

短时睡眠与高血压关系的综述研究

李琴¹ 李东泽^{1,2} 叶胜¹ 郝迪¹ 贾禹³ 程毅松³ 曹钰^{1,2}

(1. 四川大学华西医院急诊科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学灾难医学中心, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041)

【摘要】睡眠是机体重要的生理需求, 对人体健康极为关键。近年来人均睡眠时间明显缩短, 而越来越多的研究表明短时睡眠是高血压病新型的独立危险因素。现通过综述短时睡眠对血压水平升高和患高血压病风险增加的影响, 探讨短时睡眠导致交感神经过度激活、代谢和内分泌功能紊乱以及昼夜节律失衡等病理生理机制, 并提出以提高睡眠质量为核心的综合治疗可能是改善睡眠相关高血压的有效措施。

【关键词】睡眠时间; 短时睡眠; 高血压

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.015

The Relationship Between Short Sleep and Hypertension

LI Qin¹, LI Dongze^{1,2}, YE Sheng¹, HAO Di¹, JIA Yu³, CHENG Yisong³, CAO Yu^{1,2}

(1. Department of Emergency Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Disaster Medical Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 3. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】Sleep is an important physiological demand of the body, which is very important for human health. In recent years, people's sleep time has decreased significantly, and a growing number of studies show that short sleep is a new independent risk factor for hypertension. This paper reviews the effects of short sleep on the rise of blood pressure and the risk of hypertension, discusses the pathophysiological mechanisms of short-term sleep, such as sympathetic hyperactivity, metabolic and endocrine disorders, circadian rhythm imbalance, and proposes that comprehensive treatment with sleep quality as the core may be an effective measure to improve sleep related hypertension.

【Key words】Sleep time; Short sleep; Hypertension

随着环境的变化以及人们生活方式的改变, 睡眠时间缩短、体力活动减少、PM_{2.5} 和 O₃ 等大气污染加重成为心脑血管疾病的新颖危险因素, 其中短时睡眠与高血压^[1-2]、动脉粥样硬化^[3]、肥胖和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[4] 等多种慢性疾病的发生具有显著相关性, 且呈现年轻化和常态化的趋势^[5-6]。尽管不同的研究中心对于睡眠时间有不同的定义, 但目前采用较多的是美国心脏协会对睡眠时间的定义。美国心脏协会将睡眠时间 <7 h/晚定义为短时睡眠, >9 h/晚定义为长时睡眠, 7~9 h/晚定义为正常睡眠^[7]。

现通过探讨短时睡眠对人群血压水平的影响及引起高血压病的潜在病理生理机制, 以提高人群对睡眠时间的关注, 为下一步探究通过改善睡眠时间来控制

血压水平, 减少患高血压病的风险, 降低疾病负担提供理论依据。

1 短时睡眠对血压水平的影响

一项研究对年龄在 20~28 岁 ($n=8$) 的年轻人和年龄在 60~69 岁 ($n=8$) 的老年人进行一晚的正常睡眠和持续 24.5 h 的睡眠限制后指出, 睡眠不足导致老年人的收缩压和舒张压显著升高, 而对年轻人的血压变化无明显影响^[8]。笔者认为, 该研究得出此结论的可能原因在于该研究样本量少, 且进行睡眠限制的时间短, 并未观察长期睡眠限制对不同年龄段人群血压水平的影响。Yang 等在一项为期 22 d 的前瞻性干预性研究中, 将 45 例健康成年人随机分组至睡眠限制组 (睡眠时间为 4 h/晚, 持续 3 晚, 恢复至 8 h/晚, 持续 4 晚, 重复 4 次) 或睡眠对照组 (睡眠时间持续 8 h/晚),

结果发现在睡眠限制的 4 个时段内,舒张压下降幅度与对照组相比均明显减小($P=0.002$)。此外,试验组在第 1 个睡眠限制阶段收缩压和舒张压全天显著升高,而在第 2 和第 4 个睡眠限制时段,舒张压全天显著升高。这表明,尽管试验组在几个睡眠时段内间歇性地补充睡眠,但反复暴露短时睡眠仍会导致血压升高,从而增加患高血压病的风险^[9]。Lusardi 等^[10]在另一项对 36 例从未接受治疗的轻度至中度高血压患者进行持续 24 h 睡眠限制的随机交叉试验后指出,睡眠限制可导致较高的 24 h 平均血压。

