

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.04.035

自发性急性脑出血血压变异性的研究进展^{*}

罗云秀¹, 曹冠柏², 霍家贤²综述, 陈世秋^{1△}审校

1. 重庆市城口县人民医院外科, 重庆 405900; 2. 重庆市九龙坡区人民医院外科, 重庆 400051

关键词: 自发性脑出血; 血压变异性; 预后

中图分类号: R743.34

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)04-0561-03

自发性脑出血是最常见的脑卒中类型之一, 病死率高, 大多数幸存者遗留严重残疾^[1]。高血压是自发性脑出血的重要危险因素, 不仅与功能障碍和早期病死率有关, 而且也可在脑出血后的前 24 h 内预测不良预后^[2], 但脑出血急性期血压管理仍然存在争议^[3]。脑出血后最初 24 h 血压变异性(BPV)与血肿扩大、早期神经系统恶化、病死率相关^[4]。对 FASTMAG (field administration of stroke therapy-magnesium) 试验^[5]和 EnRICH (early minimally-invasive removal of intracerebral hemorrhage) 试验^[6] 数据进行分析显示: BPV 升高预示功能预后不良。然而, 另一项较大的脑卒中人群观察性研究报告一个矛盾的发现, 即脑卒中急性期 BPV 升高与 3 个月的预后没有特别联系^[7]。针对如此矛盾的结果, 本文综述了 BPV 对脑出血预后影响的现有证据及可能的病理生理机制。

1 高血压对脑出血的影响

脑出血后 24 h 大多数患者出现急性高血压反应, 急性高血压反应通常与未确诊的慢性高血压或高血压治疗不当有关。MOULLAALI 等^[4] 结合两个大型随机对照试验 INTERACT2 试验和 ATACH-II 试验进行数据分析, 选取自发性脑出血患者 3 829 例, 平均年龄 (63.1±12.9) 岁, 其中女性 1 429 例 (37%), 根据美国国立卫生研究院卒中量表, 神经功能受损评分的中位数为 11 分, 从出现脑出血症状到随机分组的平均时间为 3.6 h, 格拉斯哥昏迷评分 3~5 分或需要立即进行神经外科手术的患者排除在外。综合分析表明, 血压与神经功能预后相关, 在以轻中度为主的急性脑出血患者中, 早期稳定的血压似乎是安全的, 并与良好预后相关。

脑出血后头几天血压水平的波动可能与其他机制的作用相关。大脑特定区域损伤或受压被认为是急性高血压反应的主要原因。副交感神经活动受损和压力感受器受损加剧高血压对其他因素的反应。在一些脑出血患者中, 入院时血压升高与病死率和致残率增加相关, 入院时收缩压及 BPV 均是脑出血明

确的危险因素和预后预测因子。因此, 了解 BPV 的病理生理学及其治疗是一项新颖而有意义的工作, 对患者护理和未来的研究具有重要意义。

2 脑自动调节功能

脑自动调节(CA)功能是血管通过复杂的神经源性、肌源性和代谢机制使脑血流量(CBF)保持相对恒定的能力。为保证正常神经元功能, 平均动脉压(MAP)需要维持在 50~170 mm Hg, 以保持恒定的 CBF, 根据脑灌注压的变化, 调整小动脉阻力^[8]。当 MAP<50 mm Hg 时, 血管扩张达到最大值, CBF 与脑灌注压呈比例下降, 导致脑缺血。相反, 当 MAP>150 mm Hg 时, 小动脉血管收缩导致静水压升高、脑水肿和血脑屏障破坏。CA 功能受损在脑外伤、蛛网膜下腔出血、脑梗死和脑出血后可能导致继发性神经元损伤, CA 功能受损与脑出血预后不良有关可能是由脑灌注压波动引起的。大脑循环的自主神经控制是持续活跃的, 在 CBF 调节中起着重要作用。CA 功能损伤可能是自主神经功能障碍的结果, 从而改变预后。CA 功能异常是由于脑卒中导致, 还是 CA 功能降低早于脑卒中, 目前仍不清楚。CA 功能受损与急性脑出血的关系尚需进一步研究。

