

不同降压策略改变血压变异性对高血压脑白质病变的影响

方立¹, 袁学谦¹, 张莉峰¹, 巴庆华¹, 尹所²

1. 郑州人民医院神经内科二病区, 河南省郑州市 450000

2. 郑州人民医院影像科, 河南省郑州市 450000

摘要: **目的** 探讨不同降压策略下血压变异性改变对高血压患者脑白质病变(WMLs)的影响。**方法** 连续收集2013年1月至2018年3月于郑州人民医院神经内科住院的高血压患者274例,入院后第2日均行动态血压(ABP)及头部MRI检查。按照有无WMLs,分为3组,即无病变组(72例)、轻中度病变组(120例)及重度病变组(82例)。对比各组患者临床资料特点,对影响WMLs的危险因素进行多因素分析。分析应用不同类别降压药物下,血压变异性及WMLs病变程度比较。**结果** 24 h收缩压变异系数和24 h收缩压标准差在3组间比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 32.492, P = 0.000$; $\chi^2 = 25.518, P = 0.000$)。24 h收缩压变异系数和24 h收缩压标准差为WMLs的独立危险因素($OR = 2.987, 95\% CI: 1.537 \sim 5.806, P = 0.001$; $OR = 2.046, 95\% CI: 1.042 \sim 4.018, P = 0.038$)。钙离子拮抗剂类药物应用较 β 受体阻滞剂类药物应用患者的血压变异性低、WMLs病变程度轻,差异均有统计学意义($\chi^2 = 16.615, P = 0.000$; $\chi^2 = 18.972, P = 0.000$)。**结论** 24 h收缩压标准差及变异系数是预测WMLs的较好且简易指标,避免血压剧烈波动及应用适当类别的降压药物是预防WMLs的有效措施。

关键词: 脑白质病变; 血压变异性; 收缩压标准差; 收缩压变异系数; 降压药物

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.003

Effect of the change in blood pressure variability on white matter lesions under different anti-hypertensive strategies in hypertensive patients

FANG Li, YUAN Xue-Qian, ZHANG Li-Feng, BA Qing-Hua, YIN Suo. Department of Neurology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: YUAN Xun-Qian, Email: yuanxueqiansn@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of the change in blood pressure variability on white matter lesions (WMLs) under different antihypertensive strategies in hypertensive patients. **Methods** A total of 274 hypertensive patients who were consecutively admitted to the Department of Neurology in Zhengzhou People's Hospital from January 2013 to March 2018 were enrolled. Ambulatory blood pressure (ABP) measurement and head MRI were performed on day 2 after admission. According to the presence or absence of WMLs, these patients were divided into non-WML group with 72 patients, mild-to-moderate WML group with 120 patients, and severe WML group with 82 patients. Clinical data were compared between groups, and a multivariate analysis was performed to identify the risk factors for WMLs. Blood pressure variability and the severity of WMLs were compared between patients treated with different anti-hypertensive drugs. **Results** There were significant differences between the three groups in 24-hour coefficient of systolic pressure variation and 24-hour standard deviation of systolic pressure ($\chi^2 = 32.492$ and $25.518, P = 0.000$ and 0.000). The 24-hour coefficient of systolic pressure variation (odds ratio [OR] = 2.987, 95% confidence interval [CI]: 1.537 - 5.806, $P = 0.001$) and 24-hour standard deviation of systolic pressure ($OR = 2.046, 95\% CI: 1.042 - 4.018, P = 0.038$) were independent risk factors for WMLs. Compared with those treated with β -receptor blocker, the patients treated with calcium antagonists had significantly lower blood pressure variability ($\chi^2 = 16.615, P = 0.000$) and severity of WMLs ($\chi^2 = 18.972, P = 0.000$). **Conclusions** The 24-hour standard deviation and coefficient of systolic pressure variation are good and simple indices for predicting WMLs. Avoiding drastic fluctuation of blood

收稿日期: 2018-05-04; 修回日期: 2018-10-29

作者简介: 方立(1982-), 男, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事脑血管的基研和临床研究。

通信作者: 袁学谦, 男, 主任医师, 硕士生导师, 博士, 科主任, 研究方向: 头痛及脑血管病的基础及临床研究。E-mail: yuanxueqiansn@163.com。

pressure and using appropriate antihypertensive drugs are effective measures for the prevention of WMLs.

