

· 论 坛 ·

## 波动性高血压与血小板活化及其中西医结合干预策略

刘 玥 张京春 史大卓 陈可冀

**摘要** 近年来大量临床研究证实,波动性高血压相对于稳定性高血压(平均动脉压增高)更能加重高血压患者靶器官损害,增加急性心脑血管事件的发生率。对于波动性高血压及其靶器官损害的防治,已成为全球高血压病研究领域的热点和难点问题之一。高血压病患者较常见血栓栓塞性靶器官损害,血小板活化在其中起到了关键作用,但具体机制尚不明确。笔者通过对近三年来有关波动性高血压的研究进展以及其与血小板活化、中医血瘀证的关系进行深入探讨的基础上,提出波动性高血压状态下,机体已经出现了血栓前状态(prethrombotic state),即以血小板活化为突出特征、易致血栓形成、伴随血管内皮功能障碍的病理状态,血瘀证可能在波动性高血压的中医辨证分型中占有重要地位,活血化瘀方药可能具有广泛的研究应用前景。

**关键词** 高血压;血压波动性;血小板活化;血瘀证;活血化瘀

Fluctuant Hypertension and Platelet Activation: Current Situations and Control Strategies with Integrative Medicine LIU Yue, ZHANG Jing-chun, SHI Da-zhuo, and CHEN Ke-ji Center for Cardiovascular Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China

**ABSTRACT** In recent years a huge amount of clinical studies have proved that fluctuant hypertension could aggravate the damage of target organs and increase the incidence of acute cardio-/cerebrovascular events, when compared with stable hypertension [increased mean artery blood pressure (MBP)]. How to prevent and treat fluctuant hypertension and its damage of target organs has become one of the hot and difficult problems in the field of hypertension studies all over the world. Hypertensive patients often suffer from thromboembolic target organ damage. Platelet activation plays a key role in this progress, but its concrete mechanisms have not been clearly clarified. Based on the in-depth discussions on progress of fluctuant hypertension, its relationship with platelet activation and blood stasis syndrome of Chinese medicine (CM) in recent three years, we proposed, under the fluctuant hypertensive state, the prethrombotic state has occurred in the organisms, i.e., a pathological state featured by platelet activation, liable to have vulnerable thrombopoiesis, and accompanied by endothelial dysfunction. Blood stasis syndrome might occupy an important position in CM syndrome typing of fluctuant hypertension. Herbs for activating blood circulation and removing stasis might have an extensive application prospect.

**KEYWORDS** hypertension; blood pressure variability; platelet activation; blood stasis syndrome; activating blood circulation and removing stasis

《中国心血管病报告 2011》<sup>[1]</sup>中指出,目前中国有 2 亿左右的高血压患者,且中国脑卒中的发病率及

致死、致残率显著高于欧美等发达国家,而降低高血压患者的血压能够有效减少卒中事件的发生,因此对于高血压的积极控制应该放在心脑血管疾病危险因素防控的首要地位。对血压波动性的病理生理特点及其与血小板活化、中医血瘀证之间的关系进行深入探讨,有利于提高对高血压靶器官损害发病机制的认识,同时可为中西医结合干预策略的制定提供新的思路。

1 波动性高血压 人的血压受生理、病理、精神状态以及环境等因素的影响而处在不断的波动当中,

基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(No. JDZX2012108)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:张京春, Tel: 010 - 62835341, E-mail: zhangjingchun276@vip.sohu.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 07. 0869

这种在 24 h 内自发性的波动被定义为“血压波动性”或“血压变异性”(blood pressure variability, BPV),根据观察时间分为短时变异与长时变异,前者指 24 h 之内,后者指数天、数周、数月甚至数年<sup>[2,3]</sup>。BPV 超过正常范围即称为“BPV 增高”或“波动性高血压”,引起 BPV 异常升高的机制尚不明确,可能与神经、体液和血管等因素密切相关<sup>[4]</sup>。

