

高血压时间治疗学对夜间血压控制的影响

徐孟卓 张鑫 叶润宇 陈晓平

(四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 高血压是最重要的心血管疾病危险因素, 夜间血压有效控制、血压昼夜节律恢复是减少高血压患者发生心脑血管事件的有效手段, 也是高血压治疗中的难点。抗高血压药的时间治疗学可针对不同患者的血压昼夜节律模式选择适合的药物及给药时间, 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, 从而减少心血管事件发生。现综述高血压时间治疗学对夜间血压控制的影响, 并对其应用进行展望。

【关键词】 高血压; 时间治疗学; 夜间血压; 血压昼夜节律

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.10.003

Effect of Chronotherapy on Nocturnal Blood Pressure Control

XU Mengzhuo, ZHANG Xin, YE Runyu, CHEN Xiaoping

(Cardiology Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Hypertension is the most important cardiovascular risk factor across the world. Controlling night-time blood pressure and restoring circadian rhythm of blood pressure are effective means to reduce cardiovascular and cerebrovascular events in hypertensive patients. However, managing nocturnal blood pressure is challenging in practice. Chronotherapy of antihypertensive drugs select appropriate drugs and administration time according to the circadian rhythm of blood pressure in different patients, maintaining the overall stability of blood pressure and the dipper state of blood pressure, thereby reducing the occurrence of cardiovascular events. In this paper, the effect of chronotherapy on nocturnal blood pressure control is reviewed, and its application is prospected.

【Key words】 Hypertension; Chronotherapy; Nocturnal blood pressure; Circadian rhythm of blood pressure

高血压是最重要的心血管疾病危险因素, 显著增加冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中、慢性肾脏病和心力衰竭的发生风险^[1], 严重危害人类健康。最新中国高血压调查^[2]显示 18 岁以上成年人经年龄调整后的高血压患病率为 23.2%, 但血压控制率显著低于欧美发达国家。发布在国际权威杂志《柳叶刀》的一项关于中国及其各省死亡、发病及危险因素分析的研究^[3]显示, 2017 年中国有 254 万人死于高收缩压, 其中 95.7% 死于心血管疾病。在接受抗高血压药物治疗的高血压患者中, 夜间血压未控制尤为常见, 发生率为 80% 以上^[4]。夜间血压均值更能预测心血管事件^[5], 夜间血压每增加 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 全因死亡和心脑血管事件发生风险分别增加 23% 和 36%^[6]。夜间血压有效控制、血压昼夜节律恢复是减少高血压患者发生心脑血管事件的有效手段, 也是高血压治疗中的难点。

高血压时间治疗学利用药物代谢动力学特点, 使

药物作用符合人体血压变化节律, 抑制早晚血压升高, 纠正异常血压节律, 从而达到 24 h 全天稳定降压, 保护靶器官。2022 年世界高血压联盟和欧洲高血压学会最新公布的《抗高血压药睡前给药: 系统评价和共识声明》^[7]提到现阶段尚无高质量临床研究数据, 既往研究结果不一致, 尚未证实或排除睡前服用抗高血压药的获益或危害。因此, 国内外指南尚未对高血压时间治疗学作出明确推荐。现综述高血压时间治疗学对夜间血压控制的影响, 旨在为高血压时间治疗学在临床上的应用提供参考。

1 高血压时间治疗学与夜间血压

1.1 夜间高血压的影响因素及危害

《2019 亚洲动态血压监测专家共识》^[8]将夜间血压定义为从入睡到清醒期间的血压均值, 基于 24 h 制定的时间范围为 01:00—06:00, 也可根据患者的记录卡区分日间和夜间血压。中国、欧洲相关专家共识及指南^[9]将动态血压监测的夜间血压 $\geq 120/70$ mm Hg

定义为夜间高血压。夜间高血压表现为非杓型血压和反杓型血压两种形式,与多种病理生理因素相关:(1)褪黑素分泌减少,血压昼夜波动发生变化,夜间血压升高^[10];(2)醛固酮分泌增加导致水钠潴留,特别是引起盐敏感的尿钠排泄异常,高盐饮食造成白天高钠潴留,夜间为维持钠平衡肾小管持续排钠,夜间血压升高^[11];(3)2 型糖尿病可通过高胰岛素血症引起交感神经兴奋,通过高血糖引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、容量负荷增加,影响肾血流分布,导致夜间血压升高^[12];(4)睡眠障碍或睡眠呼吸暂停综合征患者血压节律改变,夜间血压升高^[13]。同时,夜间血压升高有很大部分与抗高血压药效应不能真正覆盖 24 h 有关。既往研究表明夜间血压与白天血压上升同样水平,前者对于心血管疾病死亡率的影响更大^[14],夜间血压升高也是高血压患者发生心房颤动的独立危险因素。

