

血压变异性与心血管疾病研究进展^{*}

曾良帮^{1,2} 综述 彭勇¹ 审校

(1. 四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041; 2. 通用医疗成飞医院心内科, 四川 成都 610091)

【摘要】 高血压是心血管疾病的独立危险因素,但是血压升高引起靶器官损伤和心血管疾病的机制目前并不十分清楚。近年来,血压变异性(BPV)和心血管疾病(CVD)之间的关系受到人们越来越多的关注,成为研究的热点之一。血压变异包含了自主神经对心血管调控的重要信息,被视为独立于血压的一项能反映心血管活动的指标,可提供关于血压水平、昼夜节律、与靶器官损害的关系等信息。因此,血压变异与心血管疾病的关系是值得研究探索的领域。本文就血压变异性的概念、分类、影响因素、与 CVD 的关系及目前存在的争议等相关内容及研究进展做一综述,以供基础和临床研究参阅、借鉴。

【关键词】 血压变异;高血压;血压;心血管疾病;综述

【中图分类号】 R54 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 029

Relationship between blood pressure variability and cardiovascular disease

ZENG Liangbang^{1,2} reviewing PENG Yong¹ checking

(1. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Cardiology, Chengfei hospital, GE Healthcare of China, Chengdu 610091, China)

【Abstract】 Hypertension is an independent risk factor of cardiovascular disease, but the mechanism of target organ injury and cardiovascular disease caused by elevated blood pressure is not very clear. In recent years, the relationship between blood pressure variation (BPV) and cardiovascular disease has attracted more and more attention and become one of the research hotspots. Blood pressure variation contains important information about autonomic nerve regulation of cardiovascular system, which is regarded as an indicator of cardiovascular activity independent of blood pressure and can provide information about blood pressure level, circadian rhythm, and relationship with target organ damage. Therefore, the relationship between blood pressure variation and cardiovascular disease is a topic worthy of study.

【Key words】 Blood Pressure Variation; Hypertension; Blood Pressure; Cardiovascular Disease

高血压是心脑血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)主要的危险因素,虽然我国血压总体控制欠佳,但一些血压控制良好的患者仍然发生不同程度的靶器官损害和心血管事件。血压变异性(Blood Pressure Variation, BPV)是独立于血压值以外的危险因素,自 2010 年 ASCOT-BPLA BPV 研究结果公布, BPV 与 CVD 的关系受到广泛关注,之后国内外出现大量临床研究着眼 BPV 的临床价值和干预措施。BPV 影响血管壁的剪切力损伤血管,导致动脉粥样硬化发生和发展。因此, BPV 已经成为血压控制的一个临床指标(Marker),也是一个治疗靶点。本文将通过大量文献复习结合新近发表的研究,就

血压变异性的概念、分类、影响因素、与 CVD 的关系及目前存在的争议等相关内容及研究进展做一综述,供基础与临床研究参阅借鉴。

1 血压的变异性

1.1 BPV 的概念 血压变异(BPV)最早是由英国的 Bevan 在用有创性动脉内插管技术检测血压时观察到了血压的自发性波动现象^[1]。随着血压监测技术的进展,特别是血压动态监测技术的出现,人们开始不局限于关注孤立时间点的血压,而是更关注血压的变化,并由此形成了 BPV 的概念^[2]。BPV 又叫血压波动,是由于人体自身因素或外界因素变化在一定时间内引起的血压变化,同时也是血压基本生理特征之一。根据 BPV 的这一概念,有“一定时间内”和“波动程度”两个要素,分别为时域指标和频域指标^[3]。BPV 通常以不同时间点多次血压检测的标准差作为衡量指标,由于标准差受血压水平影响大,平均血压越高,标准差越大,因此临床上常用校准血压后的变异系数(标准差/平均值, CV)来表示 BPV^[4]。

基金项目:四川省科技计划项目(2021YFS0330)

通信作者:彭勇, E-mail: pengyongcd@126.com

引用本文:曾良帮,彭勇. 血压变异性与心血管疾病研究进展[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 775-780. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 029

