

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.06.08

重症患者血压变异性与住院死亡率关系的研究

侯陈玮, 秦春妮, 梁 影, 陈书弘, 李 哲, 王世磊, 黑飞龙

[摘要]:目的 通过研究重症患者血压变异性与住院死亡率的关系以期为临床治疗提供指导。方法 使用 MIMIC-III 数据库进行队列研究, 计算重症患者入 ICU 后的首个 24 h 内收缩压、舒张压、平均动脉压的变异系数和平均真实变异性, 曲线拟合探索变异性参数与结局的非线性关系, Logistic 回归模型评估血压变异性与住院死亡率之间的关系, 亚组分析探索修饰二者关系的因素。结果 队列共入选 12 867 例患者, 其中死亡 1 320 例。曲线拟合显示变异性参数与结局之间不存在明显的非线性关系, 多元 Logistic 回归显示变异性参数与死亡的风险无明显相关。进一步亚组分析显示夜间血压升高组人群的血压变异性与住院死亡率有相关性。结论 血压变异性与重症患者的住院死亡率之间没有发现显著的关系, 夜间血压升高人群中, 血压变异性升高可能与住院死亡率下降有关。

[关键词]: 重症患者; 血压变异性; 变异系数; 平均真实变异性; 死亡率

The study of relationship between blood pressure variability and in-hospital mortality in critically ill patients

Hou Chenwei, Qin Chunni, Liang Ying, Chen Shuhong, Li Zhe, Wang Shilei, Hei Feilong

*Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China**Corresponding author: Hei Feilong, Email: heifeilong@126.com*

[Abstract]: Objective To study the relationship between the blood pressure variability and in-hospital mortality in order to provide guidance for clinical treatment. **Methods** The MIMIC-III database was used for cohort study. We calculated the coefficient of variation and average real variability of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure in the first 24 hours after admission to ICU. Curve fitting was used to explore the nonlinear relationship between variability parameters and outcomes. Logistic regression model was used to evaluate the relationship between blood pressure variability and in-hospital mortality, and subgroup analysis explored the factors modifying the relationship between them. **Results** A total of 12 867 patients were included in the cohort, of which 1 320 patients died in hospital. Curve fitting showed that there was no significant nonlinear relationship between variability parameters and outcomes. After adjusting for other risk factors, logistic regression showed that variability parameters were not significantly correlated with the risk of death. However, subgroup analysis showed that in the group with elevated nocturnal blood pressure, the blood pressure variability was associated with in-hospital mortality. **Conclusion** There was no significant relationship between blood pressure variability and in-hospital mortality in critically ill patients. But in the population with elevated blood pressure at night, the increase of blood pressure variability may be related to the decrease of in-hospital mortality.

[Key words]: Critical patients; Blood pressure variability; Variable coefficient; Average real variability; Mortality

血压波动是机体对环境刺激的反应, 旨在维持血压的“稳态”。但血压变异性(blood pressure variability, BPV)持续增加或降低不仅反映了心血管稳

态调节机制受损, 也会通过影响器官灌注造成潜在的病理损害。研究表明, BPV 独立于平均血压的作用与心脏、血管、大脑和肾脏靶器官损伤有关^[1-3], 术中血压波动增加会导致死亡率上升^[4-5]。危重病患者的血流动力学常不平稳, BPV 较大, 但有关重症患者 BPV 对预后的影响研究较少。本研究拟通过分析重症监护多参数智能监测数据库 III (MIMIC-III) 中的数据, 探讨重症患者中 BPV 与预后的关系。

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 体外循环中心 (侯陈玮、秦春妮、梁 影、陈书弘、李 哲、黑飞龙); 北京 100029, 首都医科大学附属北京安贞医院 (王世磊、黑飞龙)

通信作者: 黑飞龙, Email: heifeilong@126.com

1 资料与方法

1.1 研究设计 使用 MIMIC-III 数据库 (v1.4) 进行回顾性队列研究^[6]。纳入标准:①入 ICU 时年龄 ≥ 18 岁;②首次进入 ICU。排除标准:①ICU 停留时间 < 1 d;②入院第 1 天血压监测相邻两次间隔时间 > 1 h 且第一天血压监测记录 < 24 次;③缺少用于多元调整的协变量数据。研究的终点是住院期间死亡率。

采用变异系数 (coefficient of variation, CV) 和平均真实变异性 (average real variability, ARV) 评价血压变异性, 变异指数用以下公式计算:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \times \sum_{k=1}^{N-1} w \times |BP_{k+1} - BP_k|$$

$$CV = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (BP_k - \bar{BP})^2}{(N-1)}} \sqrt{\bar{BP}}$$

