

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000296

血压晨峰对靶器官损害的研究进展

赖祯宏, 李 涓, 洪肖娟, 李 享, 陈 婕, 梁繁荣

(成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 610075)

【摘要】血压晨峰(morning blood pressure surge, MBPS)作为高血压的一项指标,近年来,国内外大量研究已证实其作为心脑血管事件如脑卒中、心肌梗死、心绞痛、恶性心律失常等的危险因素,独立于平均压,可加速心、脑、肾、动脉血管等靶器官的损害,加大了心脑血管事件的发生率。通过中国知网、维普、万方、PubMed 等数据库,笔者检索了 2003 至 2013 年,有关 MBPS 的临床随机对照试验研究及队列研究,现对 MBPS 的定义、分类、对靶器官的损害等问题进行综述。

【关键词】高血压;血压晨峰;靶器官损害;脑血管疾病;心血管疾病

【中图分类号】R544.1

【文献标志码】A

【收稿时间】2014-03-15

Research advances of effect of morning blood pressure surge on target organ damage

Lai Zhenhong, Li Juan, Hong Xiaojuan, Li Xiang, Chen Jie, Liang Fanrong

(Acupuncture College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】In recent years, morning blood pressure surge (MBPS) has been taken as an indicator of hypertension. At home and abroad, a number of studies have confirmed that the MBPS is one of the risk factors of cardiovascular events such as stroke, myocardial infarction, angina pectoris, malignant arrhythmia, which independent of average systolic and diastolic pressure. MBPS can accelerate the heart, brain, kidney, arteries and other target organ damage, and can also increase the incidence of cardiovascular events. By searching the database of CNKI, VIP, Wan Fang, PubMed etc, the author included the clinical trials of MBPS from 2003 to 2013 and discussed on the definition and classification of MBPS and the relationship between MBPS and target organ damage.

【Key words】hypertension; morning blood pressure surge; target-organ damage; cerebrovascular disease; cardiovascular disease

1 概述

高血压是最常见的慢性病,也是心脑血管疾病最主要的危险因素,有诸多并发症,致残、致死率高^[1]。24 h 动态血压监测下,正常昼夜血压呈现出“两峰一谷”的节律,清晨 8 点至 10 点血压达到第 1 个高峰,下午 16 点至 18 点达到第 2 个小高峰,之后血压逐渐下降,至凌晨 1 点至 3 点左右达到一天中血压最低。清晨时,人从睡眠到觉醒并开始活动后,血压会逐渐升高,形成血压昼夜节律中的第 1 个高峰,这种现象被称为“血压晨峰”(morning blood pressure surge, MBPS)^[2]现象。

一定的 MBPS 为正常现象,过高的 MBPS 则会导致靶器官的损害。对于高血压患者,由于人体昼夜节律现象,交感神经系统^[3]和肾素-血管紧张素-醛固酮系统^[4](renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的异常激活等,使人觉醒后的血压上升速度过快、幅度过大,从而加大了心血管事件发生的风险^[4]。国外 6 个前瞻性研究^[2,5-9]均证明了 MBPS 是心脑血管事件的独立危险因素。

2 MBPS 的定义及程度判定

目前国内将“MBPS”^[10]定义为:未经治疗的高血压患者,清晨醒后血压急剧上升,短时间内(2~3 h)从相对较低水平迅速上升,甚至达到一日之内最高水平的现象[以收缩压(systolic blood pressure, SBP)为主,平均升高 14 mmHg(-4~35 mmHg),甚至可上升 80 mmHg]。与正常血压昼夜节律中的第 1 个高峰相比,其峰值时间提前,且上升速度和幅度明显增大。

作者介绍:赖祯宏, Email: 532025431@qq.com,

研究方向:经穴效应特异性研究。

通信作者:梁繁荣, Email: acuresearch@126.com。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(9·73 计划)资助项目(编号:2012CB518501);四川省科技厅资助项目(编号:2011SZ0302)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000296.html>

