

应重视血压变异性在脑小血管病发病及预防与治疗中的地位

范玉华

【关键词】 脑血管障碍； 小动脉； 小静脉； 血压； 综述

【Key words】 Cerebrovascular disorders; Arterioles; Venules; Blood pressure; Review

Pay attention to the role of blood pressure variability in the pathogenesis, prevention and treatment of cerebral small vessel disease

FAN Yu-hua

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China
(Email: fansusan@126.com)

This study was supported by Scientific and Technical Plan Project of Guangdong Province, China (No. 2015A030302013).

随着人口老龄化进程的加速和脑血管病危险因素的高发,脑小血管病(cSVD)发病率日益增加。神经影像学技术的发展和普及也使越来越多的脑小血管病被识别和发现。脑小血管病系指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、小静脉和微静脉而导致的一系列临床、影像学和病理学综合征。临床主要表现为腔隙性梗死(LACI)、脑出血、脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CMBs)、扩大的血管周围间隙[EPVS,亦称扩大的Virchow-Robin间隙(dVRS)]和脑微梗死^[1]。根据病因,脑小血管病可以分为年龄和血管危险因素相关性脑小血管病、散发性或遗传性淀粉样脑血管病(CAA)、其他遗传性脑小血管病、炎症性或免疫性脑小血管病、静脉胶原病及其他^[1]。本文重点阐述年龄和血管危险因素相关性脑小血管病。

近年国内外针对脑小血管病危险因素、病因、发病机制、临床表现和影像学特点、诊断与治疗方面的研究取得较大进展,但在干预措施方面仍存不足,原因之一是,脑小血管病发病机制尚未完全阐

明,缺乏有效的预防与治疗手段。研究者们一致认为,高龄和高血压是脑小血管病最为确定的危险因素^[2-3]。关于高血压与脑小血管病发生和发展的研究较多,且早期多关注血压,包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MAP)^[4-5]。此外,血压变异性(BPV)亦是血压变化的重要参数。越来越多的研究证据显示,血压变异性[包括短时血压变异性、昼夜节律(circadian rhythm)、随诊间血压变异性(visit-to-visit BPV)]与脑小血管病发病、进展和预后密切相关^[6-7]。因此,在脑小血管病的预防与治疗过程中,特别是控制血压时应充分关注血压变异性。

一、血压变异性概念和监测

血压变异性系指一定时间内的血压波动程度,是外界刺激因素和心血管调节机制相互作用的结果。血压变异性是定量评价心血管系统自主神经功能的指标,可以分为短时和长时变异性,其中,短时血压变异性包括数分钟内或数小时内血压变异;长时血压变异性包括数日内或数周内血压变异。血压变异性研究主要是数小时内动态血压监测,也可在一次临床随诊中间隔数分钟测定,或家庭血压监测和临床复诊中间隔数天、数周或数月测定。血压变异标准差、血压变异系数、独立于均值的血压变异和24小时平均真实变异等均可用于血压变异性的评价,其中,血压变异标准差和血压变异系数是临床常用的两项指标^[8]。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.11.002

基金项目:广东省省级科技计划项目(项目编号:2015A030302013)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经科,
Email:fansusan@126.com

动态血压监测的广泛应用为人体血压的连续测定提供简便可行的措施。通过测定相邻两次血压标准差,粗略计算出短时血压变异性,然而,由于动态血压监测的时间间隔多为 0.50~2.00 小时,短时变异性不能可靠反映血压的即时变异性。因此,即时变异性的测定方法尚待进一步改进。长时血压变异性包括昼夜节律和随诊间血压变异性。大多数正常人血压呈现以 24 小时为周期的规律性波动,称为昼夜节律,亦可呈现以周或季节为周期的规律性波动,称为周节律或季节节律。予抗高血压药的患者每次就诊时测定的血压可呈轻微或显著波动,称为随诊间血压变异性,常以每次随诊时测定的相邻两次血压标准差表示。

