

# Research Progress of Hypertension in the Early Morning

Qian Shu Cui Zhao\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

In recent years, more and more attention has been paid to early morning hypertension. It has been found that early morning hypertension can lead to cardio-cerebrovascular events. Every increase in 10mmHg in the early morning increases the risk of stroke by 44%, and every increase in 1mmHg in the early morning increases the risk of cardiovascular death by 2.1%. The sudden increase in blood pressure in patients with hypertension in the early morning will aggravate the damage to blood vessels, kidneys and other important organs. The risk of hypertension-related complications is significantly increased, which increases the difficulty of clinical treatment of patients with hypertension in the early morning, but the research on hypertension in the early morning in our country is still in its infancy. This paper reviews the aspects of hypertension in the early morning in order to provide reference for the clinical management and prognosis intervention of hypertension in the early morning.

## Keywords

high blood pressure; early morning hypertension; medication

## 清晨高血压的研究进展

舒谦 赵翠\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

近年来,对清晨高血压的重视度逐年增加,已发现清晨高血压可导致心脑血管事件,清晨血压每升高10mmHg,脑卒中风险增加44%,清晨血压每升高1mmHg,心血管死亡风险增加2.1%,高血压患者清晨血压的骤然提升会加重对血管、肾脏等重要组织脏器的损伤,高血压相关并发症的发生风险明显升高,加大了临床对清晨高血压患者的治疗难度,但我国对清晨高血压的研究仍处于起步阶段,论文对清晨高血压方面进行综述,以期对清晨高血压的临床管理及疾病预后干预等提供参考。

## 关键词

高血压; 清晨高血压; 药物治疗

## 1 引言

高血压是中国重要的公共卫生事件,据最新统计高血压已达中国3亿人群,但其中清晨高血压的风险更应该值得重视,清晨高血压已发现和心脑血管病事件有关,在中国的致残、致死率高居不下。现就清晨高血压的定义、损害、机制、诊疗及研究进展进行综述。

## 2 清晨高血压的定义

亚洲专家小组的共识声明认为,清晨高血压是指在清晨时段通过家庭或动态血压监测所获得的血压值。对于家庭血压监测,它是指患者在醒来后1小时内采集的2~3个读数的平均值。而动态血压监测则是指在清醒后2小时内获取的血

压读数平均值。若患者醒来的具体时间未知,则可将晨间血压定义为清晨6:00-10:00期间的动态血压平均水平,当其平均值达到或超过135/85mmHg时,即可诊断为清晨高血压<sup>[1]</sup>。

## 3 清晨高血压的损害

高血压作为中国的一项重要公共卫生问题,在老年人群中更易引发心脑血管等不良事件<sup>[2-3]</sup>。近年来,对清晨高血压的关注逐渐增加,研究显示心脑血管疾病的发生具有昼夜节律性,其中早晨的发病率最高,午夜最低<sup>[4]</sup>。此外,清晨血压水平与心脏、大脑、肾脏疾病之间存在紧密联系<sup>[5-7]</sup>。多项研究表明,清晨高血压与慢性疾病密切相关,早晨收缩压超过135mmHg是心血管疾病的独立预测因子<sup>[8]</sup>。早晨收缩压每增加10mmHg,卒中风险可增加22%<sup>[9]</sup>,而这种风险与是否接受降压治疗无关。

Marfella 等人的一项研究发现,尽管白天和夜间的平均血压相似,但早晨血压峰值较高的患者颈动脉内膜中层厚度更大<sup>[10]</sup>。Suzuki 的研究使用113名高血压和非糖尿病慢性肾脏病患者的样本,随访3年后发现,早上测量的家庭血压比晚上血压更能预测肾小球滤过率下降<sup>[11]</sup>。在这项研究中,

【作者简介】舒谦(1996-),女,中国湖北咸宁人,硕士,从事心血管研究。

【通讯作者】赵翠(1981-),女,中国河北承德人,博士,主任医师,从事神经内科研究。

早晨血压比晚上的压力高约 10 毫米汞柱。据报道，在糖尿病患者中，尤其在早晨测量时，与靶器官损伤的相关性优于平时血压。研究人员还发现，24 小时内的心电图显示，早晨速率校正的 QT 间期增加，这种变化与高血压患者的室性心律失常和心源性猝死有关<sup>[12]</sup>。

心肌梗死 (MI) 是一种严重的急性心脏病，可能引发心律失常、休克或心力衰竭，甚至危及生命。研究表明，血压昼夜节律模式的异常或慢性高血压与心肌梗死的发病率有着密切的联系，可能会导致心肌血流动力学改变，并增加心肌梗死的发病率<sup>[13]</sup>。在射血分数保留的心力衰竭患者中，收缩压和舒张压的变异性增加与不良事件的风险增加有关<sup>[14]</sup>。此外，收缩压和舒张压的异常可能会影响心脏指标。研究发现，随着收缩压的升高，左心室壁厚度和左心室质量指数也会随着舒张压的升高而增加；而左心室舒张功能指数与舒张压的升高成反比，但与收缩压无关<sup>[15]</sup>。总的来说，无论是收缩压偏低还是偏高，都会增加死亡和心力衰竭住院的风险。因此，在诊断心血管相关疾病事件时，应当全面考虑血压的表型和节律。