Key words: White matter lesions; Blood pressure variability; Standard deviation of systolic pressure; Coefficient of systolic pressure variation; Antihypertensive drug

脑白质病变(white matter lesions, WMLs),多见于高血压患者^[15],是临床常见的脑小血管病变,可增加痴呆、卒中等疾病的发病率及死亡率,且与不良预后相关^[1,14]。国外有研究发现血压变异性及昼夜血压节律紊乱,如非杓型,可能是较收缩压水平更强的WMLs进展危险因素^[7]。而一定时间内血压波动的程度称为血压变异性(blood pressure variability, BPV)^[4]。通常用血压标准差(standard deviation, SD)和变异系数(coefficient of variability, CV)来反映血压随着时间的推移所发生的变异性。通过人为干预血压变异性,能否减少或延缓WMLs发生及进展,国内尚无研究。本研究通过分析WMLs与血压变异性关系,探寻WMLs发病的危险因素。同时前瞻性的采取不同降压策略干预血压变异性,观察WMLs的变化,为WMLs的临床二级预防提供策略指导。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续收集2013年1月至2018年3月于郑州人民医院神经内科住院的经确诊的资料完整的高血压患者274例,具体临床资料见表1。诊断及纳入标准:所有患者均符合世界卫生组织和国际高血压联盟(WHO/ISH, 1999年)高血压诊断标准。排除标准:①影像学检查排除皮质或皮质下梗塞、脑出血、蛛网膜下腔出血、硬膜内、外血肿等;②排除存在各种明确病因导致的脑白质病变,如一氧化碳中毒、缺氧性脑白质病、多发性硬化等;③排除心肝肾功能衰竭者。

1.2 方法

1.2.1 基本资料 收集患者临床基本资料,包括年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、冠心病史、卒中史等脑血管病危险因素,入院次日晨起空腹测血糖、血脂、同型半胱氨酸、肝功能、肾功能、尿常规(尿蛋白阳性定义蛋白尿)、甲状腺功能(TSH > 5.6 mIU/L,而T3、T4正常,定义为亚临床型甲状腺功能减退)等。

1.2.2 24 h 血压测量方法 在血压监测过程中嘱患者尽量避免剧烈运动,以轻体力或安静状态为主,自动测压时保持静止,放松上臂并使之保持与

心脏在同一水平。患者入院后降压药物暂不调整,继续既往服药习惯、服药种类及剂量,除非收缩压 ≥ 220 mmHg或者舒张压 ≥ 120 mmHg。

动态血压监测采用Tele. ABP型动脉血压监测仪,设定监测时间,日间是从06:01到夜间的22:00,夜间是从22:01分到次日的06:00。监测的频率是白天间隔15 min测量1次,夜间间隔30 min测量1次。根据记录的血压数据,用SPSS软件分析患者24 h血压变异性特点。因高血压患者多是以收缩压增高为主,因此以收缩压为指标,计算血压变异系数。血压变异性指标包括:24 h收缩压平均值、24 h收缩压变异系数、24 h收缩压标准差。

1.2.3 服用降压药物 根据患者服药习惯,将所有应用降压药物患者分为钙离子拮抗剂(包括氨氯地平、左旋氨氯地平、非诺地平等)组与 β 受体阻滞剂(包括普萘洛尔、酒石酸美托洛尔等)组,连续服用3年,既定降压方案不变,3年后复诊。

1.2.4 检测脑白质病变 所有患者首次入院及3年后复诊均采用西门子3.0 T超导MR扫描仪行颅脑T1WI、T2WI、FLARE、MRA、DWI序列(b值=1 000 s/ram²)扫描。由两名不知晓临床资料的影像科高年资医师观察MR结果并评分。

脑白质病变的评判标准: MRI表现为双侧侧脑室周围白质呈长T1、长T2信号,FLAIR上为明显的高信号^[13]。根据Fazekas量表^[3]对脑白质病变严重程度进行评分。评分0分为无,1~3分为轻中度组,>3分为重度组。最低分0分,最高分6分。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学处理。资料不符合正态性检验的采用中位数表示,组间数据比较采用秩和检验。基线资料数据及不同降压策略组间WMLs程度均不符合正态分布,组间数据比较采用有序多分类秩和检验:Kruskal Walls Test检验;采用二元Logistic回归分析WMLs的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的血压资料

所有入组患者的24 h收缩压中位数为130 mmHg,SD中位数为13.97 mmHg,CV中位数为

8.8% ;所有患者中连续3年应用单一降压药物者157例:应用钙离子拮抗剂类药物者107例,应用钙离子拮抗剂类药物者中SD中位数为9.35 mmHg, CV中位数为6.5% ;应用 β 受体阻滞剂者50例, SD中位数为14.89 mmHg, CV中位数为11.3%。

2.2 3组患者基线资料比较

病变组与对照组比较,年龄、卒中史、糖尿病史、24 h收缩压分级、24 h收缩压变异系数、24 h收缩压标准差之间的差异有统计学意义(P 值均 < 0.05)。见表1。