3 BPV 的病理生理学

除了血压的绝对水平外, BPV 可能是脑出血后血肿增大、水肿和预后不良的一个重要危险因素^[5-7,9]。BPV 定义为在一段时间内血压的波动变化。BPV 常用参数: 标准差(s), 变异系数(CV), 连续变异(SV)和功能 SV(FSV)。与 s 和 CV 相比, SV 和 FSV 可能更能反映生理相关的变异。BPV 升高与女性、高龄和高血压相关, BPV 升高可能是脑出血患者不良预后的主要预测因素。BPV 的确切病理生理机制尚不完全清楚, 中枢神经系统、反射性自主神经调节、动脉及体液因素的变化已经被证明起一定作用^[10]。

维持脑血流量支持脑活动的机制多种多样, 其中一个重要机制是心血管的神经调节系统。内皮细胞、血管周围神经和星形胶质细胞形成的功能单位被认

^{*} 基金项目: 重庆市 2021 年科卫联合医学科研项目(2021MSXM320); 重庆市九龙坡区科技计划项目(2019-02-031-D)。

[△] 通信作者, E-mail: 1242906631@qq.com。

本文引用格式: 罗云秀, 曹冠柏, 霍家贤, 等. 自发性急性脑出血血压变异性的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(4): 561-563.

为是一个复杂的网络,这些神经有不同的起源。血管外神经支配是指脑实质外的交感神经和副交感神经。压力感受性反射由连接心脏和外周血管系统的自主神经系统介导,防止血压过度下降,以确保大脑有足够的血液供应^[11]。一旦血管深入到脑实质,就失去了外在的神经支配,而内在的神经支配就开始了。中枢神经血管舒缩机制作用于脑实质血管系统,调节局部脑血流量。

自主神经中枢损害伴交感神经过度活跃和压力反射可能是脑出血后 BPV 的潜在机制。由于副交感神经活动异常、压力反射损伤(BRI)、大脑中调节自主神经的特定区域受压可能是急性高血压反应的主要原因。BRI 与高血压临床表现相关,血压快速波动或波动性高血压发生在出血性或缺血性脑卒中急性期,可能对预后产生负面影响。临床和动物研究已经证明,BRI 扰乱 BPV 并导致器官损害^[12]。脑出血患者的血压升高和血肿周围水肿与 BRI 有关。因此,BRI 和 BPV 可能由于血肿周围水肿、血肿增大和可能的脑缺血再灌注恶化急性脑出血的进程。脑出血患者 BRI 可能反映出交感神经活动增加,交感神经过度活跃促进继发性脑损伤和脑水肿,如白细胞增多、促炎性细胞因子生成、高血糖、高热和血脑屏障通透性增加。此外,BRI 与迷走神经抑制、交感神经系统慢性激活相关。交感神经活动的持续增加,加剧器官损害和病情进展,并可能诱发心血管病变。脑出血后儿茶酚胺的释放可能影响自主神经系统和血压,COULSON 等^[13]报道 24 h 尿液去甲肾上腺素测定与收缩压变异性的相关性研究,推测交感神经活动可能影响 BPV。自主神经功能紊乱影响预后的机制可能包括心血管并发症增加、炎症引起的继发性脑损伤、BPV 升高和脑自动调节功能受损导致的脑灌注不足。到目前为止,这些机制仍是推测性的。压力反射调节是否影响急性脑出血仍有待阐明。

越来越多的证据表明,BPV 升高可能与脑出血不良预后相关。DIVANI 等^[9]收集 762 例自发性脑出血患者数据,采用多变量 Logistic 回归和序贯回归分析探讨 BPV、高血压病史和血肿扩大之间的关系,发现所有 BPV 参数(s 、 SV 、 CV 、 FSV)均与不良预后(改良 Rankin 量表评分 4~6 分)显著相关。与未经治疗的高血压患者相比,接受治疗的高血压患者的平均 BPV 较低。BPV 参数与血肿扩大的概率无显著相关性。脑出血患者入院后 24 h 内 BPV 升高与不良预后相关。CHUNG 等^[5]分析 386 例脑出血患者,发病后平均 23 min 第 1 次收缩压中位数为 176 mm Hg,发病后 57 min 到达急诊室时第 2 次收缩压中位数为 178 mm Hg,24 h 时收缩压中位数为 138 mm Hg。3 个月时,270 例(69.9%)预后不良(改良 Rankin 量表评分 3~6 分)。在多变量分析中,平均收缩压和最大收缩压均与预后无关。然而,BPV 在超急性期和急性

