

血压变异性与脑小血管病的研究进展

潘 杰 李 华 吴丹红

摘 要 脑小血管病是脑小血管病变导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征。伴随着影像学的发展,脑小血管病越来越多被发现,其影像学上突出表现为腔隙性梗死、脑白质病变、血管旁周围间隙扩大、脑微出血。既往研究显示年龄、高血压是脑小血管病的重要危险因素之一,目前有研究提出血压变异性与其相关。本综述对血压变异性与脑小血管病相关性的研究进展进行总结,以期通过降低血压变异性来防止脑小血管病的损害及临床伴随疾病的发生。

关键词 血压变异性 高血压 腔隙性脑梗死 脑白质病变 脑微出血

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.10.049

一、概 述

脑小血管是指脑的小的穿支动脉和小动脉、毛细血管及小静脉,上述血管的病变导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征称为脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)。血管主要指基底核、周围脑白质、背侧丘脑、小脑和脑干的血管,皮质血管通常不包括在内^[1]。

CSVD 临床包括静灶脑血管病(静灶腔隙性脑梗死、脑微出血和部分白质疏松)、各类腔隙综合征包括经典腔隙综合征(如单纯轻偏瘫、单纯感觉障碍、构音障碍-手笨拙综合征等)和非典型腔隙综合征^[2]、血管性认知功能障碍及血管性痴呆。CSVD 影像学上突出表现为腔隙性梗死(lacunar infarction, LI)、腔隙、脑白质病变(white matter lesions, WMLs)、血管旁周围间隙扩大(enlarged perivascular)及脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)。还包括罕见的遗传性和免疫性 CSVD,例如常染色体显性脑动脉疾病伴皮质下梗死和白质脑病(cerebral autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL),常染色体隐性遗传性脑动脉疾病伴皮质下梗死和脑白质脑病(cerebral autonomic recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL),法布里病(Fabry's),遗传性内皮病、视网膜病、肾病和卒中(hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and

stroke;HERNS)等。腔隙性梗死的病因机制可能是小穿支动脉病变也可能是栓塞或动脉的粥样硬化,Caplan^[3]建议仍然保留腔隙,特指那些梗死机制为穿支病变者,而对病因机制不明者可称之为小的深部梗死(small deep brain infarct)。近年来多采用深部脑梗死(deep brain infarcts)作为描述性术语,值得借鉴^[4]。

近年来国内外研究者对 CSVD 危险因素的研究成为热点。目前关于 CSVD 的危险因素研究中,大多数学者一致认为年龄及高血压是 CSVD 重要的危险因素,而对于高血压和 CSVD 的相关性研究中,Benjamin 等^[5]对 665 例进行的纵向研究发现,收缩压、舒张压与脑白质病变进展密切相关。Martiskainen 等^[6]研究 1237 例缺血性卒中,其中 637 例为腔隙性脑梗死,发现舒张压是多发性腔隙性脑梗死的一个重要的独立危险因素。Kinoshita 等^[7]的研究表明,高血压患者的 CMBs 发生率明显高于血压正常患者。研究者除了发现高血压与 CSVD 相关之外,同时发现一个新的评价指标,血压变异性(blood pressure variability, BPV)作为独立于平均血压的危险因素,BPV 与高血压靶器官损害相关:例如增大的 BPV 与左心室体积指数(LVMI)的增加呈正相关^[8];Peter 等^[9]提出随访间收缩压变异是卒中有力预测因子。目前研究表明这一个新的评估指标与高血压靶器官之一——脑部的损害关系密切,尤其是与 LI、WMLs、CMBs 的关系密切程度更强烈于高血压与 CSVD 的关系^[10-12]。因此 BPV 与 CSVD 的相关性的研究逐渐成为国内外研究者关注的新趋势。

BPV 指一定时间内血压波动的程度,是外界刺激因素和心血管调节机制相互作用的结果。BPV 按

基金项目:上海市科委引导项目(14411972000);上海交通大学医学院科技基金资助项目(13XJ22010)

