

高血压与心脏病

DOI: 10.11699/cyxb20130820

高血压病晨峰与早期肾功能损害相关性研究及降压疗效观察

余红,岳瑞华,张颖,徐艺,周希
(重庆市急救医疗中心心内科,重庆 400014)

【摘要】目的:研究高血压病晨峰(morning blood pressure surge, MBPS)对早期肾脏功能损害的影响及降压治疗的作用。**方法:**通过 24 h 动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring ABPM),将 252 例高血压病患者分为 MBPS 组 121 例与非 MBPS 组 131 例,均行尿微量白蛋白(urine microalbumin, mALB)定量测定,治疗 6 个月后,再次行全部患者 24 h ABPM 检查和 mALB 定量测定。研究 MBPS 对早期肾脏功能损害的影响及消除 MBPS 后肾脏功能的变化。**结果:**治疗前 MBPS 组患者 24 h、白昼、夜间平均收缩压均明显高于非 MBPS 组,二者差异具有统计学意义,治疗后两组患者血压均控制达标,各值间差异无显著性,MBPS 组患者 MBPS 现象消失;MBPS 组患者治疗前 mALB 值明显高于非 MBPS 组患者,二者分别为(72.0 ± 13.6) mg/L, (43.0 ± 14.6) mg/L,二者相比差异具有统计学意义, $P < 0.05$, 治疗后,2 组患者 mALB 值均较治疗前下降,但 MBPS 组患者降低幅度更明显,其中非 MBPS 组 mALB 值治疗前后比较, $P < 0.05$, 而 MBPS 组患者 mALB 值治疗前后比较 $P < 0.01$ 。**结论:**MBPS 现象加重肾脏功能的损害,降压治疗消除 MBPS 有利于保护肾脏功能。

【关键词】高血压晨峰;降压治疗;肾脏功能

【中国图书分类法分类号】R544.1

【文献标志码】A

【收稿时间】2013-01-27

Correlation between morning blood pressure surge and renal damage at early stage and observation on antihypertensive effects

YU Hong, YUE Ruihua, ZHANG Ying, XU Yi, ZHOU Xi

(Department of Cardiology, Chongqing Emergency Medical Center)

【Abstract】Objective: To research effect of morning blood pressure surge (MBPS) on renal damage at early stage and antihypertensive treatment. **Methods:** By 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), hypertensive patients were divided into MBPS group ($n=121$) and non-MBPS group ($n=131$). All patients underwent urine microalbumin (mALB) quantitative determination. At 6 months after treatment, all patients underwent ABPM and mALB again. Effect of MBPS on renal damage at early stage and changes of renal

作者介绍:余红, Email: pyt-1988@126.com,
研究方向:心血管疾病内科临床。

monary bypass: multicenter experience and mid-term follow-up[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(6): 1409-1415.

[9] Zuo J, Xie J, Yi W, et al. Results of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(7): 1034-1037.

[10] Lillehei C W, Cohen M, Warden H E, et al. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation[J]. Surg Gynecol Obstet, 1955, 101(4): 446-466.

[11] Lock J E, Block P C, McKay R G, et al. Transcatheter closure of ventricular septal defects[J]. Circulation, 1988, 78(2): 361-368.

[12] Knauth A L, Lock J E, Perry S B, et al. Transcatheter device closure of congenital and postoperative residual ventricular septal defects[J]. Circulation, 2004, 110(5): 501-507.

[13] Wang L, Cao S, Li J, et al. Transcatheter closure of congenital perimembranous ventricular septal defect in children using symmetric oc-

cluders: an 8-year multiinstitutional experience[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(2): 592-598.

[14] Amin Z, Berry J M, Foker J E, et al. Intraoperative closure of muscular ventricular septal defect in a canine model and application of the technique in a baby[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 115(6): 1374-1376.

[15] Cheng X, Jiang S, Gong J, et al. Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of perimembranous ventricular septal defects[J]. Int J Cardiol, 2007, 120(1): 28-31.

