

## 高血压前期的研究进展

任邦嘉欣 陈明

(重庆医科大学研究生院, 重庆 400016; 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

**【摘要】** 高血压前期是在正常血压与高血压之间的一个中间区域, 其在高血压防治中是一个至关重要的阶段。高血压前期在各个地区均有较高的患病率, 而多项研究结果证明高血压前期患者心血管疾病风险较正常血压患者高。目前对高血压前期的干预主要以非药物治疗为主, 药物治疗为辅, 但近年来高血压前期药物治疗越来越受到重视。现围绕高血压前期的流行病学、并发症风险和治疗措施等方面进行讨论。

**【关键词】** 高血压前期; 心血管疾病; 治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.016

## Research Progress in Pre-Hypertension

REN Bangjiixin, CHEN Ming

(Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400016, China; Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】** Pre-hypertension is an intermediate region between normal blood pressure and hypertension, which is a crucial stage in the prevention and treatment of hypertension. Pre-hypertension has a high morbidity in all regions, and several studies have shown that people with pre-hypertension have a higher risk of cardiovascular diseases than people with normal blood pressure. At present, the intervention of pre-hypertension is mainly non-drug therapy, supplemented by drug therapy, but in recent years, more and more attention has been paid to drug therapy. This review will focus on the epidemiology of pre-hypertension, the risk of complications, treatment measures and other aspects.

**【Key words】** Pre-hypertension; Cardiovascular diseases; Therapy

高血压前期是指对无高血压病史及未服用抗高血压药的成年人, 两次或两次以上在不同时间测得血压为 120~139/80~89 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa), 是 2003 年美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第 7 次报告 (JNC-7) 经过长时间的讨论后提出的一个定义<sup>[1]</sup>。此后, 各地区指南先后对该血压范围进行了定义, 中国在 2018 年修订中国高血压防治指南时, 仍将血压分为正常血压、正常高值 and 高血压三类, 其中定义的正常高值血压即等同于 JNC-7 提出的高血压前期<sup>[2]</sup>。随着研究进展, 2017 年, 美国心脏病学会 (ACC) 和美国心脏协会 (AHA) 等机构共同制定的高血压诊疗指南将已发生心血管疾病的患者或 10 年心血管病风险  $\geq 10\%$  的患者启动抗高血压药治疗的时机及血压控制目标降低为 130/80 mm Hg<sup>[3]</sup>, 这意味着目前越来越多的学者认识到高血压前期在高血压防治中的重要地位。

在本篇综述中, 笔者复习了现有文献, 目的是为临

床医生和其他从事卫生保健行业的专业人员在个人和人群水平上降低与高血压前期相关的风险提供参考。

### 1 高血压前期患病率的研究

高血压前期是世界范围内发达国家和发展中国家跨越年龄、性别、种族和地理界限的一种常见疾病, 在不同国家和地区的人群中都有着相当高的患病率。在中国, 一项纳入 6 个省份共 47 495 例成年人的研究<sup>[4]</sup>显示: 高血压前期的患病率为 36.4%, 其中男性 (41.1%) > 女性 (33.2%), 且相比以往的研究, 高血压前期的患病率较前明显升高。韩国蔚山大学一项纳入 11 754 例 20 岁以上韩国受试者的研究<sup>[5]</sup>发现: 高血压前期总体患病率为 36.8%, 男性 (48.5%) 明显大于女性 (29.2%)。Tabrizi 等<sup>[6]</sup>针对伊朗 2 818 例年龄在 15~65 岁受试者的研究发现: 高血压前期的患病率为 47.3%, 其中男性 (52.9%) > 女性 (41.8%), 且城市 (48.9%) > 农村 (45.8%)。此外, 美国一项包含 30 958 例年龄在 20 岁以上受试者的研究<sup>[7]</sup>显示: 在

