



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.021

· 继续教育园地 ·

## 血压变异性与认知障碍相关性的研究进展

肖丕娟 彭勇

**[摘要]** 认知障碍(CI)是全球公共卫生广泛关注的临床综合征,发现CI的危险因素并进行积极干预,以求预防和延缓其发生,发展是本领域的重要研究方向。血压变异性(BPV)是与CI显著相关的一种可干预的新型血管危险因素。目前BPV对CI的影响及其作用机制缺乏系统性认知。现就BPV与CI之间的临床证据进行回顾,强调其潜在的机制并提出对未来的影响。

**[关键词]** 认知障碍; 痴呆; 血压变异性; 危险因素

**[中图分类号]** R544.1;B842.1 **[文献标识码]** A

美国精神病学会《精神疾病诊断与统计手册》第5版<sup>[1]</sup>将认知障碍(CI)定义为在一个或多个关键认知领域较前水平的认知功能明显下降,关键领域包括知觉-运动功能、语言、执行功能、学习和记忆、复杂注意力和社会认知,而痴呆被定义为“神经认知障碍”。随着人口老龄化,到2050年,全球预计将有1.5亿痴呆症患者<sup>[2-3]</sup>。血压变异性(BPV)指血压在某一时间范围内的波动程度,是外部环境和行为刺激、内在心血管调节机制、体液及流变学因素之间复杂相互作用的结果<sup>[4-5]</sup>。研究表明BPV是认知功能下降的新型血管危险因素,通过改善BPV可能降低CI发生的风险,为CI的早期预防、诊治提供新的思路<sup>[6]</sup>。

### 一、BPV的分类、测量和评估

BPV根据持续监测时间的长短可分为非常短期BPV(每次心搏间)、短期BPV(数分钟、数小时)、中期BPV(数天、数周)和长期BPV(数月及长期随访间)<sup>[5,7]</sup>。其测量可以通过不同的方法获得:非常短期BPV可由连续血压测量(有创介入检查,临床不常用)获得;短期BPV可由24h动态血压测量获得;中期BPV可由家庭血压测量获得;长期BPV可由诊间血压测量获得<sup>[5]</sup>。评估BPV的参数很多,其中标准差和变异系数最常用。目前这些BPV参数仍处于临床研究阶段,尚无统一的正常参考值标准。

### 二、BPV的影响因素

BPV主要受神经、体液和行为因素的影响。现有的研究表明,BPV还受遗传、种族、年龄、性别、BMI、社会经济地位、久坐不动的生活方式、合并疾病、药物及环境等因素影响<sup>[8-10]</sup>。短期BPV以神经中枢及压力感受器调节为主,主要受情绪、睡眠和运动等影响;长期BPV主要受季节气候、治疗方案、日常生活行为、药物依从性、血压测量误差等因素影响。无论个体是否患有高血压病,BPV均会随着年龄的增长而增加,且合并基础疾

病较多的患者BPV较高<sup>[11]</sup>。Hughes等<sup>[12]</sup>发现动物陪伴可以改善BPV,有可能作为一种新的辅助治疗手段,改善老年人的健康状况和生活质量。因此,需要进行更多研究明确BPV的影响因素,为改善BPV提供新的治疗管理策略。

### 三、BPV对CI的影响

越来越多的研究表明BPV与认知功能存在相关性,BPV与认知功能之间的关联强度存在差异,其中大多数研究发现BPV与认知功能呈负相关。Jin等<sup>[13]</sup>对13项共2754例高血压病患者BPV与认知功能关系的研究进行Meta分析,结果显示CI组患者24h收缩压和舒张压的BPV系数均显著高于无CI组。Rouch等<sup>[14]</sup>对3319例老年人(年龄≥65岁)进行为期3年随访,发现无论基线血压如何,收缩压BPV、舒张压BPV和平均动脉压BPV较高的受试者发生CI的风险更高。Ernst等<sup>[15]</sup>进行ASPREE试验后发现,男性老年患者较高的BPV与CI风险增加相关。部分研究发现BPV与认知功能呈正相关。Okonkwo等<sup>[16]</sup>进行的一项前瞻性研究结果发现患者收缩压BPV越低,注意力-执行-感知运动功能下降速度更快。Keary等<sup>[17]</sup>发现较高的BPV与老年非痴呆性心血管疾病患者更好的认知功能有关。少数研究显示BPV与认知功能没有相关性<sup>[18]</sup>。

