

脑小血管病总体负担与血压变异性的研究进展

党晓凤, 李 苗, 薛艺东*

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: *Xueyidong1988@163.com

收稿日期: 2020年10月16日; 录用日期: 2020年11月6日; 发布日期: 2020年11月13日

摘 要

近年提出用脑小血管病(CSVD)总体负担对大脑的整体损伤进行评估, 即对脑白质高信号、脑微出血、腔隙和扩大的血管周围间隙的四种MRI影像学标志物分别赋分。血压变异性(BPV)是指一定时间内血压的波动程度, 是人体神经内分泌动态调节综合平衡的结果。目前国内外关于CSVD与卒中关系的研究主要集中在CMBS、WMH等单一因素方面的研究, 而关于CSVD总体负担的相关研究尚鲜见报道。本文现围绕CSVD总体负担与血压变异性的研究进展简单综述如下, 为临床、预防工作提供参考。

关键词

脑小血管病, 血压变异性, 脑白质高信号, 脑微出血, 腔隙

Research Progress of Total Burden of Cerebral Small Vessel Disease and Blood Pressure Variability

Xiaofeng Dang, Miao Li, Yidong Xue*

The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: *Xueyidong1988@163.com

Received: Oct. 16th, 2020; accepted: Nov. 6th, 2020; published: Nov. 13th, 2020

*通讯作者。

文章引用: 党晓凤, 李苗, 薛艺东. 脑小血管病总体负担与血压变异性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2510-2514. DOI: 10.12677/acm.2020.1011379

Abstract

In recent years, it has been proposed to use the total burden of cerebrovascular disease (CSVD) to assess the overall damage of the brain, that is, to assign scores to four MRI imaging markers of brain white matter hyperintensity, cerebral microhemorrhage, lacuna and enlarged perivascular space. Blood pressure variability (BPV) refers to the degree of blood pressure fluctuations within a certain period of time, and is the result of a comprehensive balance of human neuroendocrine dynamics. At present, the research on the relationship between CSVD and stroke at home and abroad mainly focuses on the study of single factors such as CMBS and WMH, but there are few reports on the overall burden of CSVD. In this article, the research progress on the overall burden of CSVD and blood pressure variability is briefly summarized as follows to provide references for clinical and preventive work.

Keywords

Cerebral Small Vessel Disease, Blood Pressure Variability, White Matter Hyperintensity, Cerebral Microhemorrhage, Lacuna

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

脑小血管病(CSVD)是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征[4]。头颅 MRI 对 CSVD 的诊断和评估至关重要,主要包括以下六种表现:新发小的皮质下梗死、可能血管源性腔隙、可能血管源性白质高信号、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩[4]。CSVD 总体负担结合了上述多种表现,在一定程度上评估患者脑小血管病损害的总负荷。

2. 脑小血管病总体负担与血压变异性相关概念

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一组发生在脑小动脉、微动脉、小静脉、毛细血管的病因多样的病理改变过程[1]。CSVD 主要影像学标志物有脑白质高信号(WMH),脑微出血(CMBs),腔隙(LI)和扩大的血管周围间隙(EPVS),脑萎缩(BA) [2] [3]。Staals 等[4]首次提出的“磁共振 CSVD 总体负担评分”, CSVD 总体负担结合了上述多种表现,在一定程度上评估患者脑小血管损害的总负荷。

评估一个患者的血压控制是否达标,除了应用血压计测量血压值外, BPV 也作为衡量血压控制是否稳定的重要指标。血压变异性(BPV)指的是一定时间内血压的波动程度,是机体行为活动、神经调节与反射、体液调节、神经-体液调节等许多因素参与形成的结果。BPV 存在于每个人体中,正常情况下, BPV 在血压平衡调节机制下保持在生理范围内波动,呈杓型波动曲线,即杓型血压,而高血压患者不仅血压平均值增大, BPV 也增大,血压波动曲线随之变化。

BPV 按发生类型分为生理性 BPV 和病理性 BPV,前者即杓型血压,后者血压节律可呈现非杓型、反杓型和超杓型等波动曲线;根据测量时间长短可分为短时 BPV 和长时 BPV,前者指的是数日内或数周内血压变异,是自主神经以及交感和迷走神经对血压波动的长时调节过程的体现,主要受影响的为血压昼夜节律、晨峰血压等[5];后者即数分钟内或数小时内血压变异,一般只受压力反射调节,血压变异系

