

· 临床研究 ·

老老年原发性高血压患者脑白质病变与夜间血压下降率的相关性

程 玲, 赵 娇, 吴卫平, 管维平*

(解放军总医院南楼神经内科, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨在老老年(≥ 80 岁)原发性高血压患者中,动态血压状况与脑白质病变(WML)的相关性。**方法** 我们回顾性地选取了高血压患者共130例,均行头颅磁共振检查和动态血压监测,并同时收集患者的临床和实验室数据,并应用年龄相关的脑白质视觉评定法评分将患者分为三组:轻度WML,中度WML,重度WML。**结果** 在三组患者之间,夜间平均收缩压、夜间平均舒张压及夜间血压下降率的差异有统计学意义;并且与轻度WML组相比,中度WML和重度WML组患者非杓型血压的发生率显著升高。进一步的多因素logistic回归分析示,夜间舒张压升高和夜间血压下降率减小是WML的独立的危险因素。**结论** 在老老年原发性高血压患者中,夜间血压异常升高以及昼夜节律的异常在WML的进展中起重要作用。

【关键词】 脑白质病变; 动态血压; 昼夜节律; 高血压病; 老老年

【中图分类号】 R743.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00013

Relationship between white matter lesions and percentage of nocturnal blood pressure decline in advanced aged patients with essential hypertension

CHENG Ling, ZHAO Jiao, WU Weiping, GUAN Weiping*

(Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between white matter lesions (WML) and ambulatory blood pressure in elderly essential hypertension. **Methods** Clinical and laboratory data of 130 patients (aged over 80 years) with essential hypertension who hospitalized in Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital during October 2007 to October 2011 were collected and retrospectively analyzed. They all received cerebral MR imaging and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. They were divided into 3 subgroups according to their white matter changes: mild WML, moderate WML and severe WML groups. **Results** There were significant differences in systolic and diastolic BP during night, and the percentage of nocturnal BP decline among the 3 groups of patients. Moreover, the prevalence of non-dipper was significantly higher in moderate and severe WML groups than mild WML group. Multiple logistic regression analysis showed that both diastolic BP at night and the percentage of nocturnal BP decline were independent risk factors of WML. **Conclusion** Elevated night-time BP and abnormal circadian blood pressure rhythm may play important roles in the development of WML in advanced aged patients with essential hypertension.

【Key words】 white matter lesions; ambulatory blood pressure; circadian; hypertension; aged, 80 and over

许多研究显示,脑白质病变(white matter lesions, WML)与脑小血管疾病关系密切,并与认知功能障碍之间存在着一定的相关性,WML的存在可以作为认知功能障碍早期的预警信号^[1-3]。而高血压病已被证实是脑小血管疾病的一个最重要的危险因素^[4]。近年来有多项研究表明,高血压患者血压昼夜节律的改变与心脑血管事件发生率密切相关,如在日本Ohasama地区的特定人群研究表明,夜间

血压不下降现象(指夜间血压下降百分率 $< 10\%$)与心血管死亡率的高危险性是显著相关的^[5];Kario等^[6]研究表明,深杓型血压(夜间血压下降百分率 $\geq 20\%$)是脑卒中的危险因素。但针对老老年高血压病的患者,关于夜间血压下降率与WML相关性的报道极少,本文旨在研究 ≥ 80 岁的老老年高血压患者中两者的相关性,为进行临床干预提供更精细的依据,从而减缓WML的发生及发展。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2007年10月至2011年10月入住解放军总医院南楼的130例男性高血压患者, 诊断均符合2007年欧洲高血压学会/欧洲心脏病学会(ESH/ESC)高血压治疗指南^[7]: 未服用降压药情况下, ≥ 3 次非同日收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg, 排除继发性高血压因素, 临床确诊为原发性高血压病患者。因在此期间入住的女性患者只有10例, 故只选取男性患者, 年龄80~96岁, 平均年龄(87.2 ± 3.9)岁, 有病史记载的高血压病程0.01~62年, 平均(21.4 ± 16.3)年。吸烟定义为目前吸烟或戒烟 < 5 年; 饮酒定义为目前饮酒或1年之内饮酒每日 > 60 g。入组标准: (1) 年龄 ≥ 80 岁的老年男性; (2) 均经详细询问病史、体检及相关实验室检查排除继发性病因, 按ESH/ESC的诊断标准为原发性高血压; (3) 均行头颅磁共振检查和动态血压监测。排除标准: (1) 继发性高血压; (2) 近一年内因血压有波动而调整降压治疗方案的患者; (3) 伴发急性脑血管病, 合并糖尿病、高同型半胱氨酸血症、严重肝硬化、血液系统疾病、心肌梗死、心源性栓塞、心功能不全、心律失常、肾功能不全、严重感染、以及免疫系统疾病患者。

