的是,在当前的系列研究中,与诊室血压相比,家庭血压监测可能会带来更好的预测价值。

1.2 LBPV 评价指标

LBPV 的评价指标和计算方法与短时血压变异性相类似,一般包括收缩压标准差、变异系数、平均真实 BPV 和独立于均值的变异系数 (variation independent of mean, VIM) 等^[9]。

1.2.1 标准差

标准差为所有观察血压数据均值的标准差,是描述 BPV 最简捷的统计方法及常用指标之一,标准差值越大,对靶器官损害程度越大^[10]。

1.2.2 变异系数

变异系数为标准差与血压均值之比,变异系数克服了平均血压对 BPV 的影响,而且不需要考虑血压的测量顺序,表示 BPV 更准确,而且其在临床实践中相

对容易计算^[2]。因此也被国内外大型研究认为是 BPV 的适用指数而被广泛使用。

1.2.3 平均真实 BPV

平均真实 BPV 已经引用为 BPV 的新度量,表示所有血压记录的差异的平均值。其具有考虑血压测量的时间顺序的优势,以及血压时间序列的可变性^[9]。

1.2.4 VIM

Rothwell 等^[11]提出了 VIM 为新指标,VIM 是从每个人群的血压值分布中得出的,所以 VIM 与被检查的人群有关。VIM 已显示与其他 BPV 指数高度相关,而与其与平均血压的相关性几乎为零,确保能够通过消除平均血压水平的影响,使用 VIM 来评估 LBPV^[12]。

Hisamatsu 等^[13]在一项基于人群的横断面研究中,对 1 033 例已知的无心血管疾病的日本人(平均年龄为 64.0 岁;男性为 88.7%),将收缩压和舒张压变异性定义为与连续 7 d 自我测量的家庭血压平均值无关的 VIM,通过计算机断层扫描技术定量冠状动脉和主动脉钙化,通过超声检查定量颈动脉内膜中层厚度以及踝臂指数。在该研究中,VIM 是主要暴露对象,因为该变量与个体的平均血压完全无关,因此可以评估 BPV 与预后的关系,同时消除平均血压的混杂效应。同时他们也考虑了其他 LBPV 指标,即变异系数、标准差和平均真实 BPV。在考虑了人口统计学、行为和心血管危险因素以及平均收缩压后,发现随着收缩压 VIM 的四分位数逐渐递增,颈动脉内膜中层厚度明显较厚,主动脉钙化加重,踝臂指数减低,它们的线性趋势具有统计学意义,但是收缩压的 VIM 与冠状动脉钙化严重程度之间无显著关联。同时,较高的收缩压变异系数、标准差和平均真实 BPV 与较厚的颈动脉内膜中层厚度、较高的主动脉钙化评分和较低的踝臂指数相关。

尽管在研究中使用的每个 LBPV 指标在评估与心血管预后的关联方面可能有优缺点^[14],但研究发现四个指标之间与亚临床动脉粥样硬化的关系几乎相似。上述研究中使用的这四个指标可能反映了与亚临床动脉粥样硬化相关的相同的病因背景。此外,尽管积累了相关报告在内的证据,但哪个指数在临床上更有用的问题尚无定论^[15],值得进一步研究。

2 LBPV 的影响因素

2.1 LBPV 的一般影响因素

LBPV 的调控机制复杂,目前还不十分清楚。

2.1.1 生理性影响

有研究显示 LBPV 主要受自主神经功能状态的影响,当交感神经为主导时,LBPV 增高,反之当迷走神经为主导时,LBPV 则降低。自主神经功能受损可能

是原发性高血压 BPV 升高的主要机制之一^[16]。

2.1.2 病理性影响

LBPV 值的升高与多种病理状况(即外周动脉疾病、心血管疾病、糖尿病和糖尿病性肾病的病史)以及高龄、女性、动脉僵硬度增加、平均血压值升高、低体重指数、低心率、高心率变异性、过量饮酒、吸烟和久坐的生活方式有关^[17]。有研究表明,糖耐量异常和代谢综合征也可能会影响 LBPV^[18]。衰老对 BPV 的影响可能是由于压力感受器敏感性受损,这种情况由于过度的压力对精神和身体刺激的反应而导致短暂的血压波动。此外,高龄者伴有动脉僵硬,这是动脉顺应性下降的一种状况,也会减弱压力反射功能并导致 BPV 增加^[19]。