表1 3组患者一般资料比较 [n(%)]

变量	无病变组(n=72)	轻中度病变组(n=120)	重度病变组(n=82)	χ^2	P
男性	34(47.2)	59(49.2)	38(46.3)	0.169	0.919
年龄(>60岁)	24(33.3)	77(64.2)	67(81.7)	38.554	0.000
卒中史	18(25.00)	62(51.70)	55(67.1)	27.642	0.000
房颤史	2(2.78)	3(2.50)	3(3.66)	0.238	0.888
冠心病史	40(55.6)	55(45.8)	43(52.4)	1.903	0.386
糖尿病史	24(33.3)	76(63.3)	44(53.7)	16.300	0.000
高脂血症史	55(76.4)	84(70.00)	63(76.8)	1.531	0.465
饮酒史	60(83.3)	102(85.0)	68(82.9)	0.182	0.913
吸烟史	56(77.8)	90(75.0)	57(69.5)	1.457	0.483
尿蛋白	6(8.3)	11(9.2)	8(9.8)	0.094	0.954
高尿酸血症	14(19.4)	21(17.5)	18(22.0)	0.619	0.734
高半胱氨酸血症	20(27.8)	32(26.7)	27(32.9)	0.983	0.612
亚临床甲减	3(4.2)	6(5.0)	5(6.1)	0.297	0.861
收缩压分级(≥ 130 mmHg)	24(33.33)	70(58.3)	63(76.8)	29.737	0.000
高CV(>8.8%)	22(30.6)	78(65.0)	60(73.2)	32.492	0.000
高SD(>13.97 mmHg)	24(33.3)	79(65.8)	57(69.5)	25.518	0.000

2.3 二元 Logistic 回归分析 WMLs 的危险因素

将表1中与WMLs程度有相关性的因素纳入Logistic回归分析,采取逐步向前法,结果显示,收缩压标准差、收缩压变异系数为WMLs的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 以有无WMLs病变为反应变量进行二元 Logistic 回归分析结果

自变量	回归系数	标准误	OR	95%可信区间	P
收缩压分级	1.107	0.318	3.026	1.622~5.643	0.000
高CV	1.094	0.339	2.987	1.537~5.806	0.001
高SD	0.716	0.344	2.046	1.042~4.018	0.038
年龄	0.733	0.358	2.081	1.032~4.196	0.041

注:收缩压分级为平均收缩压分级高(≥ 130 mmHg)赋值为1,其余赋值为0;高CV为血压变异系数分级高(>8.8%)赋值为1,其余赋值为0;高SD为血压标准差分级高(>13.97 mmHg)赋值为1,其余赋值为0;年龄为年龄分组(>60岁)赋值为1,其余赋值为0。

2.4 不同类别降压药物应用的血压变异性比较

钙离子拮抗剂类药物应用的患者较 β 受体阻滞剂应用患者的血压变异性低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.5 不同类别降压药物应用的WMLs病变程度比较

应用钙离子拮抗剂类药物较应用 β 受体阻滞

剂患者WMLs的重度病变发病率低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 应用钙离子拮抗剂类与 β 受体拮抗剂药物的变异性比较 [n(%)]

指标	钙离子拮抗剂类药物组(n=107)	β 受体拮抗剂组(n=50)
低收缩压标准差(≤ 13.97)	63(58.88)	12(24.00)
高收缩压标准差(>13.97)	44(41.12)	38(76.00)
χ^2	16.615	
P	0.000	

表4 应用钙离子拮抗剂类药物与应用 β 受体拮抗剂类药物的WMLs比较 [n(%)]

指标	钙离子拮抗剂类药物组(n=107)	β 受体拮抗剂组(n=50)
无病变	40(37.38)	8(16.00)
轻中度病变	39(36.45)	11(22.00)
重度病变	28(26.17)	31(62.00)
χ^2	18.972	
P	0.000	