作者单位:201999 上海交通大学医学院附属第三人民医院神经内科

通讯作者:吴丹红,电子邮箱:kathywuxue@sina.com

时间性分类分为短时 BPV 和长时 BPV, 其中短时 BPV 包括数分钟间变异、数小时间变异; 长时 BPV 包括数日间变异、数周间变异。按原因分为生理性 BPV、病理性 BPV 和药物性。血压晨峰现象指血压的昼夜节律在清晨最为显著, 此时, 人体由睡眠状态转为清醒并开始活动, 血压从相对较低水平迅速上升至较高水平, 这是一种异常血压变异, 与晨间交感神经过度激活及肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统有关^[13]。BPV 的研究主要来自数小时内动态血压监测, 但也可在一次临床随诊中间隔数分钟测量, 或家庭血压监测及临床复诊中间隔数天、数周和数月测量。血压变异标准差 (standard deviation, SD)、血压变异系数 (coefficient of variation, CV)、独立于均值的变异系数 (variation independent of mean, VIM)、平均连续变异度 (average successive variability, ASV) 和 24h 平均真实变异性 (average real variability in 24 - hour ambulatory BP recording, ARV24) 等均可用于评价 BPV, SD 和 CV 对特定的紧张性刺激造成的血压不稳定性评价更为敏感, 是临床常用于评价 BPV 的两个指标^[14]。

二、血压变异性与脑小血管病

LI 是指经 CT 或者 MRI 确定的皮质下梗死 (直径 3 ~ 20mm)^[5]。大多数 LI 呈规则的圆形, 有一部分 LI 呈不规则形状, 有研究者提出不规则 LI 是部分小腔梗合并而形成的^[15]。LI 临床上通常指腔隙性卒中, 占有脑卒中的 20% ~ 30%。影像学表现显示急性梗死灶弥散加权 MRI (DWI) 和 Flair 像上呈现高信号改变, 常见于基底核、内囊和脑桥。尽管 LI 有较好的预后, 但再发率较高, 导致患者进行性认知障碍、抑郁、长期的功能下降^[4]。

不同研究者对 BPV 与 LI 的发生进行了研究, 早在 1989 年 Muller 等就首先提出血压呈现出夜间下降清晨升高的昼夜节律, 而清晨血压升高显著增加心脑血管事件风险。2003 年 Kario 等进行的前瞻性研究发现, 在经过平均 41 个月的随访发现晨峰血压 $\geq 55\text{mmHg}$ 相比较晨峰血压 $< 55\text{mmHg}$ 组有更高的腔隙性梗死的发生, 在调整了年龄、24h 血压后, 晨峰组相比较非晨峰组仍维持较高水平 ($RR = 2.7, P = 0.04$), 提示晨峰血压 (短时 BPV) 升高与静止性脑梗死相关 ($OR = 1.91, 95\% \text{ CI}: 1.04 \sim 3.51, P = 0.036$)。一横断面研究发现 24h 收缩压标准差是不规则 LI 的独立危险因素 ($OR = 1.64, 95\% \text{ CI}: 1.26 \sim 21.4, P < 0.001$)^[15]。以上研究是不同研究者对 BPV

与 LI 发生的相关性进行的阐述, 研究结果的不一致可能和选用评估 BPV 的不同指标有关。

也有研究者提出 BPV 对 LI 的预后具有预测作用, Lau 等对 281 个 LI 的患者进行平均 78 个月随访, 在调整年龄、性别、平均收缩压和舒张压、心血管危险因素和并存病后, 收缩压标准差在第 3 分位组 ($SBP - SD > 17.5\text{mmHg}$) 的患者相比较收缩压标准差在第 1 分位组 ($SBP - SD < 13\text{mmHg}$) 的患者有更高的全因死亡风险 ($HR = 1.97, 95\% \text{ CI}: 1.02 \sim 3.80, P = 0.04$) 和更高的心血管病死率 ($HR = 7.64, 95\% \text{ CI}: 1.65 \sim 35.41, P < 0.01$), 因此提出长时 BPV 能预测 LI 后全因性和心血管性病死率, 且独立于包括平均血压在内的传统的心血管危险因素^[9]。