美国一项为期 6 周的随机对照试验探索延长睡眠时间是否可影响血压水平^[11],其将 22 例受试者随机分配至睡眠时间延长组[(48±12)岁, $n=13$,睡眠时间较习惯性睡眠延长 1 h]或睡眠时间正常组[(47±12)岁, $n=9$,睡眠时间保持不变]。结果显示,睡眠时间延长组从干预前到干预后的 24 h 记录期间平均收缩压和舒张压分别降低(14±3) mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa)和(8±3) mm Hg($P<0.05$),睡眠时间正常组受试者的收缩压和舒张压分别降低(7±5) mm Hg和(3±4) mm Hg,但两组受试者血压降低并无统计学差异($P=0.15$)。尽管如此,睡眠时间延长组的血压降低幅度>睡眠时间正常组,该研究得出两者无明显差异可能是由于样本量小,并且进行干预研究的时间短造成。然而,该研究仍为未来探索增加睡眠时间的行为干预措施能否作为治疗高血压的有效策略提供了理论依据。

2 短时睡眠与高血压病之间的临床研究

既往已有学者对短时睡眠与高血压病之间的关系进行研究。Deng 等^[12]在一项针对 162 121 例健康中国台湾成年人的前瞻性队列研究中指出,与睡眠时间在 6~8 h 的成年人相比,短时睡眠(<6 h)组成成年人发生高血压的风险增加 8% (HR 1.08, 95% CI 1.04~1.13)。Gangwisch 等^[13]对全国健康和营养检查调查($n=4$ 810)进行纵向分析后指出,每晚睡眠时间≤5 h 与患高血压病的风险显著增加相关(HR 2.10, 95% CI 1.58~2.79),在控制肥胖和糖尿病等危险因素后,短时睡眠者患高血压病的风险仍然显著。

此外,2013 年美国疾病控制与预防中心的行为危险因素监测系统($n=433$ 386)和 2007—2016 年全国健康调查($n=295$ 331)汇总数据显示,睡眠时间为 4 h (OR 1.86, 95% CI 1.75~1.98, $P<0.001$)、5 h (OR 1.56, 95% CI 1.49~1.63, $P<0.001$)和 6 h (OR 1.27, 95% CI 1.23~1.30, $P<0.001$)者高血压发生率高于睡眠时间为 7 h 者,并且睡眠时间越短,患高血压病的

风险越大^[14]。

综上所述,短时睡眠与高血压病的发病风险增高有关,睡眠时间越短,风险可能越高,在控制潜在的混杂变量后,短时睡眠增加高血压病发病风险的关系仍十分显著。

3 短时睡眠导致高血压病的潜在病理生理机制

目前认为,短时睡眠主要通过干扰自主神经平衡^[15-16]、扰乱代谢和内分泌功能^[17-18]以及使昼夜节律失衡等病理生理机制影响高血压的发生和发展,而自主神经失衡和代谢及内分泌功能紊乱是影响高血压发病的直接因素^[16,19-20]。

3.1 自主神经平衡紊乱

睡眠是由快波和慢波睡眠相互交替而组成,短时睡眠可促使快波睡眠期相对延长,交感神经活性增加,与此同时,慢波睡眠期缩短,迷走神经活性增加,血压变异性增加^[21]。其中,交感神经激活已被证实为高血压的重要危险因素^[22]。研究表明:短时睡眠可促进交感神经的过度激活,可表现为心率变异性降低、血压变异性增加、去甲肾上腺素水平升高,以及促使交感神经与副交感神经的失平衡^[23-24]。同时,交感神经的过度激活可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,从而引起动脉收缩、动脉壁压力增加、心肌耗氧量增加、心肌储备下降和冠状动脉血流下降^[25]。由此可见,短时睡眠可通过扰乱睡眠时相,导致自主神经平衡紊乱和体液调节紊乱,从而引起高血压的发生。

