

- the development of tissue fibrosis[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(9):1128-1132.
- [24] Zhu Y, Feng Z, Zhao J, et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes cardiac fibroblast transformation to myofibroblasts via miR-29c in chronic hypoxia[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3):3451-3460.
- [25] Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management[J]. *World J Diabetes*, 2013, 4(5):177-189.
- [26] Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(6):571-590.
- [27] Zhang Y, Zhang YY, Li TT, et al. Ablation of interleukin-17 alleviated cardiac interstitial fibrosis and improved cardiac function via inhibiting long non-coding RNA-AK081284 in diabetic mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 115(1):64-72.
- [28] Tao H, Zhang JG, Qin RH, et al. LncRNA GAS5 controls cardiac fibroblast activation and fibrosis by targeting miR-21 via PTEN/MMP-2 signaling pathway[J]. *Toxicology*, 2017, 386(5):11-18.
- [29] He W, Wang C, Mu R, et al. MiR-21 is required for anti-tumor immune response in mice: an implication for its bi-directional roles[J]. *Oncogene*, 2017, 36(29):4212-4223.
- [30] Shishodia G, Shukla S, Srivastava Y, et al. Alterations in microRNAs miR-21 and let-7a correlate with aberrant STAT3 signaling and downstream effects during cervical carcinogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(6):116-129.
- [31] Wang YP, Xu P, Zhang CX, et al. LncRNA NRON alleviates atrial fibrosis via promoting NFATc3 phosphorylation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 457(1-2):169-177.
- [32] Zheng DZ, Zhang Y, Hu YH, et al. Long noncoding RNA Crnde attenuates cardiac fibrosis via Smad3-Crnde negative feedback in diabetic cardiomyopathy[J]. *FEBS J*, 2019, 286(9):1645-1655.

收稿日期:2019-05-21

## 高血压时间治疗学的研究与展望

罗富健 赵若楠

(首都医科大学电力教学医院, 北京 100073)

**【摘要】** 高血压时间治疗学是基于个体血压昼夜节律, 依据不同降压药物的特点调整给药剂量和时间的新兴学科, 其目的是提高高血压管理质量, 为高血压患者带来更多的临床获益。现综述近年来高血压时间治疗学的研究进展。

**【关键词】** 高血压; 昼夜节律; 时间治疗学

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.013

## Chronotherapy of Hypertension

LUO Fujian, ZHAO Ruonan

(Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China)

**【Abstract】** The chronotherapy of hypertension is a new subject which is based on the diurnal rhythm of individual blood pressure, adjusting dosage and time of administration according to the characteristics of different antihypertensive drugs. The aim is to improve the quality of blood pressure management and bring more clinical benefits to patients with hypertension. This paper reviewed the research progress on chronotherapy of hypertension.

**【Key words】** Hypertension; Diurnal rhythm; Chronotherapy

全球疾病经济负担相关研究显示, 高血压在中国人群伤残调整寿命年的贡献中居首位, 高血压在所有

心脑血管疾病危险因素中居首位<sup>[1]</sup>。1959年、1979年、1991年、2002年、2015年五次全国高血压调查显

示,中国高血压患病率呈明显上升趋势;2015 年全国高血压调查<sup>[2]</sup>采用分层、多阶段、随机抽样的方法在中国大陆 31 个省的 262 个城市和农村抽取 451 755 例年龄 $\geq 18$  岁的居民进行调查,结果显示中国成人高血压患病率为 27.9% (加权率为 23.2%),且高血压的知晓率、治疗率和控制率仍处于较低水平,高血压的防治刻不容缓<sup>[3]</sup>。依据人体生理变化的昼夜节律和药物作用的时间变化规律,研究给药时间和方法,以获得最佳疗效和最小不良反应的学说,称为时间治疗学。人体血压的变化具有显著的昼夜节律,通常表现为“双峰一谷”<sup>[4]</sup>。依据血压昼夜节律的变化,大多数高血压患者的血压波动表现为杓型、非杓型、反杓型和超杓型。研究表明,与杓型血压相比,非杓型高血压患者的靶器官损害更为严重,发生心脑血管事件的危险性明显增加<sup>[5-7]</sup>。虽然积极有效的非药物治疗是血压控制的基石,但目前血压的控制仍主要依赖于降压药物,因此在降压治疗中需要重视降压药物对血压昼夜节律的影响。高血压时间治疗学是依据患者血压节律特点来选择合适的药物及给药时间,使降压药物作用效应与高血压发生的节律相一致,并能 24 h 全程稳定地控制血压,减小血压的变异性,恢复正常的血压节律,抑制清晨血压升高,以期达到理想的降压治疗效果。高血压的时间治疗学大致可通过以下途径实现:优先使用长效的降压药物;合理的联合应用降压药物;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适当调整药量和服药时间。降压不仅要达标,而且要平稳降压,恢复正常的血压昼夜节律,从而减轻靶器官损害,降低高血压患者心脑血管疾病风险。由此,时间治疗学在高血压治疗中的应用愈发广泛。