在 BPV 与 LI 相关性研究中, 短时 BPV 和长时 BPV 对 LI 发生、预后都有一定的预测作用。故研究 BPV 与 LI 相关性对临床预防、治疗有重要指导意义; 为减少 LI 的发生及获得良好的预后, 对于个体不仅要控制 24h 血压平稳, 同时也要控制长期血压稳定。有研究发现血压波动增大时, 血流对血管内皮细胞的剪切应力会随之增加, 加速血管内皮损害。Diza 等也提出 BPV 与小血管的内皮功能受损有关^[16]。对多个有关 LI 的内皮功能研究结果的系统分析, 认为内皮功能损害肯定参与了 LI, 特别是伴无症状的 LI, 说明 BPV 可能通过损伤血管内皮而导致 LI 的发生。

三、血压变异性与脑白质病变

脑白质病变 (white matter lesions, WMLs) 又称脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 是 1987 年由加拿大神经病学专家 Hachinski 等^[17]提出的一个影像学诊断术语, 指脑室周围或皮质下脑白质的斑点状或斑片状改变。CT 上表现为脑室周围或深部白质低密度灶, MRI 上表现为双侧基本对称的脑室周围和深部白质区大小不等的融合区域, 并在 T_2 、FLAIR 为高信号。WMLs 在老年患者中具有较高的发生率, 社区老年人群中发生率约为 50% ~ 98%, 脑卒中患者为 67% ~ 98%, 阿尔兹海默病 (AD) 患者中高达 28.9% ~ 100.0%^[18]。研究发现其与认知、情绪、步态甚至排尿困难有关^[19]。其他研究还发现 WML 增加卒中与死亡的风险^[18]。

早有研究者提出根据 24h 动态血压监测显示, 夜间收缩压无明显下降和夜间血压过度下降对脑白质缺血改变影响很大。有研究者对短时 BPV 与 WMLs 相关进行了研究, 一项基于社区的老年人群随访 10 年的纵向研究, 研究显示 24h 动态血压变异性与

WMLs 相关。Tartaro 等研究发现广泛的血压和心率变异与重度的 WMLs 密切相关,尤其是夜间 BPV 与重度 WMLs 的相关性更显著;而 24h 血压变异与轻度的 WMLs 与无明显相关,提出 BPV 的增加对于 WMLs 的发病起了重要作用。也有研究者提出长时 BPV 与 WMLs 关系密切,Brickman 等^[11]对 683 人,进行了 3 个阶段随访(1999 ~ 2001 年,2002 ~ 2004 年,2005 ~ 2007 年)研究发现影像学上面积最小的 WMLs 与最低的血压标准差和面积最大的 WMLs 与最大的血压标准差呈线性相关 $[F(3, 610) = 27.43, P = 0.000]$,说明长期血压波动增加使 WMLs 患病风险升高^[10]。除了研究血压变异性与 WMLs 发生关系,也有研究发现 BPV 对 WMLs 的进展和 WMLs 在颅脑分布有重要作用,在一个长期纵向的亚太地区老年研究(the Honolulu - Asia aging study, HAAS)中显示中等和高度收缩压 BPV 相比较轻度的收缩压 BPV 对 WMLs 的进展增加 2 倍的风险,并且高度的收缩压 BPV 有着显著的脑萎缩,提出中年长期 BPV 对老年的 WMLs 的进展和脑萎缩有重要影响。Gunstad 等对 39 个伴有心血管疾病的老年人研究,显示收缩压 BPV 与新皮质(放射冠区)、皮质下和总的脑白质病变显著相关,但与脑室周围白质病变无相关,提出短时收缩压 BPV 与伴有心血管疾病的老年患者的 WMLs 相关,而这种相关在脑部不同区域的白质病变有差别的。

上述研究似乎显示短时 BPV 与 WMLs 的发生更密切,而长时 BPV 对 WMLs 的进展有一定的预测作用,BPV 对 WMLs 的发生、进展的作用为不同阶段给予干预治疗提供一定的指导意义。近年有一些针对 BPV 与 WMLs 的发病机制的研究,许多研究认为脑白质疏松是由血管源性水肿、微血管和或血管内皮功能障碍引起的慢性脑缺血所致。深部白质主要由穿支动脉供应脑室白质区域的远端,即动脉供血的分水岭区,因此在脑缺血或低灌注时,该区极易发生缺血改变。老年人受年龄和高血压的影响脑血流自动调节功能受损,因此需要足够的血流灌注,BPV 增加使血压频繁波动,影响脑的血流灌注,导致老年人的 WMLs 的发生和进展。近年来也有研究提出血脑屏障破坏可能是引起或加重脑小血管病变的重要机制,虽然有研究表明高血压能破坏脑白质区域的血管壁导致血脑屏障破坏,但是 BPV 增加是否也通过损害血脑屏障而导致脑白质病变,需要进一步研究。