1.2 BPV 的分类 监测发现,人在生理情况下 24 hr 内的血压波动可达到 50~60 mmHg。睡眠状态下,血压处于相对较低的水平,觉醒时,血压会相对升高。一般情况下,人的夜间血压较日间血压降低 10%~20%,凌晨 1-2 点的血压最低,早上 6 点~10 点,下午 16 点~20 点血压各呈现一个峰,24 hr 的血压呈现一谷和两峰的曲线,即杓型血压^[5]。以不同的观测指标为标准可将 BPV 分成不同的类型。根据血压监测时长可将 BPV 分为超短时变异(每次心搏之间的血压变异)、短时变异(24 小时内的血压变异)、中时变异(连续数日或数周的血压变异)和长时变异(数月及长期随访过程中的血压变异)^[6-7]。根据频域指标可将 BPV 分为高频变异、低频变异和极低频变异,分别对应 0.15~0.3 Hz、0.04~0.15 Hz 和 <0.04 Hz。根据血压类型可分为收缩压变异、舒张压变异和脉压变异。根据导致血压变异的原因分为生理性和病理性,前者指正常人的血压变异,包括晨峰血压、杓型电压,血压这种生理性的波动对于保护心脏、大脑和肾脏等重要脏器有很大意义^[8];后者指由于动脉血管弹性下降、血容量增多、神经内分泌调节受损等引起的血压变异,包括非杓型血压、超杓型电压、反杓型电压和晨峰血压升高等^[9]。非杓型血压指的是夜间血压较白天下降 10%~20%,超杓型血压指夜间血压较白天下降 20%以上,而反杓型血压指夜间血压高于白天^[10]。

血压下降常由于外周血管阻力下降和心输出量减少所致。动脉硬化患者由于血管壁的弹性减退,可能出现夜间血压不降以及昼夜节律消失^[11]。随着血管壁弹性异常、血容量改变,以及神经内分泌系统发生变化时,可发生 BPV 病理性改变,引起血压晨峰^[12]。晨峰血压升高指的是晨起 2 小时内收缩压均值较夜间睡眠状态下收缩压最低值高 37 mmHg 以上^[13]。晨峰血压升高是一种典型的 BPV 增大形式。我国和其他国家学者合作,对 5645 名自然人平均随访 10 年发现,晨峰血压升高会显著增加心脑血管病的风险,东亚国家主要是增加脑血管疾病风险,而欧洲人群主要是心血管事件增加^[14]。根据相关共识,晨峰血压应小于 37 mmHg,如果超过 37 mmHg,则为晨峰血压异常。心血管疾病好发于清晨,心血管事件的发生率与清晨血压成正相关。Kario 等^[15] 研究显示,晨峰血压是独立于 24 小时平均血压以外卒中事件的预测因素。

2 BPV 的影响因素

影响 BPV 的因素很多,交感神经和去甲肾上腺素水平能快速的调节血压,引起短时 BPV 异常,主要因素包括体力劳动、情绪应激、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等。动物实验发现,切断胆碱能神经比切断交感神经更能造成 BPV 显著升高,自主神经功能受损可以导致 BPV 升高。影响血压长时变异的因素与患者的年龄、性别、合并基础病、使用药物、大动脉弹性下降、压力感受器敏感性下调、气候等有密切关系。

2.1 神经体液因素 视交叉上核是产生、维持和调节昼夜节律的重要纽带。白天活动状态下,交感神经兴奋促使血压升高,夜间睡眠时,副交感神经兴奋性导致血压下降^[16]。作为血管内皮细胞中的血管活性物质,一氧化氮和内皮素能起到收缩和舒张血管的作用,一氧化氮和内皮素可随昼夜节律变化而变化。研究发现,一氧化氮释放的昼夜节律变化可导致血压的

昼夜节律变化,血管内皮系统在血压调节和血压的昼夜变化中有着重要作用^[17]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的昼夜节律对于血压昼夜节律的调节也有重要作用^[18]。儿茶酚胺是维持血管张力的重要物质,生理情况下其白天升高,中午达到峰值,夜间入睡后逐渐下降,2~3 点为谷值,之后一直至清晨都维持在低水平。儿茶酚胺水平的变化能影响血压的波动,导致血压昼夜节律的波动。此外,血管活性肠肽、前列腺素等血管活性物质都可能影响血压的昼夜节律,对 BPV 产生影响^[19]。

2.2 压力感受器反射敏感性变化 研究显示,高盐饮食会降低压力感受器的敏感性,引起 BPV 减小,表现为夜间血压比日间血压的降低幅度小于 10%^[20]。持续性高血压患者的 BPV 相较于血压正常者显著升高^[21]。研究认为年龄和动脉硬化因素都是通过降低压力反射的敏感性,导致出现夜间非杓型血压^[22]。动脉硬化和内皮功能减退都和压力反射敏感性减低有关,后者会导致自主神经功能受损和非杓型血压^[23]。临床上常见老年人群的血压波动性显著高于其他年龄段,成为老年高血压患者的主要临床特征之一^[24]。

