

晨间血压升高影响因素研究进展

拉扎提·艾丁, 梁晓慧*

新疆医科大学第一附属医院心脏中心高血压科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月24日

摘要

生理状态下, 人体血压存在两峰一谷的昼夜节律, 日内血压波动图形呈勺型或深勺型。高血压患者血压昼夜节律会发生异常改变, 血压昼夜呈非勺型或反勺型。这种改变受到自主神经系统、中枢血管紧张素系统、血管内皮功能、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、激素及血管活性物质、血清细胞因子水平的调控, 并受患者盐摄入量、遗传因素、生活状态、年龄、肥胖程度的影响。

关键词

血压, 高血压, 昼夜节律, 肾素-血管紧张素系统, 危险因素

Progress in the Study of Factors Affecting Morning Blood Pressure Elevation

Lazati-Aiding, Xiaohui Liang*

Hypertension Unit, Heart Center of First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 25th, 2023; accepted: Oct. 19th, 2023; published: Oct. 24th, 2023

Abstract

Physiologically, there is a circadian rhythm of two peaks and one trough in human blood pressure, and the graph of intraday blood pressure fluctuation is spoon or deep spoon. In hypertensive patients, the circadian rhythm is abnormally altered, with blood pressure showing a non-spoon or anti-spoon pattern during the day and night. This alteration is regulated by the autonomic nervous system, the central angiotensin system, vascular endothelial function, the renin-angiotensin-aldosterone system, hormones and vasoactive substances, serum cytokine levels, and is affected by the patient's salt intake, genetics, lifestyle, age, and obesity level.

*通讯作者。

Keywords

Blood Pressure, Hypertension, Circadian Rhythm, Renin-Angioten Sin System, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血压病是目前危害人类健康的重要疾病之一。随着高血压病治疗措施的不断发展,临床上治疗高血压病的目标已经由控制患者血压于合理范围转变为恢复患者血压正常节律[1]。人体正常生理状态下血压(BP)周期为 24 h,并呈节律性波动,故称之为昼夜节律。血压昼夜节律变化存在“两峰一谷”的特点,昼夜血压的两个高峰时段分别出现在上午 6:00~8:00 和下午 16:00~18:00;而血压低谷通常出现的时段为凌晨 2:00~3:00,正常血压日间维持于较高水平,夜间 20:00 以后血压逐渐下降,维持于较低水平,即具有日高夜低的血压特点。正常生理状态下人体 24 h 血压改变有明显的昼夜节律性,根据这种昼夜节律,心肌梗塞、心源性猝死和中风等不良心脑血管事件的发作在早晨的几个小时内更频繁地发生,目前相关研究证实,血压晨峰是心脑血管事件的独立危险因素,具有预后价值,因为具有加重的晨峰的个体更可能经历有害的心血管和脑血管事件,严重威胁高血压患者的生命健康及生活质量,对于血压晨峰及清晨血压的控制也逐渐受到了临床工作者的重视。我们就血压晨峰现象的概念、发生机制、影响因素研究进展方面进行综述。

2. 晨间血压升高定义及相关指标

2.1. 晨间血压升高的概念

健康人群的血压具有日夜节律改变,一天血压中最低值常呈现于夜间血压,在早晨起床后 4 小时内升高到一天中第一个血压峰值。这种在晨起后血压突然升高的现象被称为血压晨峰,目前尚无相关晨峰血压统一阈值,而晨峰血压的增幅考虑是波动值,具有个体差异。

2.2. 血压晨峰值的计算方式

晨峰血压相关值目前认为暂无统一的相关标准,其中采用多见的计算方法有:1) 睡-谷晨峰值:晨起后 2 小时收缩压平均值与包括夜间最低收缩压在内的 1 小时平均收缩压之间的差值。2) 觉醒前晨峰值:起床后 2 h 平均收缩压与起床前 2 h 平均收缩压之间的差值。3) 起床晨峰:起床时血压与起床前 30 min 内最后一次卧位血压之间的差值[2]。目前研究中最常用睡-谷晨峰值作为血压晨峰值计算方法,是能够反映血压晨峰与靶器官损害的相关性,也是目前我国指南推荐使用的血压晨峰值计算方法[3]。