四、血压变异性与脑微出血

脑内微出血(CMBs),又称点状出血(intraeere-

bral petechial hemorrhages),陈旧性脑微出血、静息性脑微出血、出血性腔隙等。它是指在梯度回波序列 T_2 加权磁共振(GRE - T_2)或磁敏感加权像(SWIs)上表现为小灶样、圆形、斑点状、性质均一的低信号或信号缺失,周围无水肿的影像学现^[2]。GRE - MRI 上所示病灶与新旧出血所致的含铁血黄素沉积有关。Rotter - dam 研究将微出血分成两个亚型。位于皮质下深部的微出血(深部微出血)和位于脑叶的微出血(脑叶微出血)。无智能损害的健康社区老年人的 CMBs 发生率为 11% ~ 25%。CMBs 对自发性和症状性脑出血有预测作用。

近年来国内外主要集中在 BPV 与 CMBs 发生风险及 BPV 与 CMBs 发生部位的研究。一项纳入 5461 人随访 3.2 年的前瞻性研究显示长时 BPV 增加与 CMBs 发生风险相关($OR = 1.77$),且独立于心血管其他危险因素,尤其是平均收缩压和舒张压^[11]。在对西洛他唑对脑梗死后预防再发的有效性和安全性的随机双盲模拟平行对照多中心临床试验(CASISP)研究中,发现在校正了常见的血管性危险因素及应用的抗血小板药物的种类后,多因素分析仍然显示收缩压和舒张压的变异性与深部微出血发生独立相关,舒张压的变异性与幕下微出血的发生独立相关,而血压变异性与脑叶微出血无明显相关^[20]。有研究对纳入 200 例脑梗死患者进行回顾性分析,发现除脑叶部位外,深部及幕下微出血与血压变异性呈明显相关性^[21],但 BPV 与脑叶微出血不相关。CASISP 研究还发现,长时收缩压变异性是深部和幕下的 CMBs 的进展的独立危险因素,舒张压变异性与深部的 CMBs 的进展独立相关,而无论收缩压变异性还是舒张压变异性与脑叶的微出血的进展无相关。以上研究不同部位的微出血病变和血压及 BPV 关系不同,提示可能存在不同的发病机制,在临床实践中,长时 BPV 与 CMBs 的发生和进展的关系不容忽视。

研究表明,BPV 与 LI、WMLs 及 CMBs 的发生相关,可提供预测信息;短时 BPV 与脑萎缩、WMLs 相关;长时 BPV 与 CMBs 有关;不同的短时 BPV 和长时 BPV 与不同类型的 CSVD 的发生、发展相关不完全一致,可能提示不同的评估指标可以对不同的 CSVD 种类有不同的预测作用^[12]。但目前 BPV 应用于临床还存在一些问题尚待解决:BPV 尚无诊断标准,衡量方法有待明确,机制尚未清楚,而且短时 BPV 和长期 BPV 中,孰与 CSVD 相关性更大? BPV 是否能成为 CSVD 独立的预测因子尚无定论^[14]。另外,在 CSVD

方面,目前对于 CSVD 的定义、种类、诊断标准目前尚未统一。虽然 CSVD 是公认的影响健康的重要问题,迄今为止,基于对脑小血管病可能导致的临床结局的干预研究,尚无一项已完成的临床试验能指导临床,干预 BPV 药物的应用是否能有效地阻止脑小血管病的发生及发展仍需进一步研究。目前应该针对 CSVD 的危险因素 BPV 开展更多的基础和临床研究。