注: n: 表示有效血压测量的次数; w: 代表血压记录时间间隔; k: 范围为 1 ~ n-1

1.2 数据提取 从 MIMIC-III 提取年龄、性别、种族、收住类型、住院时间、死亡时间、入 ICU 第 1 天的顺序器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA)、简化急性生理学评分 II (simplified acute physiology score II, SAPS-II)、通气治疗、血管活性药物使用情况、合并症 (糖尿病、高血压、冠心病、心力衰竭、慢性肺疾病、慢性肝病、慢性肾脏病、感染、肿瘤等) 以及入 ICU 后第 1 天 24 h 的完整的血压记录。慢性肺疾病包括阻塞性慢性支气管炎和慢性阻塞性哮喘。慢性肝脏病包括病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝、肝硬化或肝衰竭。血管活性药是指升压药和降压药, 升压药包括去甲肾上腺素、去氧肾上腺素、多巴胺、异丙肾上腺素、肾上腺素和加压素, 而降压药包括硝普钠、尼卡地平、拉贝洛尔、艾司洛尔和地尔硫卓。基线血压是指入 ICU 第一天的血压平均值。使用完整血压记录计算了夜间平均动脉压 (mean artery pressure, MAP) 平均值和白天 MAP 平均值。如果夜间 MAP 平均值大于白天 MAP 平均值, 则定义为夜间血压升高 (1 组), 否则为夜间血压未升高 (0 组)。白天的定义为早上 7 点到晚上 11 点, 夜间的定义为晚上 11 点到第二天早上 7 点。所有合并症使用国际疾病分类第九修订版 (ICD-9) 定义。

1.3 统计分析 连续变量以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位间距) Q (Q1, Q3) 表示, 分类变量

以频率 (n) 或百分比 (%) 表示。连续变量采用 *t* 检验或单因素方差分析, 分类变量采用卡方检验或 Fisher 检验评估各组患者间的差异。Shapiro-Wilk 检验评估连续变量的正态性。单因素和多因素 Logistic 回归分别分析收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、MAP 的 BPV 参数与住院死亡率之间的关系, 所有模型均校正了年龄、性别、种族、入院类型、SOFA 和 SAPS-II 评分、第一天 MAP 平均值、夜间血压升高、使用血管活性药、通气治疗、合并症 (高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭、慢性肝脏疾病、慢性肺疾病、肿瘤、脓毒症)。立方样条函数拟合 MAP 的 ARV 与住院死亡率的关系曲线并进行非线性检验, 根据协变量取值分组后进行亚组分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。使用 R 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 人群筛选及特征 从数据库 61 532 名 ICU 住院患者中, 排除 8 092 名年龄 < 18 岁的患者, 3 746 名多次入院的患者, 7 614 名 ICU 时长 < 1 d 的患者, 以及 29 213 例数据缺失的患者, 共入选 12 867 名患者, 其中院内死亡 1 320 名, 人群中位年龄 65 岁, 除 SBP 的 ARV 在存活组和死亡组之间的差异无统计学意义, 其余的血压变异指标在死亡组中均高于存活组。研究人群其余基线特征见表 1。

2.2 BPV 与死亡率之间的关系 单因素 Logistic 回归分析显示, 三种血压的 BPV 指标除了 SBP 的 CV、ARV 之外均与结局相关, 但多元 Logistic 回归模型调整协变量后显示三种血压的 BPV 指标与结局均未发现有统计学意义的联系 (表 2)。另外, BPV 与结局之间的关系不存在非线性关系 (图 1a)。

2.3 敏感性分析 亚组分析结果显示, 除了 1 组外, 其余亚组分析的结果与全人群的多因素分析的结果保持一致。在 1 组发现血压变异性与住院死亡率之间相关 (图 1b) (夜间血压升高组 OR: 0.88 [95% CI 0.8~0.98], $P = 0.017$, 交互 $P = 0.005$) (表 3)。

3 讨论

本研究使用 ARV 和 CV 描述血压变异性。重症患者入 ICU 后首个 24 h BPV 与住院死亡率之间未发现相关性, 进一步亚组分析显示夜间血压升高组 (1 组) 的血压变异性与住院死亡率显著相关。

