

急性缺血性脑卒中患者血压变异性与预后相关性的研究进展

黄文 阳长强 陈晓平

(四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 高血压是缺血性脑卒中的主要危险因素, 而血压变异性 (BPV) 是独立于平均血压水平的影响缺血性脑卒中发生的又一危险因素。近年来, 针对 BPV 的研究逐渐成为脑卒中防治领域的热点, 但缺血性脑卒中急性期 BPV 与预后的关联尚不完全清楚。现就 BPV 的概念及分类、病理生理机制、BPV 与脑血流自动调节的关系、BPV 与缺血性脑卒中的临床研究及影响机制进行综述。

【关键词】 血压变异性; 缺血性脑卒中; 脑血流自动调节

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.017

Correlation Between Blood Pressure Variability and Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke

HUANG Wen, YANG Changqiang, CHEN Xiaoping

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Hypertension is the main risk factor of ischemic stroke, and blood pressure variability (BPV) is another risk factor independent of the average blood pressure level. In recent years, the research on BPV has gradually become a hot spot in the field of stroke prevention and treatment, but the relationship between BPV and prognosis in acute ischemic stroke is not completely clear. This article reviews the concept and classification of BPV, pathophysiological mechanism, the relationship between BPV and cerebral blood flow autoregulation, and the clinical research and influence mechanism of BPV and ischemic stroke.

【Key words】 Blood pressure variability; Ischemic stroke; Cerebral blood flow autoregulation

《中国心血管病报告 2018》显示, 中国脑卒中总人数为 1 300 万, 经年龄标化的脑卒中发病率和患病率分别为 246.8/10 万人年和 1 114.8/10 万人年^[1]。缺血性脑卒中占发病病例的 77.8%, 占患病病例的 69.6%^[2]。高血压是脑卒中幸存者中最常见的危险因素, 占 88%^[2]。因此, 优化血压的管理对于改善缺血性脑卒中的预后具有重要意义。最新的荟萃分析^[3]显示, 缺血性脑卒中急性期降压治疗并不能改善缺血性脑卒中的预后, 而血压变异性 (blood pressure variability, BPV) 是独立于血压平均值之外的缺血性脑卒中的危险因素^[4]。因此, BPV 是缺血性脑卒中急性期血压管理的又一方面。鉴于此, 现就缺血性脑卒中急性期 BPV 对预后影响的临床研究及可能的病理生理机制进行系统综述。

1 BPV 的定义及分类

BPV 是指在一定时间内血压的波动程度, 根据时

间的长短可划分为短期、中期和长期血压变异^[5]。短期变异性包括每搏间、数分间、数小时和 24 小时 BPV; 中期变异性指数日间 BPV; 长期变异性包括随访问和季节间 BPV。

2 BPV 的病理生理机制

BPV 是人体内在的心血管调节机制 (包括神经中枢、神经反射和体液因素)、行为因素和外部环境因素综合作用的结果, 其具体的病理生理机制尚不完全清楚^[6]。在生理情况下, BPV 反映人体神经^[7] (中枢性交感神经、颈动脉窦压力反射和心肺反射调节)、体液^[8] (儿茶酚胺、胰岛素、血管紧张素 II、缓激肽、内皮素-1 和一氧化氮)、血管^[9] (动脉弹性) 和血液流变学 (血液黏滞度) 等在应对环境变化 (气候)、行为因素 (体力活动、睡眠和体位改变) 和情感刺激 (心理压力) 时的一种维持自身稳态的调节反应。在病理情况下, BPV 的增大反映了机体自身调节机制的改变^[5], 如交

基金项目: 国家自然科学基金 (81600299)

