

血压昼夜节律异常与靶器官损害

申明珠 陈书艳

【摘要】 血压昼夜节律异常是心、脑、肾等靶器官损害的重要危险因素及预测因子。时间治疗学能够为高血压患者选择合适的药物和给药时间,恢复正常的血压昼夜节律,从而减轻靶器官损害。

【关键词】 原发性高血压;血压昼夜节律;靶器官损害;时间治疗学

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.010

人体的血压变化存在明显的昼夜节律性,正常动态血压曲线为双峰一谷的长柄杓型曲线,生理性血压昼夜节律变化对适应机体活动,保护心血管结构和功能十分重要。动态血压监测可以较为客观地记录并反映血压变化规律,用于分析血压昼夜节律,指导选择降压药物及治疗时间,协助制定个体化的用药方案^[1]。根据夜间血压下降率 $[(\text{白天血压平均值}-\text{夜间血压平均值})/\text{白天血压平均值}\times 100\%]$,可将血压昼夜节律分为杓型(10%~20%)、非杓型(0~10%)、反杓型(≤ 0)和超杓型($\geq 20\%$),其中杓型血压昼夜节律正常,其他均为血压节律异常^[2]。研究表明,血压昼夜节律异常可造成左室肥大、心肌缺血、脑梗死、微量白蛋白尿等靶器官损伤^[3]。近年来提出了高血压时间治疗学的概念,治疗中需考虑血压昼夜模式和服药时间对降压药代动力学和药效学的影响,制定个体化的治疗方案,以有效控制血压,逆转血压昼夜节律异常^[4]。

1 血压昼夜节律变化影响因素

血压昼夜节律受肾素-血管紧张素-醛固酮系统、自主神经活动、高盐负荷以及睡眠和体力活动等影响。正常的血压节律变化依赖于机体内正常的神经体液调节机制,血压昼夜节律变化主要受到3种因素调节:(1)体力和脑力活动变化;(2)交感、迷走神经之间的昼夜节律变化;(3)个体体内固有节律调节^[5-6]。外源性和内源性因素可直接影响人体的血压昼夜节律,如自主神经功能紊乱、褪黑素水平变化、血压盐敏感性以及年龄、性别、种族、遗传因素、生活状态、社会心理等因素,某些疾病如糖

尿病和慢性肾病也会影响血压的昼夜节律^[7]。2型糖尿病可通过胰岛素血症引起交感神经兴奋,通过高血糖激活肾素-血管紧张素系统,影响血压昼夜节律^[8]。此外,高血糖还会增加循环血容量,进一步影响肾脏血流分布,改变正常的血压昼夜节律。一项基于中国汉族人群的研究表明,2型糖尿病合并高血压患者非杓型血压的比例显著高于单纯高血压患者(51.32%对24.33%)^[9]。水钠潴留、动脉压力感受器敏感性受损、交感神经系统活动的改变、肾素-血管紧张素系统激活、内皮功能障碍、氧化应激、炎症反应以及动脉硬化等是导致慢性肾脏病患者血压昼夜节律改变的重要影响因素^[10]。

2 血压昼夜节律异常与靶器官损害

2.1 血压昼夜节律异常与动脉硬化

血压昼夜节律异常患者夜间交感神经功能活跃,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统及多种血管活性物质,夜间血压持续升高和血压负荷增加使血管内皮受损,导致动脉血管顺应性降低及僵硬度增加,进而引起动脉粥样硬化,最终可导致心、脑、肾等靶器官损伤及外周血管疾病^[11]。动态动脉硬化指数(AASI)是反映动脉硬化程度的新指标,研究表明非杓型血压患者的AASI高于杓型患者(0.54 ± 0.05 对 0.51 ± 0.05 , $P<0.01$),AASI与夜间收缩压下降率和夜间舒张压下降率呈负相关,证实血压昼夜节律异常可加重动脉硬化程度^[12]。踝臂指数(ABI)是诊断外周动脉血管疾病的重要方法,刘桂新等^[13]对464例中青年男性原发性高血压进行分析,发现杓型血压组ABI高于非杓型组(1.08 ± 0.16 对 1.00 ± 0.17 , $P<0.05$),表明血压昼夜节律与动脉硬化程度密切相关。颈动脉斑块可作为间接反映全身动脉硬化程度的有效指标,Yan等^[14]研

作者单位:200025 上海交通大学医学院(申明珠);200092

上海交通大学医学院附属新华医院老年医学科(陈书艳)

通信作者:陈书艳,Email:shuyanchen@163.com.