1.2 实验室检查

抽取患者入院后次日清晨的空腹静脉血, 离心分离血清, 应用罗氏诊断分析仪(罗氏诊断有限公司, 德国)测定总蛋白、肌酐、尿酸、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)等。

1.3 WML的影像学分级

患者均做头颅磁共振检查(西门子公司, 德国), 并且参考年龄相关的脑白质视觉评定法评分^[8], WML脑室周围及半卵圆中心区脑白质弥漫性斑点状或斑片状改变, T1加权像呈等信号或低信号, T2加权像呈高信号, Flair像高信号为缺血性病灶。严重程度分别为轻度WML(1~4分), 中度WML(5~8分), 重度WML(9~30分)。

1.4 动态血压监测

采用无创便携式动态血压监测仪(匈牙利

Meditech Ltd, 匈牙利), 24h有效数据 $> 80\%$ 为合格, 患者日常生活不受限制, 但袖带充气时肢体不能活动。监测时间从上午8:00~9:00至次日上午8:00~9:00, 袖带缚于受试者左上臂, 白昼(6:00~22:00)每隔30min测量一次, 夜间(22:00~6:00)每隔60min测量一次。测得以下参数: 24h平均收缩压(24h systolic blood pressure, 24hSBP)、24h平均舒张压(24h diastolic blood pressure, 24hDBP); 白昼平均收缩压(day systolic blood pressure, dSBP)、白昼平均舒张压(day diastolic blood pressure, dDBP); 夜间平均收缩压(night systolic blood pressure, nSBP)、夜间平均舒张压(night diastolic blood pressure, nDBP); 计算夜间血压下降百分率=(白昼血压平均值-夜间血压的平均值)/白昼血压平均值 $\times 100\%$ (SBP)。非杓型血压: 夜间血压下降百分率 $< 10\%$, 其中夜间血压下降百分率 < 0 称为反杓型血压; 杓型血压: 夜间血压下降百分率 $\geq 10\%$, 其中夜间血压下降百分率 $\geq 20\%$ 称为深杓型血压^[9]。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件, 正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 F 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 多因素分析用logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻、中、重度WML患者一般临床资料相比

在本研究中, 轻度WML患者58例, 中度WML患者39例, 重度WML患者33例。三组患者相比较, nSBP、nDBP及夜间血压下降率差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组患者的年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病史、慢性肺部疾病、高血压病程、总蛋白、肌酐、尿酸、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG等比较, 差异没有统计学意义($P > 0.05$; 表1)。

2.2 轻、中、重度WML三组患者血压昼夜节律的比较

在本研究中, 反杓型血压62例, 非反杓型血压56例, 杓型血压12例, 深杓型血压0例(即杓型血压12例, 非杓型血压118例)。三组患者血压昼夜节律的比较: 在轻度WML组中, 非杓型血压48例, 杓型血压10例; 在中度WML组中, 非杓型血压38例, 杓型血压1例; 而在重度WML组中, 非杓型血压32例, 杓型血压1例。三组患者相比较, 血压昼夜节律异常的发生率差异有统计学意义; 且与轻度WML组相比, 中度WML和重度WML组患者非杓型血压的发生率显著升高(表2)。

表1 轻、中、重度三组WML患者一般临床资料比较
Table 1 Descriptive statistics of patients with mild WML, moderate WML and severe WML