临床研究发现,阵发性高血压病患者虽然平均动脉血压控制良好,但仍然存在很高的心脑血管事件发生风险<sup>[5]</sup>。由于受到饮食、运动、环境、情绪、药物、治疗不当等诸多因素的干扰,临床许多高血压病患者处于 BPV 增高状态,因此“波动性高血压”的描述应该更符合临床实际。晨峰高血压以及夜间血压升高均是波动性高血压的重要表现形式,前者与晨起交感神经和肾素—血管紧张素—醛固酮系统的激活以及血液流变学的异常改变密切相关,已证实晨峰高血压可以加重靶器官损害,是心脑血管事件发生的独立危险因素之一<sup>[6]</sup>,而后者多由阻塞性睡眠呼吸暂停引起的慢性间歇性低氧导致。自从 2010 年 Rothwell PM<sup>[7]</sup> 在《Lancet》撰文系统阐述了平均动脉血压的临床局限性,以及波动性高血压在预测心脑血管事件发生中存在重要作用的观点后,近年来有关波动性高血压的相关研究层出不穷。目前已有研究表明,相对于动脉血压平均值,BPV 尤其是长时 BPV 升高是卒中中事件发生的独立危险因素,同时也是心血管事件的强预测因子<sup>[5,8]</sup>。大量临床研究已经证实,波动性高血压(特别是波动性收缩压增高)相对于稳定性高血压(平均动脉压增高)更能促进高血压病患者靶器官损害的发生、发展与恶化,血压波动幅度越大,急性心脑血管事件的发生率越高,预后也越差<sup>[9-11]</sup>。近年来对于波动性高血压及其靶器官损害的防治已成为全球高血压病研究领域的热点和难点问题之一,而重视降低增高的 BPV 则成为高血压治疗的重要目标<sup>[12]</sup>。

2 波动性高血压与血小板活化 血管内皮功能受损被认为是高血压病靶器官损害的重要病理生理基础,BPV 增高在血流动力学上造成的异常主要是血流不稳定,从而改变了血流的切应力,切应力的改变可使血管结构异常化,以致血管平滑肌细胞增生、管壁肥厚,继而大血管壁张力和切力降低,同时可增加脂蛋白在管壁上的不断沉积,日久可以损害血管内皮功能,加速血管平滑肌细胞的内膜增生,同时脂质不断浸润血管壁都会加速动脉粥样硬化斑块的形成,因此高血压病患者较常见血栓栓塞性靶器官损害<sup>[13]</sup>,这个过程中血小板活化必然也起到了关键作用,但具体机制尚不

明确。血小板不仅在止血与血栓形成中发挥重要作用,在动脉粥样硬化的发生发展中也扮演了极为重要的角色,血小板氧化应激能够导致血小板活化,增加对血管内皮细胞的黏附以及血栓的形成,影响血管内皮细胞的功能,刺激泡沫细胞生成从而加速动脉粥样硬化的发生发展以及后续心脑血管事件的发生<sup>[14]</sup>。

近年来,有关波动性高血压与血小板活化方面的研究日益引起学者的关注。我国学者通过建立体外单纯血流波动模型,观察了单纯血流波动对血小板黏附聚集功能的影响,同时观察了体外血流波动模型中压力波动性增高对血小板的活化作用,结果发现单纯的血流波动状态引起的血小板对胶原的黏附率较单纯的低血流量或高血流量状态时均明显升高,且流式细胞检测到血小板 P-选择素水平显著升高,表明压力波动性增高可以活化血小板,波动的血流更能够增加血栓的形成<sup>[15]</sup>。同时在体实验借助单纯 BPV 增高动物模型——去窦弓神经(SAD)大鼠,观察到 SAD 大鼠血小板黏附聚集功能增强,血小板 P-选择素表达增加,进一步证实了波动性高血压能够导致血小板活化<sup>[16]</sup>。动物实验研究还表明,BPV 增高早期可以导致左心室微循环异常,以血管内皮细胞损害、血液黏度增加和毛细血管密度减少为特征,随后可出现左心室肥厚,而血小板活化参与了 BPV 增高导致微循环障碍的发生<sup>[17]</sup>。临床研究也发现,波动性高血压特别是收缩压波动性增高与血小板活化水平以及颈动脉粥样硬化程度密切相关<sup>[18-22]</sup>。由上可知,在波动性高血压状态下,机体已经出现了血栓前状态(prethrombotic state, PST),即以血小板活化为突出特征的易致血栓形成伴随血管内皮功能障碍的病理状态<sup>[23]</sup>,日久必然加速血管腔内的血栓形成,进一步导致靶器官损害的发生。