2.3 遗传因素 和对高血压相关基因的研究一样,BPV 相关基因的研究也是从最初的单基因到多个候选基因,从单独研究到联合研究的过程。目前发现 RAAS 系统、Rho 激酶、G 蛋白通路^[25-26] 及其受体激酶等基因都与血压的变异有关。此外,BPV 相关基因还与人种有关,BPV 的性别差异可能是由于男性和女性之间调节血压的基因表达之间存在差异有关。

2.4 环境及个体特征 健康者的冬季平均血压高于夏季,而平均收缩压也高于夏季,冬季更容易出现一年中的最高血压,而一年中的最低血压一般在夏季更容易出现。相对于低纬度地区的人群,生活在高纬度地区的人群平均血压更高^[27]。高糖、高盐、高脂饮食也会增加 BPV,高体重指数和吸烟与高 BPV 也有关^[28-29]。Rothwell 等^[30] 研究表明,糖尿病患者、有吸烟史和血管疾病的患者 BPV 也更大。原发性高血压合并尿酸患者的 BPV 较尿酸水平正常者升高,提示 BPV 与尿酸之间存在关联。研究显示,冠心病患者的血尿酸和全天 BPV 水平均升高,且降压联合降尿酸治疗能使 24 hr BPV 显著降低,证实了血尿酸和 BPV 之间的关联^[31]。血脂异常和 BPV 之间也存在关联,其在损伤内皮系统、激活体液调节等方面均有作用^[32]。吸烟也能升高高血压患者晨起血压,增大患者的短时 BPV^[33]。

2.5 药物影响 影响 BPV 的主要是降压药物。长效剂型降压效果更平稳,且对 BPV 的影响较小。例如,短效硝苯地平起效迅速,但作用持续时间短,多次给药可导致血压出现较大波动。Lindholm 等^[34] 研究显示, β 受体阻滞剂较其他降压药能增加高血压患者发生脑卒中的风险,临床上不推荐将 β 受体阻滞剂作为原发性高血压患者的首选药物。之后的多项研究也都表明, β 受体阻滞剂可能增加 BPV 并增加脑卒中的发病风险^[35-36]。

2.6 合并疾病的影响 2 型糖尿病和原发性高血压之间存在关联,能相互促进,加重彼此的病理过程。2 型糖尿病的胰岛素抵抗能引起自主神经功能紊乱,导致心血管结构异常、功能异常,还会参与原发性高血压的过程,加大夜间血压下降的难

度。与单纯高血压患者相比,合并 2 型糖尿病患者夜间血压下降程度更低, BPV 更大^[37]。因此,在治疗原发性高血压的同时,积极控制血糖能显著改善原发性高血压合并 2 型糖尿病患者的 BPV,改善血流动力学,减少心血管事件的发生。

高血压合并糖脂代谢异常者的 BPV 比单纯合并糖代谢异常者更大^[38],高胆固醇者 BPV 较非高胆固醇者更大,可以看出脂代谢异常可能加重高血压患者的自主神经功能紊乱,这可能与高胆固醇、高甘油三酯、高密度脂蛋白和低高密度脂蛋白有关^[38]。Kim 等^[39]发现的高血压合并血脂异常较单纯高血压患者的 BPV 升高,认为血脂异常是高血压患者发生心脑血管疾病的危险因素,联合干预有助于降低心脑血管疾病的发病风险。

此外,研究发现合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的高血压患者对 BPV 的影响显著,能加重靶器官损害,导致心脑血管疾病^[40]。伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的冠心病患者夜间 BPV 增加,这可能是心血管疾病复发的原因之一。