2.1.3 其他影响

观测研究表明,长期 BPV 还可能受到天气条件季节性变化的重要影响,特别是室外温度的变化^[20]。

2.2 药物对 LBPV 的影响

不同种类的抗高血压药对 LBPV 的影响存在很大的差异,大量临床试验研究已经证实了钙通道阻滞剂(calcium-channel blocker, CCB)与血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂或利尿剂相比作为单一疗法降低 LBPV 方面的优势。在日本用奥美沙坦和 CCB 联合治疗与奥美沙坦和利尿剂的随机疗效研究^[21]中,207 例高血压患者在奥美沙坦单一治疗 12 周后被随机分配到氢氯噻嗪或阿泽尼地平治疗,尽管两组收缩压下降相似,但在随访期内,CCB/ARB 联合治疗的 LBPV 下降幅度高于利尿剂/ARB 组。有趣的是,BPV 的改变和主动脉脉搏波传导速度(动脉僵硬的标志)之间存在独立的关系。提示 CCB 对 BPV 的影响可能不仅通过外周肌肉动脉舒张,还可能通过改善大动脉僵硬来实现。来自 ASCOT-BPLA 研究的约 19 000 例高血压受试者的数据显示,与基于 CCB 的治疗相比,与阿替洛尔相关的 LBPV 增加,而在医学研究委员会试验中,噻嗪类利尿剂在降低 LBPV 方面比 β 受体阻滞剂更有效^[22]。Mancia 等^[23]的研究比较了 CCB/血管紧张素转化酶抑制剂与相应的单一疗法和安慰剂组合对 LBPV 的影响,该研究表明 CCB/血管紧张素转化酶抑制剂比其他治疗方法更有效地降低 LBPV。因此,这些研究表明,长期 BPV 可能会受到抗高血压药类别或某些组合的不同影响,并且这些 BPV 的减少是抗高血压药独立于血压本身降低之外对心血管的保护作用^[24]。

LBPV 不仅会受到药物种类的影响,在很大程度上也会受到患者的治疗依从性的影响。如果一种药物的耐受性差,患者难以长期坚持服药或难以长期坚持

服用固定的剂量,这种情况下 BPV 也会比较大^[25]。众多研究表明,LBPV 正逐渐成为高血压治疗的关注点,但抗高血压药对 LBPV 的影响还有待于更多的深入研究去证实。目前,如何制定个体化降压方案,应用药物平稳降压和改善 BPV 以减少靶器官损害已经越来越成为临床医生关心的问题。

3 LBPV 的临床应用

LBPV 与心血管疾病风险之间的潜在关联可能反映在早期生命过程中冠状动脉钙化和颈动脉内膜中膜厚度的改变,人们注意到颈动脉内膜中膜厚度的改变在检测亚临床动脉粥样硬化方面的敏感性低于冠状动脉钙化,但也是动脉粥样硬化性心血管疾病的有力预兆。Nwabuo 等^[26]评估了 2 482 例 CARDIA 研究(年轻人的冠状动脉风险发展)参与者的 LBPV 及颈动脉内膜中膜厚度和冠状动脉钙化的数据。研究观察到长期收缩压和舒张压的变异性与颈动脉内膜中膜厚度之间存在正相关,而与冠状动脉钙化无关,即使在无冠状动脉钙化的参与者的亚组中,其关联性仍然显著。潜在的促成因素可能是近端大的弹性动脉(如颈动脉)充当调节压力的主要缓冲器,因此,与更多的远端中型动脉(例如冠状动脉)相比,近端大动脉固有地更容易受到 LBPV 的影响。振荡产生最大影响的血压水平在近端大动脉上,可能会在动脉支架上引起剪切应力,从而导致级联反应,涉及弹性蛋白纤维断裂,内皮功能障碍,炎症和氧化应激以及随后的动脉重构^[27]。Liu 等^[28]选取血压正常人员及轻中度高血压患者进行了 LBPV、颈动脉超声检查、血流介导的肱动脉扩张及血管内皮素-1 检测。其中肱动脉扩张是亚临床动脉粥样硬化的一种有效诊断方法,能反映内皮功能,肱动脉扩张反应受损反映内皮功能障碍。内皮功能障碍通过释放血管内皮素-1 调节血管张力和结构,血管内皮素-1 属于内皮源多肽家族,是一种强效的血管收缩剂,在动脉粥样硬化的发病机制中起基础性的生理作用。结果发现,长期收缩压变异性增高与颈动脉内膜中膜增厚、肱动脉扩张反应受损和血管内皮素-1 分泌显著相关。上述研究结果表明,在生命的早期,除了平均血压值外,LBPV 可能与亚临床血管变化有关,据报道该变化早于心血管疾病,提示在关注长期血压波动的同时,也要注意血管动脉硬化的形成,从而可以预防更严重的心血管疾病及其并发症的发生。

