

血压波动性与高血压靶器官损伤相关性研究进展与策略

王永刚, 黄 熙

(四川大学华西医院中西医结合科, 四川 成都 610041)

[关键词] 血压波动性; 高血压; 靶器官损伤; 复方; 中草药; 治疗药物监测

[中图分类号] R544 .1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2006)02-0211-04

Correlation between blood pressure variability and target organ damage in patients with hypertension: research progress and strategies

Yong-Gang WANG, Xi HUANG

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province 610041, China)

KEY WORDS blood pressure variability; hypertension; target organ damage; compound prescription; drugs, Chinese herbal; therapeutic drug monitoring

Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao / J Chin Integr Med, 2006, 4(2):211-214 www.jcimjournal.com

血压在一天的 24 h 之内并非恒定不变,而是存在自发性的波动,这种自发性变化即血压波动性(blood pressure variability, BPV)。1987 年,意大利学者 Mancia 报告了在血压水平相当的高血压患者中,BPV 高者,其靶器官损伤(target organ damage, TOD)的发生率与严重程度亦相应增高^[1]。此后,大量的临床和实验研究均证实了这一结论^[2]。

1 BPV 与高血压

山东大学课题组采用动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)法定量分析了 155 名中国人的动态血压(ambulatory blood pressure, ABP)^[3]。结果表明,ABP 生理节律的变化以健康人最小,高血压患者最大;高血压和糖尿病患者的血压曲线下面积均比健康人大;糖尿病患者存在病理性的血压变化。这项研究提示,与健康人相比,高血压患者平均血压处于长期不稳定状态,即 BPV 较高。

由于老年高血压患者的压力感受器敏感性减退,对血压的调节功能降低,因此血压易出现波动。Eto 等^[4]分析了 106 例 60 岁以上的高血压患者,经 ABPM 平均连续跟踪 34 个月后发现,其中 39 例患

者发生了心血管事件(包括 14 例脑梗死和 7 例急性心肌梗死)。以 24 h 收缩压的变异系数(coefficient of variation, CV)值作为评价 BPV 的指标,结果显示平均 CV 值为 10.6%,以平均 CV 值为界将 106 例患者分为高 CV 组($n = 46$)和低 CV 组($n = 60$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,高 CV 组的心血管事件发病率较 CV 组高($P < 0.05$);Cox 比例风险模型分析结果表明,BPV 增高是心血管事件发生的独立性预示指标。因此,老年高血压患者 BPV 增高是发生心血管事件的独立危险因素。

Su 等^[5]通过自发性高血压大鼠实验证实,高血压大鼠存在直接的病理性 TOD。在去除窦弓神经的大鼠模型中,24 h 的 BPV 显著增高;实验 4 周后,大鼠发生心肌损伤、肾功能损害和血管重构等。由此推测,血液动力学效应和肾素-血管紧张素系统的活化是 BPV 增高诱发 TOD 的机制。

迄今为止的大量文献研究表明,高血压患者和高血压动物模型的 BPV 均是增高的^[5-9]。唯有醛固酮增多症引起的高血压,其 BPV 并不增高,这可能与这类患者动脉压力感受器反射(arterial baroreceptor reflex, ABR)功能未受损有关^[10]。但高血压患者和动物模型的 BPV 与血压水平之间并不存在

[基金项目] 国家自然科学基金杰出青年科学基金资助项目(No. 30325045)

Correspondence to: Xi HUANG, MD, Professor. E-mail: huangx59@163.com

必然的相关性。因此, BPV 在高血压治疗中具有潜在的重要价值。

2 BPV 与高血压 TOD

大量的国内外临床和实验研究表明, 血压的长期升高可造成高血压 TOD。近几年开展的大规模、高质量临床研究亦支持这一观点, 即 BPV 与高血压患者的 TOD(心、脑、肾、外周血管等)之间存在一定的正相关性。