BPV与CI的相互作用机制较为复杂,需针对不同类型的BPV进行更深层次研究,才能更好地理解各研究中不同发现的含义。临床医护人员应重视高血压病患者BPV的管理,评估控制BPV是否可成为维持老年人认知功能的干预目标,研究相关的预防性干预措施来控制BPV,以减少CI的发生。

### 四、BPV影响CI的可能机制

目前BPV影响CI的机制尚不完全清楚,推测可能与BPV升高引起血流动力学不稳定、动脉重构、炎症和氧化应激、脑结构改变、神经内分泌代谢紊乱等因素相关。研究其相互作用机制并提出有效的干预措施,对于减轻老年患者的护理负担、提高生活质量具有重要意义。

1. 血流动力学不稳定:BPV升高引起的血管壁剪切应力促进微血管扩张,引起血管内皮细胞损伤、平滑肌功能紊乱,导致

基金项目:四川省科技计划重点研发项目(2021YFS0330)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院心内科

通讯作者:彭勇,E-mail:pengyongcd@126.com

脑微血管损伤、微出血、微梗死及脑白质损伤<sup>[19]</sup>。脑微循环功能障碍可损伤神经血管单位并破坏血脑屏障(BBB),减少脑细胞的能量和氧气供应,造成脑灌注不足和组织缺血缺氧,从而增加 $\beta$ -淀粉样前体蛋白(A $\beta$ )的表达和加工,加速神经元丢失,进而引起神经元损伤和细胞死亡,促进脑淀粉样变性的出现,这些相关病变是CI的病理生理结构基础<sup>[20]</sup>。BPV升高的老年人在内侧眶额皮质、海马体、内嗅皮质、楔前叶、下顶叶皮层、颞下皮层、颞内侧区域表现出明显的脑灌注不足<sup>[21]</sup>。因此,BPV升高可能是衰老过程中血管功能障碍的早期标志,BPV靶向治疗可能是减缓CI进展的未来目标。

2. 动脉重构:脑血管壁通过代偿性重构来承受微循环内过高的血压波动,造成脑血管反应性障碍、脑灌注不足,促进A $\beta$ 沉积和tau蛋白高磷酸化,引起氧化应激和内皮功能障碍,导致血管动脉粥样硬化,进而加重血管损伤<sup>[22]</sup>。脑血管壁的僵硬增加又反过来引起BPV升高,使得脑微循环系统反应性改变,对压力波动的敏感度增加,促进动脉粥样硬化斑块形成,加速脑小血管疾病的发展<sup>[20]</sup>。BPV升高还可以预测脑动脉硬化、Willis环动脉粥样硬化的严重程度<sup>[23]</sup>。但目前研究数量有限,需进行更多的研究,以加强对CI与动脉粥样硬化之间复杂相互作用的理解,为CI提供新的诊治思路。

3. 炎症和氧化应激:血压波动和脑灌注不足对血管内皮细胞和血脑屏障的损伤可增加促炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子、IL-6、C反应蛋白等)和活性氧(ROS)的分泌,诱导小胶质细胞过度激活;而小胶质细胞过度激活反过来导致促炎细胞因子过度释放,产生炎性微环境,进而导致内皮细胞凋亡和脑微循环功能障碍<sup>[20,24]</sup>。BPV升高可导致肾血流量减少,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS);一方面,血管紧张素II通过激活白细胞、细胞黏附分子、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶、促炎细胞因子和ROS的产生来加强炎症反应;另一方面,RAAS被激活,反过来激活交感神经系统,释放ROS,增强氧化应激反应,导致自我永存的炎症状态,最终导致CI<sup>[25]</sup>。因此,抗炎和抗氧化治疗可以减少BPV升高导致的靶器官损害,了解神经炎症机制有助于寻找CI的治疗靶点。