关于 MBPS 程度的判定^[2,5-10],国内外常用的有以下几种判定方法,以 SBP 为例:(1)睡-谷晨峰值=醒后 2 h 内 SBP 的平均值-夜间睡眠时最低平均 SBP(包括夜间最低值在内的 1 h 平均 SBP 值或夜间最低 SBP 值及其前后 2 个血压值的均值)^[2,6,8-9];(2)睡-醒晨峰值=醒后 2 h 内 SBP 平均值-醒前 2 h 内 SBP 平均值^[2,6-7,9];(3)清晨醒后单位时间内(30 min 或 60 min)血压上升的速率;(4)清晨(6:00~10:00)平均血压 ≥ 150 mmHg/90 mmHg;(5)起床后 3 h 内的最高值-起床前 3 h 内的最低值;(6)起床后 3 h 内的最高值-起床时即刻值;(7)起床时即刻值-起床前最后一次值。在 Metoki 等人研究^[6]中发现睡-谷晨峰值与睡-醒晨峰值所测得值相近。其中第 1 种方法睡-谷晨峰值被国内外广泛采用判断 MBPS。现在国内采用的 MBPS^[1],起床后 2 h 内的 SBP 平均值-夜间睡眠时的 SBP 最低值(包括最低值在内 1 h 的平均值) ≥ 35 mmHg 为 MBPS 增高。

3 MBPS 的分类

血压变异性(blood pressure variability, BPV)是反映心血管活动的一项新指标,其与靶器官损害密切相关。在 Kario 等人的前瞻性研究^[2]中,其将血压昼夜节律根据夜间血压下降率分为以下几型^[11]: $>20\%$ 为超杓型,10%~20%为勺型,0%~10%为非勺型, $<0\%$ 为反勺型或夜间增高型。

根据血压昼夜节律的类型可将 MBPS 分为两类^[12]:一类是在“勺型”或“超勺型”血压昼夜节律基础上形成的 MBPS,即血压从夜间低谷水平骤然大幅度上升,甚至短时间内迅速达到日间血压最高水平,此类 MBPS 上升幅度和速度通常较大;另一类是在“非勺型”或“反勺型”基础上形成的,是夜间高血压的延伸或持续进一步的增高,此类 MBPS 上升速度和幅度相对缓和。在 Metoki 等人研究^[6]中表明勺型为正常的血压昼夜节律,其余为异常型,均可增加靶器官损害。相对于非勺型和反勺型而言,超勺型更易导致脑出血的风险,所以降压治疗同时亦要恢复血压的正常节律。

4 MBPS 与靶器官损害

研究^[5,13-14]证实中风、猝死以及心脏病发作等心脑血管事件发生呈明显的昼夜节律性变化,在早晨的发生频率最高;相对 24 h 而言,早上 6 点至 12 点期间,心脏病发作、心脏猝死、各型中风的危险度分别增加 40%、29%、49%。近年来,国内外临床研究^[2,5-9,15-16]显示,MBPS 与靶器官损害的各种标志物具有相关性,MBPS 是脑卒中、心肌梗死、心源性猝死、恶性心律失常等心脑血管事件的危险因素,并独立于 24 h 平均收缩压。在刘培健和何逸的研究^[17]中显示,MBPS 患者存在较高的血压水平,血压变异幅度显著增高,对颈动脉、心、肾靶器官损害明显增加,且随着 MBPS 差值的增加,其靶器官损害程度越大。因此,掌握 MBPS 对靶器官损害的情况,控制 MBPS,

可有效降低心脑血管事件的发生率。

4.1 MBPS 与脑血管疾病

大量研究表明 MBPS 与脑血管事件的发生密切相关。Kario 等^[2]对 519 例老年高血压患者进行了前瞻性研究,发现晨峰组患者脑卒中及缺血性脑损害的危险性显著高于非晨峰组,睡-谷晨峰值每增加 10 mmHg,脑卒中危险度增加 22%。Metoki 等^[6]对 1 430 名年龄 ≥ 40 岁的高血压患者进行血压昼夜节律与脑卒中事件之间的相关性研究,提示明显的 MBPS (≥ 40 mmHg) 是脑卒中发生的一个独立于动态血压水平的危险因素;同时,伴有超勺型昼夜节律出现的 MBPS 增加了脑出血的风险;而非勺型和反勺型昼夜节律出现的 MBPS 则与脑梗死相关。研究^[18]显示无症状性脑梗死是临床中风的强有力标志,特别是在有 C 反应蛋白水平上升的情况下;同时,通过大脑磁共振成像(MRI)检查发现无症状性脑梗死在伴有 MBPS 患者中更频繁。

4.2 MBPS 与心血管疾病

Uen 等^[19]对 344 例高血压患者同时进行动态心电图和 24 h 动态血压监测,发现在清晨血压高峰时伴有 ST 段下移,提示有心肌缺血表现。Staessen 等^[20]的研究提示清晨血压以 1 mmHg/h 上升,心血管事件的发生率将降低 8%。Li 等^[9]对 5 645 名横跨 8 个国家的患者进行了长达 11.4 年的前瞻性研究提出 MBPS 明显增加靶器官损害的分界点,当 MBPS 幅度 ≥ 20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时,MBPS 将明显增加靶器官损害的危险性,且在此基础上,MBPS 幅度每增加 1 mmHg,心血管事件的发生率将增加 3.3%。因此不少学者提出控制血压变异性与抑制 MBPS 有望成为降压治疗的新目标,并作为心血管疾病危险分层的新依据^[21]。