2.1 BPV 与高血压心血管事件的发生

意大利 PAMELA 研究的 ABPM 数据表明, 高血压患者的 BPV 对于临床预测心血管风险有重要价值^[11]。研究结果显示, 在治疗过的高血压患者中, 24 h 的平均血压对于预测左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI) 衰退有一定的优势。此外, BPV 的严重程度与 TOD 的损伤程度之间亦存在直接的正相关。

Mena 等^[12] 在 BPV 增高与继发心血管事件或并发症增高的研究中, 运用 ABPM 法定量分析了 312 例高血压患者, 结果表明 BPV 增高可以预测收缩压的变化, 对监测心血管事件的发生有重要价值, 治疗和控制 BPV 对减轻心血管事件的发生有重要意义。研究结果亦表明, 短期的 BPV 与 TOD 有关。

张海燕等^[13] 对 40 例、期原发性高血压患者进行的 BPV 与早期左房功能相同样本对照研究的结果表明, 两组高血压患者的左房射血力和左房分数缩短率均高于对照组($P < 0.01$), 且期原发性高血压组高于期原发性高血压组($P < 0.05$)。两组患者各时段的 BPV 均大于对照组($P < 0.01$), 期原发性高血压组 24 h 的收缩期 BPV 均大于期原发性高血压组($P < 0.05$)。提示: 左房射血力和左房分数缩短率与各时段的收缩期 BPV 有关。研究结果亦表明, 高血压患者 BPV 的显著增高与心功能的早期损害(左房收缩做功增强)有关, 且能预测早期高血压 TOD 的发生。

Pepperell^[14] 报道, 睡眠呼吸暂停与发生心血管事件危险性的增加有关, 在中风和 BPV 增高之后尤其常见。存在睡眠呼吸暂停和 BPV 的中风患者, 其预后亦很差。采用连续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)后, 发生心血管事件的危险性减小。进一步的研究证实, 虽然短期应用 CPAP 对中风患者是困难的, 但对于中期康复和二级预防有一定的潜在益处。说明中风和 BPV 增高患者出现睡眠呼吸暂停, 可能会提高心血管事件发生的危险性。

2.2 BPV 与高血压外周血管损伤

Sander 等^[15] 连续 3.3 年跟踪 286 例 55 岁以上的高血压患者生理性血压与早期颈动脉的改变, 结果表明白天收缩压波动性(> 15 mm Hg)的增高能提高早期动脉粥样硬化和心血管事件发生的相对危险度($P < 0.01$)。

在欧洲开展的一项对 1 663 例平均年龄为(56.2 ± 7.65)岁的高血压患者采用拉西地平(lacidipine)治疗动脉粥样硬化的研究结果表明, 颈动脉的内-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)与舒张压无关, 但与 24 h 平均脉搏压和收缩压有关^[16]。在抗高血压治疗洗脱期后, 从 12 个不同的颈动脉处评估 IMT, 白天每 15 min、夜间每 20 min 测量 1 次血压, 结果发现 IMT 值与 24 h、白天、夜间平均脉搏压和收缩压均有关。多元回归分析表明, IMT 值与跟踪年龄和 24 h 平均脉搏压或收缩压相关。这是第一次通过大样本的研究证实高血压患者平均 24 h 脉搏压、收缩压、BPV 与动脉粥样硬化相关。Frattola 等^[17] 通过双盲、安慰剂对照、交叉试验发现, 拉西地平不仅可以降低糖尿病高血压患者的 24 h 血压, 还可以降低其 BPV 值。

2.3 BPV 与高血压及脑血管损伤

Pringle 等^[18] 将收缩期 BPV 按时间分为 24 h、白天和夜间, 对 744 例患者进行 Syst-Eur 研究(随机、双盲、安慰剂对照试验)。结果表明在安慰剂组夜间收缩期 BPV 每增高 5 mm Hg, 中风危险度就增高 80%, 而白天收缩期 BPV 则未显示预期结果。在对降血压治疗组跟踪的 4.4 年里, 未发现收缩期 BPV 受到影响, 说明增高夜间收缩期 BPV 是中风的独立危险因素。