3. 晨间血压升高机制

3.1. 血管交感神经系统

据相关研究,早晨血压升高与交感神经系统的立即启动相关。起床后可激活交感神经系统和中枢神经系统,导致心率加快,心肌收缩力增强;同时分泌的肾上腺素作用于其受体,提高血管阻力,这两个因素共同导致清晨血压迅速升高。负反馈同时随着交感神经系统的过度激活还会导致压力感受器的敏感

性降低, 从而导致清晨血压调节功能下降, 导致清晨血压明显升高。同时血管交感神经压力反射(MSNA的压力反射调制)或心脏压力反射(心率的压力反射调制)的敏感性受损可能会阻止唤醒时发生的血压升高的缓冲, 从而导致 MSBP 过高[4]。我们已经发现在健康年轻人中交感神经 BRS 与觉醒前 MSBP 的舒张期和平均动脉成分之间的显著关系; MSBP 越高, 交感 BRS 越低。这一发现表明, 压力反射的能力, 以缓冲血压的增加可能有影响的幅度 MSBP [5]。此外, 具有较高晨间血压的个体具有更高水平的尿儿茶酚胺排泄。

海外研究指出, 不同时间段反馈晨间血压峰值的变化, 其中周一高于周末, 春冬季晨间血压高于夏秋季, 这认为较低温度和较高精神工作强度可能增加交感神经系统的激活。由 Modesti 等人相关研究[6]表明寒冷的天气与老年人早晨血压激增显着相关, 这可能部分解释了冬季早晨观察到的心血管事件数量增加的原因。

3.2. RAAS 对高血压昼夜节律的影响

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)也在早晨被激活, 并可能导致早晨的高血压反应性, RAAS 有明显的昼夜节律变化, 参与血压昼夜节律的调节, 被认为是影响血压昼夜节律变化的重要因素, 并且 RAAS 抑制剂在血压节律的控制中发挥着重要作用, 戈登等.[7]调查了六名连续卧位且接受相同喂养的正常受试者。他们澄清说, 早上的血浆肾素活性高于下午, 血浆肾素活动存在正常的昼夜节律, 这是饮食或姿势的昼夜变化无法解释的。此外, 卡拉等人[8]。检查了 10 名 22~29 岁的健康男性和 10 名 19~23 岁的健康女性的循环血管紧张素 II (AngII)浓度, 并表明血浆 AngII 表现出昼夜变化。

Yagi 等[9]对 RAAS 抑制剂治疗高血压进行了研究, 结果表明 RAAS 抑制剂睡前给药比清晨给药能更好的降低夜间血压和清晨血压水平, 提示 RAAS 抑制剂在血压昼夜节律的调控中发挥着重要作用。

3.3. 血管因素

血管相关粥样硬化等病理改变与晨间血压升高之间存在因果关系, 血管病变为晨间血压升高的最终血管损伤结果, 更是加重晨间血压继续升高的因素, 相关数据表明, 血管病变与清晨高血压之间互为较强等正性反馈体系[10]。相关数据研究表明, 清晨高血压与动脉内膜厚度/管腔直径存在较高的联系[11]。研究显示[12] [13], 脉搏波传导速度与清晨高血压、血压节律变异相关。这表明, 随着血管病变的发生, 血压晨峰现象更加常见。即使在健康个体中, 与一天中的其他时段相比, 血流介导的臂动脉扩张在清晨也减少了[14], 健康正常个体早晨内皮功能的衰减程度与高危患者肱动脉反应性减弱非常相似。

3.4. 神经内分泌因素

据相关研究结果示导致 Schlager 高血压小鼠血压夸张昼夜节律变化的基因, 该模型表现出与人类原发性高血压相似的晨间血压激增, 确定了 212 个下丘脑基因, 这些基因包括在与血压调节有关的激素表达中具有已知作用的基因, 如加压素、催产素和促甲状腺激素释放激素[15]。而血管活性激素(包括嗜铬细胞瘤和库欣综合征)分泌节律紊乱也与血压昼夜节律紊乱有关。