二、脑小血管病发生和发展与血压变异性的关系

关于脑小血管病危险因素和发病机制的研究是近年国内外研究的热点和难点。高血压是其明确的重要危险因素之一。既往研究显示,血压与腔隙性梗死发生和复发、脑白质高信号进展及脑微出血发生和数量增加密切相关^[4-5];同时发现,血压变异性是脑小血管病的独立危险因素,与高血压靶器官损害相关^[9],其中,血压变异性的影响独立于血压,与高血压靶器官损害的关联性更为显著^[6]。近期研究显示,血压变异性与脑小血管病的关联性更为密切,尤其与腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血的密切程度强于血压^[10-12]。因此,血压变异性与脑小血管病的相关性研究逐渐成为国内外研究的新焦点。

1. 血压变异性与腔隙性梗死 尽管腔隙性梗死导致的神经功能缺损症状较轻,但复发率较高,可以导致进行性认知功能障碍、抑郁和长期神经功能障碍,是脑小血管病的重要临床表现。腔隙性梗死灶通常呈规则圆形,部分呈不规则形,Feng 等^[13]认为不规则形梗死灶是由腔隙性梗死灶融合而成。有不同研究者对血压变异性与腔隙性梗死的相关性进行研究:2003 年,Kario 等^[14]的前瞻性临床研究显示,经过平均 41 个月随访,晨峰血压 ≥ 55 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 者较晨峰血压 < 55 mm Hg 者腔隙性梗死发生率高,经调整年龄和 24 小时平均动脉压后,晨峰血压 ≥ 55 mm Hg 者仍维持较高水平,认为晨峰血压(短时血压变异性)升高与静息性脑梗死相关。一项横断面研究结果显示,24 小时收缩

压标准差是不规则形腔隙性梗死灶的独立危险因素^[13]。Lau 等^[10]的研究显示,经调整性别、年龄、平均收缩压和舒张压等心血管病危险因素后,24 小时收缩压标准差 > 17.50 mm Hg 的患者较收缩压标准差 < 13 mm Hg 的患者全因死亡风险和心血管病病死率高,因此认为,长时血压变异性能够预测腔隙性梗死后全因死亡风险和心血管病病死率,且独立于包括平均动脉压在内的传统心血管病危险因素。亦有研究显示,血压变异性不仅与腔隙性梗死的发生和复发有关,而且与脑小血管病相关认知功能障碍的进展密切相关^[7,15]。

2. 血压变异性与脑白质高信号 脑白质高信号是脑小血管病的典型表现之一,也是目前脑小血管病研究中最常用的指标。脑白质高信号分为深部白质高信号和脑室旁白质高信号,二者具有不同的发病机制。多项研究显示,24 小时动态血压变异性与脑白质高信号相关^[11,16-17]。但不同严重程度和不同部位脑白质高信号与血压变异性的相关性也不尽相同。Tartaro 等^[16]研究显示,广泛的血压变异性和心率变异性(HRV)与重度脑白质高信号密切相关,尤以夜间血压变异性显著,而 24 小时动态血压变异性与轻度脑白质高信号无明显关联性。Brickman 等^[11]的研究显示,影像学面积最小的脑白质高信号与最低的血压标准差、面积最大的脑白质高信号与最高的血压标准差呈线性相关,表明长时血压变异性与脑白质高信号密切相关。已有研究显示,血压变异性对脑白质高信号进展及其在脑组织中的分布有重要提示作用^[17-18]。Honolulu-Asia 老龄化研究(HAAS)显示,中度和重度收缩压变异性患者较轻度收缩压变异性患者发生脑白质高信号进展的风险高 2 倍,表明长时血压变异性对老年患者脑白质高信号进展有明显影响^[17]。Gunstad 等^[18]的研究显示,收缩压变异性与新皮质(放射冠区)、皮质下和全脑白质高信号密切相关,但与脑室周围白质高信号无关联性,表明短时血压变异性与伴心血管病的老年患者脑白质高信号进展相关,而这种关联性在不同部位脑白质中有所不同。上述研究采用的血压变异性评价指标各不相同,其中仅一项研究特别关注不同部位脑白质高信号与血压变异性之间的关系,尚待进一步深入研究。

3. 血压变异性与脑微出血 脑微出血系指 T_2^* 梯度回波序列(T_2^* GRE)或磁敏感加权成像(SWI)

