

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.013

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190510.1552.016.html(2019-05-13)

恢复血压昼夜节律对脑梗死患者颈动脉斑块的影响*

黄家贵¹,杨琴²,刘骅¹,刘沁¹,高艳玲³,何艳^{3△}

(1.四川省宜宾市第二人民医院神经内科 644000;2.重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016;

3.四川省宜宾市第二人民医院老年医学科 644000)

[摘要] **目的** 探讨恢复血压昼夜节律与脑梗死患者颈动脉斑块的相关性及机制。**方法** 选择宜宾市第二人民医院 2015 年 1 月至 2016 年 7 月收治的缺血性脑卒中患者 382 例,将其分为血压正常组(A 组)和高血压组,再将高血压组患者治疗后血压恢复正常的患者根据 24 h 动态血压监测结果分为 3 组:杓型血压组(B 组)、非杓型血压组(C 组)和非杓型转为杓型血压组(D 组)。收集患者入组时、随访过程中行颈动脉彩色超声检查记录的颈动脉内膜中层厚度(IMT)、斑块数量、斑块面积、Crouse 积分、易损斑块情况,检测各组患者血清中氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达水平。**结果** 随访 18 个月共 376 例患者资料纳入分析。各组患者入组时在临床资料、降压药物使用情况、易损斑块率及 SOD 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与 A、B 组比较,C、D 组入组时在 IMT、斑块总数量、斑块面积、Crouse 积分、ox-LDL、MDA、MMP-9 的表达水平方面差异有统计学意义($P<0.05$)。A、B、D 组随访 18 个月后 IMT 增厚、斑块总数量增多及斑块面积、Crouse 积分、易损斑块率减小,但与入组时比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 C 组随访 18 个月后 IMT 增厚及斑块总数量、斑块面积、Crouse 积分、易损斑块率增多与入组时及 A、B、D 组随访 18 个月后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与入组时比较,A、B、D 组随访 18 个月后患者血清 ox-LDL、MDA、MMP-9 表达水平明显降低($P<0.05$),SOD 表达水平明显升高($P<0.05$);而 C 组随访 18 个月后上述指标与入组时比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血压昼夜节律与颈动脉硬化程度相关,恢复血压昼夜节律可减缓脑梗死合并高血压患者颈动脉硬化进程,可能与氧化应激产物及 MMP-9 作用有关。

[关键词] 血压昼夜节律;脑梗死;颈动脉斑块;氧化应激;基质金属蛋白酶 9**[中图法分类号]** R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)17-2935-06

Effect of circadian rhythm recovery of blood pressure on carotid plaque in patients with cerebral infarction*

HUANG Jiagui¹, YANG Qin², LIU Hua¹, LIU Qin¹, GAO Yanling³, HE Yan^{3△}

(1. Department of Neurology, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China;

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical

University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Geriatric Medicine, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association and mechanism between circadian rhythm recovery of blood pressure and carotid plaque in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 382 ischemic stroke patients admitted to the Second People's Hospital of Yibin from January 2015 to July 2016 were divided into the normal blood pressure group (group A) and the hypertension group. Patients whose blood pressure returned to normal after treatment in the hypertensive group were divided into three groups according to 24-hour ambulatory blood pressure monitoring results: the dipper blood pressure group (group B), the non-dipper blood pressure group (group C) and the non-dipper to dipper blood pressure group (group D). Carotid artery intima-media thickness (IMT), plaque number, plaque area, Crouse score and vulnerable plaque were recorded by color doppler ultrasonography at baseline and during follow-up process. The levels of serum ox-LDL, MDA, SOD and MMP-9 of each group were detected. **Results** Totally 376 patients who were followed up for 18 months were included in the final analysis. There were no significant differences in clinical data, antihypertensive drug usage, vulnerable plaque rate and SOD level between groups at baseline ($P>0.05$). Compared with group A and B, there were significant differences in IMT, plaque number, plaque area, Crouse score and