## 1 时间治疗学与动态血压监测

动态血压监测为高血压的时间治疗学提供了精确、可靠的数据支持。动态血压监测是通过仪器自动间断性定时测量日常生活状态下血压的一种检测技术,其最突出的特点就是真实和全面地反映多个时间点的血压值。与诊室血压相比,可揭示血压波动特点和昼夜变化规律,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<sup>[8]</sup>。通过动态血压监测,获得患者 24 h 全程血压水平和波动情况,通过调整给药量和给药时间,控制患者全天的血压水平在正常范围并维持正常的血压昼夜节律。在控制 24 h 血压达标的同时维持平稳降压,有效保护高血压患者靶器官,避免老年高血压患者血压过低均是高血压时间治疗

学的优势。依据动态血压监测数据,高血压时间治疗学可指导患者用药,患者可依照血压的波动规律制定精确的个体化服药时间,调整服药时间为睡前可更好地控制夜间血压和清晨血压,预防心脑血管事件的发生<sup>[9]</sup>。高血压时间治疗学还能指导高血压患者的饮食和运动,即可指导高血压的非药物治疗,指导患者避开血压高峰时间进行活动,以降低心脑血管病发生的风险。

## 2 时间治疗学在高血压治疗中的应用

### 2.1 清晨血压的时间治疗学

研究表明清晨是人体 24 h 血压变异程度最大的时间段,即从睡眠状态转为清醒状态并开始活动时,人体血压从相对较低水平短时间内迅速上升到较高水平,甚至达到一天内最高的水平,这一现象即清晨血压升高<sup>[10]</sup>。清晨血压升高是心脑血管疾病发生的重要危险因素,管理好清晨血压是高血压控制的重中之重,高血压时间治疗学的目的就是为了平稳降低全天整体血压水平、适度降低夜间血压维持正常昼夜节律、抑制清晨血压骤升<sup>[11]</sup>。目前高血压患者的清晨血压控制状况并不理想,2013 年国内某知名医院进行的一项登记研究显示,清晨血压的不达标率为 54.6%<sup>[12]</sup>。

美国德克萨斯州一项研究指出清晨血压升高是独立的心血管疾病危险因素,该研究表明清晨血压升高与脉搏波传导速度正相关,清晨血压升高与动脉硬化有明显相关性<sup>[13]</sup>。2017 年一项队列研究,分析了 2 020 例研究对象 24 h 动态血压监测数据,结果表明清晨血压升高可用于预测受试者心血管疾病风险,可用于心血管疾病高危人群的筛检和预防工作<sup>[14]</sup>。基于时间治疗学原理探讨不同服药时间对抑制清晨血压升高的作用,积极控制清晨血压至正常水平,是高血压管理的重点。研究表明,高血压患者晚间服药能降低夜间血压,有效控制清晨血压升高,减少高血压患者心血管疾病风险<sup>[15-16]</sup>。通过调节患者服药时间来提高药物疗效、抑制清晨血压升高的时间治疗学已越来越受到广大临床医生的重视<sup>[17]</sup>。

### 2.2 非杓型高血压的时间治疗学

高血压患者的血压昼夜节律变化主要表现为:夜间血压水平比白天血压低 10% ~ 20% 称为杓型,夜间血压水平比白天低 > 20% 称为超杓型,夜间血压水平与白天相差 < 10% 称为非杓型,夜间血压水平比白天高则为反杓型。有研究表明,成年人高血压患者中 32% ~ 46% 为非杓型,与杓型相比,非杓型高血压患者的心脑血管疾病风险显著增加<sup>[18]</sup>。在临床高血压

患者的诊治过程中,以动态血压监测的数据为参考,采用个性化的降压方案,选择合适的降压药物及合理的给药时间,在维持血压整体平稳的同时,将血压的波动维持在杓型状态并抑制清晨血压过高,是高质量降压治疗需要实现的目标。

研究表明,与杓型高血压相比,非杓型高血压患者的微血管改变更加明显,非杓型高血压与冠状动脉血流缓慢密切相关,提示非杓型高血压患者的血管内皮功能损伤更为严重<sup>[19]</sup>。一项研究纳入了 183 例未有心血管疾病的高血压患者,该研究根据 24 h 动态血压监测数据将受试者分成杓型与非杓型两组,结果发现非杓型血压是左心室舒张功能不全的独立危险因素<sup>[20]</sup>。在降压的同时,结合时间治疗学维持高血压患者血压昼夜节律为杓型,可以有效降低高血压患者的心血管疾病风险。