期的 3 个参数(s 、 CV 和 SV)均与不良预后相关,调整后的优势比分别为 3.73、4.78 和 3.39。在脑出血超急性期,稳定 BPV 可能是未来临床治疗的目标。

4 BPV 与全身炎症反应

脑出血后全身炎症反应表现为循环细胞因子水平增高,其临床表现被称为全身炎症反应综合征(SIRS),SIRS 被认为是脑出血、蛛网膜下腔出血和非神经系统疾病预后不良的危险因素^[14]。神经炎症在脑细胞死亡、血肿周围水肿、血肿增大和颅内压升高中起重要作用。炎症反应是由血肿成分如血红蛋白和神经元细胞死亡以及随后的小胶质细胞激活所触发的,从而产生肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和基质金属蛋白酶(MMPs)等。MMP-9 对脑出血后内皮细胞紧密连接的破坏、血脑屏障的重塑和血管通透性增加的影响尤为重要,脑出血患者血清 MMP-9 水平升高与血肿增大和神经功能预后不良相关^[15]。中枢神经系统损伤可能增强交感神经系统或下丘脑-垂体-肾上腺轴活动^[16],自主神经系统功能和炎症可能相互作用,SIRS 的自主神经系统功能失调,可能导致心率变异和 BPV^[17]。一项前瞻性研究表明,早期 BPV 似乎与严重脓毒症和感染性休克患者的 28 d 病死率相关^[18]。BPV 可能是急性脑出血的继发现象,代表急性应激。脑出血急性期全身炎症反应可能在血压调节中起重要作用,从而导致 BPV。因此,BPV 升高可作为反映脑出血危重患者病情严重程度的一个指标。

5 BPV 与脑出血预后

研究表明,BPV 在脑出血超急性期最初 6 h 和急性期 24~26 h 升高与不良预后有关^[5]。BPV 和临床预后可能与几种病理生理机制有关。在活动性出血期,血压反复突然升高和波动可能增加动脉出血和血肿增大。初始收缩压 ≥ 200 mm Hg 与血肿增大、血肿周围水肿有关,并增加脑出血患者的病死率。脑出血急性期不仅降低血压很重要,而且保持血压稳定同样重要。脑出血急性期 BPV 升高可能加剧持续出血或增加早期再出血的可能性,导致血肿增大。虽然原发性脑出血的真正发病机制仍不清楚,小血管的纤维蛋白样坏死被认为是可能的病因,有理由假设受损的血管特别容易受到 BPV 的影响。在脑出血的背景下,血压反复突然下降可能会促进血肿周围脑组织缺血。在原发性脑出血的 MRI 检查中,越来越多的研究表明,磁共振弥散加权成像显示远离急性血肿的缺血性病灶的存在。但目前关于磁共振弥散加权成像缺血性病灶与血压大幅度下降之间关联的报道并不一致^[19]。脑出血急性期和亚急性期,大脑自动调节功能受损,BPV 升高可能会对血流和脑灌注产生负面影响,增加血肿周围组织的损伤,脑灌注不足,加重继发性脑损伤。因此,高血压和低血压在超急性期都是有害的。尽管在急性脑出血患者中,BPV 升高与死亡和严重残疾有关,但仍需要考虑脑出血后全身炎症反

应、自主神经功能紊乱和脑缺血再灌注对血压的影响,BPV 可能是脑出血严重程度的表现之一。

6 小 结

尽管 BPV 与脑出血患者的不良预后相关,但不能排除反向因果关系,因为脑出血的出血量越大,预后越差,可能会导致 BPV 升高,而不是 BPV 升高导致不良预后。BPV 作为脑出血预后的独立预测因素仍然存在争议。脑出血的预后受多种因素的影响,包括代谢状态、炎性反应、灌注紊乱和药物作用,这些因素可能导致局部或系统性神经损伤、继发性损伤和全身性并发症,这表明对脑出血患者进行多维评估的重要性^[20-21]。由于这些变量中许多是可以控制的,也可能成为脑出血的治疗靶点。因此,需要进一步开展前瞻性更大规模的研究,探讨急性脑出血后降低 BPV 的可行性和有效性,并评价其对预后的影响。