* 基金项目:四川省医学科研课题(S17079);四川省医学会高血压疾病(施惠达)专项科研课题(2015SHD003)。

作者简介:黄家贵

(1985—),主治医师,硕士,主要从事脑血管疾病的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:shjwhg@126.com。

the level of ox-LDL, MDA, MMP-9 in group C and group D at baseline ($P < 0.05$). After 18 months of following-up, IMT became thicker, plaque number and plaque area increased, Crouse score and vulnerable plaque rate decreased in group A, B and D, but there were no significant differences of various indexes compared with at baseline ($P > 0.05$). Similarly, IMT became thicker, plaque number, plaque area, Crouse score and vulnerable plaque rate increased in group C, there were statistical differences in all indexes compared with at baseline and other groups at 18-month follow-up ($P < 0.05$). The expression levels of ox-LDL, MDA and MMP-9 in serum decreased and SOD increased in group A, B and D after 18 months of following-up, there were compared with at baseline ($P < 0.05$), while no significant differences in group C ($P > 0.05$). **Conclusion** Blood pressure circadian rhythm is related to the degree of carotid atherosclerosis. Restoring blood pressure circadian rhythm can slow down carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction combined with hypertension, which may be related to the oxidative stress products and MMP-9.

[Key words] circadian blood pressure rhythm; cerebral infarction; carotid plaque; oxidative stress; matrix metalloproteinases-9

高血压是我国居民的常见、多发病,作为中国人脑卒中的第一可控制危险因素,血压治疗达标可减少高血压患者脑卒中的发生率。动态血压监测可以提供血压昼夜节律信息。近年血压昼夜节律逐渐被认识到是高血压患者心脑血管事件的独立危险因素,且这种相关性独立于血压的平均水平之外^[1]。高血压通常先累及血管,对动脉的损害是导致其他靶器官损害的前提。有研究发现,血压昼夜节律异常与颈动脉粥样硬化相关,可导致不稳定斑块形成^[2-3]。目前鲜见主动恢复血压昼夜节律与脑梗死患者颈动脉斑块关系的报道,因此本研究以此作为切入点,通过恢复脑梗死合并高血压患者的血压昼夜节律,探讨血压昼夜节律与颈动脉粥样硬化斑块(CAP)的相关性及其可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 7 月宜宾市第二人民医院收治的急性缺血性脑卒中患者 382 例。(1)入选标准:急性缺血性脑卒中诊断标准及治疗参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》,经计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)等证实;年龄大于或等于 18 岁;急性缺血性脑卒中的 TOAST 分型均为大动脉粥样硬化型。高血压诊断标准参考《中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)》,降压方案保持不变至少 2 周;高血压治疗达标。(2)排除标准:存在可致缺血性卒中的非大动脉粥样硬化性疾病,如心脏瓣膜病、心房颤动、感染性心内膜炎、恶性肿瘤等;有严重心脏病和脑血管意外者、不能从事日常活动者;继发性高血压、先天性心脏病及严重肝、肾功能不全者等;昼夜作息时间颠倒者。将 382 例患者根据血压水平分为血压正常组(A 组, $n=92$)和高血压组($n=290$)。高血压组患者使用降压药将血压控制在正常范围内,再根据夜间血压下降率情况分为 3 组: B 组 100 例(杓型血压)、C 组 93 例(非杓型血压)、D 组 97 例(非杓型转为杓型血压)。本研究经医院伦理委员会通过,患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 患者基本检查及临床资料收集 所有患者于入院后第 2 天清晨空腹采集静脉血标本。所有患者常规行动态心电图、超声心动图、颈动脉超声、头颅 CT 和(或)MRI、头颈部 CT 血管成像(CTA)等检查。患者进行为期 18 个月的随访,随访过程中,每隔 9 个月采集静脉血标本,并行颈部血管超声检查。研究终点事件包括卒中复发、心脑血管事件和心脑血管死亡。收集患者临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、高血压病程,血管危险因素(糖尿病、冠心病、吸烟、卒中史),血液学指标[白细胞计数(WBC)、糖化血红蛋白(HbA1c)、静脉血空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)],采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)评估入院时患者神经功能缺损程度。降压药包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、钙通道阻滞剂(CCB)、联合用药(两种降压药同时使用,包括复合制剂)、其他(β 受体阻滞剂、利尿剂等)。