3 干预策略 BPV 增高伴随血栓前状态这一病理特征的发现,可能为临床中西药物联合使用预防高血压靶器官损害提供了一个非常重要的干预策略,即在降低 BPV 的同时改善 PST(抑制血小板活化)。

不同种类的西医降压药物对 BPV 增高的影响各有差异。一项旨在比较不同降压药物在随访期间对收缩压波动水平影响的荟萃分析<sup>[24]</sup>显示,长效钙离子拮抗剂(CCB)和利尿剂均分别能够明显降低收缩压的波动水平,因此卒中发生的风险也相对较小,而血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂等对 BPV 的降低效果较差。推测其原因可能与 CCB、利尿剂都属于容量型降压药(作用于降压最末端,受影响因素较少)而其他三类药

物属于肾素—神经递质系统抑制剂(受人体自身影响因素较多)有关<sup>[12]</sup>。在联合用药方面, Matsui Y 等<sup>[25]</sup>完成了一项临床随机对照的药效研究,比较了 ARB 分别与 CCB 以及利尿剂联用时对高血压人群 BPV 以及动脉硬化程度的干预效应,研究结果发现,对于平均收缩压的降低两组间差异无统计学意义,但是 ARB 与 CCB 联用能够显著降低随访期间收缩压的波动水平,同时发现该组患者血管硬化程度亦明显降低。此研究结果提供了一个可能的临床优化处方,即 CCB 与 ARB 类药物联合使用在降低平均动脉收缩压之外还显著降低增高的 BPV 水平,这可能与其改善高血压病患者血管硬化程度密切相关。西药在改善高血压血小板活化方面,主要还是应用传统的抗血小板药物为主,但随着抗血小板药物广泛、长期的临床应用,其胃肠道及神经系统出血风险及抗血小板药物抵抗事件也在不断增加,这就促使我们在传统中医药中寻求更加安全有效的干预药物,开展高血压病中西医结合研究<sup>[26]</sup>。

近年来随着补充与替代医学(Complementary and Alternative Medicine, CAM)在全球的不断升温<sup>[27]</sup>,中医中药防治理论<sup>[28-30]</sup>与传统非药物治疗<sup>[31,32]</sup>也在逐渐走进对波动性高血压及其血栓前状态的干预中来。既往对于高血压病的中医辨证多集中在“肝肾”以及“阴阳”的角度,补益肝肾或平肝潜阳成为中医药治疗高血压病的主流治法,但这远远不能涵盖和解释高血压病西发病机制的复杂性和产生不良心脑血管事件的严重性。值得注意的是已有学者对此作出了不一样的探索,早在上世纪 80 年代袁肇凯等<sup>[33]</sup>就提出高血压病患者存在血瘀证候,其后临床研究表明血瘀证是高血压病中医常见证型之一,并可能贯穿高血压病的始终<sup>[34]</sup>,且发现 BPV 增高可能是高血压病血瘀证中医辨证标准之一<sup>[35]</sup>,高血压病血瘀证患者收缩压波动性增高与血小板活化及胰岛素抵抗密切相关<sup>[36]</sup>。有学者从基因多态性的角度研究了高血压血瘀证患者的易患基因<sup>[37]</sup>。有学者采用量化的中医学血瘀证目征积分的方法,发现高血压病患者 BPV 水平与血瘀证目征量化积分呈高度正相关<sup>[38]</sup>。同时学者们逐渐尝试用活血化瘀药物治疗严重的高血压病患者,并取得了一定的临床疗效<sup>[39,40]</sup>,亦对活血化瘀方药抗高血压的机制做了初步研究<sup>[41,42]</sup>,发现其可以降低异常增高的 BPV 水平,但具体作用机制及靶点目前尚不明确。中医学血瘀证与血小板活化状态密切相关,已有大量临床及基础研究表明活血化瘀方药体内、体外均可以抑制血小板活水平,改善血液流变学异