3.2 内分泌和代谢功能紊乱

短时睡眠也可能通过扰乱内分泌和代谢功能机制增加高血压风险。短时睡眠可明显导致内分泌代谢功能出现紊乱。一项针对近年来有关成年人习惯性短时睡眠与饮食摄入量之间关系的横断面研究认为,短时睡眠会降低葡萄糖耐量,降低胰岛素敏感性,降低瘦素水平,增加饥饿激素水平,增加总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,提高饥饿感和食欲,特别是对甜食、淀粉和咸味零食的渴望^[25]。此外,一项荟萃分析结果显示,短时睡眠会导致能量摄入增加,能量消耗不变,摄入的能量堆积在体内,引起超重、肥胖及 T2DM^[26]。而目前认为,高盐、高碳水化合物饮食与高血压的发生风险增高相关^[27-28]。流行病学证据表明,肥胖和 T2DM 是导致高血压发生的重要因素,而短时睡眠可通过影响内分泌和代谢功能引起肥胖和 T2DM 的发生^[29-30]。因此,短时睡眠可通过扰乱内分泌和代谢功能导致高血压的发病风险增加。

3.3 昼夜节律失调

短时睡眠还可导致昼夜节律失调,增加高血压的风险^[31]。昼夜节律被认为是协调机体内部和外部环境的 24 h 的生理和行为节律,由大脑视交叉上核的主时钟控制。觉醒/睡眠周期是最明显的昼夜节律,是血压昼夜变化的重要内源性决定因素。短时睡眠明显打乱觉醒/睡眠周期,破坏包括血压在内的昼夜节律性,出现夜间血压下降减少,日间血压高值增加,血压变异性增加等现象^[32]。一项针对 24 h 血压调节机制的研究认为,松果体-褪黑素机制是一种通过调控钙结合蛋白、钙调蛋白、松果体 $\beta 1$ 和 $\alpha 1$ 肾上腺素受体

等来调节血压的中枢调节机制,该机制形成的原因被认为是由于褪黑素合成和循环只在夜间黑暗时发生,其浓度在夜间睡眠时达到峰值,而在白天活动时基本无法检测到,因此在昼夜节律中起着重要作用^[32-33]。长期的短时睡眠导致夜间褪黑素分泌减少,峰值降低,昼夜血压节律性破坏,导致高血压的发生^[32]。

由此可见,短时睡眠可通过上述机制影响高血压的发生,增加高血压的发病风险(图 1)。这为将来通过调控这些机制以预防和控制高血压水平、减小患高血压病的风险、降低疾病负担提供理论依据。