1.2.2 监测血压 所有入组患者先使用电子血压计监测血压,每 6 小时测 1 次,连续 7 d,血压稳定后采用无创动态血压监测仪确定夜间血压下降率。无创动态血压监测仪采用美国三泰 Oscar2 进行 24 h 动态血压监测。动态血压监测时间为卒中事件发生后 7~10 d。袖带缚于受试者左上臂,可从事日常生活和活动,避免剧烈运动,休息 30 min 后行第 1 次血压测量。白昼(08:00-20:00)每 15 分钟测量 1 次,夜间(20:00-08:00)每 30 分钟测量 1 次,测量有效次数大于 80%为有效测量。记录 24 h、白昼、夜间血压数据,计算夜间血压下降率[(日间平均血压-夜间平均血压)/日间平均血压 $\times 100\%$]。根据夜间血压下降率,分为杓型血压(10%~<20%)、非杓型血压(0%~<10%)。当收缩压与舒张压不一致时,以收缩压为准。其中 D 组需将非杓型节律转为杓型节律,

降压治疗期间每 6 小时测血压 1 次, 血压水平及节律稳定后再次采用无创动态血压监测仪确定夜间血压下降率, 此后每 6 个月采用无创动态血压监测仪确定夜间血压下降率。

1.2.3 彩色多普勒超声检查 颈部血管超声采用荷兰飞利浦公司生产的 PHILIPS-IU22 型彩色多普勒探测仪, 探头频率为 8~12 Hz, 在静息状态下, 取仰卧位, 探测颈总动脉、分叉处、颈内动脉, 测量颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 及有无粥样斑块形成, 记录斑块数量及形态, 分别测量 3 个心动周期, 取平均值 IMT, IMT 0.9~<1.5 mm 判定为颈动脉 IMT 增厚, IMT ≥1.5 mm 为 CAP 形成。斑块性质判断: (1) 软斑 (不稳定斑块), 斑块呈低回声或中低回声, 向颈动脉腔内凸出, 内部结构均匀或不均匀, 形态规则或不规则; (2) 硬斑 (稳定斑块): 斑块呈中等或强回声, 形态可为点、块状, 后方可伴声影; (3) 溃疡斑 (不稳定斑块): 斑块呈混合性回声, 形态不规则, 表面不光滑, 如伴出血, 斑块内可无回声。斑块面积计算方法^[4]: 分别测量每个斑块的 3 条直径, 选择数值最大的 2 条径线作为长和宽, 相乘计算得出斑块面积。采用 Crouse 方法计算斑块积分, 不计斑块长度, 分别把双侧颈动脉各个孤立性粥样硬化斑块的厚度进行相加, 得到的积分之和为斑块总积分。以上操作均由同一名技师完成。

1.2.4 超氧化物歧化酶 (SOD) 及丙二醛 (MDA) 等

水平检测 采集患者静脉血 10 mL, 置于乙二胺四乙酸二钾 (EDTA-K₂) 抗凝管中 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血浆, 置于 -80 °C 冰箱中备用。化学比色法测定 SOD 水平, 采用硫代巴比妥酸法 (TBA) 测定 MDA 水平, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测基质金属蛋白酶 (MMP)-9 水平, 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司。用酶联免疫吸附法测定血浆氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 水平, 试剂盒购自美国 R&D 公司。严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者一般临床资料比较 入选的 382 例患者中, 随访 18 个月后有 4 例失访, 2 例卒中复发, 376 例患者完成随访, 患者平均年龄 (68.07 ± 11.75) 岁, 男性占 50.53% (190/376)。高血组中非杓型血压占比 65.85% (189/287)。各组患者性别、年龄、BMI、危险因素、WBC、HbA1c、FPG、TC、LDL-C、HDL-C、尿酸、Hcy、NIHSS 评分及降压药物使用比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。A、B 组 IMT 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 A、B 组比较, C、D 组患者在入组时 IMT 明显增厚 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 4 组患者一般资料比较