4. 脑结构改变:BPV升高直接损害脑血管结构和功能,促进动脉重构,引起反应性胶质细胞增生、突触和神经元功能障碍,脑实质和血管的A $\beta$ 沉积,tau蛋白高磷酸化的神经纤维缠结以及脑结构和功能连接的破坏,从而导致无症状性脑梗死、白质高信号和微出血,而这些病变均与CI相关<sup>[20]</sup>。BPV升高与脑组织体积减小、脑白质微结构改变、脑白质高信号(WMH)的严重程度、海马体体积减小相关<sup>[26]</sup>。目前BPV与CI的研究进展良好,长期BPV和短期BPV与CI相关性最高<sup>[27-28]</sup>,BPV在大脑结构变化中起重要作用,因此,需要针对更多人群进行脑血管造影等医学影像检查来阐明这种关系,从而证明BPV靶向治疗有可能延缓CI进展。

5. 神经内分泌代谢紊乱:由于情绪、环境和睡眠障碍等因素引起自主神经功能失调、动脉压力感受器敏感度降低、交感迷走神经功能失调和下丘脑-垂体-肾上腺轴失调,从而导致血流动力学不稳定、短期BPV升高,然后影响认知功能<sup>[20,29]</sup>。胆红素、载脂蛋白(Apo)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半

胱氨酸、S100钙结合蛋白(S100)与CI均显著相关<sup>[24,30-31]</sup>。因此,在治疗原发疾病的同时,积极控制情绪、环境、睡眠质量、Apo、LDL-C、S100等影响因素能显著改善患者BPV,进而改善血流动力学,减少CI的发生。

## 五、结语与展望

BPV与CI的关系目前尚无定论,但现有研究表明BPV与CI存在相关性,需要进行更深层次研究。目前研究仍存在局限性:(1)研究间存在BPV计算方法、BP监测持续时间和样本人群差异,应考虑对其进行标准化,以便各研究间进行更有意义的比较;(2)观察性研究较多,无法确定变量间因果关系,且对老年CI患者进行标准化干预的证据很弱,一些新的试验性治疗方法可能改善脑微血管内皮功能和减少神经血管耦合反应,以预防或延迟痴呆;(3)在临床研究中,针对主要心血管危险因素的干预可能有效减少WMH病变的发展,结合运动、饮食等对疾病进行综合管理,减少患者晚年认知能力的下降。