Turkington 等^[19] 研究发现, 大约 60% 的中风患者存在上呼吸道阻塞(upper airway obstruction, UAO), 且与血压的反复波动有关。由于缺血性大脑区域的局部灌注依赖于血压, 而 UAO 可诱发血压的改变, 因此 UAO 在中风的转归过程中起有害作用。虽然还不能单独用 UAO 解释中风后的 BPV, 但 UAO 确实扮演着一个重要角色, 决定 BPV 的严重程度, BPV 的增加与急性中风患者的不良转归相关。

Gomez-Angelats 等^[20] 采用核磁共振成像对 43 例中年无症状原发性高血压患者的大脑白质损害进行评估, 结果发现收缩期 BPV 长期较高者有大脑白质的损害。说明长期的收缩期 BPV 与原发性高血压大脑白质损害有关, 尽管这种相关性部分与绝对的血压升高有关。

Cicconetti 等^[21] 对 40 例老年高血压患者 BPV 与认知功能的关系进行了研究, 按收缩压波动性

(systolic blood pressure variability, SBPV) 分为 SBPV > 23 组和 SBPV < 17 组, 采用简易智能量表 (mini mental state examination, MMSE) 进行认知测试和大脑事件相关电位 (event-related potentials, ERPs) 评估。ERPs 记录患者接受频繁听觉刺激时的神经电活动。两组患者的 24 h SBPV 在 MMSE 计分以及 N2、P300 ERPs 潜伏期方面没有差别, 因此认为两组患者的认知功能没有差异。说明老年高血压患者的认知功能与 BPV 无关。

2.4 BPV 与高血压肾损害 Sakai 等^[22] 对 36 例慢性肾功能衰竭患者的血压进行了评估。结果表明, 身体质量指数 (body mass index, BMI) 与白天 SBPV 以及白天、夜间舒张压波动性 (diastolic blood pressure variability, DBPV), 胆固醇与白天 SBPV、夜间 BPV, 夜间血压下降与夜间 DBPV, 血浆去甲肾上腺素浓度与夜间 SBPV 等之间均呈正相关。伴有缺血性心脏病的慢性肾功能衰竭患者, 其白天 BPV 和夜间 DBPV 的增高更为明显。Logistic 回归分析表明, 夜间 SBPV 增高是慢性肾功能衰竭患者发生缺血性心脏病的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

综上所述, 高质量的大样本临床研究结果表明, BPV 增高可引起心血管系统的 TOD; BPV 增高后出现的睡眠呼吸暂停可引起心血管事件的发生; BPV 增高对动脉粥样硬化有促进作用; 夜间 SBPV 增高是中风的独立危险因素; 上呼吸道阻塞虽不能单独用来解释中风后出现的 BPV, 但可决定血压波动的严重程度; 长期的 SBPV 增高与大脑白质损害有关, 而与老年认知功能无关; 夜间 SBPV 增高是慢性肾功能衰竭患者发生缺血性心脏病的独立危险因素。今后研究和治疗高血压须注重血压变化的生理周期、BPV 的治疗效应以及每日的血压变化, 而治疗和控制 BPV 对减轻高血压 TOD 有重要意义。

3 中药复方保护或逆转高血压患者 TOD 的可行性研究策略

高血压患者存在不同程度的 TOD (心、脑、肾等), 是引起充血性心力衰竭、急性心肌梗死、冠心病、脑血管疾病、肾功能衰竭、主动脉瘤等发病率和病死率升高的主要危险因素。防治高血压已由单纯地降低血压向改善高血压并发症和减轻 TOD 的目的转变。重点是研制可以平稳降低血压、改善 TOD、患者耐受性好以及有较好的效应/价格比的长效抗高血压药物^[23]。