参考文献

- [1] MOROTTI A, BROUWERS H B, ROMERO J M, et al. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage II and neurological emergencies treatment trials investigators. Intensive blood pressure reduction and spot sign in intracerebral hemorrhage: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(8): 950-960.
- [2] HEVESI M, BERSHAD E M, JAFARI M, et al. Untreated hypertension as predictor of in-hospital mortality in intracerebral hemorrhage: a multi-center study[J]. J Crit Care, 2018, 43: 235-239.
- [3] RABINSTEIN A A. Optimal blood pressure after intracerebral hemorrhage: still a moving target[J]. Stroke, 2018, 49(2): 275-276.
- [4] MOULLAALI T J, WANG X, MARTIN R H, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(9): 857-864.
- [5] CHUNG P W, KIM J T, SANOSSIAN N, et al. FAST-MAG investigators and coordinators. Association between hyperacute stage blood pressure variability and outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2018, 49(2): 348-354.
- [6] MEEKS J R, BAMBHROLIYA A B, MEYER E G, et al. High in-hospital blood pressure variability and severe disability or death in primary intracerebral hemorrhage patients[J]. Int J Stroke, 2019, 14(9): 987-995.
- [7] FUKUDA K, KAI H, KAMOUCI M, et al. FSR Investigators, steering committee of the fukuoka stroke registry included. Day-by-day blood pressure variability and functional outcome after acute ischemic stroke: fukuoka stroke registry[J]. Stroke, 2015, 46(7): 1832-1839.

- [8] CASTRO P, AZEVEDO E, SOROND F. Cerebral autoregulation in stroke[J]. Curr Atheroscler Rep, 2018, 20(8): 37-39.
- [9] DIVANI A A, LIU X, DI NAPOLI M, et al. Blood pressure variability predicts poor in-hospital outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2019, 50(8): 2023-2029.
- [10] CHADACHAN V M, YE M T, TAY J C, et al. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice[J]. Int J Gen Med, 2018, 11: 241-254.
- [11] HOTTA H. Neurogenic control of parenchymal arterioles in the cerebral cortex[J]. Prog Brain Res, 2016, 225: 3-39.
- [12] KISHI T. Baroreflex failure and beat-to-beat blood pressure variation[J]. Hypertens Res, 2018, 41(8): 547-552.
- [13] COULSON J M. The relationship between blood pressure variability and catecholamine metabolites: a pilot study[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(1): 50-52.
- [14] JAFARI M, DI NAPOLI M, DATTA Y H, et al. The role of serum calcium level in intracerebral hemorrhage hematoma expansion: is there any? [J]. Neurocrit Care, 2019, 31(1): 188-195.
- [15] ASKENASE M H, SANSING L H. Stages of the inflammatory response in pathology and tissue repair after intracerebral hemorrhage[J]. Semin Neurol, 2016, 36(3): 288-297.
- [16] LATTANZI S, CAGNETTI C, RINALDI C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol Sci, 2018, 387: 98-102.
- [17] ROSSAINT J, MARGRAF A. Inflammation and perioperative organ dysfunction[J]. Anaesthesist, 2021, 70(1): 83-92.
- [18] TANG Y, SORENSON J, LANSPA M, et al. Systolic blood pressure variability in patients with early severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study[J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 82-86.
- [19] KIDWELL C S, ROSAND J, NORATO G, et al. Ischemic lesions, blood pressure dysregulation, and poor outcomes in intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2017, 88(8): 782-788.
- [20] SAAND A R, YU F, CHEN J, et al. Systemic inflammation in hemorrhagic strokes: a novel neurological sign and therapeutic target? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(6): 959-988.
- [21] LI D, SUN H, RU X, et al. The gaps between current management of intracerebral hemorrhage and evidence-based practice guidelines in Beijing, China[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1091-1095.