[16] Oses P, Hugues N, Dahdah N, et al. Treatment of isolated ventricular septal defects in children: Amplatzer versus surgical closure[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(5): 1593-1598.

[17] Gu M, You X, Zhao X, et al. Transcatheter device closure of intracristal ventricular septal defects[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(1): 110-113.

(责任编辑:关蕴良)

function after the disappearance of MBPS were studied. **Results**: Before treatment, average systolic pressure at 24 h and at day and night of patients with MBPS was significantly higher than that in non-MBPS group, with statistical differences. After treatment, blood pressure of both groups reached the standard and had no significant difference; MBPS was disappeared in MBPS group. Before treatment, mALB of patients with MBPS was significantly higher than that in non-MBPS group (72.0 ± 13.6 mg/L vs. (43.0 ± 14.6) mg/L, with statistical differences, $P < 0.05$. After treatment, mALB of both groups was decreased, more obviously in MBPS group, $P < 0.05$. There were statistical differences in mALB of MBPS group and non-MBPS group before and after the treatment, $P < 0.05$ and $P < 0.01$. **Conclusions**: MBPS aggravates renal function damage and eliminating MBPS will help protect renal function.

[Key words] morning blood pressure surge; antihypertensive therapy; renal function

高血压病晨峰 (morning blood pressure surge, MBPS) 现象较为普遍, 有关 MBPS 对靶器官损害的研究也多有报道, 但既往研究多集中在其对心、脑等靶器官功能损害方面, 对肾脏功能损害的研究相对较少, 本文试图通过观察 MBPS 患者和无 MBPS 患者尿微量白蛋白 (urine microalbumin, mALB) 定量值指标以研究 MBPS 现象对肾脏功能早期损害的影响及其对降压治疗的反应。

1 对象和方法

1.1 对象

2009 年 3 月至 2011 年 10 月于我院心内科住院或门诊治疗的高血压病患者 (未服降压药或停药降压药 2 周以上血压升高者), 共 252 人, 其高血压病诊断均符合 2005 年中国高血压病防治指南中的诊断标准, 并排除: 继发性高血压、糖尿病、长期卧床、肺心病、严重失眠、心肌病、明显的心脏、肝脏功能不全、血清肌酐值 ≥ 133 mmol/L、恶性肿瘤及有夜间工作习惯者等。均行 24 h 动态血压检查 (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), 据检查结果, 分为 MBPS 组 121 人和非 MBPS 组 131 人, 两组间年龄、性别、高血压病分级程度、血脂、血糖及血肌酐值 (creatinine, Cr) 无统计学差异。

1.2 方法

1.2.1 ABPM 采用美国 I.E.M, 工业医疗设备与营销有限公司提供的 Mobil-O-Graph NG 型袖带式 ABPM 仪进行 24 h ABPM。袖带于左上臂 (如两侧血压相差 > 10 mmHg, 则于血压高的一侧), 设定 07:00~22:00 为白昼, 每 30 min 测定 1 次, 22:00~07:00 为夜间, 每 60 min 测定 1 次。收缩压 70~260 mmHg, 舒张压 40~150 mmHg, 脉压 20~150 mmHg 为有效血压值。24 h 有效数据 $> 90\%$ 应得数据, 每小时区间有效读数无遗漏, 方可入选。

1.2.2 MBPS 的确定 参考相关文献 [1-2], MBPS (以收缩压计算) 的定义为起床后 2 h 内收缩压的平均值, 减去夜间睡眠时最低平均收缩压 (夜间血压最低值及前后共 3 次收缩压的平均值), 如差值 ≥ 23.58 mmHg, 则为 MBPS。

1.2.3 mALB 定量 所有入选患者均在药物治疗前和药物治疗 6 月后行 mALB 定量检查。检查方法: 晨尿及时送检, 检查法为免疫比浊法, 检查仪为日立 7180 全自动生化分析仪, 试剂盒由德国朗道公司提供。