2012 年,高血压前期的患病率为 28.2%,但较 1999 年有所下降(31.2%)。

## 2 高血压前期的危险因素

在各种不同的研究中可发现,高血压前期存在一些较普遍的危险因素,包括:男性、高龄、高盐饮食、超重/肥胖以及脂代谢异常等。

在众多危险因素中,超重/肥胖是高血压前期的一个非常重要的危险因素,其对高血压前期的早期筛查有重要意义。许多研究表明,血压与体重指数(body mass index, BMI)之间存在显著的相关性。如一项包含 218 例 13~19 岁青少年的研究<sup>[8]</sup>表明: BMI 与收缩压和舒张压之间存在显著的正相关性( $r$  分别为 0.254 和 0.216,  $P=0.001$ ),体表面积与收缩压和舒张压之间也存在显著的正相关( $r=0.407$ ,  $P=0.001$ ;  $r=0.183$ ,  $P=0.007$ )。另一项包含 2 008 例中年女性及 1 610 例中年男性的研究<sup>[9]</sup>显示:无论男女,在 BMI>21 kg/m<sup>2</sup>时,基线 BMI 与收缩压升高量呈正相关(男性:  $\beta=0.104$ ,  $P<0.001$ ; 女性:  $\beta=0.109$ ,  $P<0.001$ )。这种关系提示对超重/肥胖人群筛查高血压前期的必要性:超重/肥胖人群不仅高血压前期患病率高,其进展为高血压的可能性也同时增加,故对此类人群应加强早期筛查及干预。

除较为公认的危险因素外,一些新的研究提出了高血压前期更多的危险因素。一项纳入 8 个横断面研究的 meta 分析<sup>[10]</sup>显示:血尿酸水平与高血压前期的发病风险呈正相关。而 Talikoti 等<sup>[11]</sup>的研究表明:与对照组相比,高血压前期受试者的超敏 C 反应蛋白水平明显升高。此外, Wrobel 等<sup>[12]</sup>的研究表明高血压前期的病因可能与血红蛋白氧合的改变有关。

## 3 高血压前期的危害

### 3.1 高血压前期与心脑血管疾病

许多研究表明,高血压前期是心脑血管疾病的独立危险因素,随血压的升高,心血管疾病风险相应升高。Whelton 等<sup>[13]</sup>的研究发现,随着收缩压水平的升高,患者发生动脉硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)事件增加,收缩压每升高 10 mm Hg, ASCVD 的调整风险比为 1.53 (95% CI 1.17~1.99),与收缩压水平为 90~99 mm Hg 的患者相比,收缩压水平为 120~129 mm Hg 的 ASCVD 风险比为 4.58 (95% CI 1.47~14.27)。Chen 等<sup>[14]</sup>的研究显示,正常高值血压患者心血管疾病死亡风险为 1.31 (95% CI 0.91~1.89),冠心病风险为 1.21 (95% CI 0.70~2.11)。值得注意的是,高血压前期患者存在多种心血管危险因素,这些因素导致心血管疾病风险的增加,而在大多数研究中,在评估高血压前期风险时,

对常见的共病因素进行了调整,如年龄、性别、吸烟和血脂等。

### 3.2 高血压前期与代谢综合征

高血压前期与代谢综合征的联系是紧密的,美国国家胆固醇教育计划(NCEP)所定义的代谢综合征其中一项标准即是血压>130/85 mm Hg<sup>[15]</sup>。在同时患有高血压前期与代谢综合征的患者中,二者会共同导致心血管疾病发病风险增加,特别是冠心病和心力衰竭<sup>[16]</sup>。但目前对二者的全因死亡率的研究并未得出明确结论,其可能与肥胖悖论相关。

在代谢综合征的众多症候中,糖尿病与高血压前期的关系尤其值得关注。研究证明,高血压前期患者更易患糖尿病。San Antonio Heart 研究<sup>[17]</sup>表明:高血压前期患者的糖尿病患病率为 12.4% (95% CI 10.4~14.9),血压正常的糖尿病患病率为 5.6% (95% CI 4.7~6.8)。高血压前期患者易患糖尿病的原因,可能与高血压前期患者常伴有胰岛素抵抗有关。在 Talikoti 等<sup>[11]</sup>的研究中,高血压前期受试者的胰岛素和胰岛素抵抗指数较对照组明显升高。但目前仍需更多的研究以明确高血压前期与糖尿病的关系。