项目	A 组 (n=89)	B 组 (n=98)	C 组 (n=92)	D 组 (n=97)
男/女 (n)	46/43	50/48	44/48	50/47
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.54 ± 10.24	68.22 ± 12.25	70.32 ± 13.22	68.12 ± 9.92
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.52 ± 4.11	25.18 ± 6.62	24.49 ± 6.43	23.66 ± 4.72
高血压病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	—	7.18 ± 3.25	6.52 ± 4.09	7.96 ± 4.15
危险因素 [n (%)]				
糖尿病	14 (15.73)	18 (18.37)	16 (17.39)	15 (15.46)
冠心病	9 (10.11)	10 (10.20)	8 (8.70)	9 (9.28)
卒中史	10 (11.24)	12 (12.24)	10 (10.87)	11 (11.34)
吸烟	21 (23.60)	23 (23.47)	20 (21.74)	21 (21.65)
降压药使用情况 [n (%)]				
CCB	—	80 (81.63)	76 (82.61)	82 (84.54)
ACEI/ARB	—	16 (16.33)	12 (13.04)	13 (13.40)
联合用药	—	1 (1.02)	3 (3.26)	1 (1.03)
其他	—	1 (1.02)	1 (1.09)	1 (1.03)
HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	6.04 ± 1.25	6.21 ± 2.01	6.12 ± 1.33	5.92 ± 1.09
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.62 ± 2.21	6.34 ± 2.56	6.13 ± 1.89	5.78 ± 1.92
NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	7.72 ± 3.12	8.72 ± 3.98	9.01 ± 4.27	8.66 ± 4.74
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.26 ± 0.83	4.78 ± 0.92	5.15 ± 0.79	4.86 ± 0.87
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.44 ± 0.51	2.52 ± 0.62	2.32 ± 0.48	2.42 ± 0.47
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.17 ± 0.25	1.25 ± 0.22	1.34 ± 0.29	1.28 ± 0.28
WBC ($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)	7.43 ± 2.01	7.91 ± 2.56	6.69 ± 2.28	7.09 ± 2.58
Hcy ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	10.41 ± 5.01	12.67 ± 4.62	11.55 ± 5.72	13.09 ± 5.21
尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	330.77 ± 98.64	350.31 ± 89.25	340.19 ± 98.28	347.91 ± 92.77
IMT ($\bar{x} \pm s$, mm)	0.66 ± 0.15	0.76 ± 0.18	1.12 ± 0.12 ^a	1.09 ± 0.19 ^a

^a: $P < 0.05$, 与 A、B 组比较; —: 此项无数据

表 2 各组患者 IMT、斑块数量及斑块面积等比较

组别	IMT($\bar{x}\pm s$,mm)	斑块总数量(个)	斑块面积($\bar{x}\pm s$,mm ²)	Crouse 积分($\bar{x}\pm s$,mm)	易损斑块率(%)
A 组(n=89)					
入组时	0.66±0.15 ^a	22 ^a	18.67±3.15 ^a	4.58±0.45 ^a	4.55
随访 9 个月	0.70±0.11	24	16.23±2.89	4.21±0.36	4.17
随访 18 个月	0.72±0.10 ^a	25 ^a	15.19±3.02 ^a	4.36±0.29 ^a	4.00
B 组(n=98)					
入组时	0.76±0.18 ^a	30 ^a	19.11±4.16 ^a	4.93±0.35 ^a	3.33
随访 9 个月	0.75±0.22	34	18.24±3.42	4.72±0.36	2.94
随访 18 个月	0.79±0.18 ^a	35 ^a	17.10±2.99 ^a	5.05±0.41 ^a	2.86
C 组(n=92)					
入组时	1.12±0.12	64 ^c	23.99±4.35	9.16±0.56	4.69
随访 9 个月	1.45±0.25	88	25.22±3.76	12.54±0.45	6.82
随访 18 个月	1.67±0.18 ^b	106 ^b	27.58±5.11 ^b	14.79±0.52 ^b	9.43 ^b
D 组(n=97)					
入组时	1.09±0.19	70	24.48±3.79	9.39±0.35	4.29
随访 9 个月	1.13±0.22	74	22.51±4.15	9.12±0.39	4.05
随访 18 个月	1.15±0.26 ^c	76 ^c	20.14±3.25 ^c	9.33±0.41 ^c	3.95 ^c