究表明反构型血压是颈动脉粥样硬化的独立危险因素,并且反构型血压在颈动脉斑块的早期形成中起重要作用。Gao 等^[15]对 322 例在常规治疗后收缩压和舒张压控制在正常范围内的高血压患者进行动态血压监测和颈动脉超声检查,发现非构型血压与颈动脉斑块的形成显著相关,提示即使在血压控制正常的高血压患者中,非构型血压仍是颈动脉斑块形成的危险因素。

2.2 血压昼夜节律异常与心脏损害

血压昼夜节律异常使心血管系统长期处于血压高负荷状态,越来越多的研究表明血压昼夜节律异常与心血管疾病密切相关。Yan 等^[16]比较 141 例原发性高血压患者的心率变异性指标,发现构型血压组心率加速和减速能力的绝对值显著高于非构型组,提示与构型血压患者相比,非构型血压患者的交感神经和迷走神经活动均明显减少。蒋智渊等^[17]分析 411 例原发性高血压患者血压昼夜节律与阵发性心房颤动的关系,发现阵发性房颤组患者非构型血压比例(96.2% 对 83.7%)、夜间收缩压 $[(132.23 \pm 16.50) \text{ mmHg}$ 对 $(122.38 \pm 17.70) \text{ mmHg}]$ 均高于窦性心律组,非构型血压、夜间收缩压升高是原发性高血压患者阵发性房颤的独立危险因素,与阵发性房颤的发生密切相关。Yan 等^[18]研究 718 例原发性高血压患者反构型血压与稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的关系,结果表明反构型血压患者更易患稳定型冠心病,反构型血压与稳定型冠心病的发生风险独立相关($OR = 1.772$, 95% CI: $1.068 \sim 2.937$, $P = 0.027$),提示反构型血压模式在一定程度上可用于预测稳定型冠心病的发生。

血压昼夜节律异常使左心室后负荷持续增加,进而发生心肌肥厚、心肌纤维化等病理改变,使心肌僵硬度增加,左心室顺应性降低,导致左心室舒张功能不全,左心房舒张末期残余血量增多,左心房代偿性过度收缩,长期超负荷工作导致左心房逐渐扩大。陈舒玲等^[19]探讨原发性高血压患者血压昼夜节律与心脏结构和功能的相关性,对 182 例高血压患者均进行动态血压监测和心脏彩超检查,结果发现反构型血压组患者左心室质量指数 $[(95.09 \pm 18.06) \text{ g/m}^2$ 对 $(82.70 \pm 15.94) \text{ g/m}^2$ 和 $(80.23 \pm 12.85) \text{ g/m}^2]$ 、左心房内径指数 $[(2.21 \pm 0.30) \text{ cm/m}^2$ 对 $(2.02 \pm 0.28) \text{ cm/m}^2$ 和 $(1.96 \pm 0.26) \text{ cm/m}^2]$ 和二尖瓣口血流速度/二尖瓣环组织运动速度 $(10.59 \pm 2.59$ 对 9.07 ± 2.57 和 $8.98 \pm 3.20)$ 明显

高于构型血压组与非构型血压组(均 $P < 0.05$),而构型血压组和非构型血压组之间的相关指标差异无统计学意义($P > 0.05$),提示反构型血压与左心室肥厚、左心室舒张功能相关。Ivanovic 等^[20]的研究表明,反构型和非构型血压患者左、右心室结构和功能变化较构型和超构型患者明显,并且反构型和非构型患者的右室壁厚度、右室壁厚发生率均明显高于构型和超构型血压患者。黄海怡等^[21]研究提示高血压患者早期收缩功能障碍与血压昼夜节律模式密切相关,收缩功能损害从超构型、构型到非构型、反构型逐渐加重,血压昼夜节律异常会加重高血压患者的心功能损害程度。