### 3.3 高血压前期的靶器官损害

众所周知,长期处于高血压状态的患者,其心脏会受到相应的损害,而高血压前期亦对心脏功能及结构有一定影响。韩国一项纳入 52 111 例受试者的研究<sup>[18]</sup>发现:与正常血压人群相比,高血压前期患者相对室壁厚度增加的 OR 为 2.35 (95% CI 2.10~2.64),左室肥厚的 OR 为 1.82 (95% CI 1.49~2.21),表明高血压前期患者已出现一定程度的心脏结构改变。

高血压前期除损害心脏外,对肾脏同样存在损害。一项包含 7 个前瞻性研究的 meta 分析<sup>[19]</sup>显示:高血压前期患者相比于理想血压人群,其患慢性肾脏病的风险增加 (pooled RR 1.28, 95% CI 1.13~1.45)。提示高血压前期是新发慢性肾脏病事件的独立危险因素。此外,一项包含 1 059 例患者的研究<sup>[20]</sup>发现:在高血压前期患者中,血糖水平与尿微量白蛋白有显著相关性,糖尿病亚组与正常血糖亚组的 OR 为 2.68 (95% CI 1.54~4.67);而在理想血压人群中,血糖水平与尿微量白蛋白无显著相关性。这项研究提示高血压前期并发糖尿病患者更易出现肾损害。

### 4 高血压前期的生化标志物

目前针对高血压前期的生化标志物的研究较少。Turgunova 等<sup>[21]</sup>对 938 例受试者进行的研究表明:高血压前期患者的胆固醇水平、LIGHT 蛋白较理想血压组人群的差异有统计学意义。近年来,针对环状 RNA 的研究越来越多,有学者认识到环状 RNA 可在高血压

患者的多种组织和体液中检测到<sup>[22]</sup>。Wu 等<sup>[23]</sup>的研究发现,环状 RNA hsa-circ-0005870 在高血压患者血清中表现出显著下调,因此,该环状 RNA 可能是诊断高血压的一个新的生物标志物。该研究还发现,hsa-circ-0005870-miRNA-mRNA 网络可能是原发性高血压发生和发展的潜在机制。除此之外,越来越多的环状 RNA 对高血压前期或高血压患者的诊断或随访意义被发现。

## 5 高血压前期的治疗

### 5.1 高血压前期的非药物治疗

自从提出高血压前期这个概念后,非药物治疗,即生活方式干预,一直是针对高血压前期最基础的干预措施。所谓生活方式干预,包括减轻体重、增加体育活动、减少盐的摄入以及保持良好的睡眠等措施。美国的一项大型高血压防治计划提出 DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) 饮食,这种饮食模式富含新鲜蔬果、低脂乳品、禽肉、鱼、大豆和坚果,少糖、少红肉,其饱和脂肪酸和胆固醇低,富含钾、镁、钙等微量元素、优质蛋白质和纤维素<sup>[24]</sup>。DASH 饮食可有效降低血压。Hashemi 等<sup>[25]</sup>对 80 例高血压前期的 2 型糖尿病患者进行的研究显示:给予 DASH 饮食的患者较糖尿病饮食患者收缩压明显降低。所以针对当前高血压前期患者,DASH 是最优的膳食方案。

