

· 临床研究 ·

心血管高反应对男性高血压患者血压昼夜节律及心率变异的影响

王 征*, 韩飞舟, 杨建涛, 林虹伶

(南京军区杭州疗养院疗养二科, 杭州 310007)

【摘要】目的 研究心血管高反应性(HCVR)对中年男性高血压患者血压昼夜节律与心率变异(HRV)的影响。**方法** 自愿参与本研究的在院疗养男性高血压(1级)患者60例,依照冷加压试验(CPT)将受试者分成高反应组及正常反应组。比较两组相应的临床资料以及动态血压、HRV等。结果 (1)与50名正常血压对照者比较,60名高血压患者中HCVR所占比例较高(58.3% vs 26.0%, $P < 0.01$)。(2)与正常反应组比较,高反应组24h平均收缩压(SBP)[(148.9 ± 8.9) vs (143.6 ± 8.5) mmHg, $P < 0.05$]、24h平均舒张压(DBP)[(94.4 ± 5.7) vs (90.5 ± 6.0) mmHg, $P < 0.05$]较高;夜间平均SBP[(145.4 ± 9.2) vs (135.2 ± 6.4) mmHg, $P < 0.01$]、夜间平均DBP[(92.7 ± 5.8) vs (83.6 ± 5.2) mmHg, $P < 0.01$]增高更明显;高反应组中血压昼夜节律消失,非勺型高血压者较正常反应组显著增高(74.3% vs 28.0%, $P < 0.01$)。(3)高反应组与正常反应组相比,HRV各项指标均显著降低[SDNN: (85.8 ± 10.7) vs (118.6 ± 13.8) ms; SDANN: (73.1 ± 14.2) vs (106.1 ± 15.2) ms; RMSD: (14.3 ± 5.5) vs (22.3 ± 9.5) ms; PNN50: (4.9 ± 2.1)% vs (7.0 ± 3.0)%, $P < 0.01$]。(4)logistic逐步回归分析显示,HCVR(OR=4.53; 95% CI 1.77~11.60)及HRV(OR=10.28, 95% CI 3.94~26.86)降低可能是血压昼夜节律消失的危险因素(均 $P < 0.01$)。结论 HCVR者在高血压患者中的比例较高;高血压合并HCVR者非勺型血压多见,昼夜节律紊乱,心率变异减低,可能与自主神经功能受损有关。

【关键词】 心血管反应性; 冷加压试验; 动态血压; 心率变异; 自主神经

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00109

Effects of hyper-cardiovascular reactivity on circadian rhythm of ambulatory blood pressure and heart rate variability in male patients with hypertension

WANG Zheng*, HAN Feizhou, YANG Jiantao, LIN Hongling

(No.2 Department, Hangzhou Sanatorium, Nanjing Military Command, Hangzhou 310007, China)

【Abstract】Objective To investigate the effects of hyper-cardiovascular reactivity (HCVR) on circadian rhythm of ambulatory blood pressure and heart rate variability(HRV) in middle-aged male patients with essential hypertension (EH). **Methods** A total of 60 voluntary male EH patients were divided into EH+HCVR group ($n=35$) and EH+normal cardiovascular reactivity group (NCVR group, $n=25$) according to cold pressor test (CPT). Related clinic information, ambulatory blood pressure monitoring and HRV between the two groups were compared and analyzed. **Results** (1)The proportion of HCVR in 60 EH patients was higher than that in 50 normotensive controls (58.3% vs 26.0%; $P < 0.01$). (2)Compared with EH+NCVR group, the 24h average systolic blood pressure (SBP) [(148.9 ± 8.9) vs (143.6 ± 8.5)mmHg; $P < 0.05$] and 24h diastolic blood pressure (DBP) [(94.4 ± 5.7) vs (90.5 ± 6.0)mmHg; $P < 0.05$], the average SBP [(145.4 ± 9.2) vs (135.2 ± 6.4)mmHg; $P < 0.01$] and DBP [(92.7 ± 5.8) vs (83.6 ± 5.2)mmHg; $P < 0.01$] of night in EH+HCVR group were higher, and the latter was more obviously increased; the circadian rhythm of ambulatory blood pressure lost, circadian rhythm of non-dipper in EH+HCVR group was higher than that in EH+NCVR group (74.3% vs 28.0%; $P < 0.01$). (3)The HRV index was lower in EH+HCVR group than in EH+NCVR group [SDNN: (85.8 ± 10.7) vs (118.6 ± 13.8)ms; SDANN: (73.1 ± 14.2) vs (106.1 ± 15.2)ms; RMSD: (14.3 ± 5.5) vs (22.3 ± 9.5)ms; PNN50: (4.9 ± 2.1)% vs (7.0 ± 3.0)%; $P < 0.01$]. (4)The logistic regression analysis indicated that HCVR (OR=4.53; 95%CI 1.77~11.60) and HRV (OR=10.28; 95%CI 3.94~26.86) decreasing were the risk factors of the loss of circadian rhythm in EH patients ($P < 0.01$). **Conclusion** The proportion of HCVR is higher in EH patients. Circadian rhythm of non-dipper, loss of circadian rhythm and HRV decrease are common in EH patients with HCVR and may be related with the autonomic nerve damage.