4.3 MBPS 与左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)及心律失常

QT 离散度是同步记录的 12 导联体表心电图中最长 QT 间期与最短 QT 间期的差值,反映心肌复极时间的总变异性,离散度越大则心肌复极时间的变异性就越大,这种变异性的增加是心肌缺血时发生致命性心律失常的重要机制,从而导致心脏骤停等危险性增加^[22]。Marfella 等^[23]对 156 名未经治疗的原发性高血压患者进行临床研究,去除年龄、吸烟状况、过度交感神经兴奋、睡眠呼吸暂停等混杂因素后,结果表明 MBPS 与 QT 间期离散度独立相关,与左心室重量指数呈正相关,从而增加了恶性心律失常的风险。宋越红等^[24]研究结果显示,晨峰组高血压患者 LVH 发生率增加,且晨峰组 QTc、QTd、QTed 显著大于非晨峰组,提示 MBPS 是 LVH 以及心律失常的危险因素之一。以上研究提示,MBPS 可以加重 LVH 及心肌缺血,从而加重心肌损害,诱发心律失常等不良心血管事件的发生。

4.4 MBPS 与肾脏疾病

肾脏是高血压最常累及的靶器官之一,尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)是肾小球电荷选择性屏障损伤的主要标志性蛋白,其与血半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(cystatin C, CyS C)均能较早地提示肾小球滤过功能损害,尿 $\alpha 1$ 微球蛋

白($\alpha 1$ -microglobulin, $\alpha 1$ -MG)则能提示早期肾近曲小管损伤。近年来,大量文献^[25-28]显示 MAU、尿 $\alpha 1$ -MG 及血 Cys C 可反映早期肾损害程度,亦是评价心血管危险性的强有力指标。康玉华等研究^[29]通过测定高血压患者的 MAU、血 Cys C、尿 $\alpha 1$ -MG,发现晨峰组患者收缩压晨峰变异 >28 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的高血压患者,其 MAU、尿 $\alpha 1$ -MG 及血 Cys C 均高于非晨峰组,表明高血压患者中具有 MBPS 者较非 MBPS 者更易出现早期肾功能损害,同时提示 MBPS 可以通过损害血管内皮、加速动脉粥样硬化等机制加剧早期肾功能损害。

同时,有关研究^[30]证实明显的 MBPS 与尿微量白蛋白增加以及慢性肾功能不全相关,说明尿微量白蛋白/肌酐(urinary microalbumin, UmAlb/creatinine, Cr)对判断肾脏早期损害有重要价值。王森等^[31]对 273 例老年勾型高血压患者进行研究,结果显示 MBPS 组不同性别老年高血压患者 UmAlb/Cr 均显著高于相应性别非 MBPS 组,表明 MBPS 可对肾功能产生重要影响,MBPS 组患者肾脏滤过功能受损更为严重。余红等^[32]对 252 例高血压患者进行研究,发现 MBPS 组患者 UmAlb 明显高于非 MBPS 组,显示出 MBPS 对肾脏功能损害的明显影响;且通过降压治疗,消除 MBPS,控制血压达标,治疗 6 个月 2 组患者的 UmAlb 水平均较治疗前有明显的降低,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 可明显改善患者的肾脏功能。可见控制 MBPS 的程度,对防治原发性高血压患者早期肾功能损害有重要意义。

4.5 MBPS 与动脉粥样硬化

颈动脉是人体中动脉的代表,其粥样硬化的程度可间接反映脑动脉、冠状动脉、外周动脉的硬化程度。血管壁内膜-中层厚度(intima-media thickness, IMT)增加与粥样硬化斑块,目前已被公认为是预测心脑血管疾病如急性心肌梗死、缺血性脑卒中的一项强有力的独立的预后指标及危险标记^[33]。国内外大量研究常以 IMT 为指标进行动脉粥样硬化情况研究。Zakopoulos^[34]、冯品^[35]、陈坚^[36]等研究均表明 MBPS 与颈动脉硬化密切相关,明显 MBPS 可促进动脉粥样硬化的发生发展。Marfella 等^[37]通过临床研究则证实了通过控制 MBPS 程度能够逆转颈动脉粥样硬化的程度,支持 MBPS 加剧动脉粥样硬化进展的理论。