通信作者: 陈晓平, E-mail: xiaopingchen133@126.com

感神经活性增加,压力反射调节功能受损等。

3 BPV 与脑血流自动调节

脑血流自动调节是一种快速调节机制,通过调节脑血管阻力,代偿脑灌注压力的波动,从而维持相对稳定的脑血流量^[10]。脑血管阻力主要是由脑小动脉的直径决定,可根据脑灌注压力的变化进行调整^[11]。对于正常人群,当脑灌注压降低时,脑小动脉扩张;脑灌注压升高时,脑小动脉收缩,这种保护性的自动调节机制使得脑灌注压在 60 ~ 150 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 之间变化时,仍能保持脑血流量的相对稳定^[10]。对于高血压患者,脑小动脉在长期受到较高的压力作用下,管壁增厚,发生向心性重构^[12],血管管腔直径变小,动脉僵硬度增加,影响脑小动脉的收缩和舒张,使得大脑自动调节功能下降^[13],大脑耐受低血压的阈值随之降低,在血压明显降低时脑血流量随之减少,从而导致腔隙性脑梗死的发生^[14],认知功能下降等^[15]。对急性缺血性脑卒中患者,缺血区域脑血流自动调节功能受损^[16-17],而这种脑自动调节功能受损持续时间为 1 ~ 2 周^[18-19]。因此,这期间血压的波动将引起缺血区域脑组织过灌注或低灌注,进而增加脑组织的损伤,而这种二次损伤可能反过来又会影响脑血流自动调节功能的恢复^[20-21]。因此,当 BPV 和脑自动调节机制损害并存时,BPV 增大使缺血性脑卒中的发生风险增加,同时也能影响缺血性脑卒中患者的预后。

4 缺血性脑卒中急性期 BPV 的临床研究

目前,脑卒中急性期的时间划分尚不统一。根据中国 2018 年急性缺血性脑卒中防治指南,急性期一般指发病 2 周内、轻型 1 周内和重型 1 个月内^[22]。因此,由于急性期时间界定的因素,目前有关缺血性脑卒中急性期 BPV 对预后影响的临床研究主要集中在短期 BPV 和中期 BPV。

4.1 短期 BPV 与急性缺血性脑卒中

Zhang 等^[23]纳入 542 例急性缺血性脑卒中患者,评估入院时 24 h 内的 BPV 对患者出院时、3 个月和 6 个月后神经功能的影响。研究发现入院 24 h 内收缩压和舒张压变异性对急性缺血性脑卒中 3 个月和 6 个月后神经功能结局无影响。仅收缩压变异性是出院时神经功能预后不良的危险因素(OR 1.80, 95% CI 1.16 ~ 2.77)。Yong 等^[24]纳入 793 例急性缺血性脑卒中患者,发现入院 24 h 内收缩压变异性是 3 个月后神经功能预后不良的危险因素,而该研究未报道舒张压变异性对预后的影响。Sare 等^[25]纳入 VISTA 研究中 1 722 例急性缺血性脑卒中患者,发现 24 h 内收缩压的变异性是急性缺血性脑卒中 3 个月后神经功能不良结局的独立危险因素,

而舒张压变异性无影响。从上述研究发现,急性缺血性脑卒中短期 BPV 对预后的影响存在争议。产生上述差异可能的原因是未考虑脑梗死后缺血区域的侧支循环状态及梗死血管是否进行再灌注治疗。Chang 等^[26]纳入 90 例接受机械性取栓治疗的缺血性脑卒中患者,评估 24 小时 BPV 对预后的影响。研究发现,侧支循环较差的患者,24 h 收缩压和舒张压变异性是影响神经功能预后不良的危险因素,而在侧支循环良好的患者中未发现这一关系。Martins 等^[27]回顾性分析了 674 例急性缺血性脑卒中患者,发现在血管再灌注治疗不成功的患者中,24 h 内收缩压的标准差是 3 个月后神经功能不良预后的危险因素(OR 1.02, 95% CI 1.00 ~ 1.05);血管再灌注治疗成功的患者,发病 24 h 内收缩压的标准差对 3 个月后的神经功能预后无影响(OR 1.02, 95% CI 0.97 ~ 1.04)。血管再灌注治疗成功的患者,梗死区域的脑血流自动调节功能恢复,血压的波动对缺血半暗带区域的血流灌注影响较小;血管再灌注治疗未成功的患者,缺血半暗带区域脑组织的血流自动调节功能受损,主要依靠侧支循环的血流灌注,血压的波动会引起缺血脑组织的过灌注或低灌注,进而导致脑组织的损伤。因此,短期 BPV 对急性缺血性脑卒中预后的影响可能与梗死血管再通和侧支循环状态有关。