## 4 清晨高血压升高的机制

### 4.1 交感神经系统激活

在清醒前后，交感神经活动显著增强，特别是  $\alpha$  肾上腺素能成分。这不仅增加了阻力动脉的血管张力及心排出量，还间接引起了水钠潴留，从而导致血压升高，并可能引发早晨血压的激增。研究发现，血压早峰明显的患者，其尿儿茶酚胺的早高峰也显示出强化。此外，血浆皮质醇含量的增加可促进冠状动脉对儿茶酚胺的敏感性，从而增强血管收缩反应。早晨，交感神经活动的增加打破了血流动力学的平衡，使得易损的冠状动脉粥样硬化斑块更易发生破裂。在斑块破裂风险最大的时段，止血和纤溶因子的日节律性波动，诱发了早晨的高凝血状态和低纤维蛋白溶解活性，这进一步推动了血管内血栓的形成。

### 4.2 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS)

在生理稳定状态下，血液中的肾素、血管紧张素 II 以及醛固酮浓度在夜间时段降至低谷，随后在苏醒前逐步升高，晨间更是呈现持续上升的趋势。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 通过增加体液容量、激活儿茶酚胺释放等多种机制，进而提升血压。过去研究普遍认为，RAAS 的日周期性变化对血压的 24 小时波动有着重要影响。然而，对于高血压患者来说，评估 RAAS 的活动级别通常较为复杂，主要因降压药物如螺旋内酯、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂等可能对评估结果造成影响。另外，持续的高血压及其相关并发症也可能引起 RAAS 机制的相应调整。

### 4.3 体位活动

多项研究指出，醒后的体位改变与血压的波动密切相关。对比研究发现，高血压病患者在清晨卧床时血压并未显著增加，但是患者在醒来后立即活动时，血压会迅速升高。因此，我们认为早晨血压波动与活动密切相关，而不仅仅与清醒状态有关。这种关联在血压较高的患者中尤为明显。活动和体位改变可能引起的交感神经活动增强，可能是早晨血

压升高和心率加快的直接原因之一。

## 4.4 血管变化

早晨更易发生冠状动脉痉挛，其促成因素包括血小板聚集增加、血细胞比容和纤维蛋白原水平的升高，进而增加血液粘度。这些因素的增强部分源于早晨血压激增导致的血管壁剪切应力增加。另外，由于血小板可能在高剪切应力的动脉粥样硬化狭窄区域被激活，早晨血压的激增本身可能引发血小板聚集的增加。

## 5 清晨高血压的诊疗

### 5.1 ACEI

临床研究显示，血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 在控制高血压患者的晨间血压方面更为安全、有效<sup>[16]</sup>。研究指出，夜间服用卡托普利与氢氯噻嗪的联合用药对降低夜间血压有一定的效果<sup>[17]</sup>，而睡前服用依那普利在降低睡眠期间血压方面的效果比早晨更佳，这可能与夜间的肾素 - 血管紧张素系统 (RAAS) 激活有关<sup>[18]</sup>。然而，也有研究显示，早晨服用贝那普利比夜间给药具有更持久的降压效果<sup>[19]</sup>。尽管晚间服用雷米普利后血流动力学有所改善，但一项包含高血压患者的交叉研究表明，雷米普利与咪达普利在早晨和晚间给药的降压效果相似<sup>[20,21]</sup>。

### 5.2 ARB

血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 在治疗高血压方面越来越受欢迎，并且非常有效且耐受性良好。与醒来时相比，睡前给予缬沙坦可使昼夜血压差异平均增加 6%，相当于非勺型高血压患者数量相对减少 73%<sup>[22,23]</sup>。此外，睡前联合使用氨氯地平和缬沙坦可能减少心血管事件的发生<sup>[24]</sup>。然而，对于需要联合用药以达到理想降压效果的患者，氨氯地平与缬沙坦的联合给药能有效降低全天的血压，与给药时间无关。研究还发现，睡前服用替米沙坦可改善睡眠期间的血压下降和夜间血压调节。奥美沙坦则通过调节昼夜节律，增强日间钠排泄，减轻心脏和肾脏负担，保持夜间血压下降。但也有研究表明，睡前服用奥美沙坦在降低夜间血压方面的效果优于早晨。