1.2.4 药物治疗 所有患者于入选后第二日开始服用降压药, 选择科素亚 (默沙东制药有限公司生产) 50~100 mg 每日一次于早晨 6:30~8:00 口服, 两组患者中共有 89 人加用左旋氨氯地平 (施慧达药业集团有限公司生产) 2.5~5.0 mg 每日一次于 6:30~8:00 口服, 仍未血压达标者, 两组中共有 23 人, 需加用双氢克尿塞 12.5 mg 每日 1 次于日间口服。治疗中如出现药物不良反应, 如心悸、下肢水肿等则予以对症治疗, 整个治疗过程中, 有 5 人因不良反应退出。治疗开始和结束时皆行血常规、血脂、血糖、肝功、肾功能检查。

1.3 统计学方法

所有数据应用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数间采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

两组患者年龄、性别、血脂 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)]、Cr 值、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 等水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前 24 h ABPM 资料比较

治疗前, 24 h ABPM 显示, MBPS 组患者血压晨峰变异幅度明显大于非晨峰组且其 24 h、白昼、夜间平均收缩压均显著高于非 MBPS 组, 各数据间比较差异均有统计学意义, $P < 0.05$ (表 2)。

2.3 两组患者治疗后 24 h ABPM 资料比较

经 6 个月的降压治疗, 两组患者均再次行 ABPM 检查, 检查结果显示: MBPS 组患者血压晨峰消失且其 24 h、白昼、夜间平均收缩压均控制达标, 非 MBPS 组患者血压控制良好, 两组患者各数据间比较无明显差异 $P > 0.05$ (表 3)。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.1 Comparison on general information between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	男/女	年龄 (岁)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Cr (mmol/L)	FBG (mmol/L)
MBPS组	121	65/56	67.2 ± 5.6	2.0 ± 1.5	4.9 ± 1.8	2.6 ± 0.7	1.8 ± 0.4	66.2 ± 11.5	4.9 ± 1.9
非 MBPS 组	131	73/58	66.8 ± 8.9	2.1 ± 1.9	5.0 ± 1.5	2.5 ± 0.6	1.7 ± 0.6	68.5 ± 10.5	5.1 ± 2.0

注:两组各项指标比较,差异无统计学意义, $P > 0.05$

表 2 两组治疗前 ABPM 检测指标比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)Tab.2 Comparison on ABPM detection indicators between two groups before the treatment (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	平均收缩压				平均舒张压			
	24 h	白昼	夜间	晨峰	24 h	白昼	夜间	晨峰
MBPS组	158.0 ± 16.0 ^a	170.6 ± 10.6 ^a	125 ± 10.9	38.0 ± 6.2 ^b	95.5 ± 8.9	102.0 ± 4.5 ^a	82.9 ± 6.6	8.3 ± 0.6
非 MBPS 组	145.0 ± 11.2	150.6 ± 11.6	124.8 ± 11.6	11.0 ± 2.2	90.1 ± 10.1	94 ± 9.9	75.8 ± 6.7	7.9 ± 3.5

注:a,与非 MBPS 组比较, $P < 0.05$;b,与非 MBPS 组比较, $P < 0.05$

表 3 两组治疗后 ABPM 检测指标比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)Tab.3 Comparison on ABPM detection indicators between two groups after the treatment (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	平均收缩压				平均舒张压			
	24 h	白昼	夜间	晨峰	24 h	白昼	夜间	晨峰
MBPS组	130.6 ± 8.9 ^a	132.8 ± 10.4 ^a	125 ± 5.6 ^a	12.5 ± 3.2 ^a	74.5 ± 3.9	75.4 ± 5.5 ^a	70.7 ± 1.8	5.5 ± 1.5
非 MBPS 组	128.9 ± 10.2	131.5 ± 9.6	123.3 ± 9.4	10.5 ± 3.7	75.6 ± 5.3	74.8 ± 6.7	69.4 ± 2.6	4.6 ± 6.7