常<sup>[43]</sup>,阻断 PST 的发展。

4 展望 综上所述,波动性高血压与血小板活化密切相关,两者均可明显导致高血压靶器官的损伤及急性血管事件的发生。活血化瘀方药可能在降低高血压病患者增高的 BPV 同时还可明显抑制血小板活化水平,改善其导致的血栓前状态,在高血压靶器官损害的防治方面具有重要的应用价值。值得注意的是,目前对于应用活血化瘀方药联合西药干预波动性高血压以及血栓前状态的疗效尚缺乏临床研究证据,未来应该开展大样本、多中心、随机对照的临床研究,合理评价其临床疗效,为其广泛应用提供高质量的临床证据。同时,对活血化瘀中药的单体(有效成分)或复方对 BPV 干预作用机制进行深入探讨,特别是 BPV 增高对血小板活化的病理学意义以及活血化瘀方药的干预效应方面,同时加强对其作用信号通路、分子靶点的相关基础实验研究,相信这些研究会不断丰富对波动性高血压时血小板活化现象的深入认识,为高血压血栓栓塞性并发症的防治提供新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2011[M]. 北京:中国大百科全书出版社, 2012:1.
- [2] Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35 (7 Suppl 4): S15-S19.
- [3] 张维忠. 血压变异研究进展和临床意义[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 23-24.
- [4] 苏定冯, 缪朝玉. 血压波动性的研究[J]. 高血压杂志, 2005, 13(7): 394-397.
- [5] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. Lancet, 2010, 375(9718): 895-905.
- [6] Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensive: a prospective study[J]. Circulation, 2003, 107(10): 1401-1406.
- [7] Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension[J]. Lancet, 2010, 375(9718): 938-948.
- [8] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(5): 469-480.
- [9] Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the gen-