表现为小灶性、圆形和斑点状均匀低信号或信号缺失,周围无脑水肿,是较为严重的脑小血管病^[19]。根据微出血部位,可以分为脑深部微出血和脑叶微出血。关于血压变异性与脑微出血的研究主要集中于血压变异性与脑微出血风险及部位之间的关系。一项前瞻性大样本长期随访研究显示,长时血压变异性增加与脑微出血风险相关,且独立于心血管病其他危险因素如收缩压和舒张压等^[11]。一项评价西洛他唑预防脑梗死复发有效性和安全性的多中心随机双盲模拟平行对照临床试验显示,血压变异性与脑深部微出血独立相关,其中,舒张压变异性与幕下微出血独立相关,而与脑叶微出血无明显关联性^[20]。该项研究还显示,长时收缩压变异性是脑深部微出血和幕下微出血进展的独立危险因素,舒张压变异性与脑深部微出血进展独立相关,而无论收缩压变异性还是舒张压变异性均与脑叶微出血进展无关联性^[20]。血压变异性与脑深部微出血和幕下微出血的关系不同,提示二者发病机制有所不同,与既往关于脑微出血病因和危险因素的研究有契合之处。既往研究显示,脑深部微出血与高血压的关系更为密切,而脑叶微出血可能更易发生于无高血压患者,且淀粉样脑血管病患者脑微出血更易发生于脑叶^[21-22]。

4. 血压变异性与扩大的血管周围间隙 血管周围间隙[PVS,亦称Virchow-Robin间隙(VRS)]系指颅内伴随穿支血管进入脑实质直至毛细血管的组织间隙,存在于脑组织与血管之间,这些间隙十分微小,直径通常不足1~2 mm^[23]。既往研究仅限于解剖病理学领域,随着MRI技术的发展,目前的常规MRI可以清晰显示血管周围间隙,尤其是扩大的血管周围间隙。晚近研究显示,扩大的血管周围间隙与高龄、高血压、脑白质高信号和腔隙性梗死均独立相关,故可以作为老年脑小血管病患者的影像学标记^[23-24]。基于老年人群的队列研究显示,扩大的血管周围间隙(包括基底节和半卵圆中心)程度与高血压密切相关^[24]。此前的一项回顾性研究显示,经校正性别、年龄、糖尿病和脑白质高信号后,扩大的血管周围间隙与高血压无明显关联性^[25]。上述研究均采用单次诊所血压作为高血压的诊断标准,其价值不如24小时动态血压监测。国内一项纳入118例腔隙性梗死患者的临床研究显示,年龄、日间收缩压变异性性和夜间舒张压变异性是首次腔隙性梗死患者出现基底节扩大的血管周围间隙的

独立危险因素;而血压变异性与半卵圆中心扩大的血管周围间隙无关联性^[26]。

总之,短时和长时血压变异性均对腔隙性梗死发生、发展和预后有一定预测作用;短时血压变异性与脑白质高信号发生的关系更为密切,而长时血压变异性对脑白质高信号进展的预测作用更强;不同部位脑微出血与血压和血压变异性之间的关系不同;研究血压变异性与脑小血管病的相关性对预防与治疗脑小血管病具有重要指导意义;为减少脑小血管病的发生并获得良好预后,不仅要控制24小时动态血压平稳,还要控制长期血压稳定。同时,脑小血管病患者每次就诊时均应测定血压,就诊间血压变异性较大可以导致脑小血管病进展。收缩压或舒张压标准差、血压变异系数、独立于均值的血压变异等均可用于评价血压变异性。

三、脑小血管病预防与治疗过程中的血压变异性监测与控制

对于年龄和血管危险因素相关性脑小血管病,无论是一级预防还是二级预防,高血压是最重要的可控性危险因素。在控制血压方面,除要求常规降压达标外,结合上述研究结果,还应建议选择降低血压变异性的药物^[1]。