### 5.2 高血压前期的药物治疗

目前针对高血压前期的药物治疗问题,最主要的即是高血压前期是否需药物治疗。根据现有的研究可知,抗高血压药治疗能给高血压前期患者带来获益是毋庸置疑的。Volpe 等<sup>[26]</sup>对近年几项有关正常高值血压药物治疗的研究进行综述,发现对心血管疾病风险高或非常高的患者,在改变生活方式后血压控制仍不理想的情况下给予单药降压治疗可带来获益,其中,血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物具有较好的药物耐受性及依从性。PREVER-Prevention 研究<sup>[27]</sup>显示:氯噻酮/阿米洛利组的高血压发病率明显低于安慰剂组 ( $HR$  0.56, 95%  $CI$  0.38~0.82)。但值得注意的是,在该研究中降压治疗组患者的远期心血管事件发生风险较对照组无明显差异。该结果可能与随访时间相对较短有关。Thomopoulos 等<sup>[28]</sup>进行的纳入 24 项随机对照研究的 meta 分析显示:降压治疗可降低血压在正常高值范围且无心肌梗死、左心室功能不全和心力衰竭病史的受试者的致命性和非致命性心血管事件的发生率。

近年出现的一些新型抗高血压药对高血压前期患者的疗效也是值得关注的。如目前大量研究已证实具有明确的降压作用的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂。Kario 等<sup>[29]</sup>对 SACRA 研究结果中血压为 130~

159/80~99 mm Hg 的人群进行分析,发现恩格列净 10 mg/d 治疗组 24 小时收缩压下降 10 mm Hg (95%  $CI$  6.7~13.4),较对照组明显下降。另外如中枢型抗高血压药脑氨基肽酶 A 抑制剂,NEW-HOPE 2b 期研究<sup>[30]</sup>显示,在高风险、多样化人群中,氨基肽酶 A 抑制剂 Firibastat 或比其他单药治疗更为有效。虽然目前对新型抗高血压药的研究仍集中在临床高血压患者群体,但其是否能用于高血压前期患者控制血压,以及给予相应治疗后其心血管事件等的改变值得进一步研究。

虽然研究证明及时给予高血压前期药物治疗可为患者带来获益,但在实际临床工作中,考虑到患者的依从性和经济条件等,药物治疗通常是在非药物治疗一段时间后未能达到理想降压效果后开始的。因此,高血压前期患者是否给予药物治疗需结合患者个体情况而定,对伴有心血管疾病高危因素的患者则应更加积极地给予抗高血压药治疗。

## 6 总结与展望

高血压前期是一个由正常血压向高血压进展的过渡阶段,也是高血压防治中的一个至关重要的阶段。在 2009 年,美国高血压协会 (ASH) 提出高血压的新概念,即:高血压是一种由多种病因引起的、进行性的心血管综合征,是一种能导致心血管系统结构和功能改变的综合征<sup>[31]</sup>。新概念淡化了血压值在高血压诊断中的重要程度,而更为重视心血管系统结构和功能改变。目前对高血压前期的研究已证明,高血压前期虽未达临床高血压的诊断标准,但已对人体产生了有害影响。因此,加强高血压前期的检测、筛查以及治疗,尤其是药物治疗,应当是高血压防治的重中之重。

此外,根据现有的研究可看出,高血压前期虽已不是一个新概念,但相关的研究仍有欠缺,对高血压前期的药物治疗方案、高血压前期伴有其他合并症的研究仍较少,今后仍需开展更多的相关研究,以积累更多的研究资料,从而能对高血压前期患者采取更合理的诊疗方案。