- eral population: findings from NHANES III, 1988 to 1994 [J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 160 - 166.
- [10] Rothwell PM. Does blood pressure variability modulate cardiovascular risk [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(3): 177 - 186.
- [11] Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, et al. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease [J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(2): 151 - 157.
- [12] Dolan E, O'Brien E. Blood pressure variability: clarity for clinical practice [J]. *Hypertension*, 2010, 56(21): 179 - 181.
- [13] Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, et al. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(12): 2310 - 2320.
- [14] 赵晓民, 秦树存. 血小板氧化应激和动脉粥样硬化 [J]. *生理科学进展*, 2011, 42(1): 33 - 38.
- [15] Zhao XM, Wu YP, Cai HX, et al. The influence of the pulsatility of the blood flow on the extent of platelet adhesion [J]. *Thromb Res*, 2008, 121(6): 821 - 825.
- [16] 赵晓民, 韩继举, 焦鹏, 等. 血压波动性增高对血小板聚集功能的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(10): 1957.
- [17] 赵晓民. 血压波动性增高致微循环异常和左心室肥厚及其机理的实验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2008: 69.
- [18] Alexandru N, Popov D, Dragan E, et al. Platelet activation in hypertension associated with hypercholesterolemia: effects of irbesartan [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(1): 173 - 184.
- [19] Preston RA, Coffey JO, Materson BJ, et al. Elevated platelet P-selectin expression and platelet activation in high risk patients with uncontrolled severe hypertension [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192(1): 148 - 154.
- [20] 李剑, 孙宝玲, 杨光敏, 等. 高血压患者和正常血压者血压波动程度与血栓前状态的关系 [J]. *中国心血管病杂志*, 2011, 16(4): 267 - 270.
- [21] 刘傲亚, 余振球, 王文化, 等. 高血压病患者颈动脉粥样硬化与血压变异性的相关性 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(6): 484 - 487.
- [22] 杜江川, 赵洛沙, 李阳, 等. 老年高血压病患者血压变异性对血小板体积、高敏 C 反应蛋白的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2011, 3(5): 359 - 361.
- [23] Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2008, 118(22): 2286 - 2297.
- [24] Webb AJ, 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.
- [25] Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan combined treatment with Olmesartan and a calcium-channel blocker versus Olmesartan and diuretics randomized efficacy study [J]. *Hypertension*, 2012, 59(6): 1132 - 1138.
- [26] 陈可冀. 关于高血压病的中西医结合研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(5): 453.
- [27] Xu H, Chen KJ. Complementary and alternative medicine: is it possible to be mainstream [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(6): 403 - 404.
- [28] 黄焯, 殷惠军, 陈可冀. 心主血脉与血栓前状态 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(4): 633 - 636.
- [29] 于泓, 王海云, 徐凤芹. 从“调整阴阳, 以平为期”干预高血压病血压变异性 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(6): 744 - 745.
- [30] 陈懿宇, 张京春. 高血压血管内皮机制的中西医研究现状 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 20(30): 3010 - 3013.
- [31] 李会娟, 申鹏飞. 针刺降低血压变异性 [J]. *吉林中医药*, 2011, 31(1): 53 - 54.
- [32] 马丽, 尚玉红, 何佳. 耳穴贴压辅助疗法对老年高血压病患者血压变异性的影响 [J]. *江苏中医药*, 2011, 43(11): 56 - 58.
- [33] 袁肇凯, 郭振球. 高血压病血瘀辨证与舌尖微观变化的初步研究 [J]. *中医杂志*, 1982, 23(11): 65 - 67, 81.
- [34] 王文智, 徐树楠, 徐伟超. 高血压病血瘀证机理研究述评 [J]. *中医杂志*, 2007, 48(6): 560 - 562.
- [35] 陈健, 陈治卿. 原发性高血压血瘀证患者动态血压变化特点的临床研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2008, 3(10): 600 - 602.
- [36] 陈健, 陈治卿, 梁立新, 等. 原发性高血压血瘀证患者活化血小板、胰岛素抵抗及动态血压变化特点 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(15): 14 - 16.
- [37] 骆杰伟, 陈慧, 吴小盈, 等. 去甲肾上腺素转运体基因启动子多态性及单倍型与高血压病血瘀证的相关性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(5): 458 - 462.
- [38] 吴锐, 吴波, 余淑娇, 等. 高血压病血瘀证目征与血压变异性关系的临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2010, 42(4): 30 - 31.
- [39] 徐贵成, 张流成. 活血降压方治疗高血压病 102 例 [J]. *北京中医*, 1994, 13(2): 26 - 27.
- [40] 林桂珍. 银丹心脑通软胶囊对高血压患者血压变异性的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(10): 1163 - 1164.
- [41] 李伟, 王德忠, 朱京涛, 等. 白花丹参对清醒自发性高血压大鼠血压及血压波动性的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(2): 200 - 202.
- [42] 程少冰, 周永红, 陈利国. 血府逐瘀汤对高血压血瘀证患者血清致内皮功能障碍的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(6): 971 - 973.
- [43] Liu Y, Yin HJ, Shi DZ, et al. Chinese herbs and formulas for promoting blood circulation and removing blood stasis and anti-platelet therapies [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 184503.