项目	轻度WML(n = 58)	中度WML(n = 39)	重度WML(n = 33)
年龄(岁)	86.9 ± 4.4	86.9 ± 3.4	88.0 ± 3.7
吸烟史[n(%)]	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)
饮酒史[n(%)]	2(25.0)	2(25.0)	4(50.0)
冠心病史[n(%)]	51(45.1)	36(31.9)	26(23.0)
慢性肺部疾病[n(%)]	28(39.4)	22(31.0)	21(29.6)
高血压的病程(年)	18.4 ± 15.0	23.0 ± 16.6	24.7 ± 18.0
24hSBP(mmHg)	131.1 ± 13.7	131.2 ± 13.2	129.5 ± 11.6
24hDBP(mmHg)	64.0 ± 7.6	67.0 ± 7.4	66.6 ± 7.3
dSBP(mmHg)	131.9 ± 13.8	130.0 ± 12.8	128.7 ± 11.6
nSBP(mmHg)*	126.7 ± 13.7	133.4 ± 17.6	134.1 ± 13.2
dDBP(mmHg)	64.7 ± 7.9	67.3 ± 7.6	66.5 ± 7.1
nDBP(mmHg)**	61.1 ± 7.8	66.5 ± 8.4	67.3 ± 8.8
夜间血压下降率(%)*	3.7 ± 6.3	-2.6 ± 9.1	-4.3 ± 6.3
总蛋白(g/L)	66.1 ± 5.7	67.3 ± 5.3	66.5 ± 4.8
肌酐(umol/L)	92.5 ± 25.2	88.6 ± 20.0	87.5 ± 17.3
尿酸(umol/L)	361.2 ± 105.9	334.3 ± 85.0	330.6 ± 88.3
TG(mmol/L)	1.6 ± 1.7	1.5 ± 0.8	1.3 ± 0.6
TC(mmol/L)	4.2 ± 1.1	4.0 ± 0.7	4.0 ± 1.0
HDL-C(mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3
LDL-C(mmol/L)	2.4 ± 0.7	2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.8
FBG(mmol/L)	5.4 ± 0.9	5.4 ± 1.0	5.5 ± 1.2

注: WML: 脑白质病变; 24hSBP: 24h平均收缩压; 24hDBP: 24h平均舒张压; dSBP: 白昼平均收缩压; nSBP: 夜间平均收缩压; dDBP: 白昼平均舒张压; nDBP: 夜间平均舒张压; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖。1mmHg=0.133kPa。三组之间两两比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 杓型血压和非杓型血压之间WML的比较
Table 2 Comparison of white matter lesions between dippers and non-dippers [n(%)]

组别	n	杓型血压	非杓型血压
轻度WML	58	10(5.4)	48(52.6)
中度WML	39	1(3.6)	38(35.4)*
重度WML	33	1(3.0)	32(30.0)*

注: WML: 脑白质病变。与轻度WML组比较, * $P < 0.05$

表3 WML危险因素的多因素logistic回归分析
Table 3 Multiple logistic regression analysis of white matter lesions risk factors

危险因素	OR值	95%CI	P值
nSBP	1.335	0.563~3.167	0.512
nDBP	0.332	0.151~0.731	0.006
夜间血压下降率	5.030	1.001~25.269	0.005

注: nSBP: 夜间平均收缩压; nDBP: 夜间平均舒张压

2.3 WML多因素logistic回归分析

多因素logistic回归分析显示, 相比于nSBP、nDBP及夜间血压下降率对WML的影响, nDBP、夜间血压下降率与WML的关系更加密切, 其为WML的独立危险因素(表3)。

3 讨论

在本研究中, 我们发现非杓型血压的患者WML的程度更严重, 这表明夜间血压不下降现象与WML的发生及发展有密切的关系, 可能是WML加重的预警信号。WML很大程度上代表了高血压性的脑器官损害。越来越多的研究证明^[10,11], 早期的高血压性的靶器官损害在夜间血压不下降的患者中更常见, 但是夜间血压不下降的病理生理机制仍不明确, 可

能与自主神经功能的改变, 钠敏感的原发性高血压, 或遗传因素等有关。早期的研究表明^[12,13], 异常的昼夜血压变异性与WML的程度是相关的; 这些资料的研究对象为中老年人, 而此研究对象为 ≥ 80 岁的老年患者。这就说明在不同的年龄段, 异常的昼夜血压变异性与WML都是相关联的。