## 参 考 文 献

- [1] 中国痴呆与认知障碍指南编写组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志,2018(13):965-970.
- [2] Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population[J]. Front Public Health, 2017, 5:335.
- [3] 王锦秀,王剑涛,胡月,等. 抑郁和焦虑与老年认知障碍患者认知水平的相关性分析[J]. 中国临床医学,2022,29(4):536-543.
- [4] Parati G, Stergiou GS, Dolan E, et al. Blood pressure variability: clinical relevance and application[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018, 20(7):1133-1137.
- [5] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target[J]. Curr Hypertens Rep, 2015, 17(4):537.
- [6] Ma Y, Zhou J, Kavousi M, et al. Lower complexity and higher variability in beat-to-beat systolic blood pressure are associated with elevated long-term risk of dementia: The Rotterdam Study[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(7):1134-1144.
- [7] Asmujje NF, Mat S, Myint PK, et al. Blood Pressure Variability and Cognitive Function: a Scoping Review[J]. Curr Hypertens Rep, 2022, 24(10):375-383.
- [8] Webb AJ, Lawson A, Mazucco S, et al. Age and sex distribution of beat-to-beat blood pressure variability after transient ischemic attack and minor stroke: A population-based study[J]. Int J Stroke, 2021, 16(6):683-691.
- [9] 谭兰兰,雷玉华. 高血压合并 2 型糖尿病患者残余胆固醇与血压变异性的相关性分析[J]. 中国医药,2022,17(10):1468-1472.
- [10] 贺琼逸. 老年人群降压过程中血压变异性的临床研究进展[J]. 疑难病杂志,2022,21(12):1316-1319.
- [11] Mcalister FA, Lethbe BC, Leung AA, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is common in primary care patients: Retrospective cohort study of 221,803 adults[J]. PLoS One, 2021, 16(4):e248362.
- [12] Hughes MJ, Verreynne M, Harpur P, et al. Companion Animals and Health in Older Populations: A Systematic Review[J]. Clin Gerontol, 2020, 43(4):365-377.
- [13] Jin X, Lu Y, Zhao P. The correlation of blood pressure variability and cognitive function in hypertension patients: A meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(12):e14885.
- [14] Rouch L, Cestac P, Sallerin B, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia[J]. Hypertension, 2020, 76(4):1280-1288.
- [15] Ernst ME, Ryan J, Chowdhury EK, et al. Long-Term Blood Pressure Variability and Risk of Cognitive Decline and Dementia Among Older Adults[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(13):e19613.
- [16] Okonkwo OC, Cohen RA, Gunstad J, et al. Cardiac Output, Blood Pressure Variability, and Cognitive Decline in Geriatric Cardiac Patients[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2011, 31(5):290-297.
- [17] Keary TA, Gunstad J, Poppas A, et al. Blood pressure variability and dementia rating scale performance in older adults with cardiovascular disease[J]. Cogn Behav Neurol, 2007, 20(1):73-77.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.022

# 肝硬化患者营养不良风险筛查及评估方法的研究进展

赵勋念 杨杰

**[摘要]** 肝硬化患者营养不良的发生率和严重程度随病情的加重而增加。加强肝硬化患者营养不良评估和治疗是优化其预后的关键,但目前国内外尚无统一的金标准。本文总结了当前肝硬化患者营养评估指标的研究进展,以期肝硬化患者找出合适的营养评估工具。

**[关键词]** 肝硬化; 营养不良; 风险筛查; 评估方法

**[中图分类号]** R575.2 **[文献标识码]** A

肝硬化患者常出现营养不良,其发生率和严重程度随病情的加重而增加<sup>[1]</sup>。肝硬化营养不良主要是指蛋白质-能量不足和肌肉减少症<sup>[2]</sup>,可致肝硬化并发症增加,是其死亡率上升和预后不良的独立预测因素<sup>[3]</sup>。因此,早期识别肝硬化营养不良,正确评估营养状况,采取营养支持措施,是改善患者预后的关键。目前国内外尚无评估肝硬化营养不良的统一标准。本文总结了当前肝硬化患者营养评估指标的研究进展,希望能找出合适的营养评估工具,以提升肝硬化临床疗效。

## 一、人体测量指标

主要包括 BMI、上臂围(AC)、肱三头肌皮褶厚度(TSF)、上臂肌围(MAMC)和手握力(HGS)等。WHO 将 BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> 定义为营养不良<sup>[4]</sup>。但 BMI 受液体潴留的影响,可通过减去腹腔积液及周围体液量进行校正得到干重,以弥补这一缺点<sup>[5]</sup>。Campillo 等<sup>[6]</sup>对 875 例肝硬化患者进行腹腔穿刺术前营养不

良评估,得出无腹腔积液、轻度和重度腹腔积液的肝硬化患者判定营养不良的最佳 BMI 临界值分别为 22、23 和 25 kg/m<sup>2</sup>,该值提高了 BMI 评估营养不良的敏感度及特异度,且不受液体潴留的影响,为临床使用 BMI 评估肝硬化营养不良提供了重要依据,但我国尚无相关使用经验,需进一步验证其临床有效性。