1. 不同种类抗高血压药对血压变异性的影响

2010年的一项Meta分析显示,钙拮抗剂(CCB)和襻利尿药可以减小收缩压变异性,相反,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体阻断剂(ARB)和 β -受体阻断剂则可增加收缩压变异性,这几种药物在降低平均收缩压方面无明显差异^[27]。另一项Meta分析显示,应用选择性 β -受体阻断剂的患者血压变异性变化较应用非选择性 β -受体阻断剂的患者轻微^[28]。Zhang等^[29]比较坎地沙坦、吲达帕胺缓释片、氨氯地平对血压变异性的影响,发现治疗3个月期间,3种抗高血压药疗效无明显差异,仅吲达帕胺缓释片和氨氯地平具有显著的降低血压变异性作用。然而,2012年的一项临床研究显示,对于轻度和中度高血压患者,钙拮抗剂与 β -受体阻断剂对随诊间血压变异性的影响无显著差异^[30]。最新研究显示,不同种类抗高血压药对高血压患者发生痴呆的影响与血压变异性无关联性^[31]。纳入的研究对象不同或许可以解释研究结果的差异,不同种类抗高血压药对血压变异性的影响尚待进一步深入研究。Webb和Rothwell^[32]的Meta分析探讨联合用药效果,钙拮抗剂联合小剂量利尿药能够更

好地减小收缩压变异性,与其他种类抗高血压药联合应用虽可降低平均收缩压,但对收缩压变异性并无影响。此外,随着钙拮抗剂剂量的增加,血压变异性也相应下降,然而随着 β -受体阻断剂剂量的增加,血压变异性升高,提示抗高血压药对血压变异性的影响呈剂量依赖性,联合用药效果更佳。

2. 降压达标的同时应重视监测血压变异性 传统的单次诊所血压并不能代表和反映 24 小时或较长时期内的血压变化,尤其是高血压患者,其血压变异性随血压的升高而增加,因此,改进和增强血压监测十分重要。随着现代血压监测设备的不断发展和完善,使血压监测变得简便易行,患者可以在家中随时测定血压。对于短时血压变异性,可以通过 24 小时动态血压监测来实现,对于长时血压变异性,推荐家庭测定血压作为监测手段。

由于各种抗高血压药对血压变异性的作用不同,因此,选择合适的药物对降低血压变异性、更有效地预防脑卒中中具有十分重要的意义。收缩期高血压患者联合治疗避免心血管事件 (ACCOMPLISH) 研究显示,氨氯地平联合贝那普利较贝那普利联合氢氯噻嗪降压更平稳,且低血压发生率更低^[33]。在现有证据中,钙拮抗剂氨氯地平有效改善血压变异性的证据最充分,降低血压变异性的幅度最大,有望成为干预血压变异性的一线抗高血压药^[27-29]。其次,利尿药在降低血压变异性方面也有一定作用,但仍缺乏充足证据,尚待进一步研究证实。此外,增加药物剂量、联合用药也是一种可供参考的策略^[32]。

四、小结

血压变异性与腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙等各种脑小血管病发生与发展密切相关,不同血压变异性评价指标与不同类型脑小血管病的发生和发展相关性不完全一致,这可能提示不同的血压变异性评价指标对不同类型的脑小血管病有不同的预测作用。重视脑小血管病患者的血压变异性十分关键。尽管脑小血管病是公认的影响健康的重要病因,但其定义、种类、诊断标准尚未统一,其发生和发展机制也未阐明。同时,血压变异性的诊断标准尚待进一步明确,其监测方法有待改进,其影响脑小血管病的机制尚未阐明,抗高血压药影响血压变异性的机制也未明确,而干预血压变异性的药物能否阻止脑小血管病的发生与发展尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and management of cerebral small vessel disease in China. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:838-844. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识. *中华神经科杂志*, 2015, 48:838-844.]
- [2] O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Pract Neurol*, 2008, 8:26-38.
- [3] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*, 2013, 12:483-497.
- [4] Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Ikram MA. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*, 2013, 61:1354-1359.
- [5] Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 2014, 83:1228-1234.
- [6] Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, Vilar A, López-Rueda A, Jiménez-Baladó J, Cartanyà A, Montaner J, Delgado P, ISSYS Investigators. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension*, 2015, 66:634-640.
- [7] Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *Am J Hypertens*, 2014, 27:1257-1267.
- [8] Zhang XW, Li Y. Several problems in clinical application of blood pressure variability. *Zhongguo Yi Xue Qian Yan Za Zhi*, 2013, 5:22-25. [张晓伟, 李悦. 血压变异性用于临床仍需解决的几个问题. *中国医学前沿杂志*, 2013, 5:22-25.]
- [9] Mitsuhashi H, Tamura K, Yamauchi J, Ozawa M, Yanagi M, Dejima T, Wakui H, Masuda S, Azuma K, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Tsurumi-Ikeya Y, Okano Y, Ishigami T, Toya Y, Tokita Y, Ohnishi T, Umemura S. Effect of losartan on ambulatory short-term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis. *Atherosclerosis*, 2009, 207:186-190.
- [10] Lau KK, Wong YK, Chang RS, Teo KC, Hon SF, Chan KH, Wat KL, Cheung RT, Li LS, Siu CW, Ho SL, Tse HF. Visit-to-visit systolic blood pressure variability predicts all-cause and cardiovascular mortality after lacunar infarct. *Eur J Neurol*, 2014, 21:319-325.
- [11] Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J, DeCarli C, Brown TR, Mayeux R. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol*, 2010, 67:564-569.
- [12] Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, Stott DJ, Ford I, Buckley BM, Sattar N, Jukema JW, van Osch MJ, van der Grond J, van Buchem MA, Westendorp RG, de Craen AJ, Mooijaart SP. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ*, 2013, 347:F4600.
- [13] Feng C, Xu Y, Hua T, Liu XY, Fang M. Irregularly shaped lacunar infarction: risk factors and clinical significance. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71:769-773.
- [14] Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a