现代医学注重血压指标的监测及危险分层, 降压措施迅速有效、可操作性强, 有利于尽早达到目标血压。但保护、逆转 TOD 是一个漫长的过程, 即使

在长期有效地控制血压的情况下也未必能够完全达到目的。中医药治疗在即时降压方面的疗效虽不够理想, 但由于其重视整体观念, 强调气血、脏腑、阴阳的平衡, 可在多层面、多靶点发挥治疗作用, 因此在保护或逆转 TOD 方面有较好的作用。严灿等^[24] 采用活血祛痰法治疗高血压左心室肥厚患者, 用放射免疫法检测治疗前后血浆 P 物质的水平, 结果表明中药对高血压左心室肥厚有一定的逆转作用, 对血管活性物质亦有明显的影响。张金国等^[25] 研究证实, 黄芪注射液对急性心肌梗死早期患者的左室重塑及心功能均有一定程度的改善作用。张群豪等^[26] 采用血清药理学和超声图像定量分析法, 发现血府逐瘀浓缩丸可消除或减少颈动脉粥样硬化斑块。许多中药均具有降低血脂及抗动脉粥样硬化的作用^[27]。同时, 中医药对高血压患者大部分的可逆性危险因素均具有干预作用, 可以改善患者的临床症状, 这对稳定血压有一定的帮助。近年来, 大量有关中医药防治心、脑、肾血管相关疾病的研究成果及经验可作为降低高血压并发症的发生以及预防、逆转 TOD 的参考。

中医药在防治高血压方面确有其独特的疗效, 尤其是可以明显改善患者的临床症状, 但其作用机制尚不清楚。在临床研究中可以采用中药方剂的治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)^[28] 和 ABPM 法以获得客观的量化数据, 进行“中药复方保护或逆转高血压 TOD”的研究。基于黄熙的“证治药动学”研究思路^[29,30], 正计划开展“中药复方防治高血压及其 TOD 的治疗药物监测”研究。其研究策略如下: 首先, 必须在中医理论指导下对高血压患者予以中药复方辨证施治; 其次, 必须明确中药复方进入体内或血清的物质基础, 即有效的化学成分; 最后, 对进入体内或血清的成分谱与靶成分进行 TDM 和 ABPM 的研究。按上述步骤进行中药复方防治高血压时“中药复方体内靶成分-BPV-TOD”三者之间关系的研究较为科学合理。除了研究血压波动时间和范围与 TOD 之间的关系以外, 还须对体内或血清中的中药复方有效成分进行定性和定量分析, 探讨其与血压波动时间和范围之间的关系、中药复方服药时间与血压波动时间之间的关系、所得出的药代动力学参数能否较好地反映其与 BPV 变化的一致性, 以及辨证论治与 BPV 的关系等, 进而评估“体质-证候-中药复方-BPV-TOD”之间的关系。这项研究将有利于寻求中药复方在保护或逆转高血压 TOD 方面的作用机制。

[参考文献]