3 讨论

WMLs 是临床最常见的脑小血管病变,其机制被认为与动脉僵硬及进展的动脉硬化有关^[2]。血压变异性异常致使血管壁形成异常的环形张力和纵向切应力损伤血管内皮细胞的结构和功能,导致血管内膜-中层厚度增加和动脉硬化,动脉的僵硬进一步增加^[4]。van Sloten 等^[2]在研究颈动脉硬化与脉压之间关系时发现动脉僵硬可能是导致脑小血管病变的原因。横断面研究的汇总分析显示,更大的动脉僵硬与脑小血管疾病的标记物呈正相关;动脉僵硬增加导致脉动压力增加和负载流量,可损伤微循环。由于大脑微循环的特点是低阻抗,使脉动负载压力深入其微血管床。在大脑中,微血管损伤特征性表现为白质高信号。Saji 等^[9]用水击模型和海啸波模型模拟脑小血管病的生理机制,解释了脑 SVD 与动脉僵硬增加之间的联系。由于动脉粥样硬化引起的血管狭窄和血管玻璃样变性导致的动脉僵硬增加可以加速脉冲波。血流动力学压力、脉动压力或血压变异性会对脑实质产生“海啸效应”,导致脑小血管病变。O'Rourke 等^[3]发现重复脉动引起中心动脉弹力层疲劳并断裂进而动脉硬化,脉动影响进一步延伸到脑小血管,导致对脑实质损伤。而血压变异性增高时,反复剧烈的血压波动可导致上述变化进一步加重。

Filomena 等^[5]发现收缩压平均变异性与 WMLs 发病及进展程度独立相关。Webb 等^[16]发现连续 6 周的随机 5 分钟心动周期内的血压 BPV 与卒中复发风险高度相关,且是其独立影响因素。HAAS 研究显示,与轻度收缩压 BPV 相比较,高度收缩压变异性对 WML 的进展风险显著增加^[6]。本研究显示,高血压患者的收缩压变异性指标均与 WMLs 呈正相关;且收缩压变异系数及标准差为 WMLs 进展程度独立危险因素,这与上述国外研究结果基本一致。

Webb 等^[11]发现钙通道阻滞剂和利尿剂可减少随机收缩压变异性与中风的风险。与 β -受体阻滞剂联合钙离子拮抗剂降压组相比,噻嗪类利尿剂联合钙离子拮抗剂降压组的收缩压变异性降低更明显^[12]。Kario 等^[10]研究显示 L 型钙离子拮抗剂应用可使部分非杓型高血压患者血压节律恢复杓型特点。本研究对应用单一降压药物超过 3 年以上患者进行了分层分析,发现应用钙离子拮抗剂类降

压药的患者较应用 β 受体阻滞剂患者血压变异性低,且 3 年后复查重度 WMLs 病变比例明显少于 β 受体阻滞剂组。本研究的钙离子拮抗剂类药物组患者主要应用的是氨氯地平及左旋氨氯地平,考虑这两种降压药物的半衰期均超过 24 h,因此降压较为持久;而普萘洛尔及酒石酸美托洛尔的半衰期均较短,可能因患者单次用药或依从性下降导致血压波动增大。一些抗高血压药物预防中风的作用机制中可能部分是由于减少收缩压变异性^[8]。国外研究发现,有些创新和新发展的药物,可改善动脉僵硬,抑制脑小血管疾病的进展^[15]。

本研究为我们提供了新的预防和阻止 WMLs 进展的策略,应用长效及能够减少血压变异性的降压药物,可能更有利于阻止 WMLs 进展。当然,后续还需我们应用更大的样本量及多中心试验结果来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Lin Q, Huang WQ, Tzeng CM, et al. Genetic associations of leukoaraiosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology [J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26(3): 343-358.
- [2] van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 53: 121-130.
- [3] O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1): 1-13.
- [4] Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994 [J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 160-166.
- [5] Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 66(3): 634-640.
- [6] Gelber RP, Launer LJ, White LR. The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(6): 664-672.
- [7] Kokubo M, Shimizu A, Mitsui T, et al. Impact of nighttime blood pressure on cerebral white matter hyperintensity in elderly hypertensive patients [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(Suppl 1): 59-65.

- [8] Webb AJ, Fisher 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.
- [9] Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral Small Vessel Disease and Arterial Stiffness : Tsunami Effect in the Brain? [J] *Pulse*, 2016, 3 (3-4) : 182-189.
- [10] Kario K, Nariyama J, Kido H. Effect of a novel calcium channel blocker on abnormal nocturnal blood pressure in hypertensive patients [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15 (7) : 465-472.
- [11] Webb AJ, Wilson M, Lovett N, et al. Response of day-to-day home blood pressure variability by antihypertensive drug class after TIA or non-disabling stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45 (10) : 2967-2973.
- [12] Umemoto S, Ogihara 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.
- [13] 王莉,孙中武. 帕金森病与脑白质病变 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39 (5) : 472-475.
- [14] 滕振杰,冯静,吕佩源,等. 脑小血管病与卒中后认知障碍研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44 (1) : 102-105.
- [15] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 : 822-838.
- [16] Webb AJS, Mazzucco S, Li L, et al. Prognostic Significance of Blood Pressure Variability on Beat-to-Beat Monitoring After Transient Ischemic Attack and Stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49 (1) : 62-67.