AC、TSF、MAMC 反映脂肪和肌肉含量,不受液体负荷影响,可较好地评价肌肉减少症患者的营养情况。MAMC(cm) = AC(cm) - 3.14 × TSF(cm)。AC 和 TSF 正常参考值女性分别为 21.0 cm、15.3 cm,男性分别为 24.8 cm、8.3 cm。由 AC 及 TSF 正常参考值可计算出 MAMC 正常参考值。实测值/正常值 > 90% 为营养正常,80% ~ 90% 为轻度营养不良,60% ~ 80% 为中度营养不良,< 60% 为重度营养不良<sup>[1]</sup>。Cichoż-Lach 等<sup>[5]</sup>的研究证实了上述指标在性别间的差异,通常男性肌肉消耗更高。人工测量存在误差,可多次测量取平均值,在一定程度上弥补其局限性。

HGS 是通过握力器测定手和前臂的肌肉力量,可诊断或预测肌肉减少症。相对于其他工具,其敏感度和特异度更高,对肝硬化营养不良的评估有一定价值,但由于不同性别之间肌肉减少程度不同<sup>[5]</sup>,性别误差难以避免,同时国内也缺乏判读

作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学临床学院(赵勋念);贵州医科大学附属医院消化内科(杨杰)

通讯作者:杨杰,E-mail:yangjielaila@163.com

[18] Santos WB, Matoso JMD, Maltez M, et al. Spectral analyses of systolic blood pressure and heart rate variability and their association with cognitive performance in elderly hypertensive subjects[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(8):488-494.

[19] Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population[J]. Circulation, 2017, 136(6):516-525.

[20] Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment[J]. Theranostics, 2022, 12(4):1639-1658.

[21] Sibley IJ, Yew B, Dutt S, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and regional cerebral perfusion decline in older adults[J]. Neurobiol Aging, 2021, 105:57-63.

[22] Brinkley TE, Leng I, Bailey MJ, et al. Effects of Exercise and Weight Loss on Proximal Aortic Stiffness in Older Adults With Obesity[J]. Circulation, 2021, 144(9):684-693.

[23] Sibley IJ, Bangen KJ, Blanken AE, et al. Antemortem Visit-To-Visit Blood Pressure Variability Predicts Cerebrovascular Lesion Burden in Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 83(1):65-75.

[24] 刘锋昌, 封红春, 姬金花, 等. 颈动脉支架成形术对颈动脉重度狭窄患者的治疗效果及认知功能影响[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5):

343-345.

[25] Zhou TL, Rensma SP, van der Heide FCT, et al. Blood pressure variability and microvasculardysfunction: the Maastricht Study[J]. J Hypertens, 2020, 38(8):1541-1550.

[26] Ma Y, Yilmaz P, Bos D, et al. Blood Pressure Variation and Subclinical Brain Disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(19):2387-2399.

[27] Soysal P. Reader Response: Systolic Blood Pressure Postural Changes Variability is Associated With Greater Dementia Risk[J]. Neurology, 2021, 97(7):342-348.

[28] Ma Y, Yilmaz P, Bos D, et al. Blood Pressure Variation and Subclinical Brain Disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(19):2387-2399.

[29] Lattanzi S, Brigo F, Vernieri F, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure and Alzheimer's disease[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018, 20(5):918-924.

[30] 李晨, 杨晓丽, 张书凡, 等. 总胆红素水平与老年脑小血管病患者认知功能障碍的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1):27-29.

[31] 陈焱彬, 晏喻婷, 郭铁. 血压变异性对冠心病合并同型半胱氨酸升高的高血压老年患者认知功能和预后的影响[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2):120-122.

(收稿日期:2022-12-24)

(本文编辑:李昊阳)