本研究发现, 轻、中、重度WML三组患者相比, nSBP、nDBP及夜间血压下降率差异有统计学意义。并且与轻度组比较, 中、重度WML的患者nDBP明显升高, 夜间血压下降率明显减小, 说明夜间血压升高及夜间血压下降率降低可能在WML的加重过程中起到了一定的作用。即使在长期平稳降压的老年患者中, 夜间血压的升高仍与WML的严重度相关, 这可能是由于平时的降压治疗更多地关注了日

间血压,而对夜间血压的监控未得到同样的重视。进一步对WML的危险因素进行多因素logistic回归分析,结果回示WML的严重程度与nDBP和夜间血压下降率之间的关系更加密切;这说明nDBP异常升高,夜间血压下降率减小是WML的独立的危险因素。

生理情况下,人体的血压存在着昼夜节律性改变,多成双峰一谷的杓型规律。这种正常的血压昼夜节律对适应机体活动,保护心脑血管活动和功能是有益的。以往的研究表明^[14],在伴有高血压的老年日本人中,深杓型血压被证实可能与脑缺血有关,而反杓型血压患者颅内出血的风险性可能增大。在本研究中,深杓型血压患者的例数为0,这可能与本文选取的研究对象的年龄有关;本文显示非杓型血压与WML的严重程度有关,且有显著性的统计意义($\chi^2 = 8.025$, $P = 0.018$)。这说明异常的血压昼夜节律可能是WML进展的一种危险因素。血压昼夜节律减弱或消失提示夜间交感神经张力高,血管的张弛作用减弱,易导致靶器官损害;同时由于血管壁长时间处于高水平血压冲击下,使内皮细胞受损,导致血管内皮合成、释放的舒缩血管活性物质失衡,使血压进一步升高,促进了心脑血管靶器官损害,使自主神经失衡加重,从而造成血压昼夜节律消失更明显。老年原发性高血压的特点是血压波动大,昼夜节律减弱或消失,血压变异性增加,出现非杓型血压或深杓型血压,其可能的原因:(1)血压变异性增高的直接损伤作用,表现为对组织的灌注时高时低,并造成血管内皮的损伤;(2)体液调节系统被激活,最为常见的是肾素血管紧张素系统被激活;(3)心肌细胞凋亡增加;(4)炎症反应^[15]。

因此,在老年高血压患者中,夜间血压异常升高及昼夜节律异常可能在WML的发生和进展过程中起到重要作用。因此,在今后高血压的治疗和脑血管疾病的预防中,夜间血压的调控是不容忽视的。

【参考文献】

- [1] Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, *et al.* Subcortical ischaemic vascular dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1(7): 426-436.
- [2] Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, *et al.* Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 56-61.
- [3] van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, *et al.* Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study[J]. *Stroke*, 2006, 37(3): 836-840.
- [4] Rob AR, Karlijn F, Anouk GW, *et al.* Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(12): 2801-2806.
- [5] Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, *et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study[J]. *J Hypertens*, 2002, 20(11): 2183-2189.
- [6] Kario K, Pickering TG, Umeda Y, *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study[J]. *Circulation*, 2003, 107(10): 1401-1406.
- [7] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(6): 1105-1187.
- [8] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, *et al.* A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT [J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1318-1322.
- [9] Tsvigoulis G, Vemmos KN, Zakopoulos N, *et al.* Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage[J]. *Blood Press Monit*, 2005, 10(4): 189-195.
- [10] Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, *et al.* Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure[J]. *Hypertension*, 1990, 16(6): 692-699.
- [11] Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, *et al.* Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension[J]. *Circulation*, 1990, 81(2): 528-536.
- [12] Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, *et al.* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers[J]. *Hypertension*, 1996, 27(1): 130-135.
- [13] Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, *et al.* Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(9): 1302-1307.
- [14] Kario K, Pickering TG, Matsuo T, *et al.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives[J]. *Hypertension*, 2001, 38(4): 852-857.
- [15] 苏定冯. 血压变异性与高血压的治疗[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(9): 863-865.

(编辑: 王雪萍)