血压节律异常也会加重高血压患者的靶器官损害。高血压患者早期收缩功能障碍与血压节律密切相关,收缩功能损害从超杓型、杓型到非杓型、反杓型逐渐加重^[15],左心室肥厚与夜间血压下降水平呈负相关。对于脑血管疾病的影响方面,Yang 等^[16]的研究表明,非杓型与反杓型血压是急性脑梗死的独立危险因素。异常的血压节律使肾脏长期处于高负荷状态,影响肾小球滤过率及肾脏重吸收功能,相较于杓型高血压患者,非杓型高血压患者肾损伤出现较早^[17]。

1.2 高血压时间治疗学降低夜间血压及恢复血压节律的循证医学证据

国内外研究关于给药时间对控制夜间血压以及恢复血压节律的作用尚无定论,一项 meta 分析^[18],纳入 19 项比较白天或夜间服用氨氯地平的降压疗效的随机对照研究,共分析 1 215 例患者,结果显示在夜间血压控制及非杓型血压改善方面,夜间给药组优于白天给药组。最近一项对 1、2 级非杓型高血压患者在不同时间给予低剂量厄贝沙坦氢氯噻嗪联合左旋氨氯地平的随机对照研究^[19]同样发现,相较于白天给药组,夜间给药组的夜间平均收缩压及舒张压更低,治疗后夜间给药组的杓型血压节律占比更高。然而,Liu 等^[20]对非杓型高血压患者在不同时间给予硝苯地平或氨氯地平的随机对照研究中却发现,白天给药组和夜间给药组在夜间血压下降及血压节律改善方面均无明显差异。2018 年欧洲高血压学会年会上发表的一项随机、交叉研究 HARMONY 研究^[21]表明,清晨或夜间给药对于患者的平均动态血压及平均诊室血压的控制并无明显差异。2018 年国外一项荟萃分析^[22]总结了 15 项高血压时间治疗学研究结果发现,总的来

说夜间服用抗高血压药可以有效控制夜间血压,改善血压节律,但不同研究结果之间的不一致性表明,仍需高质量的前瞻性随机对照研究来证实。

1.3 高血压时间治疗学在特殊类型高血压治疗中的作用

在难治性高血压患者中,夜间高血压的发生尤为常见,Muxfeldt 等^[23]研究发现难治性高血压患者夜间收缩压均值为(146.0 ± 19.6) mm Hg,其中 69% 为非杓型高血压。Hermida 等^[24]对 1 794 例难治性高血压患者进行队列研究表明,调整至少 1 种药物在夜间服用的患者 24 h 平均血压下降,夜间血压下降更明显,非杓型血压状态改善情况也较好,且有更低的平均血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、纤维蛋白原水平及尿蛋白排泄率。

随着中国人口老龄化加重,老年高血压患病率不断上升,由于高龄人群血管壁结构退化、血压调节能力下降、血压节律紊乱,导致老年高血压的治疗更加困难。研究显示,利用高血压时间治疗学方法,在老年高血压患者中发现,夜间服用抗高血压药组夜间收缩压下降、夜间平均收缩压达标率均显著高于白天服药组,并且血压节律异常得以纠正^[25],近半数基线非杓型恢复为杓型节律。

2 高血压时间治疗学研究心血管事件硬终点指标

2.1 睡前高血压治疗可降低心血管风险——Hygia 研究

2010 年发表的 MAPEC 研究^[26]纳入 2 156 例患者,中位随访 5.6 年后发现,睡前服用 ≥ 1 种抗高血压药,可显著降低睡眠时的平均血压,使血压昼夜节律恢复正常,减轻靶器官损伤。然而,MAPEC 研究未统一入组患者药物,样本量也相对较小,存在一定的研究缺陷。该研究团队于 2020 年发表的 Hygia 研究^[27],是继 MAPEC 研究之后的另一项多中心、前瞻性、随机对照研究,该研究共纳入西班牙 40 家医疗中心共计 19 084 例符合入选排除标准的高血压患者,以 1:1 随机分配原则将患者分为日间服药组和睡前服药组,其中睡前服药组在睡前服用至少 1 种抗高血压药,中位随访时间为 5.6 年,发现睡前服药显著降低夜间血压,并使复合心血管事件(心肌梗死、卒中、心血管死亡)减少了 45%。