数(CV)同压力反射敏感性负相关[6]。临床上常用常用 24 h 动态血压监测获得短时 BPV, 用血压变异系数(CV)、血压变异标准差(SD)是作为评估 BPV 的指标[7]。

3. CSVD 单一的颅脑 MRI 影像学表现与血压变异性的关系

(一) 脑白质高信号(WMH)与血压变异性

WMH 在 MRIT1 相上表现为双侧对称的斑点状或融合的等或低信号, T2、T2-FLAIR 高信号。按其发生部位可分为脑室周围白质高信号(PVWMH)和脑深部白质高信号(DWMH)。Brickman 等研究显示, 较低的血压标准差与影像学上病灶最小的脑白质高信号相关, 而最高的血压标准差与较大病灶的脑白质高信号呈线性相关 $[F(3,610) = 27.43, P = 0.000]$, 这项研究说明脑白质高信号与长时血压变异性密切相关[8]。Godin [9]等研究结果显示, 血压越高脑白质病变程度越严重, 降压治疗可在一定程度上延缓脑白质疏松的发展, 认为血压可作为脑白质疏松的预测因子。Tartaro [10]等研究发现夜间 BPV 与重度 WMH 的相关性更加显著, 提示夜间 BPV 对 WMH 的严重程度有一定的影响。此外, Avet 等[11]研究中对健康老年人群的脑白质病变和各项血压指标之间的关系运用线性回归分析, 结果提示脑白质病变与患者各项血压的高低具有一定相关性, 且其研究发现 24 hSBP ≥ 123 mmHg 是为脑白质病变的临界值。

从病理生理学机制来讲, 长期高血压导致内皮功能障碍、弹性纤维含量减少, 从而导致颅内小动脉以及深穿支动脉管壁纤维素样坏死和玻璃样变, 致使血管壁增厚和管腔狭窄, 从而引起脑深部白质血液循环障碍, 脑白质缺血损伤。另外, 长期高血压改变了脑血管内皮细胞的结构, 导致脑血管通透性增高, 血脑屏障完整性破坏以及血管对血压波动耐受力下降, 进而引起脑白质区水肿, 渗出增加, 胶质细胞增生及炎症性改变等。综上, 夜间 BPV 对 WMH 的发生有着一定的影响, 血压水平越高, 其收缩压 BPV 水平对 WMH 的进展影响作用越大。

(二) 脑微出血(CMBs)与血压变异性

CMBs 是脑小血管病重要的影像学标志物之一, 在磁敏感加权成像(SWI)序列上表现为边界清楚的圆形或卵圆形的直径 2~10 mm 的均质性的低信号。根据 CMBs 发生的部位可分为脑叶、深部和幕下的微出血灶。众所周知, 高血压病、年龄、淀粉样血管病变、遗传等[12]是影响脑微出血的主要危险因素。对于高血压病患者更容易发生脑深部微出血, 而淀粉样血管病变则更多发生脑叶的微出血。目前主要集中于血压变异性与脑微出血风险及部位之间的关系研究。一项对随诊间血压变异性与脑微出血的相关性研究[13]发现, 脑深部微出血的独立危险因素为收缩压和舒张压的变异性; 而幕下微出血与舒张压的变异性呈独立相关关系, 进一步说明不同部位脑内微出血灶和血压变异性之间存在密切相关。孙丽丽[14]等研究进一步证实了日间舒张压变异性与幕下微出血相关。目前关于不同部位微出血灶与 BPV 发生的机制尚无统一说法, 由于血管解剖机制的不同, 脑深部及幕下区域的穿支动脉直接起源于大的血管, 对血压波动、血流冲击的影响比较敏感, 容易受到影响, 而脑叶区域有较多的、相对长的分支小血管, 能够缓解动脉压的冲击力[15]。临床上应重视 BPV 的变化, 为不同部位脑微出血发生和预防提供一定的证据。

(三) 腔隙性脑梗死与血压变异性

腔隙性脑梗死(LI)呈圆形或卵圆形直径为 3~15 mm, 分布于皮质下, 与脑脊液信号相同, T2-FLAIR 上为中心脑脊液样低信号, 周围高信号环绕。有研究显示晨峰血压(短时血压变异性)升高与静息性脑梗死相关[16]。Sultana 等[17]研究显示, 血压变异性增大是老年原发性高血压并发腔隙性脑梗死的危险因素, 且降低血压变异性能有效保护靶器官。于交感神经活性增强, 反之迷走神经活性减弱, 即造成的自主神经功能失调可能是高血压患者收缩压变异性增大的原因之一。有学者表明血压变异性增大还可促进其早期神经功能恶化, 可能机制如下: 血压变异性增大即提示血压波动增大, 而血压剧烈变化影响缺血半暗带持续性血流供应[18][19], 进而加重缺血半暗带区域脑组织缺血程度; 另一方面, 血压大幅升高时缺血