### 2.3 老年高血压的时间治疗学

高血压是老年人群中常见的一种疾病,其发病率随年龄增长而增加。研究表明,老年高血压患者血压昼夜节律与颈动脉粥样硬化关系密切,异常血压昼夜节律损伤靶器官概率更大,并且对左侧颈动脉内膜损害较右侧明显,异常血压昼夜节律是影响老年人群健康的重要因素<sup>[21]</sup>。国内一项横断面调查,以 2012 年 7 月—2015 年 12 月,年龄 60~75 岁的 3 774 例高血压患者为调查对象,结果显示老年高血压患者中顽固性高血压的发生率为 5.97%<sup>[22]</sup>,提示中国老年高血压的防控形势不容乐观。提高老年人血压管理的质量,降低老年人群心脑血管疾病风险,对老年人群的健康至关重要。

人体动脉僵硬度随着年龄增长而增加,颈动脉压力感受器敏感性降低,老年高血压患者一般表现为收缩压升高,舒张压不高甚至略有下降,且多伴有血压昼夜节律异常<sup>[23]</sup>。因此,平稳降压和改善异常的血压节律对老年高血压的控制尤为重要。流行病学调查显示,老年高血压患者中非杓型血压的发生率为 69%<sup>[24]</sup>。研究表明,非杓型血压会增加靶器官的损害,增加心脑血管不良事件的发生率和死亡率,对于非杓型血压的老年高血压患者,夜间服用长效降压药物可有效维持血压节律正常,缓解清晨血压升高现象<sup>[16]</sup>。综上,运用时间治疗学,在控制血压水平达标的基础上,兼顾把异常的非杓型血压纠正为正常的杓型血压,可给老年高血压患者带来更多的临床获益。

### 3 高血压时间治疗学未来的研究与展望

高血压的靶器官损害不仅与血压的昼夜水平相

关,还与其昼夜分布特征相关,且与后者的关系更为密切。夜间血压、清晨血压均是高血压管理的重要节点,以时间治疗学理论为指导,在控制血压水平的同时恢复血压的正常昼夜节律,有助于降低高血压患者靶器官损害,显著提升高血压的管理质量<sup>[25]</sup>。高血压时间治疗学的研究,阐明了高血压患者血压的生物学节律与靶器官损害的关系,指导临床选择合适的药物,设定合理的服药量及服药时间,降低高血压患者心血管等疾病风险。现综述近年来高血压时间治疗学的研究进展,阐明时间治疗学在清晨高血压、非杓型高血压、老年高血压治疗中应用的重要性,并结合精准医疗,对高血压时间治疗学的发展进行展望。相信随着医疗水平的提升和医疗条件的改善,时间治疗学会在高血压的治疗方案选择、降压药物开发等方面发挥更大的作用。

#### 3.1 高血压时间治疗学与精准医疗

随着现代医学的不断发展,学科之间的交叉融合更加紧密,高血压治疗学与时间生物学相结合,使得药物治疗的重心正由“如何治疗”逐渐向“何时治疗”转化。近年来,高血压时间治疗学相关研究日益增多,然而只有美国糖尿病协会提出了结合时间治疗学提高血压管理质量的相关建议,因此还需更多的大样本人群前瞻性研究来更好地验证时间治疗学指导高血压管理的意义。另一方面,越来越多的临床试验涉及时间治疗学有益机制的研究,有助于抗高血压药物的设计和用药指南的制定。该领域不是简单地将服药时间从早上移到睡前,而是通过深入研究睡前用药的机制以便取得高血压时间治疗学的长足进展,这些机制可能与高血压患者的用餐时间、睡眠模式或内源性昼夜节律相关<sup>[26]</sup>。高血压时间治疗学机制的研究引申出如何根据不同的个体、人群提供个性化的药物及给药时间,即高血压患者的精准医疗。例如夜班工作者不规律的作息、出租车司机不规律的饮食习惯等影响他们的血压节律和健康,针对不同高血压人群制定相对应的用药时间与策略,能够更加有效地控制患者血压,从而更好地保障患者健康。

#### 3.2 提高时间治疗学指导高血压管理的患者依从性

高血压的治疗效果在很大程度上受到患者依从性的影响<sup>[27]</sup>。高血压时间治疗学的推广也同样需考虑如何提高患者的依从性<sup>[28-29]</sup>。以时间治疗学为指导对高血压患者的治疗和护理,在很大程度上需借助动态血压监测得以实现,但目前国内动态血压监测多数是在较大的城市、规模较大的医院开展较普遍,而