3.5. 年龄因素对高血压昼夜节律的影响

年龄是晨峰血压发生的重要影响因素之一。早晨血压升高的幅度随着年龄的增长而增加。Lee 等人表明[16], 在未服用任何降压药物的高血压患者中, 晨间血压升高与年龄独立相关。据相关数据结果显示 60 岁以后收缩压幅度升高, 舒张压下降或趋于平缓, 导致脉压增加。随着年龄升高, 高血压患者动脉弹性越差, 其动脉硬化程度越明显, 血管收缩的调节功能下降, 因此患者在清晨醒来后, 交感神经调节活跃, 血压水平上升。目前随年龄增长高血压患病率和血压晨峰逐渐增加, 导致清晨心血管事件发生率也

在升高。控制早晨血压升高对预防清晨发生心血管事件非常重要。因此,除了严格的血压控制外,考虑针对一天中的这个时间进行适当的降压药物治疗似乎是合理的。而睡前 α 肾上腺素能阻滞可能是减少不受控制的“早晨高血压”患者早晨血压升高的有效手段。此外,肾素-血管紧张素阻滞剂可将药效学作用维持到清晨,可能对早晨血压过度升高的个体有帮助[17]。这两类药物将有利于在一天中的这段时间内调节血压的两种主要机制。未来的研究应当关注针对清晨血压和心率的治疗效果,以评估减少早晨激增是否会降低心血管疾病发病率和死亡率。

4. 引起血压晨峰升高的原因

4.1. 血压控制欠佳

高血压患者中已经开始降压治疗并且存在服药不规律、未达到药效剂量、未选择合适降压方案等多种因素合并使得高血压患者长期血压控制较差从而出现血压波动较大,也是导致晨间血压升高的重要原因。

4.2. 血压节律改变

相关数据表明[18][19]24小时血压节律、日夜血压变异性和日夜血压下降率与清晨血压升高之间有显著联系。全天收缩压的波动水平和晨间血压高峰相关脉搏水平对晨间血压升高而呈现晨峰血压值也有一定影响。这表明降低全天血压波动,控制血压节律相对稳定能够有效控制清晨高血压。

4.3. 糖尿病

据数据表明[20],在患有糖尿病人群相比与无糖尿病人群清晨高血压发生率更高。提示糖尿病是晨间血压升高以及清晨高血压、高血压发生的重要危险因素,而血糖控制不达标、饮食结构紊乱、出现胰岛素抵抗、糖尿病周围血管病变等相关并发症的发生是糖尿病患者晨间血压升高的主要因素。

4.4. 钠盐

钠盐摄入超标是清晨高血压发生的重要因素,可能涉及可能与较高钠摄入量相关的一氧化氮氧化酶活性降低引起的血管内皮功能受损。事实上,据报道,高盐摄入会损害内皮功能,影响血管压力感受器、肾素血管紧张素醛固酮系统的水平[21]并且与健康患者的清晨和傍晚相比,清晨的内皮功能会降低。

4.5. 肥胖

体重基数较高的人群中高血压发生率较高,目前认为其与血液中较高的胆固醇水平相关,可能与较高胆固醇水平影响血管管壁环境,同时较高胆固醇水平也会增加晨间血压峰值[22]。

4.6. 尿酸及 NO

分析相关数据显示[23],尿酸水平升高在很大程度上与清晨血压升高存在显著联系。由于尿酸 NO 清除处理相关,而通常早晨,血清中 NO 含量较低,NO 的降压水平相对较弱,尿酸含量上升,从而出现晨峰值升高。

4.7. 睡眠呼吸暂停综合征

睡眠呼吸暂停综合征是睡眠呼吸障碍中最为常见的类型,其与清晨高血压之间存在较强相关性[24]反复睡眠质量下降、结构紊乱、出现深睡眠及快速动眼睡眠时间减少,造成交感神经系统过度兴奋,出现血压升高及晨峰升高。

4.8. 个人行为因素

患者个人行为特征[25], 如更频繁的吸烟和过量饮酒、睡眠质量、饮食习惯、工作性质、心理压力等均与血压晨峰的升高有关。

4.9. 种族差异

据相关研究显示[26], 通过亚洲高血压患者与欧洲高血压患者 24 小时动态学血压及相关数据分析得出, 亚洲人群晨间血压较欧洲人群晨峰值相比较; 其中通过分析相关数据考虑与基因、身体素质、体质、体脂、饮食习惯、运动锻炼、生活方式、老龄化等相关指标外还考虑与压力、睡眠质量等因素相关。