半暗带组织血供急剧增加,容易发生组织一过性充血,导致颅内压升高、梗死区域脑组织水肿加重甚至发生梗死后出血等情况,进而加重神经功能缺损程度[20]。Pringle 等[21]发现夜间 SBP 变异性每增高 5 mmHg,卒中风险就增高 80%;Duan 等[22]发现 SBP 标准差每增高 1 mmHg,LI 发生率增高 2%。研究表明,血压变异性增加是老年原发性高血压并发腔隙性脑梗死的危险因素,降低血压变异性能有效保护靶器官[23]。因此降低血压变异性可一定程度上减少靶器官的损伤,进而降低心脑血管事件的发生风险,对于个体选择降压药物时,既要选择降低血压,又要降低血压变异性的药物。

(四) 扩大的血管周围间隙与血压变异性

PVS 通常直径约 0.3 mm,常规 MRI 是不可见的,当 PVS 直径 > 0.6 mm,在 MRI 上可以观察到的 PVS 称为扩大的 PVS,即 EPVS。EPVS 在 T2 FLAIR 和 T1WI 序列呈低信号影,在 T2W 序列上呈现高信号影。有研究表明收缩压和血压变异性增高是基底节区 EPVS 的独立危险因素[24]。机制可能是由于长期高血压及血压波动异常引起脑小血管内皮细胞损伤,血管壁通透性增加,导致血管内物质漏出并在 PVS 内积聚,引起 PVS 的扩大,最终形成 EPVS。随着年龄增长,血管弹性减低,脑脊液产生减少,使淋巴清除率下降及有毒物质积累,进一步导致细胞间液回流障碍,故导致 EPVS 的发生[25]。临床医师在治疗高血压患者时,对于有 BPV 较大的患者,可予以联合用药或使用长效降压药物,以尽量降低靶器官的损害。

综上所述,研究血压变异性与脑小血管病的相关性对脑小血管病的预防及治疗具有重要指导意义;临床上必须要控制长期血压稳定以获得稳定的 BPV。血压变异性与腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙等各种脑小血管病发生与发展密切相关,不同血压变异性评价指标与不同类型脑小血管病的发生和发展相关性不完全一致,这可能提示不同的血压变异性评价指标对不同类型的脑小血管病有不同的预测作用。临床上应重视脑小血管病患者的血压变异性,以减少心脑血管意外的发生及获得良好的预后。

4. 展望

脑白质高信号、脑微出血、腔隙性梗死和扩大的血管周围间隙等各种脑小血管病发生发展与血压变异性密切相关。重视脑小血管病患者的血压变异性十分关键。尽管脑小血管病是公认的影响健康的重要病因,但其定义、种类、诊断标准尚未统一,其发生和发展机制也未阐明。同时,血压变异性的诊断标准尚待进一步明确,其监测方法有待改进,其影响脑小血管病的机制尚未阐明。已有研究显示,降压药物在控制血压水平的同时,对血压变异性也有影响。因此,临床上我们在关注药物降压水平的同时,需要关注血压变异性。

基金项目

延安市成果转化与推广应用专项项目(2018CGZH-15)。

参考文献

- [1] Pantoni, L. (2010) Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *The Lancet Neurology*, **9**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- [2] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., et al. (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [3] Smith, E.E., Saposnik, G., Biessels, G.J., et al. (2017) Prevention of Stroke in Patients with Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **48**, e44-e71. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000116>