3 BPV 与 CVD 的关系

3.1 BPV 与动脉粥样硬化 颈动脉硬化是全身动脉粥样硬化性疾病的反映窗口,与心血管疾病密切相关。颈动脉中膜厚度是反映硬化程度的重要指标。研究发现,24hr BPV 增加是中膜厚度增加的有效预测因素。随访问 BPV 增加和颈动脉中膜厚度增加有密切关系^[41]。Okada 等^[42]对受试者研究后发现,BPV 高时颈动脉硬化的独立危险因素。颈动脉中膜厚度与白天平均血压、24 小时平均血压和夜间平均收缩压有关。收缩压变异度颈动脉的中膜厚度影响显著。收缩压 BPV 每增加 1 mmHg,颈动脉中膜厚度增加 0.005~0.012 mm。BPV 增加能促进动脉硬化的形成,这是由于 BPV 增加会使血流对血管壁机械性压力和冲击力波动,一方面直接损伤血管壁,造成内皮损伤,弹性蛋白断裂,血管平滑肌增生,管壁增厚;另一方面影响内膜细胞的代谢和引起内膜炎症,血管壁结构改变,血管顺应性降低^[43]。另外,肾素-血管紧张素-醛固酮系统也参与了 BPV 促进动脉硬化的全过程。不同的作用机制之间不是平行和独立的,而是存在交叉和联动,导致动脉硬化的形成和发展。更多的研究关注 BPV 带来的心血管风险。收缩压 BPV 预测心血管疾病的价值高于舒张压 BPV。Mancia 等^[44]认为,BPV 和血压对血管壁的创伤以及血管重构关系紧密,血压波动能增加血流对管壁的创伤,BPV 越大,血管壁更容易受到血流压力的损害。24hr BPV 和冠脉痉挛是预测高血压患者发生冠心病的良好指标,可指导冠心病高危人群的早期干预^[45]。

3.2 BPV 与左室肥厚 左室肥厚是高血压患者最常见的靶器官损害表现。研究显示,未经治疗的高血压患者中,短时 BPV 和早期左室舒张功能减退具有相关性^[46]。王利等^[47]对原发性高血压患者通过心动图和动态血压监测发现,左室肥厚组患者的各阶段收缩压、舒张压和两者的标准差都显著升高,说明血压升高和 BPV 增加和左室肥厚关系密切,能促进左室肥厚的发生发展。李亚瑞等^[48]发现,原发性高血压伴左室肥厚患者和收缩期 BPV 关系密切。国外的研究显示,血压控制好和血压控制欠佳的患者 BPV 与左室肥厚和左心

室舒张功能无关^[49]。一项 META 分析也显示,BPV 和左心室的质量指数无明显关联^[50]。BPV 增加会使血压的生理节律波动消失,心血管系统高负荷状态促使左室肥厚不断加重。Sega 等认为,左室肥厚和 24hr BPV 相关,显著性高于白天和夜间的 BPV。非杓型血压患者夜间血压调节能力低,血压升高,靶器官损伤加剧,进而引起心肌肥厚^[51]。

3.3 BPV 与心力衰竭 BPV 独立于高血压靶器官损害的关系显著,BPV 越大,靶器官损害越严重。Rossignol 等^[52]对射血分数降低的心衰患者进行了长期的随访,结果发现,BPV 越大,患者的心力衰竭越严重,可能是慢性心衰患者的动脉压力反射敏感性降低,交感神经占主导,使 BPV 升高。此外,慢性心衰患者的心输出量减少,肾血流减少,血管紧张素 II 水平升高,引起慢性心衰患者的血压波动升高^[53]。心衰患者的动脉压力反射敏感性降低,夜间交感神经为优势,BPV 升高^[51]。BPV 与心功能损伤的程度相关,能评价心衰患者的新功能,且对预后提示作用^[54]。对于射血分数保留的心衰(HFpEF)而言,BPV 与 HFpEF 预后负相关,BPV 增高往往意味着内皮功能障碍、血管收缩功能异常及高交感神经活性,而且 BPV 增高还与吸烟等不良生活方式相关,而这些都是 HFpEF 患者不良预后的相关危险因素,因此,BPV 是 HFpEF 预后评估的一个新指标^[55]。不同病因导致的心衰患者 BPV 无显著差异,随着心功能损害的不断加重,BPV 也逐渐增大。另有结果表明,非杓型血压和夜间血压升高是充血性心衰的独立危险因素^[56]。

3.4 BPV 与心律失常 BPV 和心律失常也有密切关联。BPV 是新的独立于平均血压之外的心律失常预测因素。心律失常存在昼夜节律性,室性心律失常多发生在白天。长时 BPV 主要受自主神经的影响,而自主神经的张力变化与心律失常的昼夜节律相关^[57]。血压增高,患者自主神经功能受损,交感神经占主导地位,BPV 增大,此时,儿茶酚胺的分泌增加,离子通道兴奋,心肌细胞动作电位自律性发生改变,诱导心律失常的发生。同心率变异性一样,BPV 同样可以评估心血管自主神经活动,反映交感神经和迷走神经在调节心血管过程中的平衡关系。Jira 等^[58]利用频谱分析发现,BPV 和心率变异性都和心血管疾病相关。