5 展 望

尽管 MBPS 已被证实对靶器官的损害独立于平均血压,但依然存在许多问题亟待临床试验解决。

MBPS 的判断标准未明确规定,虽然有研究运用第 1、2 种计算方法,但暂无临床试验对于其他方法进行统一评价来比较其之间的差别与意义,应当在上述几种方法中进行更多试验比较哪种方法更具有意义、更能体现 MBPS 的真实性和有效性。不同的 MBPS 判定方法,导致了 MBPS 阈值不尽相同;同时,MBPS 阈值的定义不同,也使得 MBPS 的数据监测

有所偏倚。多数研究显示,MBPS 阈值受年龄、基础血压水平等因素的影响,但 MBPS 达到何种程度(阈值)后会明显损害靶器官,以及其需控制在何种程度后会减少后期靶器官的损害、是否会逆转靶器官损害程度都需进行大规模的试验验证,因此,对于 MBPS 阈值也需要作进一步研究。

研究中,最低选取血压 >130 mmHg 患者进行试验,但对于高血压 1 级、2 级、3 级分层未明确说明。高血压分层越高,其危险性越高,但是否存在血压越高,MBPS 越高的现象,以及高血压伴高 MBPS 对靶器官的损害、心脑血管事件的发生率越高,并未有研究提出结论。每个高血压患者,睡眠和觉醒时间不同,所测 MBPS 是否存在差异性?如何区分觉醒和睡眠时间来保证 MBPS 所测值的准确性,有待研究。24 h 动态血压监测也只是反映了当天血压的情况,而对于 MBPS 是否会保持不变的范围内,其可重复性测定有待考虑。

对于降压药物的使用,暂无方案及特异性药物。研究^[38]提示氨氯地平联合厄贝沙坦或美托洛尔治疗均能控制血压,其中厄贝沙坦组在控制 24 h SBP、dSBP、nSBP 上均优于美托洛尔组。2 组在 MBPS 比较上,厄贝沙坦组和美托洛尔组患者治疗第 20 周时 MBPS 低于入选时,美托洛尔组优于厄贝沙坦组。结果提示降压幅度越大并不代表 BPV 及 MBPS 控制越好。在周国宝等^[39]研究中显示 MBPS 与心血管重构密切相关,二者都与神经-体液激动的昼夜节奏有关,选择长效抗高血压药,抑制 MBPS 将有助于抑制甚至逆转心血管重构,保护靶器官。说明在降低 MBPS 的同时,调整血压昼夜节律,以保证平稳有效降压、降低 MBPS 对靶器官的损害,防治心脑血管事件的发生。

高血压病发病率越来越高,人们对高血压的重视度严重不够,而 MBPS 作为心脑血管疾病的危险因素,应该受到重视。加大人群中的宣传,特别是早晨起床时,不宜剧烈翻身,应稍是休息后起床。同时,对于 MBPS 的判定、MBPS 阈值、对靶器官损伤、MBPS 的治疗、靶器官损伤逆转等问题,需要大型临床 RCT 试验来验证。

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南[M].2010.
- [2] 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.
- [3] Takagi T, Ohishi M, Ogihara T. Morning blood pressure variability and autonomic nervous activity[J]. Nippon Rinsho, 2006, 64(S6): 44-49.
- [4] Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-U bunama MN, et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control[J]. J Hypertens, 2007, 25(10): 2131-2137.
- [5] Gosse P, Lasserre R, Minifie C, et al. Blood pressure surge on rising[J]. J Hypertens, 2004, 22(6): 1113-1118.
- [6] Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for

stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline; the Ohasama Study[J].Hypertension,2006,47(2):149-154.

[7] Dolan E,McCormack P,Staessen JA,et al.The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality:Dublin Outcome Study[J].J Hypertens,2008(26):30.

[8] Amici A,Cicconetti P,Sagrafoli C,et al.Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events;a 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly[J].Arch Gerontol Geriatr,2009,49(2):e105-e109.

[9] Li Y,Thijs L,Hansen TW,et al.International database on ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular outcomes investigators:prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations[J].Hypertension,2010,55(4):1040-1048.

[10] 张维忠.血压变异和晨峰的概念及其临床意义[J].中华心血管病杂志,2006,34(3):287-288.

[11] Jerrard-Dunne P,Mahmud A,Feel J.Circadian blood pressure variation relationship between dipper status and measures of arterial stiffness[J].J Hypertens,2007,25(6):1233-1239.