- [4] Staals, J., Makin, S.D., Doubal, F.N., *et al.* (2014) Stroke Subtype, Vascular Risk Factors, and Total MRI Brain Small-Vessel Disease Burden. *Neurology*, **83**, 1228-1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
- [5] 丁晓宇, 钱宗杰. 高血压病患者血压变异性与靶器官损伤关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(15): 35-38.
- [6] Sakai, T., Kondo, M., Kawana, Y., *et al.* (2017) Clinical Features of Very Elderly Patients Aged 90 Years or above with Acute Ischemic Stroke: A Study by Using Diffusion Weighted Brain Magnetic Resonance Imaging. *Brain Nerve*, **69**, 1337-1345.
- [7] Zhang, X.W. and Li, Y. (2013) Several Problems in Clinical Application of Blood Pressure Variability. *Zhongguo Yi Xue Qian Yan Za Zhi*, **5**, 22-25.
- [8] Brickman, A.M., Reitz, C., Luchsinger, J.A., Manly, J.J., Schupf, N., Muraskin, J., DeCarli, C., Brown, T.R. and Mayeux, R. (2010) Long-Term Blood Pressure Fluctuation and Cerebrovascular Disease in an Elderly Cohort. *Archives of Neurology*, **67**, 564-569. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.70>
- [9] Godin, O., Tzourio, C., Maillard, P., *et al.* (2011) Antihypertensive Treatment and Change in Blood Pressure Are Associated with the Progression of White Matter Lesion Volumes: The Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*, **123**, 266-273. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052>
- [10] Tartaro, A., Budassi, S., Pascali, D., Marini, E., Di Iorio, A., Abate, G. and Bonomo, L. (1999) Correlation between Computed Tomography Findings of Leukoaraiosis and 24-Hour Blood Pressure Variability in Elderly Subjects. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, **8**, 66-70. [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(99\)80056-1](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(99)80056-1)
- [11] Avet, J., Pichot, V., Barthelemy, J.C., *et al.* (2014) Leukoaraiosis and Ambulatory Blood Pressure Load in a Healthy Elderly Cohort Study: The PROOF Study. *International Journal of Cardiology*, **172**, 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.052>
- [12] Wu, Y. and Chen, T. (2016) An Up-to-Date Review on Cerebral Microbleeds. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, **25**, 1301-1306. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.005>
- [13] Liu, W., Liu, R., Sun, W., *et al.* (2012) Different Impacts of Blood Pressure Variability on the Progression of Cerebral Microbleeds and White Matter Lesions. *Stroke*, **43**, 2916-2922. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658369>
- [14] 孙丽丽, 冯羿博, 焦劲松, 等. 短时血压变异性与脑微出血的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(6): 484-487.
- [15] 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.
- [16] Kario, K., Pickering, T.G., Umeda, Y., Hoshida, S., Hoshida, Y., Morinari, M., Murata, M., Kuroda, T., Schwartz, J.E. and Shimada, K. (2003) Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study. *Circulation*, **107**, 1401-1406. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA>
- [17] Sultana, R. and Pati, A.K. (2014) Blood Pressure Variability and Pedigree Analysis of Nocturnal SBP Dipping in Kumbas from Rural Chhattisgarh, India. *Indian Journal of Experimental Biology*, **52**, 542-548.
- [18] Dawson, S.L., Blake, M.J., Panerai, R.B., *et al.* (2000) Dynamic But Not Static Cerebral Autoregulation Is Impaired in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, **10**, 126-132. <https://doi.org/10.1159/000016041>
- [19] Ko, Y., Park, J.H., Yang, M.H., *et al.* (2010) The Significance of Blood Pressure Variability for the Development of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **41**, 2512-2518. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595561>
- [20] Sare, G.M., Geeganage, C. and Bath, P.M. (2009) High Blood Pressure in Acute Ischaemic Stroke—Broadening Therapeutic Horizons. *Cerebrovascular Diseases*, **27**, 156-161. <https://doi.org/10.1159/000200454>
- [21] Pringle, E., Phillips, C., Thijs, L., *et al.* (2003) Systolic Blood Pressure Variability as a Risk Factor for Stroke and Cardiovascular Mortality in the Elderly Hypertensive Population. *Journal of Hypertension*, **21**, 2251-2257. <https://doi.org/10.1097/00004872-200312000-00012>
- [22] Duan, J.L., Hao, C.N., Lu, W., *et al.* (2009) A New Method for Assessing Variability of 24h Blood Pressure and Its First Application in 1526 Elderly Men. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **36**, 1093-1098. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05196.x>
- [23] 赵群, 徐英. 分析血压变异性与心脑血管疾病及预后[J]. 天津卒中杂志, 2017, 7(11): 1018-1023.
- [24] Yang, S., Qin, W., Yang, L., *et al.* (2017) The Relationship between Ambulatory Blood Pressure Variability and Enlarged Perivascular Spaces: Across-Sectional Study. *BMJ Open*, **7**, e015719. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015719>
- [25] Zhang, C.E., Wong, S.M., vandehHaar, H.J., *et al.* (2017) Blood-Brain Barrier Leakage Is More Widespread in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*, **88**, 426-432. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003556>