2.3 血压昼夜节律异常与肾损害

血压昼夜节律异常与肾损害有着密切联系,并具有重要的预测价值,血压昼夜节律减弱或消失、夜间血压持续升高,可导致肾脏长期处于高滤过、高灌注状态,最终可导致肾脏结构和功能损害。Karadag 等^[22]研究发现非构型血压患者微量白蛋白尿的发生风险是构型者的 2.23 倍(95% CI: $1.49 \sim 3.33$, $P < 0.001$),在校正年龄和性别后,非构型血压仍与微量白蛋白尿显著相关。许景涛等^[23]回顾性分析 312 例原发性高血压患者的临床资料后发现,随着组间构型至非构型血压模式的变化,估算的肾小球滤过率呈下降趋势,而血清 β_2 -微球蛋白水平及尿微量白蛋白肌酐比呈明显上升趋势,表明高血压患者肾功能损害与血压的昼夜节律变化密切相关。单海燕等^[24]研究发现非构型血压组患者的尿微量白蛋白水平明显高于构型组,非构型组患者夜间收缩压与尿微量白蛋白水平呈正相关,提示非构型血压模式可加重肾功能损害程度。贾平等^[25]研究发现非构型、反构型和超构型组患者尿微量白蛋白、血尿素氮和血肌酐等指标明显高于构型组,反构型和超构型组患者的血尿素氮和血肌酐水平显著升高,证实原发性高血压患者血压昼夜节律异常与肾损害有关,非构型、反构型和超构型高血压患者有发生早期肾损害的倾向。

2.4 血压昼夜节律异常与脑损害

血压昼夜节律异常不仅是脑血管疾病重要危险因素,也与脑功能损害密切相关。血压昼夜节律紊乱时可导致血管内皮功能受损,产生炎症反应和氧化应激等,引起或加重脑血管动脉粥样硬化,导致脑血管疾病的发生^[11]。Sun 等^[26]回顾性分析 371 例原发性高血压患者夜间血压变化与自发性脑出血的关系,结果发现自发性脑出血组患者的夜间

血压水平较对照组显著降低,夜间血压下降的幅度与自发性脑出血发生率呈明显的负相关,提示反杓型血压与自发性脑出血的发生风险相关。Yan 等^[27]对 362 例高血压患者行动态血压监测评价血压模式,结果显示 93 例患者(25.7%)表现为反杓型血压,179 例高血压患者(49.4%)为非杓型血压,90 例(24.9%)为杓型血压,而反杓型高血压患者中腔隙性脑梗死的比例最高,结果提示反杓型血压是腔隙性脑梗死的独立危险因素($OR = 2.492, 95\%CI: 1.133 \sim 5.479, P < 0.05$)。Yang 等^[28]探讨高血压患者血压昼夜节律与急性脑梗死及脑白质疏松的关系,对 1 267 例高血压患者进行动态血压监测和头颅磁共振成像检查,结果表明,急性脑梗死患者的夜间血压下降率较对照组明显降低,反杓型和非杓型血压均是急性脑梗死的独立危险因素。此外,研究发现脑白质疏松症的严重程度越高,血压昼夜节律异常的比例越高,提示血压昼夜节律异常还与脑白质疏松症的严重程度相关。

血压昼夜节律异常导致脑部血管内皮受损以及血管硬化,不能为脑部提供充分血液,脑部组织缺少氧气引起认知功能障碍。既往对血压昼夜节律与认知功能障碍的相关性研究较少,且结果并不一致,目前尚无统一结论。孙尧等^[29]研究老年高血压患者认知功能与动态血压指标的关系,结果发现认知功能障碍组杓型血压比例较认知正常组明显降低,其次非杓型血压占比也有所降低,而超杓型和反杓型血压占比明显增加,表明血压昼夜节律是老年高血压患者认知功能障碍的重要预测因子。然而,也有研究表明,轻度认知障碍组和认知正常组患者收缩压下降率及舒张压下降率无明显差异,非杓型、杓型、反杓型和超杓型血压比例也无明显差异,原因可能与此项研究纳入的对象均为高龄患者有关,其血压昼夜节律及曲线类型与其他人群有所差别^[30]。邵胜等^[31]研究提示血压节律异常的老年高血压患者较血压节律正常者更易发生认知功能损害,对认知功能的影响主要表现在定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆力等方面。