^a: $P<0.05$,与 C、D 组入院时比较;^b: $P<0.05$,与同组入院时比较;^c: $P<0.05$,与 C 组随访 18 个月比较

表 3 各组患者血清 ox-LDL 及 MDA 等表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ox-LDL($\mu\text{g/L}$)	MDA(nmol/L)	SOD(U/mL)	MMP-9(ng/mL)
A 组(n=89)				
入组时	10.86±3.11	4.86±2.01	79.53±7.71	75.29±12.33
随访 9 个月	8.43±2.09	3.77±1.76	91.61±10.92	63.11±10.64
随访 18 个月	5.66±1.93 ^a	3.01±1.48 ^a	105.33±12.53 ^a	52.86±8.92 ^a
B 组(n=98)				
入组时	11.24±2.98	5.25±2.31	80.67±8.22	77.19±13.16
随访 9 个月	9.11±2.26	4.14±2.11	92.45±11.61	70.10±11.35
随访 18 个月	5.98±2.14 ^a	3.05±1.50 ^a	110.29±13.88 ^a	54.07±9.71 ^a
C 组(n=92)				
入组时	16.36±3.76 ^b	9.14±3.82 ^b	82.55±8.56	88.75±15.67 ^b
随访 9 个月	14.17±3.27	8.76±2.99	87.05±7.39	83.29±13.75
随访 18 个月	13.49±3.89 ^c	8.47±3.12 ^c	91.67±8.17 ^c	80.33±12.09 ^c
D 组(n=97)				
入组时	17.19±3.66 ^b	8.79±3.02 ^b	81.38±7.96	89.82±12.69 ^b
随访 9 个月	10.34±2.72	6.69±2.66	92.18±9.92	71.66±11.54
随访 18 个月	6.14±1.54 ^a	4.18±1.79 ^a	100.24±11.08 ^a	59.05±7.79 ^a

^a: $P<0.05$,与同组入院时比较;^b: $P<0.05$,与 A、B 组入院时比较;^c: $P<0.05$,与 D 组随访 18 个月比较

2.2 各组患者颈动脉 IMT、斑块数量、斑块面积、Crouse 积分、斑块性质比较 与 A、B 组比较,C、D 组入组时在 IMT、斑块总数量、斑块面积、Crouse 积分方面差异有统计学意义($P<0.05$);除 C 组外,其余各组易损斑块率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在随访过程中,A、B、D 组 IMT 均有增厚趋势,斑块总数量有增多趋势,斑块面积、Crouse 积分、易损斑块率有

减小趋势,但与入组时比较,上述各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。C 组在随访过程中,IMT、斑块总数量、斑块面积、Crouse 积分、易损斑块率均明显增加,随访 18 个月与入组时比较,上述各指标差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 D 组比较,C 组入组时在 IMT、斑块总数量、斑块面积、Crouse 积分、易损斑块率差异均无统计学意义($P>0.05$),随访 18 个月后上

述指标差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 各组患者血清 ox-LDL、MDA、SOD 及 MMP-9 表达水平比较 与 A、B 组比较,C、D 组入组时 ox-LDL、MDA、MMP-9 的表达水平更高($P < 0.05$);4 组患者入组时 SOD 表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在随访过程中,A、B、D 组 ox-LDL、MDA、MMP-9 的表达水平均逐渐下降,SOD 表达水平逐渐上升,上述指标随访 18 个月与入组时比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C 组在随访过程中,ox-LDL、MDA、MMP-9 的表达水平均有下降趋势,SOD 表达水平有所上升,但随访 18 个月与入组时比较,上述指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。C、D 组入组时 ox-LDL、MDA、SOD、MMP-9 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);随访 18 个月后上述指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