5. 晨间血压升高未来展望

相关研究已证实, 血压晨峰与心脑血管事件、靶器官损害密切相关。清晨高血压和血压晨峰值的升高与心、脑、肾等靶器官损害密切相关, 是清晨心脑血管事件的危险因素。

目前, 尚存在一些问题有待进一步研究解决, 包括: 1) 血压晨峰的判定方式及晨峰阈值无统一的标准; 2) 晨峰血压控制目标暂无相关标准。

晨间血压升高已经显示出具有预后价值, 因为具有加重的晨峰的个体更可能经历有害的心血管和脑血管事件[27]。晨峰值升高与心室肥大相关、颈内动脉内膜-中膜厚度、加重动脉粥样硬化斑块和血栓形成相关。

虽然早晨血压激增可能被视为高血压患者的生理现象, 但它是动脉粥样硬化和靶器官损伤发展的独立危险因素, 也是心血管事件的潜在触发因素。因此, 除了严格的血压控制外, 考虑针对一天中的这个时间进行适当的降压药物治疗似乎是合理的。睡前 α 肾上腺素能阻滞剂可能是减少不受控制的“早晨高血压”患者早晨血压升高的有效手段。此外, 肾素-血管紧张素阻滞剂可将药效学作用维持到清晨, 可能对早晨血压过度升高的个体有帮助。这两类药物将有利于在一天中的这段时间内调节血压的两种主要机制。未来的研究应适当关注针对清晨血压和心率的治疗效果, 以评估减少早晨激增是否会降低心血管疾病发病率和死亡率。

参考文献

- [1] Mozdzan, M., Wierzbowska-Drabik, K. and Kurpesa, M. (2013) Echocardiographic Indices of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Function in Hypertensive Patients with Preserved LVEF Classified as Dippers and Non-Dippers. *Archives of Medical Science*, **9**, 268-275. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34534>
- [2] Wang, J.G., Kario, K., Park, J.B., et al. (2017) Morning Blood Pressure Monitoring in the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension*, **35**, 1554-1563. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001379>
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2030[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [4] Wehrwein, E.A. and Joyner, M.J. (2013) Regulation of Blood Pressure by The arterial Baroreflex and Autonomic Nervous System. *Handbook of Clinical Neurology*, **117**, 89-102. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00008-0>
- [5] Okada, Y., Galbreath, M.M., et al. (2013) Morning Blood Pressure Surge Is Associated with Arterial Stiffness and Sympathetic Baroreflex Sensitivity in Hypertensive Seniors. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **305**, H793-H802. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00254.2013>
- [6] Modesti, P.A., Morabito, M., Bertolozzi, I., Massetti, L., Panci, G., Lumachi, C., et al. (2006) Weather Related Changes in 24-h Blood Pressure Profile: Effects of Age And implications for Hypertension Management. *Hypertension*, **47**, 155-161. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4>
- [7] Gordon, R.D., Wolfe, L.K., Island, D.P. and Liddle, G.W. (1966) A Diurnal Rhythm in plasma Renin Activity in Man. *Journal of Clinical Investigation*, **45**, 1587-1592. <https://doi.org/10.1172/JCI105464>
- [8] Kala, R., Fyhrquist, F. and Eisalo, A. (1973) Diurnal Variation of Plasma Angiotensin II in Man. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **31**, 363-365. <https://doi.org/10.3109/00365517309084318>
- [9] Yagi, S. and Sata, M. (2014) Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors for Treatment of Hypertension with Abnormal