2.2 清晨治疗与夜间治疗比较研究——TIME 研究

最新发布的 TIME 研究^[28]是一项前瞻性、随机、开放标签、盲法终点研究,在英国纳入了 21 104 例高血压患者,其在 Hygia 研究的基础上,进一步明确了服药时间,即要求受试者在规定的时间段服用所用抗高血压药(分配至早晨给药的患者在整个研究过程中在

06:00—10:00 服用所有抗高血压药;分配到晚上给药的患者被建议在 20:00—24:00 服用所有抗高血压药),避免了出现白天和夜间均服药的混杂。TIME 研究主要终点为研究期间首次发生心肌梗死、卒中或心血管死亡事件。通过 5.2 年的随访,研究者发现与早晨给药相比,晚上给药并没有降低因非致死性心肌梗死、非致死性卒中或因血管性死亡而住院的主要终点事件的发生率。TIME 研究结果与 Hygia 结论截然相反,因此高血压时间治疗学是否能够改善心血管结局尚不明确,还有待进一步研究。

2.3 正在进行的高血压时间治疗学研究

目前正在加拿大进行的 BedMed 研究和 BedMed-Frail 研究将已经在服用抗高血压药的患者随机分为白天服药和夜间服药两组,改变患者用药时间,评估在普通高血压人群及年老体弱高血压人群中夜间服药的潜在心血管获益及危害,相信随着研究结果的公布可以进一步为高血压时间治疗学提供新的研究证据。

3 现有高血压时间治疗学相关研究的局限性

总的来说,第一,涉及时间治疗学降压疗效的原始研究,包括 HARMONY 研究等均存在样本例数偏小的缺陷,检验效能不足;第二,Hygia 研究随访过程中患者脱落率极低,为 0.4%,白天组及夜间组差异过于显著,其结果真实性引起业内学者广泛讨论,结论备受争议;第三,TIME 研究并未规定两组间抗高血压药的种类,缺乏随访期 24 小时动态血压评估,非杓型或反杓型的患者能否通过给予控制夜间血压的个体化治疗获益尚未可知。因此高血压时间治疗的降压疗效及心血管获益仍存在争议。无独有偶,2022 年世界高血压联盟和欧洲高血压学会发表《抗高血压药睡前给药:系统评价和共识声明》^[27]指出,现有研究设计和/或严谨性不足,存在方法学的局限,并且尚不明确睡前给药相对于清晨给药是否存在抗高血压药附加值或危害,因此睡前给予抗高血压药对 24 h 血压以及心血管疾病发病率和死亡率影响的临床价值未得到学术界认可。因此,在获得高质量数据之前,临床实践中的高血压治疗的关键目标应是通过使用长效抗高血压药实现血压的 24 h 完全控制。笔者认为,迄今为止,大多数支持睡前给药的数据都来自单一研究小组,存在广泛争议。并且,高血压时间治疗学临床研究缺乏种族、民族、性别及合并疾病多样性,尤其是没有针对亚洲人群、合并特定疾病人群(如慢性肾脏病、糖尿病、睡眠呼吸暂停低通气综合征)的大型队列研究。同时,笔者认为还缺乏高血压时间治疗学与药物代谢动力学的关联性分析。相信随着研究的进一步

深入,高血压时间治疗学的临床价值会更加清晰。

4 总结与展望

中国高血压患病率居高不下且逐年攀升,控制率显著低于欧美发达国家,而夜间血压升高是高血压治疗的重点和难点。夜间血压升高、血压节律异常与全因死亡率及心血管死亡率密切相关,给人类健康造成了极大的损害。对高血压时间治疗学的研究,正是为临床上在合适的时间选择合适的药物提供指导,使高血压患者平稳降压,抑制夜间血压升高,恢复正常的血压节律,从而减少急性心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件发生。动态血压监测可以为高血压时间治疗学提供重要参考,针对不同患者的血压节律选择适合的药物及给药时间,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且抑制早晚血压升高是高质量降压治疗需要实现的目标。

高血压时间治疗学在临床上的广泛应用还需解决以下问题:首先,需要明确不同高血压人群夜间用药的益处及潜在危险,同时需要有针对性夜间血压升高的人群高质量临床研究证据支持,还需对不同类型药物分类讨论其白天或夜间服药降压效果及改善心血管结局的差异。