4 小结与展望

综上所述,LBPV 在预测心血管等疾病风险方面具有重要意义,因此在临床上 LBPV 越来越受到关注,正逐渐成为评估心血管疾病预后的重要指标。进行 LBPV 的评估是为了帮助患者更加长久而平稳地降

压,减少靶器官的损害,不仅是为了评估而评估。目前 LBPV 的机制尚不清楚,但可通过控制日常行为及病理等相关危险因素或者通过联合药物治疗进一步控制 LBPV,从而为高血压引起的靶器官损害和心血管死亡提供新的治疗靶点。

参考文献

- [1] 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.
- [2] del Giorno R, Balestra L, Heiniger PS, et al. Blood pressure variability with different measurement methods: reliability and predictors. A proof of concept cross sectional study in elderly hypertensive hospitalized patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(28): e16347.
- [3] Parati G, Ochoa JE, Salvi P, et al. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 2): S312-S324.
- [4] Irigoyen MC, de Angelis K, Dos Santos F, et al. Hypertension, blood pressure variability, and target organ lesion [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(4): 31.
- [5] 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.
- [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 6-49.
- [7] Ntineri A, Kalogeropoulos PG, Kyriakoulis KG, et al. Prognostic value of average home blood pressure and variability: 19-year follow-up of the Didima study [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(1): 69-76.
- [8] Kim BJ, Kwon SU, Park JM, et al. Blood pressure variability is associated with white matter lesion growth in intracranial atherosclerosis [J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(9): 918-924.
- [9] 陈浩嘉, 张芮英, 陈泽凯, 等. 腰围与长时血压变异性的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(2): 156-161.
- [10] Magdás A, Szilágyi L, Incze A. Can ambulatory blood pressure variability contribute to individual cardiovascular risk stratification? [J]. *Comput Math Methods Med*, 2016, 2016: 7816830.
- [11] 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.
- [12] Asayama K, Wei FF, Liu YP, et al. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(2): 97-101.
- [13] Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, et al. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population-based study [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(11): 2193-2203.
- [14] Dolan E, O'Brien E. Is it daily, monthly, or yearly blood pressure variability that enhances cardiovascular risk? [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(11): 93.
- [15] 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.
- [16] 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 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2013(6): 413-418.
- [17] Parati G, Torlasco C, Pengo M, et al. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(7): 609-620.
- [18] Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: evidence and statement from the HOPE Asia Network [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(2): 324-334.
- [19] Kato T, Kikuya M, Ohkubo T, et al. Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(9): 980-986.
- [20] Stergiou GS, Myrsilidi A, Kollias A, et al. Seasonal variation in meteorological parameters and office, ambulatory and home blood pressure: predicting factors and clinical implications [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(12): 869-875.
- [21] Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure [J]. *Hypertension*, 2012, 59(6): 1132-1138.
- [22] 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.
- [23] Mancía G, Omboni S, Chazova I, et al. Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(1): 139-148.
- [24] 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.
- [25] 王继光. 血压变异与降压药物的选择 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(8): 716-717.
- [26] Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, et al. Long-term blood pressure variability in young adulthood and coronary artery calcium and carotid intima-media thickness in midlife: the CARDIA study [J]. *Hypertension*, 2020, 76(2): 404-409.
- [27] Poortvliet RK, Lloyd SM, Ford I, et al. Biological correlates of blood pressure variability in elderly at high risk of cardiovascular disease [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(4): 469-479.
- [28] Liu Z, Zhao Y, Lu F, et al. Day-by-day variability in self-measured blood pressure at home: effects on carotid artery atherosclerosis, brachial flow-mediated dilation, and endothelin-1 in normotensive and mild-moderate hypertensive individuals [J]. *Blood Press Monit*, 2013, 18(6): 316-325.

收稿日期: 2020-09-19