- Circadian Rhythm of Blood Pressure. *Nihon Rinsho*, **72**, 1466-1471.
- [10] Johnson, A.W., Hissen, S.L., Macefield, V.G., Brown, R. and Taylor, C.E. (2016). Magnitude of Morning Surge in Blood Pressure Is Associated with Sympathetic But Not Cardiac Baroreflex Sensitivity. *Frontiers in Neuroscience*, **10**, Article 211146. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00412>
- [11] Muntner, P., Lewis, C.E., Diaz, K.M., *et al.* (2015) Racial Differences in Abnormal Ambulatory Blood Pressure Monitoring Measures: Results from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *American Journal of Hypertension*, **28**, 640-648. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu193>
- [12] Pucci, G., Battista, F., Anastasio, F. and Schillaci, G. (2017) Morning Pressor Surge, Blood Pressure Variability, and Arterial Stiffness in Essential Hypertension. *Journal of Hypertension*, **35**, 272-278. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001153>
- [13] Sun, Y.C., *et al.* (2023) The Relationship between Circadian Rhythm of Blood Pressure and Vascular Dysfunction in Essential Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, **45**, Article ID: 2229535.
- [14] Otto, M.E., Svatikova, A., Barretto, R.B., Santos, S., Hoffmann, M., Khandheria, B., *et al.* (2004) Early Morning Attenuation of Endothelial Function in Healthy Humans. *Circulation*, **109**, 2507-2510. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128207.26863.C4>
- [15] Marques, F.Z., Campain, A.E., Davern, P.J., Yang, Y.H., Head, G.A. and Morris, B.J. (2011) Genes Influencing Circadian Differences in Blood Pressure in Hypertensive Mice. *PLOS ONE*, **6**, e19203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019203>
- [16] Lee, D.H., Ihm, S.H., Youn, H.J., *et al.* (2009) Age Is an Independent Risk Factor for the early Morning Blood Pressure Surge in Patients Never-Treated for Hypertension. *Korean Circulation Journal*, **39**, 322-327. <https://doi.org/10.4070/kcj.2009.39.8.322>
- [17] White, W.B., Weber, M.A., Davidai, G., Neutel, J.M., Bakris, G.L. and Giles, T. (2005) Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Primary Care Setting: Assessment of Therapy on the Circadian Variation of Blood Pressure from the MICCAT-2 Trial. *Blood Pressure Monitoring*, **10**, 157-163. <https://doi.org/10.1097/00126097-200506000-00008>
- [18] 王倩, 陈源源. 中青年原发性高血压患者晨峰血压与血压变异性的关系[J]. *中国心血杂志*, 2017, 22(3): 169-175.
- [19] Maimaitiming, M., Liang, P., Bai, M., Liu, H.J. and Liang, X.H. (2022) Study on the Related Factors Affecting the Circadian Rhythm of Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *Biological Rhythm Research*, **53**, 1811-1820.
- [20] Afsar, B. and Elsurur, R. (2014) The Relationship between Central Hemodynamics, Morning Blood Pressure Surge, Glycemic Control and Sodium Intake in Patients with Type 2 Diabetes and Essential Hypertension. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **104**, 420-426. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.011>
- [21] Shimoura, C.G., Lincevicius, G.S., Nishi, E.E., *et al.* (2017) Increased Dietary Salt Changes Baroreceptor Sensitivity and Intrarenal Renin—Angiotensin System in Goldblatt Hypertension. *American Journal of Hypertension*, **30**, 28-36. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw107>
- [22] Martin, C.A., Cameron, J.D., Head, G.A., *et al.* (2013) The Morning Blood Pressure Surge Is Related to Serum Cholesterol. *Journal of Human Hypertension*, **27**, 315-320.
- [23] Turak, O., Afsar, B., Ozcan, F., *et al.* (2014) Relationship between Elevated Morning Blood Pressure Surge, Uric Acid, and Cardiovascular Outcomes in Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*, **16**, 530-535.
- [24] Cho, J.S., Ihm, S.H., Kim, C.J., *et al.* (2015) Obstructive Sleep Apnea Using Watch-PAT 200 Is Independently Associated with an Increase in Morning Blood Pressure Surge in Never-Treated Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*, **17**, 675-681. <https://doi.org/10.1111/jch.12581>
- [25] Harshfield, G.A., Hwang, C. and Grim, C.E. (1990) Circadian Variation of Blood Pressure in Blacks: Influence of Age, Gender and Activity. *Journal of Human Hypertension*, **4**, 43-47.
- [26] Hoshida, S., Kario, K., *et al.* (2015) Ethnic Differences in the Degree of Morning Blood Pressure Surge and in Its Determinants between Japanese and European Hypertensive Subjects: Data from the ARTEMIS Study. *Hypertension*, **66**, 750-756. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05958>
- [27] Nicolás Federico, R., *et al.* (2023) Morning Blood Pressure Surge as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Hypertension. *Blood Pressure Monitoring*, **28**, 149-157. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000641>