注:a,与非 MBPS 组比较, $P > 0.05$

2.4 两组患者降压治疗前后 mALB 定量检测指标比较

MBPS 组患者降压治疗前 mALB 值明显高于非 MBPS 组患者,二者分别为(72.0 ± 13.6) mg/L, (43.0 ± 14.6) mg/L,二者相比具有统计学差异, $P < 0.05$,治疗后两组患者 mALB 值均较治疗前下降,但 MBPS 组患者降低幅度更明显,其中非 MBPS 组 mALB 值治疗前后比较, $P < 0.05$,而 MBPS 组患者 mALB 值治疗前后比较 $P < 0.01$,详见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 mALB 定量检测指标比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)Tab.4 Comparison on urinary albumin quantitative detection indicators between two groups before and after the treatment (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 6 个月后
MBPS组	72.0 ± 13.6 ^a	34.3 ± 6.0 ^b
非 MBPS 组	43.0 ± 14.6	30.6 ± 7.7 ^c

注:a,治疗前与非 MBPS 组比较, $P < 0.05$;b,MBPS 组治疗前后比较, $P < 0.01$;c,非 MBPS 组治疗前后比较, $P < 0.05$

3 讨论

高血压病是一种常见疾病,目前,在我国发病率已高达 20%^[3],高血压病导致心脑血管及血管损害,严重影响患者生命健康,控制血压达标,保护高血压靶器官功能已成为共识。在减轻高血压靶器官功能损害方面,除血压的绝对值达标外,目前已认识到控制 MBPS 对靶器官保护的重要性。清晨是一天

中血压变化最大的时期,据资料报道,在未经治疗的高血压病患者,清晨 6:00~10:00 收缩压平均升高 14 mmHg,最高可上升 80 mmHg。目前把这种清晨血压急剧升高的现象称为原发性 MBPS^[4]。MBPS 会导致全天血压负荷增加,使高血压更难以控制。已有两项前瞻性研究支持 MBPS 与靶器官功能损害密切相关,并独立于 24 h 平均血压水平^[5-6]。MBPS 的机制与清晨前后发生的神经内分泌系统生理变化有关^[7]:交感神经系统活性迅速增强,肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,儿茶酚胺释放增加,使心率增快,外周血管阻力及心排量增加,导致血压迅速升高形成 MBPS。目前,已公认 MBPS 是独立于 24 h 血压的心脑血管病危险因素,据统计 MBPS 导致心脏性猝死危险度高达 29%,中风危险度高达 49%^[8-9]。MBPS 对心脑血管靶器官的损害已引起充分关注和重视,但其对肾脏功能的影响报道较少,本文试图研究 MBPS 对肾脏功能的影响以及控制 MBPS 后肾脏功能的变化。

mALB 是肾小球电荷选择性屏障损伤的标志性蛋白,是判断肾脏早期损害的 1 项敏感而可靠的指标^[10]。本文对肾脏功能的观察以 24 h mALB 为主要指标。

在高血压的发生发展过程中,血管结构和功能

的变化是靶器官损害的结构基础,MBPS 与动脉粥样硬化有一定的相关性^[11-12]。清晨血压骤然升高加重了血管壁结构和功能的损害,形成了高血压病患者肾损害的结构基础。对大血管,MBPS 通过促进脂质条纹病变加速肾动脉粥样硬化,升高的血压还使血管壁细胞机械性伸长,刺激血管紧张素 II 生成,激活生长因子,导致血管重塑和动脉粥样硬化^[13]。对小血管,则表现为肾弓状动脉及小叶间动脉内膜增厚和入球小动脉玻璃样变,导致血管壁增厚、管腔变窄,进而继发缺血性肾实质病变,肾小球出现缺血性皱缩直至硬化,肾小管萎缩,肾间质纤维化。峰血压升高还增加血管张力,血流剪切力增大,加重了 MBPS 的危害性。MBPS 还与血管内皮功能损害程度密切相关^[14]。