### 5.3 其他抗高血压药物

其他抗高血压药物的研究也取得了一些进展。前瞻性试验表明，睡前服用低剂量阿司匹林对高血压患者具有保护作用，这超出了心血管疾病的二级预防范围。与早晨相比，睡前服用硝苯地平能更显著地降低血压，减少水肿和不良反应的发生。世界卫生组织推荐每天使用一次长效抗高血压药物，以一致性地控制 24 小时血压，减少血压变异性，并提高治疗依从性。药物时间疗法也考虑了个体化的剂量和时间安排，以适应患者的日常节律和行为模式，最大化有益效果，减少不良影响。

总的来说，尽管睡前服用抗高血压药物在降低血压方面显示出一定的优势，但研究结果存在不一致性。在一项大型队列研究中，睡前服用降压药物可能改善血压控制并减少不良心血管事件的发生，但在其他研究中未观察到就寝时间和早晨降压治疗在血压控制方面的差异。这些差异可能与队列特征、药物选择或血压监测方法有关。因此，推荐整个人

群统一最佳给药时间时应谨慎,需考虑抗高血压药物的时间效应和对血压波动的影响。个性化时间疗法有助于优化时间性诊断。

## 6 总结和展望

该领域的进一步研究需强调准确的药效学和时间依赖性给药的药代动力学,通过使用调节昼夜节律计时系统的新型化合物来有效地预防高血压和相关慢性肾脏疾病的发作和进展,这将为血压控制和时间疗法的潜在价值提供有价值的成本效益方法,以及增加的系统保护,清晨血压的激增可能成为预防高血压靶器官损伤和随后心血管事件的新治疗靶点。

### 参考文献

- [1] Wang JG, Kario K, Chen CH, et al. Management of morning hypertension: a consensus statement of an Asian expert panel. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018,20(1):39-44.
- [2] Yong J, Lin D, Tan XR. Primary prevention of cardiovascular disease in older adults in China[J]. *World J Clin Cases*, 2017,5(9):349-359.
- [3] Abdel-Khalik MY, Mahrous SA, Shanab AA, et al. Morning Blood Pressure Surge as a Predictor of Outcome in Patients with Essential Hypertension[J]. *Saudi J Med Med Sci*. 2017,5(2):124-129.
- [4] Ushigome E, Kitagawa N, Kitagawa N, et al. Predictive power of home blood pressure measurement for cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: KAMOGAWA-HBP study[J]. *Hypertens Res*, 2021,44(3):348-354.
- [5] Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, et al. Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review[J]. *Am J Hypertens*, 2015,28(1):30-41.
- [6] Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2003,41(2):237-243.
- [7] Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, et al. Self-measured systolic blood pressure in the morning is a strong indicator of decline of renal function in hypertensive patients with non-diabetic chronic renal insufficiency[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2002,24(4):249-260.
- [8] Kamoi K, Miyakoshi M, Soda S, et al. Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2002,25(12):2218-2223.
- [9] Wei FF, Xue R, Thijs L, et al. Associations of Left Ventricular Structure and Function With Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Analysis of the TOPCAT Trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020,9(15):e016009.
- [10] Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF[J]. *Eur Heart J*, 2017,38(15):1132-1143.
- [11] Kuroda T, Kario K, Hoshida S, et al. Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2004,27(1):15-20.
- [12] Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing[J]. *Chronobiol Int*. 1991,8(6):506-510.
- [13] Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, et al. Administration-time-dependent effects of spirapril on ambulatory blood pressure in uncomplicated essential hypertension[J]. *Chronobiol Int*, 2010,27(3):560-574.
- [14] Palatini P, Mos L, Motolese M, et al. Effect of evening versus morning benazepril on 24-hour blood pressure: a comparative study with continuous intraarterial monitoring[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1993,31(6):295-300.
- [15] Zaslavskaja RM, Narmanova OZ, Teĭblium MM, et al. Vremiazavisimye éffekty ramiprila u bol'nykh s gipertonicheskoĭ bolezn'iu II stadii [Time-dependent effects of ramipril in patients with hypertension of 2 stage][J]. *Klin Med (Mosk)*, 1999,77(10):41-44.
- [16] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects[J]. *Hypertension*, 2003,42(3):283-290.
- [17] Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, et al. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing[J]. *Chronobiol Int*, 2010,27(6):1287-1303.
- [18] Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2007,50(4):715-22.
- [19] Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis[J]. *J Hypertens*, 2008,26(3):583-588.
- [20] Hermida RC, Ayala DE, Chayan L, et al. Administration-time-dependent effects of olmesartan on the ambulatory blood pressure of essential hypertension patients[J]. *Chronobiol Int*, 2009,26(1):61-79.
- [21] Chen L, Yang G, Zhang J, Ren B, et al. Time-Dependent Hypotensive Effect of Aspirin in Mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018,38(12):2819-2826.
- [22] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing[J]. *Am J Hypertens*, 2008,21(8):948-954.
- [23] 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.
- [24] Tamura K., Kohno I., Yuzo S., et al. Antihypertensive individualized therapeutic strategy[J]. *Dif. Soc*, 1991(6):109-124.