近年来, 随着技术和理念的发展, 研究人员在探索危险因素的时候, 不仅仅满足于使用静态指标, 越来越多的研究开始关注到动态血压数据。关于 BPV

表 1 研究人群基线特征

变量	总数(n=12 867)	存活(n=11 547)	死亡(n=1 320)	P 值
性别				<0.001
女[n(%)]	4 959(38.5)	4 384(38)	575(43.6)	
男[n(%)]	7 908(61.5)	7 163(62)	745(56.4)	
年龄(岁)	67.0(55.9, 76.8)	66.3(55.6, 76.1)	73.0(59.5, 81.4)	<0.001
急诊[n(%)]	8 599(66.8)	7 383(63.9)	1 216(92.1)	<0.001
平均动脉压(mmHg)	75.8(70.9, 82.1)	75.8(71.0, 82.0)	75.4(68.9, 83.6)	0.008
夜间血压				<0.001
0 组[n(%)]	8 325(64.7)	7 560(65.5)	765(58.0)	
1 组[n(%)]	4 542(35.3)	3 987(34.5)	555(42.0)	
SAPS II(分)	36.0(29.0, 46.0)	35.0(28.0, 44.0)	51.0(41.0, 61.0)	<0.001
SOFA(分)	5.0(3.0, 7.0)	5.0(3.0, 7.0)	7.0(4.0, 11.0)	<0.001
高血压[n(%)]	6 385(49.6)	5 906(51.1)	479(36.3)	<0.001
糖尿病[n(%)]	3 633(28.2)	3313(28.7)	320(24.2)	<0.001
肿瘤[n(%)]	2 325(18.1)	2 044(17.7)	281(21.3)	0.002
冠心病[n(%)]	5 243(40.7)	4 989(43.2)	254(19.2)	<0.001
心力衰竭[n(%)]	3 453(26.8)	2 965(25.7)	488(37.0)	<0.001
慢性肾脏病[n(%)]	751(5.8)	674(5.8)	77(5.8)	1
慢性肝脏病[n(%)]	1 407(10.9)	1 086(9.4)	321(24.3)	<0.001
慢性肺疾病[n(%)]	389(3.0)	336(2.9)	53(4.0)	<0.033
血管活性药[n(%)]	5 800(45.1)	5 084(44.0)	716(54.2)	<0.001
通气治疗[n(%)]	10 854(84.4)	9 701(84.0)	1 153(87.3)	0.002

注:SAPS II:简化急性生理学评分;SOFA:顺序器官衰竭评估;0 组:夜间血压未升高组;1 组:夜间血压升高组;P 值:为死亡组与存活组比较

表 2 多因素 Logistic 回归模型分析 BPV 与住院死亡率之间的关系

变量	平均真实变异性		变异系数	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
收缩压	0.98(0.97~1.00)	0.024	0.49(0.12~1.97)	0.314
平均动脉压	1(0.98~1.02)	0.804	1.67(0.58~4.83)	0.341
舒张压	0.99(0.96~1.02)	0.474	1.4(0.41~4.80)	0.588

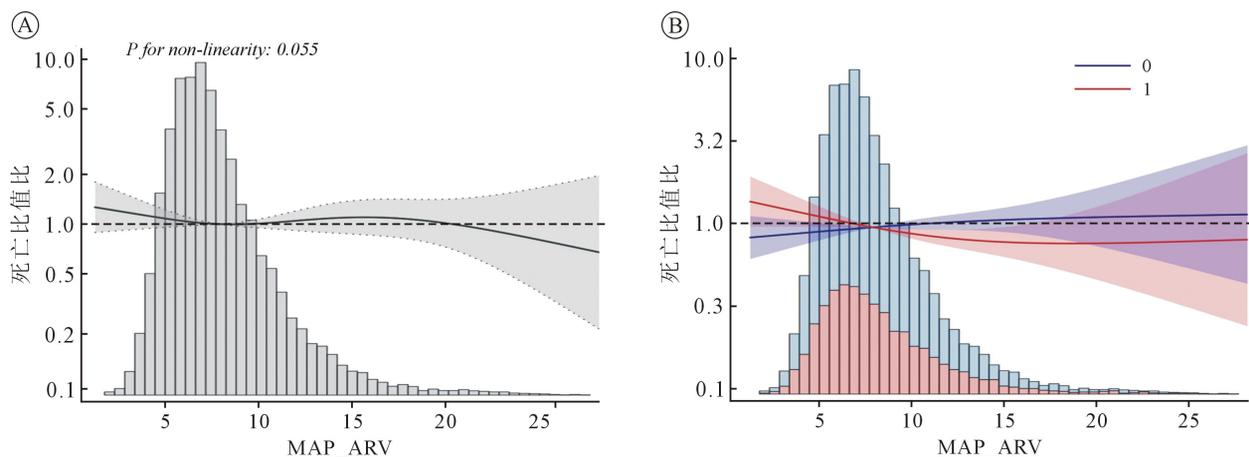


图 1 平均动脉压变异性与住院死亡率的关系

注:MAP_ARV:平均动脉压平均真实变异性,中间实线代表住院死亡的发生风险,阴影代表 95%可信区间范围;0:夜间血压未升高组;1:夜间血压升高组;A:所有人群中 BPV 与死亡风险的关系;B:亚组中 BPV 与死亡风险的关系