4.2 中期 BPV 与急性缺血性脑卒中

目前有关中期 BPV 与急性缺血性脑卒中预后的研究相对较少。Shi 等^[28]纳入 229 例急性缺血性脑卒中患者,发现神经功能预后不良组 1 ~ 7 d 内日间收缩压变异性均高于神经功能预后良好组($P < 0.05$)。12 个月后的神经功能结局与急性期 7 d 内的日间收缩压 BPV 有关(OR 1.57, 95% CI 1.09 ~ 2.27),且独立于收缩压平均值,而日间舒张压变异性未发现这一关系。Wang 等^[29]分析 873 例急性缺血性脑卒中患者,发现住院期间中期 BPV (7 d 内)与 3 个月后神经功能结局有关,较高的收缩压变异性和舒张压变异性是 1 年内脑卒中复发的危险因素(HR 2.32, 95% CI 1.29 ~ 4.18 和 HR 2.33, 95% CI 1.29 ~ 4.19)。Fukuda 等^[30]纳入 Fukuoka 卒中注册研究中的 2 566 例发病 24 h 内就诊的缺血性脑卒中患者,并将发病 1 ~ 3 d 定义为缺血性脑卒中急性期,4 ~ 10 d 定义为缺血性脑卒中亚急性期。研究发现,亚急性期的收缩压和舒张压变异性是 3 个月后神经功能预后不良的独立危险因素,而急性期 BPV 对 3 个月后的神经功能结局无影响。

5 BPV 影响急性缺血性脑卒中神经功能预后的机制

目前对于 BPV 影响急性缺血性脑卒中预后的病理生理机制尚不完全清楚,推测可能的机制如下:
(1) 脑卒中后脑自动调节功能受损,BPV 增大将导致

缺血脑组织过灌注或低灌注,血压降低时使得缺血半暗带区域损伤加重,梗死面积增大^[31];血压过高时,由于梗死区域的血脑屏障受损^[32],使得发生脑水肿^[33]和梗死后出血转化的风险明显增加^[34],从而导致患者早期神经功能恶化^[35],影响缺血性脑卒中患者神经功能的恢复。(2)由于 BPV 增大使得血流对血管壁的剪切力发生改变,从而使得血管平滑肌细胞增生,管壁增厚,血管内皮功能紊乱及结构损伤,增加脂蛋白在血管壁的沉积,导致动脉硬化和/或动脉粥样硬化的发生,引起脑白质病变^[36],卒中后认知功能下降^[37],甚至脑梗死复发^[38],加重梗死后不良结局的发生。(3)BPV 增大将导致缺血性脑卒中患者心血管事件的发生风险增加^[39],反过来又会影响缺血脑组织的血流灌注。