3 血压昼夜节律异常与时间治疗学

高血压的时间治疗学依据患者血压节律特点选择合适的药物及给药时间,使降压药物作用效应与血压的节律相一致,对保护靶器官具有重要的意义,大致可通过以下途径实现:优先使用长效降压药物;合理联合应用降压药物;结合动态血压监测,

根据患者血压的昼夜节律特征以及所用降压药物的药代动力学特点调整药量和服药时间^[32]。Yang 等^[33]探讨睡前服用缬沙坦对自发性高血压大鼠血压控制的有效性,结果发现与清醒时服药相比,睡前服用缬沙坦显著降低了自发性高血压大鼠的 24 h 和夜间平均血压,并可减轻除肾脏外大多数靶器官的损伤。2 项前瞻性临床试验结果表明,与晨起时服用血管紧张素 II 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂(以及它们与钙通道阻滞剂和利尿剂的联合使用)相比,睡前服用常规的单一或联合高血压药物均可显著降低夜间血压水平,改善患者的血压昼夜节律,恢复正常的杓型血压模式,而不会增加不良反应发生率^[34-35]。一项多中心随机对照临床试验中,睡前服用 ≥ 1 种降压药物的高血压患者,夜间平均血压较晨起时服用同样药物的患者显著降低,睡前治疗组非杓型血压患者比例明显低于晨起治疗组,再次证明高血压患者睡前服用降压药可有效降低夜间血压,纠正异常的血压昼夜节律,进一步降低心血管不良事件的发生风险^[36]。

综上所述,血压昼夜节律异常是靶器官损害的重要危险因素,并与心脑血管等事件的发生密切相关,加强动态血压监测对于预测、预防高血压患者的靶器官损害具有重要的临床意义。应早期对多种外源性和内源性影响因素以及合并症进行评估和合理有效的干预,并尽可能恢复和保持正常的血压昼夜节律,从而减轻靶器官损害,降低心脑血管等并发症风险,改善预后。时间治疗学是一种简单而经济有效的治疗策略,但还需在更多药物中得到进一步的评估。