表 3 不同亚组间平均动脉压平均真实变异性与住院死亡率的多元 Logistic 分析

亚组	人数	死亡人数[n(%)]	OR(95%CI)	交互 P 值
年龄<65 岁	5 878	441(7.5)	1.01(0.91~1.1)	0.911
年龄≥65 岁	6 989	879(12.6)	0.98(0.9~1.05)	
女	4 959	575(11.6)	0.97(0.89~1.06)	0.464
男	7 908	745(9.4)	1.01(0.93~1.09)	
SOFA<5 分	5 898	347(5.9)	0.96(0.85~1.07)	0.092
SOFA≥5 分	6 969	973(14)	1.01(0.94~1.08)	
非急诊	4 268	104(2.4)	0.98(0.79~1.22)	0.762
急诊	8 599	1 216(14.1)	0.99(0.93~1.05)	
无高血压	6 482	841(13)	1.02(0.94~1.1)	0.797
高血压	6 385	479(7.5)	0.93(0.84~1.04)	
无糖尿病	9 234	1 000(10.8)	1(0.93~1.07)	0.625
糖尿病	3 633	320(8.8)	0.97(0.86~1.11)	
0 组	8 325	765(9.2)	1.06(0.98~1.15)	0.005
1 组	4 542	555(12.2)	0.88(0.8~0.98)	
未用血管活性药	7 067	604(8.5)	1(0.91~1.09)	0.441
使用血管活性药	5 800	716(12.3)	0.98(0.9~1.06)	

注:SOFA:顺序器官衰竭评估;0 组:夜间血压未升高组;1 组:夜间血压升高组

与不良结局的关系研究多集中在心脏手术和非心脏手术患者中^[4,7-9]和门诊高血压人群中^[3,10],较少有研究探索重症患者 BPV 的作用。血压在短时间内的变化反映了自主神经调节血压的功能^[1],但研究未发现在重症患者中 BPV 与住院死亡率之间的关系。分析原因可能是 24 h 间歇的血压记录与逐搏血压记录相比,间歇性血压监测不够精确,血压数据采集密度不够,一定程度会影响研究结果。Mena^[11]等研究显示 24 h 内观察到至少 48 个血压读数计算的 ARV 才没有明显的预测信息丢失。另外,重症患者病情危急,干扰因素多,临床情况复杂,血压变异性受到日间行为及医疗干预的影响,无法反应真实的心血管控制机制^[12]。最后,关于 BPV 的作用的研究,Xie^[13]等研究者发现重症患者中 BPV 与急性肾损伤有关但与死亡的关联较弱。Packiasabapathy S^[8]等研究表明动脉血压变异性改变对于死亡风险的影响较小,无法预测术后死亡。Hansen^[14]等认为 24 h 动态血压的 BPV 与研究人群的结局关系不明显,无法预测此远期死亡。Wei^[15]等也研究指出门诊 24 h 动态血压的变异性与器官损伤的结局关系不显著。多数研究证据显示 24 h 动态血压变异性的对结局的影响确实较小。因此,重症患者中 24 h 的 BPV 与住院死亡率的关系存在不显著的可能。

本研究发现在夜间血压升高亚组(1 组)中,血压变异性升高与住院死亡率下降相关,重症患者的

夜间血压升高组患者血压波动性降低可以增加其住院死亡率风险。出现这种现象可能是因为危重病者在进入 ICU 后,会出现明暗周期的环境改变、听觉障碍、情绪和心理反应。这些外在变化扰乱了内源性神经内分泌节律和睡眠-觉醒周期,出现血压异常波动。在正常情况下,收缩压的昼夜节律下降率在 10%~20%之间,主要由内源性神经内分泌节律决定^[16]。但 ICU 患者治疗环境特殊,患者的生长激素、肾上腺皮质激素、促甲状腺素、去甲肾上腺素、促性腺激素和褪黑素水平会发生很大变化,导致患者昼夜血压波动性下降,反而会造成死亡率升高。关于这一点,也有类似的研究支持本研究结果,Gao^[17]等认为昼夜血压变异性升高或者夜间血压升高与重症患者死亡率降低相关。目前对于重症监护病房患者 BPV 的改变和昼夜节律紊乱的生物学规律的研究证据还较少,需要通过深入的研究明晰其内在规律。