## 参考文献

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289 (19): 2560-2572.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟 (中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24 (1): 24-56.
- [3] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Hypertension*, 2018, 71 (6): e13-e115.
- [4] Xu T, Liu J, Zhu G, et al. Prevalence of prehypertension and associated risk factors among Chinese adults from a large-scale multi-ethnic population survey [J]. *BMC Public Health*, 2016, 16(1): 775.
- [5] Kim Y, Lee S. Prevalence and risk factors associated with prehypertension by gender and age in a Korean population in the KNHANES 2010-2012 [J]. *Iran J Public Health*, 2015, 44(12): 1594-1602.
- [6] Tabrizi JS, Sadeghi-Bazargani H, Farahbakhsh M, et al. Prevalence and associated factors of prehypertension and hypertension in Iranian population; the Lifestyle Promotion Project (LPP) [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165264.
- [7] Booth JN, Li J, Zhang L, et al. Trends in prehypertension and hypertension risk factors in US adults: 1999-2012 [J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 275-284.
- [8] Raphadu TT, Staden MV, Dibakwane WM, et al. A Non-Invasive Investigation into the Prevalence of Higher than Normal Blood Pressure, Hypertension and the Association between Blood Pressure and Body Weight in Male and Female Adolescents in the Polokwane Local Municipality, Limpopo-South Africa: A Cross-Sectional Study [J]. *Children (Basel)*, 2020, 7(3): 18.
- [9] Kringeland E, Tell GS, Midtbo H, et al. Factors associated with increase in blood pressure and incident hypertension in early midlife; the Hordaland Health Study [J]. *Blood Press*, 2020, 29(5): 267-275.
- [10] Jiang M, Gong D, Fan Y. Serum uric acid levels and risk of prehypertension: a meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(3): 314-321.
- [11] Talikoti P, Bobby Z, Hamide A. Hyperhomocysteinemia, insulin resistance and high HS-CRP levels in prehypertension [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(8): CC07-CC09.
- [12] Wrobel TP, Piergies N, Pieta E, et al. Erythrocyte heme-oxygenation status indicated as a risk factor in prehypertension by Raman spectroscopy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11): 3659-3663.
- [13] Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(9): 1011-1018.
- [14] Chen X, Barywani SB, Hansson PO, et al. High-normal blood pressure conferred higher risk of cardiovascular disease in a random population sample of 50-year-old men: a 21-year follow-up [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(17): e19895.
- [15] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report [J]. *Circulation*, 2002, 106(25): 3143-3421.
- [16] Kachur S, Morera R, de Schutter A, et al. Cardiovascular risk in patients with prehypertension and the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2): 15.
- [17] Mullican DR, Lorenzo C, Haffner SM. Is prehypertension a risk factor for the development of type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1870-1872.
- [18] Jung JY, Park SK, Oh CM, et al. The influence of prehypertension, controlled and uncontrolled hypertension on left ventricular diastolic function and structure in the general Korean population [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(6): 606-612.
- [19] Li Y, Xia P, Xu L, et al. A meta-analysis on prehypertension and chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156575.
- [20] Wang Q, Huang J, Sun Y, et al. Association of microalbuminuria with diabetes is stronger in people with prehypertension compared to those with ideal blood pressure [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(7): 690-696.
- [21] Turgunova L, Koichubekov B, Turmuhambetova A, et al. Biochemical markers of hypertension, prehypertension [J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2018, 67(3): 161-166.
- [22] Zaiou M. Circular RNAs in hypertension: challenges and clinical promise [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(11): 1653-1663.
- [23] Wu N, Jin L, Cai J. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in hypertensive patients [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(5): 454-459.
- [24] Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, et al. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(12): 1253-1261.
- [25] Hashemi R, Rahimlou M, Baghdadian S, et al. Investigating the effect of DASH diet on blood pressure of patients with type 2 diabetes and prehypertension: randomized clinical trial [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 1-4.
- [26] Volpe M, Gallo G, Tocci G. Novel blood pressure targets in patients with high-normal levels and grade 1 hypertension: room for monotherapy? [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 291: 105-111.
- [27] Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, Figueiredo Neto JA, et al. Effectiveness of chlorthalidone plus amiloride for the prevention of hypertension: the PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(12): e004248.
- [28] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(11): 2150-2160.
- [29] Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study [J]. *Circulation*, 2018, 139(18): 2089-2097.
- [30] Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, et al. Efficacy and safety of firibastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins [J]. *Circulation*, 2019, 140(2): 138-146.
- [31] Giles TD, Materson BJ, Cohn JN, et al. Definition and classification of hypertension: an update [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009, 11(11): 611-614.

收稿日期: 2020-08-28