参 考 文 献

- [1] 张毅,柳志红. 动态血压监测在高血压中的应用现状与问题[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(6):848-852.
- [2] O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring[J]. J Hypertens, 2013, 31(9):1731-1768.
- [3] 贾一平,赵仙先,吴弘,等. 原发性高血压患者血压昼夜节律与靶器官损害的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(3):473-475, 535.
- [4] Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky MH, et al. Ingestion-time relative to circadian rhythms-differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypertension medications[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 37(5):1-15.
- [5] 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.
- [6] Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 119: 108-114.
 - [7] Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 33:4-16.
 - [8] Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841):601-610.
 - [9] Li S, Wang X, Zhao L, et al. The characteristics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and its relationship with cardiovascular target organ damage in Chinese Han patients with concomitant type 2 diabetes and hypertension[J]. *Blood Press Monit*, 2019, 24(4):167-173.
 - [10] Cohen DL, Huan Y, Townsend RR. Ambulatory blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(3):160-166.
 - [11] Bruno RM, Cartoni G, Stea F, et al. Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(2):310-318.
 - [12] 曹滢. 动态动脉硬化指数与原发性高血压患者血压昼夜节律的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(6): 14-18.
 - [13] 刘桂新, 余振球, 于静. 中青年男性原发性高血压患者血压昼夜节律与踝臂指数的相关性[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(1):79-80.
 - [14] Yan B, Peng L, Han D, et al. Blood pressure reverse-dipping is associated with early formation of carotid plaque in senior hypertensive patients [J]. *Medicine*, 2015, 94(10):e604.
 - [15] Gao Y, Guo Q, Zhang J, et al. The underlying risks of circadian blood pressure variation for carotid plaque in treated hypertensive patients with normal blood pressure[J]. *Blood Press Monit*, 2017, 22(4):191-195.
 - [16] Yan L, Jin J, Zhao X, et al. Heart rate acceleration and deceleration capacities associated with circadian blood pressure variation [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020, 25(4):e12748.
 - [17] 蒋智渊, 黄荣杰, 钟国强, 等. 原发性高血压患者血压昼夜节律及夜间血压与阵发性心房颤动的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(2):121-124.
 - [18] Yan B, Sun L, Gao Y, et al. Blood pressure reverse dipping may associate with stable coronary artery disease in patients with essential hypertension: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):25410.
 - [19] 陈舒玲, 李贵, 彭峰, 等. 血压及心率的昼夜节律与高血压患者心脏结构和功能的相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(6):535-540.
 - [20] Ivanovic BA, Tadic M V, Celic V P. To dip or not to dip? The unique relationship between different blood pressure patterns and cardiac function and structure [J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(1):62-70.
 - [21] 黄海怡, 苏海霞, 胡靖超, 等. 室壁中层缩短率评价不同类型昼夜节律高血压患者早期左心室收缩功能的价值[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(23):3961-3966.
 - [22] Karadag B, Ozyigit T, Serindag Z, et al. Blood pressure profile is associated with microalbuminuria and retinopathy in hypertensive nondiabetic patients [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(5/6):204-210.
 - [23] 许景涛, 牟建军, 汪洋, 等. 原发性高血压患者血压及心率昼夜节律改变与早期肾功能损害之间的关系[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10(11):47-52.
 - [24] 单海燕, 李雪莲, 李婉, 等. 老年高血压患者血压昼夜节律与炎症因子、尿微量白蛋白的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2):337-339.
 - [25] 贾一平, 赵仙先. 原发性高血压血压昼夜节律异常与肾损害的关系探讨[J]. *医学分子生物学杂志*, 2014(3):183-186.
 - [26] Sun J, Yang W, Zhu Y, et al. The relationship between nocturnal blood pressure and hemorrhagic stroke in Chinese hypertensive patients [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(9):652-657.
 - [27] Yan B, Peng L, Dong Q, et al. Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(6):1022-1025.
 - [28] Yang K, Zhu X, Feng Y, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythms are relevant to cerebral infarction and Leukoaraiosis in hypertensive patients [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):36.
 - [29] 孙尧, 刘香素, 张晓兴, 等. 老年高血压患者认知功能与动态血压指标的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(1):110-113.
 - [30] 薛婧, 宋丽清, 田巍, 等. 高龄高血压患者血压变异性与认知功能损害[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(6): 407-411.
 - [31] 邵胜, 王翎, 钱惠英. 高龄高血压患者血压昼夜节律与认知功能的关系[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(8):780-783.
 - [32] 罗富健, 赵若楠. 高血压时间治疗学的研究与展望[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1237-1240.
 - [33] Yang K, Wang Y, Ding Y, et al. Valsartan chronotherapy reverts the non-dipper pattern and improves blood pressure control through mediation of circadian rhythms of the renin-angiotensin system in spontaneous hypertension rats [J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36(8):1058-1071.
 - [34] Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(5):277-292.

[35] Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, et al. Chronotherapy for hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(11):97.

reduction: the hygia chronotherapy trial[J]. Eur Heart J, 2020, 41(16):1600.

[36] Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk

(收稿:2020-09-22 修回:2020-12-10)

(本文编辑:丁媛媛)



医学论文中讨论部分的写作

在编辑修改工作中,我们发现有些作者对讨论部分的写作缺乏针对性和完整性。讨论是学术论文的重要组成部分,是结果的展开、延伸和升华。讨论的目的主要是回答"研究出什么?"的问题,应论述本研究在选题、方法、结果等方面与过去文献比较的异同和优劣,并从中引出新的观点、结论,探求新的规律。国际医学期刊编辑委员会发布的《向生物医学期刊投稿的统一要求》对讨论部分的书写作了统一要求,主要可归纳为以下 5 点,可供作者在写作时参考。

- (1)应强调研究创新性的结果和结论,不应重复引言和结果;
- (2)应说明研究的价值和局限性,如有其他相关研究,阐述与之的联系和差异;
- (3)结合研究目的进行讨论,避免妄下研究结果不支持的结论;
- (4)除经济学相关研究外,一般不做成本、效益等方面的结论;
- (5)避免强调和暗示尚未完成工作的重要性,若有把握,可提出新的假设和建议。

《国际心血管病杂志》编辑部