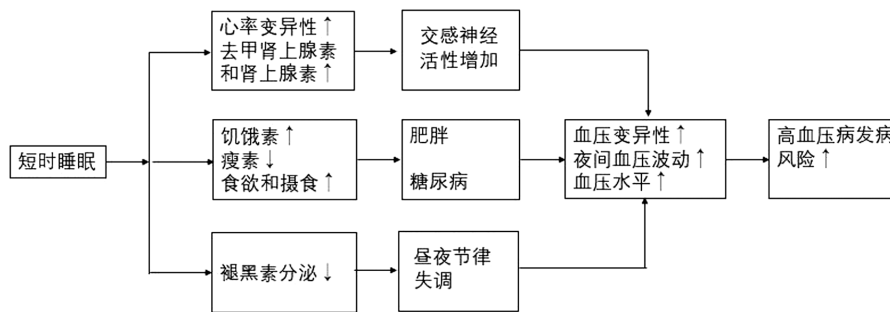


图 1 短时睡眠导致高血压的病理生理机制

4 治疗与展望

由于短时睡眠具有自主神经平衡失衡、内分泌和代谢功能紊乱、昼夜节律失调等复杂机制,因此传统降压药物不能很好地控制患者的血压水平。近年来研究发现,肾脏去交感神经治疗可能对于改善患者自主神经功能亢进有着独特的效果^[34-35]。Cheng 等^[36]对探索肾脏去神经治疗对高血压的影响进行综述后发现,肾脏去神经治疗可明显地降低高血压患者的血压水平。然而 Kiuchi 等^[37]的研究认为,血压对肾脏去神经支配的反应仍存在很大的变异性,采用此种方式控制血压并不一定能获得理想的血压控制效果,因此这仍是一个重要的、具有挑战性的问题。尽管目前对肾脏去交感神经治疗高血压存在争议,仍需开展具有针对性、试验性、与临床相结合的研究工作,为指导临床使用肾脏去神经支配治疗高血压和其他潜在适应证提供证据。遗憾的是,目前通过调控内分泌和代谢功能以及褪黑素分泌等机制来控制血压的研究尚不足。

尽管有控制饮食、降压药物、肾脏去交感神经治疗或是其他方式等多种治疗高血压的手段,但对于预防和控制短时睡眠所致的高血压,最佳的治疗措施仍然是调整患者的生活习惯、适当功能锻炼和增加睡眠时间。同时,随着大数据时代全自动化信息技术的发展,使用自动监测传输反馈系统来实现智慧化的高血

压自我监测、自我管理和自我调控势在必行。而在基础研究方面,通过调节内分泌和代谢功能、维持昼夜节律,寻找合适的影响交感神经兴奋的通路靶点,从基因层面实现控制血压水平仍需进一步进行突破。

5 总结

睡眠时间改变被认为通过使交感神经活动增强、代谢和内分泌功能障碍、昼夜节律失衡等机制而成为影响血压的新的危险因素。多项研究结果也支持短时睡眠与高血压、糖尿病、肥胖和动脉粥样硬化等疾病之间的关系。因此,应把睡眠时间作为高血压的一个可调节的危险因素,从而进行改善睡眠能否预防和控制高血压的试验性研究,为进一步降低心血管事件风险和降低疾病负担提供依据。

目前的研究存在一定的局限性:一方面是大多数研究证据来自于自我报告的睡眠时间,另一个重要方面是尽管有研究探索试验性睡眠限制对高血压病的影响,但这些研究或研究时间较短,或样本量不足,缺乏可信度。因此,需大规模、长期持续和前瞻性的研究来进一步验证短时睡眠导致患高血压病的风险增高,并且睡眠时间越短,患高血压病的风险越高这一结论。