3.5 BPV 与全因死亡 BPV 的增高可以带来全因死亡率的增加,CAI 等^[59]研究显示,血压变异越高的人群,其死亡风险越高。在调整混杂因素后的 Cox 回归模型中,短期血压变异与死亡无关,然而长期血压变异与死亡依旧显著相关,风险比的范围为 42%~55%不等,持续性短期血压变异升高的人群的风险比范围为 26%~61%不等。证明了短期变异持续升高与远期全因死亡相关,且具有独立于长期变异的预测价值。从老年高血压患者治疗前后血压变异性的变化及其与死亡的关系相关研究中显示,在老年高血压患者中,开始抗高血压治疗后的 2 年随访中,平均 BPV 下降,且 BPV 升高(无论有无变化)与长期死亡率增加相关^[60]。

此外,目前明确的证据显示,BPV 独立于血压水平之外,与卒中的发生及预后、脑小血管病^[61]、肾小球滤过率下降^[62]有关,同时短期夜间血压变异性增加是血液透析患者长期全因死亡率的敏感预测指标^[63]。研究也显示血压变异越大,认知

功能减退越快^[64]。

4 目前存在的争议

高血压是 CVD 的主要危险因素,可应用于临床决策的心血管风险评分。但在风险评估体系中引入 BPV 指标是否可以改善心血管危险评分的预测价值尚存争议。有研究显示,在派生数据集中,BP 变异性与 CVD 相关,并与其它危险因素无关($P=0.005$)^[65]。然而,在验证数据集中,两个模型具有相似的 c 统计量(分别为 0.7415 和 0.7419)、R²(分别为 31.8 和 32.0)和校准比率(分别为 0.938 和 0.940),说明 BPV 与 CVD 之间的关联在大型数据集中具有统计学意义,但并未显著改善心血管风险评分的性能。北美 ELSA 研究表明,颈动脉内膜中膜厚度(IMT)随 24 小时收缩压水平递增而增加,但不随收缩压的变异指数增加而增加,多变量 logistic 回归模型也表明,平均血压,而非变异指数与心血管结局相关^[66]。FEVER 研究的一项后续分析显示,卒中事件的危险因素预测效能从高到底依次是收缩压水平、年龄、舒张压水平、SD、性别、CV 和治疗方法,血压达标与心血管事件相关性更密切^[67]。研究还发现脑出血与夜间血压大幅度降低和清晨血压较大的升高具有相关性,但是血压早晚波动的幅度不如血压值对心血管事件的影响更加明显^[68]。所以,相较于 BPV,血压水平可能是心血管风险的主要危险因素。对于 BPV,还有一些基本问题未能明确,譬如 BPV 的诊断标准,没有统一的切割点来区分正常和病理性 BPV,常用的短时、中时及长时 BPV,哪个指标更具临床意义也未完全明确。目前提出的独立于均值的血压变异率(VIM)能够真正地反应血压波动情况,但还应考虑一些其他影响 BPV 的因素,如:长时 BPV 与短时 BPV。无论是长时 BPV 还是短时 BPV,均与心血管事件及靶器官损伤有关,但血压水平仍是心血管风险的主要决定因素。目前指南仍以血压水平作为心血管疾病一级和二级预防要点,但不妨碍我们继续探索血压变异性的研究。

5 小结与展望

BPV 与 CVD 显著相关,BPV 是预测主要不良心血管事件的指标,但 BPV 导致心血管疾病及相关靶器官损害发生机制尚不明确,且 BPV 所受影响因素众多,在短时、中时、长时 BPV 各个影响因素的权重不尽相同,如短时 BPV 受交感张力影响较大,中时 BPV 受日间生活工作状态、夜间睡眠、降压药物剂型与种类影响较大,长时 BPV 受季节气温变化影响较大。BPV 的临床价值值得肯定,但目前缺乏统一的参考标准,有待更多的大型随机对照临床试验予以阐明。BPV 在特定高血压人群血压管理中的价值值得进一步研究,尤其是老年高血压、存在衰弱等老年综合征人群^[69]、合并心脑血管疾病等血压波动对心血管预后具有重要影响的患者,对 BPV 的管理策略需要进一步明确。