- prospective study. *Circulation*, 2003, 107:1401-1406.
- [15] Lee JH, Oh E, Oh MS, Kim C, Jung S, Park JH, Kang Y, Yu KH, Lee BC. Highly variable blood pressure as a predictor of poor cognitive outcome in patients with acute lacunar infarction. *Cogn Behav Neurol*, 2014, 27:189-198.
- [16] Tartaro A, Budassi S, Pascali D, Marini E, Di Iorio A, Abate G, Bonomo L. Correlation between computed tomography findings of leukoaraiosis and 24 - hour blood pressure variability in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1999, 8:66-70.
- [17] Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study. *Stroke*, 2002, 33:26-30.
- [18] Gunstad J, Cohen RA, Tate DF, Paul RH, Poppas A, Hoth K, Macgregor KL, Jefferson AL. Blood pressure variability and white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease. *Blood Press*, 2005, 14:353-358.
- [19] Fan YH, Mok VC, Lam WW, Hui AC, Wong KS. Cerebral microbleeds and white matter changes in patients hospitalized with lacunar infarcts. *J Neurol*, 2004, 251:537-541.
- [20] Liu W, Liu R, Sun W, Peng Q, Zhang W, Xu E, Cheng Y, Ding M, Li Y, Hong Z, Wu J, Zeng J, Yao C, Huang Y; CASISP Study Group. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke*, 2012, 43:2916-2922.
- [21] Yakushiji Y. Cerebral microbleeds: detection, associations and clinical implications. *Front Neurol Neurosci*, 2015, 37:78-92.
- [22] Sun J, Soo YO, Lam WW, Wong KS, Zeng JS, Fan YH. Different distribution patterns of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke patients with and without hypertension. *Eur Neurol*, 2009, 62:298-303.
- [23] Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*, 2015, 10:376-381.
- [24] Zhu YC, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*, 2010, 41:2483-2490.
- [25] Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, Geurts JJ. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:126-135.
- [26] Qin L, Pan XF. Association between enlarged Virchow-Robin space and ambulatory blood pressure variability in first-ever lacunar stroke patients. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 18:948-952. [秦琳, 潘晓帆. 首次腔隙性脑梗死患者扩张的血管周围间隙与动态血压变异性分析. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18:948-952.]
- [27] Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375:906-915.
- [28] Wong GW, Laugerotte A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 26:CD007449.
- [29] Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*, 2011, 58:155-160.
- [30] Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability, carotid atherosclerosis, and cardiovascular events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation*, 2012, 126:569-578.
- [31] Tully PJ, Dartigues JF, Debette S, Helmer C, Artero S, Tzourio C. Dementia risk with antihypertensive use and blood pressure variability: a cohort study. *Neurology*, 2016, 87:601-608.
- [32] Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*, 2011, 42:2860-2865.
- [33] Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez EJ, Weir M, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Weber MA. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24 - hour ambulatory systolic blood pressure control. *Hypertension*, 2011, 57:174-179.

(收稿日期:2016-11-02)

欢迎订阅 2017 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2017 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejcn.org(英文)。