参考文献

- [1] Kim CW, Chang Y, Kang JG, et al. Changes in sleep duration and subsequent

- risk of hypertension in healthy adults [J]. *Sleep*, 2018, 41 (11): 10. 1093/sleep/zsy159.
- [2] Makarem N, Shechter A, Carnethon MR, et al. Sleep duration and blood pressure: recent advances and future directions [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21 (5): 33.
- [3] Milagro J, Deviaene M, Gil E, et al. Autonomic dysfunction increases cardiovascular risk in the presence of sleep apnea [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 620.
- [4] Svensson AK, Svensson T, Kitlinski M, et al. Incident diabetes mellitus may explain the association between sleep duration and incident coronary heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (2): 331-341.
- [5] Martinez-Aguirre-Betolaza A, Maldonado-Martín S, Corres P, et al. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension; data from the EXERDIET-HTA study [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23 (4): 1265-1273.
- [6] Grandner M, Mullington JM, Hashmi SD, et al. Sleep duration and hypertension; analysis of > 700,000 adults by age and sex [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14 (6): 1031-1039.
- [7] St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health; a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134 (18): e367-e386.
- [8] Robillard R, Lanfranchi PA, Prince F, et al. Sleep deprivation increases blood pressure in healthy normotensive elderly and attenuates the blood pressure response to orthostatic challenge [J]. *Sleep*, 2011, 34 (3): 335-339.
- [9] Yang H, Haack M, Gautam S, et al. Repetitive exposure to shortened sleep leads to blunted sleep-associated blood pressure dipping [J]. *J Hypertens*, 2017, 35 (6): 1187-1194.
- [10] Lusardi P, Zoppi A, Preti P, et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients; a 24-h study [J]. *Am J Hypertens*, 1999, 12 (1 Pt 1): 63-68.
- [11] Haack M, Serrador J, Cohen D, et al. Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure; a pilot study [J]. *J Sleep Res*, 2013, 22 (3): 295-304.
- [12] Deng HB, Tam T, Zee BC, et al. Short sleep duration increases metabolic impact in healthy adults; a population-based cohort study [J]. *Sleep*, 2017, 40 (10). DOI: 10. 1093/sleep/zsx130.
- [13] Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension; analyses of the first national health and nutrition examination survey [J]. *Hypertension*, 2006, 47 (5): 833-839.
- [14] Shivashankar R, Kondal D, Ali MK, et al. Associations of sleep duration and disturbances with hypertension in metropolitan cities of delhi, chennai, and karachi in South Asia; Cross-Sectional Analysis of the CARRS study [J]. *Sleep*, 2017, 40 (9): zsx119.
- [15] Sayk F, Becker C, Teckentrup C, et al. To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (5): 1070-1076.
- [16] Castro-Diehl C, Diez Roux AV, Redline S, et al. Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures; the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Sleep*, 2016, 39 (11): 1927-1940.
- [17] Dashti HS, Scheer FA, Jacques PF, et al. Short sleep duration and dietary intake; epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications [J]. *Adv Nutr*, 2015, 6 (6): 648-659.
- [18] Mustafayeva AG. Mechanisms for the development of arterial hypertension in overweight adolescents and young adults [J]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2019, 65 (3): 191-196.
- [19] Zhan S, Wu Y, Sun P, et al. Decrease in circulating fatty acids is associated with islet dysfunction in chronically sleep-restricted rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (12): 2102.
- [20] Lemmer B, Oster H. The role of circadian rhythms in the hypertension of diabetes mellitus and the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (5): 43.
- [21] Seravalle G, Mancia G, Grassi G, et al. Sympathetic nervous system, sleep, and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (9): 74.
- [22] Jarrin DC, Ivers H, Lamy M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in insomnia patients with objective short sleep duration [J]. *J Sleep Res*, 2018, 27 (3): e12663.
- [23] Milagro J, Deviaene M, Gil E, et al. Autonomic dysfunction increases cardiovascular risk in the presence of sleep apnea [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 620.
- [24] Grimaldi D, Carter JR, van Cauter E, et al. Adverse impact of sleep restriction and circadian misalignment on autonomic function in healthy young adults [J]. *Hypertension*, 2016, 68 (1): 243-250.
- [25] Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27 (10): 1235-1242.
- [26] Al Khatib HK, Harding SV, Darzi J, et al. The effects of partial sleep deprivation on energy balance; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71 (5): 614-624.
- [27] Carney EF. Hypertension; regulation of salt appetite and blood pressure [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (5): 258.
- [28] Kim DY, Kim SH, Lim H. Association between dietary carbohydrate quality and the prevalence of obesity and hypertension [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2018, 31 (5): 587-596.
- [29] 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 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.
- [30] Gangwisch JE, Feskanich D, Malaspina D, et al. Sleep duration and risk for hypertension in women; results from the nurses' health study [J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26 (7): 903-911.
- [31] Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure: recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (6): 52.
- [32] Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F, et al. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 33: 4-16.
- [33] Nishi EE, Almeida VR, Amaral FG, et al. Melatonin attenuates renal sympathetic overactivity and reactive oxygen species in the brain in neurogenic hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42 (11): 1683-1691.
- [34] Rodriguez-Leor O, Segura J, García Donaire JA, et al. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension in Spain. The Flex-Spyral Registry [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73 (8): 615-622.
- [35] Kario K, Weber MA, Mahfoud F, et al. Changes in 24-hour patterns of blood pressure in hypertension following renal denervation therapy [J]. *Hypertension*, 2019, 74 (2): HYPERTENSIONAHA11913081.
- [36] Cheng X, Zhang D, Luo S, et al. Effect of catheter-based renal denervation on uncontrolled hypertension; a systematic review and meta-analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (9): 1695-1706.
- [37] Kiuchi MG, Esler MD, Fink GD, et al. Renal denervation update from the international sympathetic nervous system summit; JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (23): 3006-3017.

收稿日期: 2020-01-08