中国高血压患者,尤其是农村高血压患者的医疗条件(受家庭收入水平、医疗费用支付方式等影响)有限,患者很难承受长期以动态血压监测的手段来指导控制血压的经济负担。高血压时间治疗学的经济因素是影响高血压患者治疗依从性的重要原因之一。这就提示,目前高血压的治疗和护理中还应该将动态血压监测和家庭自测血压相互结合。然而,随着医疗技术的不断发展,重点应逐渐转为有效降低动态血压监测成本,加快动态血压监测的推广,以降低患者的医疗费用,提高时间治疗学指导高血压管理的患者依从性。

### 参考文献

- [1] 张干深,罗丽莎,崔芳芳,等. 1990 年与 2015 年中国心血管病危险因素疾病负担分析[J]. 中国卫生统计, 2018, 35(3):57-61.
- [2] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [3] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [4] Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor[J]. *Nat Rev Cancer*,2003,3(5):350-361.
- [5] Wirtwein M, Gruchala M, Sobczewski W. Diurnal blood pressure profile and coronary atherosclerosis extent are related to cardiovascular complications[J]. *Blood Press*, 2017,26(2):81-86.
- [6] Sherwood A, Smith PJ, Hinderliter AL, et al. Effects of exercise and stress management training on nighttime blood pressure dipping in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial[J]. *Am Heart J*, 2016, 183: 85-90.
- [7] Choi HY, Lee CJ, Lee JE, et al. Loss of nighttime blood pressure dipping as a risk factor for coronary artery calcification in nondialysis chronic kidney disease[J]. *Medicine*, 2017, 96(26):e7380.
- [8] 张园园,王红宇. 动态血压监测在高血压管理中的应用[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(12):93-97.
- [9] 张倩辉,张志梅,王立立,等. 晨起或睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪片降压及逆转非杓型高血压的临床比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2017,36(8): 63-67.
- [10] 田志明,杨学新. 根据血压昼夜节律选择服药时间控制血压晨峰[J]. 医学与哲学,2014,35(8B):46-49.
- [11] 王京燕,李学信,屈艳玲,等. 动态血压监测评估不同服药时间联合治疗的降压效果[J]. 中国临床实用医学, 2016, 7(6):68.
- [12] 汪宇鹏,李昭屏,白琼,等. 高血压患者清晨血压控制现状和用药分析[J]. 中华心血管病杂志,2013,41(7):587-589.
- [13] Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, et al. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(6): H793-H802.
- [14] Cheng HM, Wu CL, Sung SH, et al. Prognostic utility of morning blood pressure surge for 20-year all-cause and cardiovascular mortalities: results of a community-based study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017,6(12): e007667.
- [15] 何善娴,王以新,王雷,等. 不同用药时间对原发性高血压患者晨峰血压的影响[J]. 中国医药,2018,13(9):1288-1292.
- [16] 马博聪,赵明. 不同服药时间对 80 岁以上高血压患者血压昼夜节律及晨峰现象的影响[J]. 中国当代医药,2018,25(13):54-56,60.
- [17] 邹玥,邸秀珍. 服药时间对血压控制效果的观察[J]. 人民军医,2017, 60(10):52-55.
- [18] Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis [J]. *Hypertension*,2016, 67(4):693-700.
- [19] Aksit E, Gursul E, Aydin F, et al. Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2017,28(1): 14-18.
- [20] Chen Y, Liu J, Zhen Z, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(2): 319-324.
- [21] 陈睿,胡松,王媚,等. 老年高血压患者血压昼夜节律与颈动脉粥样硬化相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(2):58-61.
- [22] Wu C, Wang Y, Zhang W, et al. Prevalence and characteristics of apparent treatment-resistant hypertension in older people in China: a cross-sectional study [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(8):753-758.
- [23] Kobalava ZD, KotovsKya YV. Isolated systolic hypertension in different ages [J]. *Kardiologia*, 2016, 55(9): 84-90.
- [24] Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(12):2126-2133.
- [25] Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Bedtime blood pressure chronotherapy significantly improves hypertension management [J]. *Heart Fail Clin*, 2017, 13(4):759-773.
- [26] Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, et al. Chronotherapy for hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018,20(11): 97.
- [27] 杨蕾,屠燕,朱敏芳,等. 高血压治疗依从性现状调查分析[J]. 广东医学, 2018,39(17):2646-2651.
- [28] 李芳. 护理干预对老年高血压患者治疗依从性的影响[J]. 当代护士(下旬刊), 2019, 26(1):44-45.
- [29] 刘卫星. 高血压患者的药物治疗依从性现状及危险因素研究[J]. 中国实用医药, 2018,13(14):198-199.

收稿日期:2019-02-28