参考文献

- 1 Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 483 - 497
- 2 李伟, 李桂林, 王拥军. 脑小血管病[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(2): 163 - 164
- 3 Caplan LR. Small deep brain infarcts[J]. *Stroke*, 2003, 34(3): 653 - 659
- 4 Rincon F, Wright CB. Current pathophysiological concepts in cerebral small vessel disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 24
- 5 Benjamin FJ, Verhaaren MWV, Renske de Boer AH, *et al.* High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population[J]. *Hypertension*, 2013, (61): 1354 - 1359
- 6 Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, *et al.* Fibrinogen gene promoter - 455 A allele as a risk factor for lacunar stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 886 - 891
- 7 Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, *et al.* Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo - planar gradient - echo T2 * - weighted MRI[J]. *Stroke*, 2000, 31(7): 1646 - 1650
- 8 Mitsuhashi H, Tamura K, Yamauchi J, *et al.* Effect of losartan on ambulatory short - term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1): 186 - 190
- 9 Peter M, Rothwell SCH, Eamon Dolan EO, *et al.* Prognostic significance of visit - to - visit variability, maximum systolic blood pressure,

- and episodic hypertension[J]. *Lancet*, 2010, 375: 895 - 905
- 10 Lau KK, Wong YK, Chang RS, *et al.* Visit - to - visit systolic blood pressure variability predicts all - cause and cardiovascular mortality after lacunar infarct[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(2): 319 - 325
- 11 Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, *et al.* Long - term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(5): 564 - 569
- 12 Sabayan B, Wijsman LW, Foster - Dingley JC, *et al.* Association of visit - to - visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2013, 347: f4600
- 13 Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives[J]. *Hypertension*, 2010, 56(5): 765 - 773
- 14 张晓伟, 李悦. 血压变异性用于临床仍需解决的几个问题[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2013, 5(2): 22 - 25
- 15 Feng C, Xu Y, Hua T, *et al.* Irregularly shaped lacunar infarction: risk factors and clinical significance[J]. *Arq Neuropsychiatr*, 2013, 71(10): 769 - 773
- 16 Diaz KM, Veerabhadrapa P, Kashem MA, *et al.* Relationship of visit - to - visit and ambulatory blood pressure variability to vascular function in African Americans[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(1): 55 - 61
- 17 Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko - araiosis [J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(1): 21 - 23
- 18 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病的诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 10: 893 - 896
- 19 Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis[J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1401 - 1403
- 20 刘文宏, 刘冉, 孙葳, 等. 长期血压变异性及其与脑微出血的相关性[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(4): 259 - 263
- 21 师冬晓, 白润爱. 长期血压变异性与脑梗死患者脑微出血病变的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(17): 5 - 6

(收稿日期: 2015 - 01 - 25)

(修回日期: 2015 - 03 - 11)

(上接第 160 页)

- 10 Dorsch JA, Dorsch SE. Anesthesia Machines and Breathing Systems: An Evolutionary Success Story[M]//The Wondrous Story of Anesthesia. New York, Springer, 2014: 703 - 714
- 11 Ballesteros JCR, Martinez JAM, Morhain C, *et al.* Vaporizer device of multi - fragrance volatile substances; U. S. Patent 8,498,524[P]. 2013 - 7 - 30
- 12 戴捷, 苏磊, 王博, 等. 稀释气体温度对麻醉蒸发器蒸发效果影响的计算分析[J]. *中国医学装备*, 2011, 8(10): 5 - 8
- 13 Sezdi M, Akan A, Tank F. Anesthetic gas concentration changes related to the temperature and humidity in high and low flow anesthesia [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 2009: 877 - 880

- 14 Ambrisko TD, Klide AM. Evaluation of isoflurane and sevoflurane vaporizers over a wide range of oxygen flow rates[J]. *Am J Vet Res*, 2006, 67(6): 936 - 940
- 15 Ambrisko TD, Klide AM. Accuracy of isoflurane, halothane, and sevoflurane vaporizers during high oxygen flow and at maximum vaporizer dial setting[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2011, 72(6): 751 - 756
- 16 陈宁, 李邦翅. 临床麻醉仪器设备新进展[J]. *医疗卫生装备*, 2012, 33(2): 78 - 80

(收稿日期: 2014 - 11 - 01)

(修回日期: 2014 - 11 - 17)