3 讨 论

急性缺血性脑卒中致残、致死率高,危害大。颈动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的危险因素,研究显示缺血性脑卒中患者 39%~76% 均合并不同程度的 CAP 形成^[5]。CAP 形成与多种因素有关,其中血压升高是临床常见的原因之一。CAP 形成是高血压靶器官损害早期表现,也是反映全身动脉粥样硬化的标志。高血压作为中国人群脑卒中的第一可控制危险因素,血压治疗达标可减少高血压患者脑卒中的发生率,但临床研究发现部分高血压控制达标患者,在较好控制其他合并因素后,随访发现其 CAP 形成发生率未见明显下降,部分患者颈动脉斑块稳定性明显下降,3 个月内卒中发生率明显提高^[6]。近年来研究表明,血压变异对高血压患者在靶器官损害中与血压水平具有相同的重要性,血压昼夜节律异常是独立于血压幅值的脑卒中的重要危险因素,有研究提出血压变异性与 IMT、斑块形成及心脑血管病发病率关系密切,提出应加强高血压患者血压变异性关注。尽管目前关于血压昼夜节律的研究众多,但主动恢复血压昼夜节律并且长期随访与脑梗死患者 CAP 关系的报道鲜见。本研究发现,大动脉粥样硬化型的缺血性卒中患者血压昼夜节律异常明显增多,非杓型比例达 65.85%,与文献[7-9]报道相符。非杓型血压患者 IMT 较杓型血压患者明显增厚,颈动脉斑块总数量、斑块面积、Crouse 积分明显高于杓型血压患者,提示血压昼夜节律异常与颈动脉硬化程度关系密切,血压昼夜节律异常可加重颈动脉粥样硬化,这与前述研究结果相一致。本研究长期随访发现,恢复血压昼夜节律后,可减缓颈动脉 IMT 增厚及斑块数量增多,并且可逆转斑块面积、Crouse 积分、易损斑块率恶化,与非杓型血压患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),本研究结果表明,恢复血压昼夜节律可使脑梗死患者颈动脉硬化程度减轻。

氧化应激反应指机体受刺激后,体内氧化和抗氧化作用的失衡,血清 MDA 水平及 SOD 活性可反映机体的氧化应激状态^[10]。氧化应激产生的活性氧(ROS)在动脉粥样硬化致病过程中起着重要作用^[11],ROS 作用下 LDL-C 被氧化成 ox-LDL,ox-LDL 可诱导炎症因子表达的增加,并能够促进血管平滑肌细胞的增殖,导致动脉粥样硬化及动脉粥样斑块的形成^[12]。高血压患者存在氧化和抗氧化能力失衡^[13]。本研究也证实了上述观点,非杓型血压患者血浆 MDA、ox-LDL 表达水平更高。在随访过程中发现,C 组抗氧化产物 SOD 表达水平上升幅度及氧化产物 MDA 表达水平下降幅度较低,B、D 组上述指标变化幅度明显($P < 0.05$),结果提示正常血压昼夜节律发挥了抑制氧化应激的作用,可有效减轻氧化应激对血管的损伤,从而发挥血管保护作用。

MMPs 是一种锌离子依赖性的蛋白酶超家族,在细胞外基质降解和组织修复中起着重要作用。国内外多项研究表明,MMP-9 与动脉粥样硬化斑块不稳定性相关,可造成动脉斑块性质改变、斑块脱落并成为栓子,增加局部动脉栓塞的风险^[14-15]。在不稳定斑块中,特别是易发生破裂的斑块肩部区域,MMP-9 水平较高,酶活性明显增高,是造成斑块不稳定的主要因素^[16-17]。ox-LDL 在动脉粥样硬化的进展和破裂过程中起到了至关重要的作用,且反映了机体的氧化状态,可诱导机体产生氧自由基,对维持机体氧化应激的状态具有重要的作用^[18-19]。CIPOLLONE 等^[20]研究发现,ox-LDL 可激活内皮细胞和巨噬细胞表达 MMPs 的活性,使得 MMPs 增多。本研究发现,非杓型血压患者血浆 ox-LDL、MMP-9 水平明显增高,尽管在随访过程中各组 ox-LDL、MMP-9 的表达水平均有下降,但 C 组变化幅度差异无统计学意义($P > 0.05$),表明恢复血压昼夜节律可明显降低 ox-LDL、MMP-9 的表达水平。

综上所述,血压昼夜节律与颈动脉硬化程度相关,恢复血压昼夜节律可减缓脑梗死合并高血压患者颈动脉硬化进程,降低不稳定斑块概率,氧化应激产物及 MMP-9 在其间可能发挥着作用。本研究的不足之处是未包括其他分型且仅为本中心的缺血性脑卒中患者,可能存在患者的选择偏倚,亟须大样本、前瞻性研究和干预研究及进一步的机制探讨。

参考文献

- [1] 徐燕,高旭光.老年高血压患者血压变异性与靶器官损害的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(7):698-700.
- [2] 李婷,段姗姗,匡剑初,等.2 型糖尿病合并高血压患者血压昼夜节律及变异性与颈动脉硬化的相关性分析[J].第三军医大学学报,2016,38(9):1015-1020.
- [3] 林玉凤,冀晓东,拱忠影,等.急性脑梗死合并高血压患者