【参考文献】

- [1] 苏定冯,繆朝玉,陶霞,等. 血压波动性研究[J]. 医学研究通讯, 2004,33(3): 24-24.
- [2] MANCIA G, G GRASSI. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2000,35(4):15-19.
- [3] ZHU Z, X ZHANG, C ZHANG, *et al.* Relationship between level and variability of blood pressure(BPV), high-sensitivity-C-reactive protein(hsCRP), homocysteine(Hcy) and intima-media thickness(IMT) of carotid artery[J]. Anhui Medical Journal, 2015,36(7):793-796.
- [4] JEFFERS B, D ZHOU. Relationship between visit-to-visit blood pressure variability (BPV) and kidney function in patients with hypertension[J]. Kidney and Blood Pressure Research, 2017, 42(4):697-707.
- [5] RANA B K, D ANISH, M S PANIZZON, *et al.* Imputing observed blood pressure for antihypertensive treatment: impact on population and genetic analyses[J]. American Journal of Hypertension, 2014(6):828-837.
- [6] 韦瑞斌,冯颖青. 血压的季节性变异相关因素分析及其与终点事件的关系[J]. 中华高血压杂志, 2016,24(4):383-386.
- [7] 王先美. 高血压脑出血血肿引流术患者收缩压变异性增大的影响因素[J]. 贵州医科大学, 2016,41(12):124-126.
- [8] JAMES G D. The adaptive value and clinical significance of allostatic blood pressure variation[J]. Current Hypertens Reviews, 2019,15(2):93-104.
- [9] YU J, X CHEN, Y WANG, *et al.* Intradialytic systolic blood pressure variation can predict long-term mortality in patients on maintenance hemodialysis[J]. International Urology and Nephrology, 2021(1):1-11.
- [10] 李佳媚,赵玉杰,张小玲,等. 成年 ICU 患者反构型血压变异对医院病死率的影响[J]. 中国急救医学, 2019,39(3):5.
- [11] BIAN S, Y PING, L LUO, *et al.* Arterial stiffness and central hemodynamics in apparently healthy adults with impaired glucose regulation or high-normal blood pressure[J]. In World Congress of Cardiology Scientific Sessions, 2012,6(7). E812.
- [12] LIU Y, X JIANG, X LI. Relationship between serum 25(OH) D₃ and ambulatory blood pressure monitoring and morning peak blood pressure in patients with hypertension[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2018, 10(4):436-438.
- [13] WANG C, W J LI, C WEI. Analysing the impact of taking different time he sand jotham hydrochlorothiazide morning peak blood pressure in patients with high blood pressure[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2013,7(18):21-23.
- [14] LI Y, L THIJS, T W HANSEN, *et al.* Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations[J]. Hypertension, 2009,137(S1):S22-S23.
- [15] KARIO K, I SAITO, T KUSHIRO, *et al.* Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2016, 67(13): 1519-1527.
- [16] XU Q, D JENSEN, H PENG, *et al.* The critical role of the central nervous system (pro)renin receptor in regulating systemic blood pressure[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2016:126-134.
- [17] WOOD K C, M M CORTESE-KROTT, J C KOVACIC, *et al.* Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis

- [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2013, 33(8):1861-1871.
- [18] TE RIET L, J H M VAN ESCH, A ROKS, *et al.* Hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system alterations[J]. *Circulation Research*, 2015, 116(6):960.
- [19] IP N Y, R E ZIGMOND. Synergistic effects of muscarinic agonists and secretin or vasoactive intestinal peptide on the regulation of tyrosine hydroxylase activity in sympathetic neurons[J]. *J Neurobiol*, 2015, 42(1):14-21.
- [20] KOUCHAKI P, A P AVOLIO, I B WILKINSON, *et al.* Effect of unilateral field stimulation of carotid baroreceptors on aortic hemodynamics in rats on high salt diet[J]. *Journal of Hypertension*, 2016(34):e254.
- [21] 刘忠志, 王普清. 高血压合并脑梗死患者加重的 BPV 相关因素分析[J]. *现代医学*, 2016, 44(9):1211-1215.
- [22] LIU X, K LIU, Z WANG, *et al.* Advanced glycation and products accelerate arteriosclerosis after renal transplantation through the AGE/RAGE/ILK pathway[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015 Oct;99(2):312-319.
- [23] ACAMPA M, F GUIDERI, G MAROTTA, *et al.* Autonomic activity and baroreflex sensitivity in patients submitted to carotid stenting[J]. *Neuroscience Letters*, 2011, 491(3):221-226.
- [24] 张新军.《中国老年高血压管理指南 2019》解读[J]. *西部医学*, 2020, 32(3):324-327.
- [25] LIU Y, LIN Y, ZHANG M M, *et al.* The relationship of plasma renin, angiotensin, and aldosterone levels to blood pressure variability and target organ damage in children with essential hypertension[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):296.
- [26] PARK S E, J M KIM, O H SEOK, *et al.* Control of mammalian G protein signaling by N-terminal acetylation and the N-end rule pathway[J]. *Science*, 2015, 347(6227):1249-1252.
- [27] SATO N, SAIJO Y, HASEBE N. Effect of daylight hours and outdoor temperature on blood pressure: combination of antihypertensive therapy in the elderly, multicenter investigation (camui) trial subanalysis [J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015, 538(1):195-236.
- [28] MARCUS Y, E SEGEV, G SHEFER, *et al.* Multidisciplinary treatment of the metabolic syndrome lowers blood pressure variability independent of blood pressure control[J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2016, 18(1):19-24.
- [29] ABRAMSON J L, LEWIS C, MURRAH N V. Body mass index, leptin, and ambulatory blood pressure variability in healthy adults[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(2):456-461.
- [30] ROTHWELL P, S C HOWARD, E DOLAN, *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension [J]. *Lancet*, 2010, 375(9718):895-905.
- [31] LIU J Q. Change of blood pressure variability and the blood uric acid during treatment of patients with acute myocardial infarction and its relationship with coronary gensini score[J]. *Journal of Tropical Medicine*, 2016(10):1316-1319.
- [32] NIU X, F LIU, J HUANG. The relationship of blood pressure variability with blood lipids and fasting blood glucose[J]. *中国循环杂志*, 2018(S1):116.
- [33] HUANG, K. Relationship between smoking index and hypertension incidence, blood pressure variability in 300 males aged from 15 to 44 years old in Luohu district of shenzhen city[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2018, 14:209-212.
- [34] LINDHOLM LH, CARLBERG B, SAMUELSSON O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2005, 366(9496):1545-1553.
- [35] WEBB A J, FISCHER 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.
- [36] ROTHWELL, P P M. Limitations of the usual blood pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension[J]. *Canadian Veterinary Journal-revue Veterinaire Canadienne*, 2010, 375(9718):938-948.
- [37] SEGURA J, C CEREZO, E MORALES, *et al.* Evolution of glomerular filtration rate in patients with essential hypertension: Impact of type 2 diabetes[J]. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2014, 8(4):e101.
- [38] GANG W. Influence of impaired glucose metabolism on renal microvascular injury in essential hypertension patients[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2015, 43(1):44-46.
- [39] KIM M K, K HAN, H S KIM, *et al.* Effects of variability in blood pressure, glucose, and cholesterol concentrations, and body mass index on end-stage renal disease in the general population of korea[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(5):755.
- [40] 张双双, 胡申江. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者短时血压变异性的影响因素研究[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35:282.
- [41] SANDER D, C KUKLA, J KLINGELHOFER, *et al.* Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study[J]. *Circulation*, 2000, 102(13):1536-1541.
- [42] OKADA R, A OKADA, T OKADA, *et al.* Visit-to-visit blood pressure variability is a marker of cardiac diastolic function and carotid atherosclerosis[J]. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2014, 8(4):e90-e91.
- [43] HASHIMOTO T, A HARA, T OHKUBO, *et al.* Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and the prevalence of carotid artery alteration: the ohasama study[J]. *International Journal of Cardiology*, 2009, 137(S1):S145-S145.
- [44] MANCIA G, G PARATI, M HENNIG, *et al.* Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the european lacidipine study on atherosclerosis (ELSA) [J]. *Journal of Hypertension*, 2001, 19(11):1981.
- [45] KIM H, S H CHO, K I CHO, *et al.* Blunted heart rate recovery is associated with coronary artery spasm in patients with suspected vasospastic angina[J]. *Clinical Hypertension*, 2017, 23(1):24.
- [46] TATASCIORE A, M ZIMARINO, R TOMMASI, *et al.* In-