6 结束语

一系列观察性研究显示,缺血性脑卒中急性期 BPV 与预后具有相关性。因此,在临床实践中,缺血性脑卒中急性期降压治疗不仅要关注血压的水平,还要重视 BPV,尽可能减少血压的波动。缺血性脑卒中急性期 BPV 对预后影响的病理生理机制尚不完全清楚,需更多的临床试验来证实降低 BPV 能改善缺血性脑卒中患者的预后。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
- [3] Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis[J]. *Stroke*, 2015, 46(7):1883-1889.
- [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, 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] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Assessment and management of blood-pressure variability[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(3):143-155.
- [7] Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans[J]. *Hypertension*, 1986, 8(2):147-153.
- [8] Conway J, Boon N, Davies C, et al. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability[J]. *J Hypertens*, 1984, 2(2):203-208.
- [9] Schillaci G, Bilo G, Pucci G, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases[J]. *Hypertension*, 2012, 60(2):369-377.
- [10] Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans[J]. *Stroke*, 1989, 20(1):45-52.
- [11] Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, et al. Integrative regulation of human brain blood flow[J]. *J Physiol*, 2014, 592(5):841-859.
- [12] Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, et al. The effects of hypertension on the cerebral circulation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(12):H1598-H1614.
- [13] Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: impact of hypertension on the cerebral circulation[J]. *J Cerebr Blood Flow Metab*, 2018, 38(12):2129-2149.
- [14] Spence JD. Blood pressure gradients in the brain: their importance to understanding pathogenesis of cerebral small vessel disease[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(2):21.
- [15] Manolio TA, Olson J, Longstreth WT. Hypertension and cognitive function: pathophysiologic effects of hypertension on the brain[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(3):255-261.
- [16] Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Reccius A, et al. Dynamic cerebral autoregulation is transiently impaired for one week after large-vessel acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(2):144-150.
- [17] Ma H, Guo ZN, Jin H, et al. Preliminary study of dynamic cerebral autoregulation in acute ischemic stroke: association with clinical factors[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:1006.
- [18] Aries MJ, Elting JW, de Keyser J, et al. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies[J]. *Stroke*, 2010, 41(11):2697-2704.
- [19] Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Serial changes in static and dynamic cerebral autoregulation after acute ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16(1):69-75.
- [20] Toth P, Szarka N, Farkas E, et al. Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(5):H1118-H1131.
- [21] Reinhard M, Wihler C, Roth M, et al. Cerebral autoregulation dynamics in acute ischemic stroke after rtPA thrombolysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(2):147-155.
- [22] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [23] Zhang Y, Wang H, Xu K, et al. Ambulatory blood pressure variability within the first 24 hours after admission and outcomes of acute ischemic stroke[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(3):195-203.
- [24] Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS- II trial[J]. *Stroke*, 2008, 39(2):366-372.
- [25] Sare GM, Ali M, Shuaib A, et al. Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: data from the VISTA collaboration[J]. *Stroke*, 2009, 40(6):2098-2103.
- [26] Chang JY, Jeon SB, Jung C, et al. Postreperfusion blood pressure variability after endovascular thrombectomy affects outcomes in acute ischemic stroke patients with poor collateral circulation[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:346.
- [27] Martins AI, Sargento-Freitas J, Jesus-Ribeiro J, et al. Blood pressure variability in acute ischemic stroke: the role of early recanalization[J]. *Eur Neurol*, 2018, 80(1-2):63-67.
- [28] Shi Z, Li ES, Zhong JS, et al. Predictive significance of day-to-day blood pressure variability in acute ischemic stroke for 12-month functional outcomes[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(5):524-531.
- [29] Wang Y, Wang J, Meng P, et al. Mid-term blood pressure variability is associated with clinical outcome after ischemic stroke[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(10):968-977.
- [30] Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, et al. Day-by-day blood pressure variability and functional outcome after acute ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry[J]. *Stroke*, 2015, 46(7):1832-1839.
- [31] Jeong HG, Kim BJ, Kim H, et al. Blood pressure drop and penumbral tissue loss in nonrecanalized emergent large vessel occlusion[J]. *Stroke*, 2019, 50(10):2677-2684.
- [32] Khatri R, McKinney AM, Swenson B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion

- injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2012, 79(13 suppl 1):S52-S57.
- [33] Castro P, Azevedo E, Serrador J, et al. Hemorrhagic transformation and cerebral edema in acute ischemic stroke; link to cerebral autoregulation[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372:256-261.
- [34] Kim TJ, Park HK, Kim JM, et al. Blood pressure variability and hemorrhagic transformation in patients with successful recanalization after endovascular recanalization therapy: a retrospective observational study[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4):574-581.
- [35] Chung JW, Kim N, Kang J, et al. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(10):2099-2106.
- [36] Liu Z, Zhao Y, Zhang H, et al. Excessive variability in systolic blood pressure that is self-measured at home exacerbates the progression of brain white matter lesions and cognitive impairment in the oldest old[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(4):245-253.
- [37] Geng S, Liu N, Meng P, et al. Midterm blood pressure variability is associated with poststroke cognitive impairment: a prospective cohort study[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:365.
- [38] Tao Y, Xu J, Song B, et al. Short-term blood pressure variability and long-term blood pressure variability: which one is a reliable predictor for recurrent stroke[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(9):568-573.
- [39] Kang J, Kim BJ, Yang MH, et al. Blood pressure variability in subacute stage and risk of major vascular events in ischemic stroke survivors[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(10):2000-2006.

收稿日期:2020-09-30

我刊增加论著栏目的启事

我刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题、其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)推荐信(可发电子版):来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部