1 Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of

- 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension . *J Hypertens*, 1987, 5(1): 93-98 .
- 2 Parati G . Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension . *J Hypertens Suppl*, 2005, 23(1): S19-S25 .
 - 3 Zhao ZY, Zhao ZY, Wang YQ, *et al* . Quantitative study of circadian variations ambulatory blood pressure in Chinese healthy, hypertensive, and diabetes subjects . *Clin Exp hypertens*, 2005, 27(2-3): 187-194 .
 - 4 Eto M, Toba K, Akishita M, *et al* . Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension . *Hypertens Res*, 2005, 28(1): 1-7 .
 - 5 Su DF, Miao CY . Blood pressure variability and organ damage . *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28(9): 709-715 .
 - 6 Miao CY, Yuan WJ, Su DF . Comparative study of sinoaortic denervated rats and spontaneously hypertensive rats . *Am J Hypertens*, 2003, 16(7): 585-591 .
 - 7 Shen FM, Zhu GM, Miao CY, *et al* . ATP-sensitive potassium channels are involved in adenosine-induced reduction of blood pressure variability in spontaneously hypertensive rats . *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 44(1): 87-92 .
 - 8 El-Mas MM, Abdel-Rahman AA . Chronic ethanol administration attenuates imidazoline 1 receptor- or alpha 2-adrenoceptor-mediated reductions in blood pressure and hemodynamic variability in hypertensive rats . *Eur J Pharmacol*, 2004, 485(1-3): 251-262 .
 - 9 Sollers JJ 3rd, Merritt MM, Silver RA, *et al* . Understanding blood pressure variability: spectral indices as a function of gender and age [J] . *Biomed Sci Instrum*, 2005, 41: 43-47 .
 - 10 Jacob HJ, Barres CP, Machado BH, *et al* . Studies on neural and humoral contributions to arterial pressure lability . *Am J Med Sci*, 1988, 295(4): 341-345 .
 - 11 Mancia G . Parati G . The role of blood pressure variability in end-organ damage . *J Hypertens Suppl*, 2003, 21(6): S17-S23 .
 - 12 Mena L, Pintos S, Queipo NV, *et al* . A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability . *J Hypertens*, 2005, 23(3): 505-511 .
 - 13 张海燕, 张虎祥, 魏宗德 . 高血压病患者血压波动性与左房功能的关系 . *温州医学院学报*, 2003, 33(6): 371-373 .
 - 14 Pepperell JC . Stroke and blood pressure variability . *Clin Sci*, 2004, 107(1): 27-28 .
 - 15 Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, *et al* . Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis—A 3-year follow-up study . *Circulation*, 2000, 102(13): 1536-1541 .
 - 16 Mancia G, Parati G, Hennig M, *et al* . Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) . *J Hypertens*, 2001, 19(11): 1981-1989 .
 - 17 Frattola A, Parati G, Castiglioni P, *et al* . Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients . *Hypertension*, 2000, 36(4): 622-628 .
 - 18 Pringle E, Phillips C, Thijs L, *et al* . Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population . *J Hypertens*, 2003, 21(12): 2251-2257 .
 - 19 Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, *et al* . Effect of upper airway obstruction on blood pressure variability after stroke . *Clin Sci (Lond)*, 2004, 107(1): 75-79 .
 - 20 Gomez-Angelats E, de La Sierra A, Sierra C, *et al* . Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension . *Am J Hypertens*, 2004, 17(8): 696-700 .
 - 21 Cicconetti P, Costarella M, Moise A, *et al* . Blood pressure variability and cognitive function in older hypertensives . *Arch Gerontol Geriatr Suppl*, 2004, (9): 63-68 .
 - 22 Sakai M, Tamura K, Tanaka Y, *et al* . Analysis of factors that affect short-term blood pressure variability in patients with chronic renal failure . *Clin Exp hypertens*, 2005, 27(2-3): 139-147 .
 - 23 钱之玉 . 抗高血压药物的评价与研究进展 . *药学进展*, 2004, 28(4): 145-148 .
 - 24 严 灿, 高 敏, 邓中炎, 等 . 高血压病左心室肥厚患者血浆 P 物质水平的变化及活血祛瘀治法的影响 . *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(6): 336-338 .
 - 25 张金国, 高东升, 魏广和, 等 . 黄芪注射液对急性心肌梗死早期患者左室重塑及心功能的影响 . *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(5): 346-348 .
 - 26 张群豪, 钟 蓓, 陈可冀, 等 . 用血清药理学方法观察血府逐瘀浓缩丸对实验性动脉粥样硬化家兔主动脉平滑肌细胞增殖的影响 . *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(3): 156-159 .
 - 27 史载祥, 黄柳华 . 高血压及相关疾病中西医结合诊治 . 北京: 人民卫生出版社, 2003 . 201-202 .
 - 28 黄 熙, 任 平 . 防治高血压及冠心病的难点与突破口: 方剂的治疗药物监测 . *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(9): 515-518 .
 - 29 黄 熙, 马 援, 将永培, 等 . “证治药动学”假说的科学依据和前景 . 见: 陈可冀主编 . 迈向 21 世纪的中西医结合 . 北京: 中国医药科技出版社, 1991 . 207-216 .
 - 30 黄 熙 . 方剂体内血清成分谱与靶成分概念的提出及意义 . *第四军医大学学报*, 1999, 20(4): 277-279 .