本研究结果显示,在 252 例高血压患者中具有 MBPS 者达 121 人,占观察组患者的 48%,表明 MBPS 在高血压病患者中普遍存在。MBPS 组患者 mALB 定量为: (72.0 ± 13.6) mg/L,明显高于非 MBPS 组; (43.0 ± 14.6) mg/L,二者相比有统计学差异,显示出 MBPS 对肾脏功能损害的明显影响。通过降压治疗,消除 MBPS,控制血压达标,治疗 6 个月后两组患者的 mALB 水平均较治疗前有明显的具有统计学意义的降低,但 MBPS 组 mALB 的降低程度明显大于非 MBPS 组。这表明:有 MBPS 的高血压病患者其肾功能损害大于无 MBPS 者,而控制 MBPS 现象可明显改善患者的肾脏功能。作者认为,本研究中患者肾脏功能的改善与血压控制及 MBPS 消除后肾脏大血管和微血管病变改善有关。

综上所述,在对高血压病患者的治疗中,不应重视血压绝对值的达标,控制血压变异和消除 MBPS 应成为降压治疗的新目标^[15],应通过 24 h ABPM 测关注患者有无 MBPS 现象存在,并在治疗过程中,通过调整降压药物和改变服药时间,消除 MBPS 现象,以更好的保护等高血压靶器官功能。

参 考 文 献

[1] Weber M A, Fodera S M. Circadian variations in cardiovascular disease: chronotherapeutic approaches to the management of hypertension [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2004, 5(3): 148-155.
[2] Kaneda R, Kario k, Hoshide S, et al. Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertro-

phy in a community-dwelling population [J]. *Hypertension*, 2005, 18 (12 Pt1): 1528-1533.
[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 中国高血压防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12): 1060-1064.
Chinese Hypertension Prevention Guide Revision Committee. 2004 China's Hypertension prevention and control guidelines [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2004, 32(12): 1060-1064.
[4] Kario K. Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target [J]. *Hypertension*, 2005, 45(4): 485-486.
[5] Manfredini R, Boari B, Portaluppi F, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study [J]. *Circulation*, 2003, 108(10): e72-73.
[6] Gossic P, Lasserre R, Minifie C, et al. Blood pressure surge on rising [J]. *Hypertension*, 2004, 22(6): 1113-1118.
[7] 赵生法, 赵子彦. 血压晨冲的研究进展 [J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14(10): 782-784.
Zhao S F, Zhao Z Y. Research progress of the morning blood pressure surge [J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2007, 14(10): 782-784.
[8] Kario K, Pickering T G, Hoshide S, et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(8): 668-675.
[9] Stergiou G S, Vemmos K N, Pliarchopoulou K M, et al. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity [J]. *Stroke*, 2002, 33(6): 1480-1486.
[10] 王 飞, 卜培莉. 高血压早期肾损害的监测指标 [J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(1): 79-83.
Wang F, Pu P L. Hypertension early monitoring indicators of kidney damage [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2009, 30(1): 79-83.
[11] Marfella R, Simiscalchi M, Portoghesi M, et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: Role of ubiquitin proteasome activity [J]. *Hypertension*, 2007, 49(4): 784-791.
[12] Zakopoulos N A, Tsivgoulis G, Barlas G. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima media thickness [J]. *Hypertension*, 2005, 45(4): 505-512.
[13] Palmer B E. Impaired renal autoregulation: implication for the genesis of hypertension and hypertension induced renal injury [J]. *Am J Med Sci*, 2001, 321(6): 388-400.
[14] 王瑞英, 冯 品, 任军梅, 等. 老年高血压患者晨峰对炎症因子及血管内皮功能的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(2): 103-106.
Wang R Y, Feng P, Ren J M. Effects of elderly patients with hypertension morning peak on inflammatory factor and vascular endothelial function [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2010, 12(2): 103-106.
[15] Kario K. Morning surge and variability in blood pressure: a new therapeutic target [J]. *Hypertension*, 2005, 45(4): 485-486.

(责任编辑: 关蕴良)