血压波动是机体对环境刺激的反应,旨在维持血压的“稳态”。传统观念认为血压阈值是住院死亡率或者远期预后不良的危险因素,但随着技术和理念的发展,目前更倾向于使用动态指标来衡量患者的一般情况^[18-19]。危重病患者治疗环境与人类正常的生活环境差异较大,本研究发现重症患者中夜间血压升高人群中,BPV 升高与住院死亡率下降相关。BPV 对重症患者与轻症患者不良预后和结局的作用

有何差异、BPV 对夜间血压升高人群的保护作用的原因有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] Parati G, Torlasco C, Pengo M, *et al.* review Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(7): 609-620.
- [2] Stevens S, Wood S, Koshiaris C, *et al.* Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2016, 354: i4098.
- [3] Manios E, Tsagalis G, Tsvigoulis G, *et al.* Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(11): 2244-2248.
- [4] Park S, Lee HC, Jung CW, *et al.* Intraoperative Arterial Pressure Variability and Postoperative Acute Kidney Injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(1): 35-46.
- [5] Aronson S, Dyke CM, Levy JH, *et al.* Does perioperative systolic blood pressure variability predict mortality after cardiac surgery? An exploratory analysis of the ECLIPSE trials [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(1): 19-30.
- [6] Johnson A, Pollard, T, Mark, R. MIMIC-III Clinical Database Demo (version 1.4) [J]. *PhysioNet*, 2019.
- [7] Jinadasa SP, Mueller A, Prasad V, *et al.* Blood pressure coefficient of variation and its association with cardiac surgical outcomes [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(4): 832-839.
- [8] Packiasabapathy S, Prasad V, Rangasamy V, *et al.* Cardiac surgical outcome prediction by blood pressure variability indices Poincaré plot and coefficient of variation: a retrospective study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 56.
- [9] Aronson S, Stafford-Smith M, Phillips-Bute B, *et al.* Intraoperative systolic blood pressure variability predicts 30-day mortality in aortocoronary bypass surgery patients [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(2): 305-312.
- [10] Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, *et al.* Outcome-driven thresholds for increased home blood pressure variability [J]. *Hypertension*, 2017, 69(4): 599-607.
- [11] Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, *et al.* How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(1): 46-55.
- [12] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, *et al.* review Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(4): 537.
- [13] Xie Z, Liao X, Yin W, *et al.* Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Incidence of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(6): 1238-1246.
- [14] Hansen T, Thijs L, Li Y, *et al.* Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations [J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 1049-1057.
- [15] Wei FF, Li Y, Zhang L, *et al.* Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese [J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 790-796.
- [16] Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, *et al.* Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms [J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1-2): 17-30.
- [17] Li J, Li R, Gao Y, *et al.* Nocturnal mean arterial pressure rising is associated with mortality in the intensive care unit: A retrospective cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19): e012388.
- [18] Leontyev S, Walther T, Borger M, *et al.* Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(5): 1440-1445.
- [19] 李梁钢, 姜胜利, 任崇雷, 等. 第二版欧洲心脏手术风险评估系统模型对主动脉瓣置换手术患者在院死亡风险预测的评价 [J] 中国体外循环杂志. 2014, 12(2): 110-2, 28.

(收稿日期:2021-07-30)

(修订日期:2021-08-30)

(上接第 334 页)

- [16] Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, *et al.* Biomarkers associated with COVID-19 disease progression [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2020, 57(6): 389-399.
- [17] 刘秀红, 赵一鸣, 李莉, 等. 甲型 H1N1 流感住院患者病毒核酸与淋巴细胞百分比的相关性分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(10): 1717-1722.
- [18] Auriemma CL, Zhuo H, Delucchi K, *et al.* Acute respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1222-1231.
- [19] 王睿, 孙兵, 李绪言, 等. 多种评分系统对体外膜肺氧合支持下重症急性呼吸衰竭患者病死率的预测价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 698-703.
- [20] 张劲松, 李伟, 陈旭峰, 等. 不同危重症评分系统对体外膜肺氧合支持下危重症患者出院存活率的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(5): 456-460.
- [21] Naddour M, Kalani M, Ashraf O, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in ARDS [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2019, 42(4): 400-410.
- [22] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会, 中华医学会呼吸病学会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(9): 660-684.

(收稿日期:2021-03-05)

(修订日期:2021-04-06)