[12] 王银玲,谢志泉.血压晨峰现象的研究进展[J].中国老年学杂志,2011(16):3204-3207.

[13] Weber MA,Fodera SM.Circadian variations in cardiovascular disease:chronotherapeutic approaches to the management of hypertension[J].Rev Cardiovasc Med,2004,5(3):148-155.

[14] Kario K,Pickering TG,Hoshida S,et al.Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease:role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system [J].Am J Hypertens,2004,17(8):668-675.

[15] Kaneda R,Kario K,Hoshida S,et al.Morning blood pressure Hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in community-dwelling population[J].Am J Hypertens,2005,18(12 Pt 1):1528-1533.

[16] Hansen TW,Jeppesen J,Rasmussen S,et al.Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease;a population based study[J].Am J Hypertens,2006,19(3):243-250.

[17] 刘培健,何逸.原发性高血压血压晨峰对颈动脉和心肾功能的影响分析[J].当代医学,2012,18(8):27-29.

[18] Kario K.Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk:evidence and perspectives[J].Hypertension,2010,56(5):765-773.

[19] Uen S,Asghari S,Nickenig G,et al.Early morning surge and dipping status of blood pressure;are these of predictive value for silent myocardial ischemia?[J].J Clin Hypertens,2009,11(7):351-357.

[20] Staessen JA,Thijs L,Fagard R,et al.Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension.Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators [J].JAMA,1999,282(6):539-546.

[21] Jerrard-Dunne P,Mahmud A,Feely J.Circadian blood pressure variation:relationship between dipper status and measures of arterial stiffness[J].J Hypertens,2007,25(6):1233-1239.

[22] Mayet J,Shahi M,Mcgrath K,et al.Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension[J].Hypertension,1996,28:791-796.

[23] Marfella R,Gualdiero P,Siniscalchi M,et al.Morning blood pressure peak,QT intervals,and sympathetic activity in hypertensive patients[J].Hypertension,2003,41(2):237-243.

[24] 宋越红,李建英,黄国秀.老年原发性高血压患者血压晨峰与心血管危险因素相关性研究[J].临床心血管病杂志,2008,5:366-368.

[25] Heim A,Pasche A,Feihl F,et al.Hypertension;early detection of target organ damage[J].Rev Med Suisse,2007,3(124):1996,1999-2002.

[26] Bohm M,Reil J,Danchin N,et al.Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients:data from I-SEARCH [J].J Hypertens,2008,26(1):18-25.

[27] Coll E,Botey A,Alvarez L,et al.Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment[J].Am J Kidney Dis,2000,36(1):29-34.

[28] 李献良.老年高血压晨峰与尿微量白蛋白的关系[J].中华高血压杂志,2010,18(8):787-789.

[29] 康玉华,王瑞英,冯品,等.高血压患者血压晨峰与早期肾功能损害的相关性[J].中华高血压杂志,2011(2):182-185.

[30] Kuriyama S,Otsuka YS,Iida R,et al.Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal diseases:effect of intensive antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy[J].Internal Med,2005,44(12):1239-1246.

[31] 王森,王义围,辛红菊.老年人杓型高血压晨峰现象与尿蛋白和肌酐的关系[J].中华老年医学杂志,2013,32(9):937-939.

[32] 余红,岳瑞华,张颖,等.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[J].重庆医科大学学报,2013,37(8):900-903.

[33] Lorenz MW,von Kegler S,Steinmetz H,et al.Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range:prospective data from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS)[J].Stroke,2006,37(1):87-92.

[34] Zakopoulos NA,Tsivgoulis G,Barlas G et al.Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness[J].Hypertension,2005,45(4):505-512.

[35] 冯品,王瑞英,杨婷,等.原发性高血压患者血压晨峰与颈动脉粥样硬化[J].中华高血压杂志,2009,17(10):935-939.

[36] 陈坚.老年晨峰高血压与颈动脉粥样硬化的关系[J].中国临床实用医学,2010,4(4):196-197.

[37] Marfella R,Siniscalchi M,Nappo F,et al.Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients[J].Am J Hypertens,2005,18(3):308-318.

[38] 傅剑东.氨氯地平片联合厄贝沙坦或美托洛尔对高血压患者血压变异和血压晨峰现象的影响[J].心脑血管病防治,2013,4:271-274.

[39] 周国宝,孙康云,李俭春,等.替米沙坦联合吡达帕胺对老年原发性高血压患者脉压和血压晨峰的影响[J].中华高血压杂志,2009,17(5):406-409.

(责任编辑:冉明会)