参考文献

- [1] 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.
- [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] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [4] Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(46): 3304-3312.
- [5] Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study [J]. *Lancet*, 2007, 370(9594): 1219-1229.
- [6] Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes [J]. *JAMA*, 2019, 322(5): 409-420.
- [7] Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement; International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(10): 1847-1858.
- [8] Kario K, Shin J, Chen CH, et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: The HOPE Asia Network [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(9): 1250-1283.
- [9] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of

- Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(10):1953-2041.
- [10] Lusardi P, Preti P, Savino S, et al. Effect of bedtime melatonin ingestion on blood pressure of normotensive subjects[J]. *Blood Press Monit*, 1997, 2(2):99-103.
- [11] Lang H, Li Q, Yu H, et al. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23):5548-5558.
- [12] Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841):601-610.
- [13] Steinhilber AP, Gonçalves SC, Oliveira AT, et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension[J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(2):397-401.
- [14] Mezue K, Isiguzo G, Madu C, et al. Nocturnal non-dipping blood pressure profile in black normotensives is associated with cardiac target organ damage[J]. *Ethn Dis*, 2016, 26(3):279-284.
- [15] 申明珠, 陈书艳. 血压昼夜节律异常与靶器官损害[J]. *国际心血管病杂志*, 2021, 48(4):229-233.
- [16] Yang K, Zhu X, Feng Y, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythms are relevant to cerebral infarction and Leukoaraiosis in hypertensive patients[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):36.
- [17] 单海燕, 李雪莲, 李婉, 等. 老年高血压患者血压昼夜节律与炎症因子、尿微量白蛋白的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2):337-339.
- [18] Luo Y, Ren L, Jiang M, et al. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: a meta-analysis[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(2):91-98.
- [19] Yan P, Luo Y, Zhang J, et al. Effect of administration of low-dose irbesartan and hydrochlorothiazide combined with levamlodipine at different times on the circadian rhythm of blood pressure and the levels of MMPs and TIMPs in non-dipper patients with grade 1 and 2 hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2023, 25(2):137-145.
- [20] Liu J, Su X, Nie Y, et al. Dosing time matters? Nighttime vs. daytime administration of nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) or amlodipine on non-dipper hypertension: a randomized controlled trial of NARRAS[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:755403.
- [21] Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure[J]. *Hypertension*, 2018, 72(4):870-873.
- [22] Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, et al. Chronotherapy for hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(11):97.
- [23] Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension[J]. *Blood Press Monit*, 2003, 8(5):181-185.
- [24] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(4):432-439.
- [25] 孙宁玲, 喜杨, 荆珊, 等. 左旋氨氯地平的时间药理学对纠正老年非杓型高血压的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(1):26-29.
- [26] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study[J]. *Chronobiol Int*, 2010, 27(8):1629-1651.
- [27] Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(48):4565-4576.
- [28] Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10361):1417-1425.

收稿日期:2023-03-10

(上接第 868 页)

- [19] Herring N, Tapoulal N, Kalla M, et al. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(24):1920-1929.
- [20] Gibbs T, Tapoulal N, Shanmuganathan M, et al. Neuropeptide-Y levels in ST-segment-elevation myocardial infarction: relationship with coronary microvascular function, heart failure, and mortality[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(13):e024850.
- [21] Kalla M, Hao G, Tapoulal N, et al. The cardiac sympathetic co-transmitter neuropeptide Y is pro-arrhythmic following ST-elevation myocardial infarction despite beta-blockade[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(23):2168-2179.
- [22] Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, et al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5):927. e1-e6.
- [23] Iso T, Sunaga H, Matsui H, et al. Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(16-17):896-902.
- [24] 王钻锦, 傅乙柳, 张小燕, 等. 血清脂肪酸结合蛋白 4 水平与急性心肌梗死患者冠状动脉病变程度及预后相关性[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(6):567-569, 572.
- [25] Shen YS, Chan CM, Chen WL, et al. Initial salivary α -amylase activity predicts malignant ventricular arrhythmias and short-term prognosis after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Emerg Med J*, 2011, 28(12):1041-1045.
- [26] Shen YS, Chen WL, Chang HY, et al. Diagnostic performance of initial salivary α -amylase activity for acute myocardial infarction in patients with acute chest pain[J]. *J Emerg Med*, 2012, 43(4):553-560.

收稿日期:2023-03-17