- creased short-term blood pressure variability is associated with early left ventricular systolic dysfunction in newly diagnosed untreated hypertensive patients [J]. *Journal of Hypertension*, 2013, 31(8):1653-1661.
- [47] 王利,李志平,张辉. 高血压患者血压变异性与左心室肥厚的关系[J]. *医学临床研究*, 2014(3):452-454.
- [48] 李亚瑞,王立羽,高金霞. 原发性高血压左心室肥厚与血压变异性的关系[J]. *北京医学*, 2013(10):828-830.
- [49] WITTKE EI, FUCHS SC, MOREIRA LB, *et al.* Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(8):483-487.
- [50] MADDEN JM, O'FLYNN AM, FITZGERALD AP, *et al.* Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(3):171-177.
- [51] SEGA R, CORRAO G, BOMBELLI M, *et al.* Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the pamela study (pressioni arteriose monitorate e loro associazioni) [J]. *Hypertension*, 2002, 39(2):710-714.
- [52] ROSSIGNOL P, GIRERD N, GREGORY D, *et al.* Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: insights from the heaal study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187:183-189.
- [53] 黄小芳,方永生,袁晓红. 充血性心力衰竭患者动态血压昼夜节律、血压变异性特点及临床意义[J]. *浙江实用医学*, 2008, 13(2):81-82.
- [54] GIBELIN P, SPILLNER E, BONNAN S, *et al.* Non-invasive blood pressure variability in chronic heart failure: characteristics and prognostic value[J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2003, 96(10):955-962.
- [55] WEI FF, ZHOU Y, THUIS L, *et al.* Visit-to-visit blood pressure variability and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Hypertension*, 2021, 77(5):1549-1558.
- [56] INGELSSON E, BJÖRKLUND-BODEGÅRD K, LIND L, *et al.* Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure[J]. *JAMA*, 2006, 295(24):2859-2866.
- [57] POSTOLACHE G, OLIVEIRA M, ROCHA I, *et al.* New insight into arrhythmia onset using hrv and bpv analysis[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011:2691-1694.
- [58] JÍRA M, ZÁVODNÁE, NOVÁKOVÁZ, *et al.* Reproducibility of blood pressure and inter-beat interval variability in man[J]. *Physiol Res*, 2010, 59:S113-S121.
- [59] CAI E, CHEN L, WANG Y, *et al.* Predictive value of within-visit and visit-to-visit blood pressure variability for all-cause mortality: the minhang study[J]. *J Hypertens*, 2021, 39(9):1844-1851.
- [60] CHOWDHURY EK, NELSON M R, WING LMH, *et al.* Change in blood pressure variability among treated elderly hypertensive patients and its association with mortality[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21):e012630.
- [61] MA Y, SONG A, VISWANATHAN A, *et al.* Blood pressure variability and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohorts [J]. *Stroke*, 2020, 51(1):82-89.
- [62] BAE E H, LIM S Y, HAN K D, *et al.* Association between systolic and diastolic blood pressure variability and the risk of end-stage renal disease[J]. *Hypertension*, 2019, 74(4):880-887.
- [63] HUANG J T, CHENG H M, YU W C, *et al.* Increased nighttime pulse pressure variability but not ambulatory blood pressure levels predicts 14-year all-cause mortality in patients on hemodialysis[J]. *Hypertension*, 2019, 74(3):660-668.
- [64] MA Y, BLACKER D, VISWANATHAN A, *et al.* Visit-to-visit blood pressure variability, neuropathology, and cognitive decline [J]. *Neurology*, 2021, 96(23):e2812-e2823.
- [65] STEVENS SL, MCMANUS RJ, STEVENS RJ. The utility of long-term blood pressure variability for cardiovascular risk prediction in primary care[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(3):522-529.
- [66] 《中国全科医学》编辑部. 欧洲拉西地平治疗动脉粥样硬化研究(ELSA)的最新进展[J]. *中国全科医学*, 2006(2):166-166.
- [67] ZHANG Y, ZHANG X, LIU L, *et al.* FEVER Study Group. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(12):1500-1508.
- [68] JUHANOJA E P, NIIRANEN T J, JOHANSSON J K, *et al.* Outcome-driven thresholds for increased home blood pressure variability: novelty and significance[J]. *Hypertension*, 2017, 69(4):599-607.
- [69] 张新军. 老年医学研究进展述评[J]. *西部医学*, 2021, 33(11):1561-1564.

(收稿日期:2021-12-27;修回日期:2021-12-29;编辑:张翰林)