【Key words】 cardiovascular reactivity; cold pressor test; ambulatory blood pressure; heart rate variability; autonomic nerve

高血压是影响人类健康的严重疾病,在我国患病率呈逐年上升趋势。现有的心血管危险因素仅能预测50%的未来高血压^[1];确认新的心血管危险因素并对相应的高危人群给予早期、适当干预可能具有重要意义。心血管反应性(cardiovascular reactivity, CVR)是近期较受关注的一个危险因素,大量前瞻性资料证实了如下假设:心血管高反应性(hypercardiovascular reactivity, HCVR)在随后的岁月里更易发生高血压及心血管疾病,更早出现靶器官损害并最终导致较高的死亡率^[2],其中许多研究采用冷加压试验(cold pressor test, CPT)的方法来评估正常血压个体的心血管反应性^[3-5]。心血管反应性这一领域国内研究较少,特别是在轻中度高血压患者中的分布及临床特点无报道。我们对部分中等高血压的军队疗养员进行初步的心血管反应性的筛查,并分析其对24小时动态血压与心率变异(heart rate variability, HRV)的影响,以及与血压昼夜节律的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2010年10月至2011年6月在南京军区杭州疗养院疗养的军队疗养员中,选取自愿参与本研究的高血压(1级)患者60人,均为男性,年龄41~65岁,平均(45.3±10.2)岁。入院后3次随测血压≥140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),未服用任何降血压药物、降胆固醇药物及硝酸酯类药物治疗,无高血压家族史,无吸烟、饮酒等嗜好;排除继发性高血压。疗养期间给予普通饮食及一般日常生活。另选相应年龄正常血压男性50例作为对照。

1.2 方法

1.2.1 冷加压试验和判断标准^[4] 在固定诊室、固定时间(上午8:00~9:00)由专门受过培训的技术人员操作。受试者在室温25~30℃的房内休息20 min后,使用标准水银柱血压计进行3次右上肢坐位血压测量,每次间隔2 min,取平均值作为基础血压。之后受试者将左手浸入3~5℃的冰水中,水面没过手腕并停留1 min,在左手从冰水中取出后的0, 60 s, 120 s, 240 s时,使用水银柱血压计分别对右臂进行4次血压测量。期间无任何受试者出现不良反应。冷加压试验标准:刺激后收缩期血压(systolic blood pressure, SBP)、舒张期血压(diastolic blood pressure, DBP)、平均血压(mean blood pressure, MBP)三者任何一项最高值较基础升高≥15 mmHg即为冷加压高反应,低于此值为冷加压试验正常反应^[4]。

1.2.2 动态血压检测 采用美国Spacelabs90207无创袖带式动态血压监测仪进行24h动态血压测量(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)。白昼(8:00~0:00)每30 min监测1次,夜间(0:00~8:00)每60 min监测1次。将获得的数据统计分析以下指标:24 h平均收缩压(24h SBP)、24h平均舒张压(24h DBP);白昼平均收缩压(day SBP, dSBP)、白昼平均舒张压(day DBP, dDBP);夜间平均收缩压(night SBP, nSBP)、夜间平均舒张压(night DBP, nDBP);血压波动的昼夜节律采用夜间血压下降率表示,即(白天血压均值-夜间血压均值/白天血压均值)×100%,如≥10%,为昼夜节律存在,称为勺型;如<10%,为昼夜节律曲线消失,称为非勺型^[6]。

1.2.3 HRV分析 采用美国GE公司生产的MARS PC动态心电图分析仪,计算机可自动剔除经人工确认的各种期前收缩及伪差后进行HRV分析。由计算机自动计算24 h全程全部窦性R-R间期的标准差(standard deviation of all normal-to-normal intervals, SDNN),24h内每5 min时段窦性R-R间期平均值的标准差(standard deviation of 5 min average normal-to-normal intervals, SDANN),相邻正常R-R间期差值的均方根(square root of the mean of the sum of squares of successive normal-to-normal interval differences, RMSSD),两个相邻R-R间期互差>50 ms的心跳数所占分析信息间期内心搏数的百分比(number of successive normal-to-normal intervals differing by > 50ms divided by the total number of successive normal-to-normal intervals, PNN50)^[7]。受检者于检查前1 d及当天禁止饮用咖啡、浓茶、酒和可能影响心脏自主神经功能的药物,避免剧烈运动及情绪激动。

1.3 统计学处理

用SPSS 15.0软件包进行统计处理,各计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用百分率表示,率的比较采用卡方检验;血压昼夜节律紊乱与多因素的相关分析采用非条件logistic逐步回归。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压与正常血压中高反应者所占比例的比较

60名中年高血压患者冷加压试验呈高反应者35人(58.3%),正常反应者25人(41.7%);对照组50名正常血压者中高反应者为13人,仅为26.0%。两组受试者一般特征,如年龄、家族史及体质指数(body mass index, BMI)、空腹血糖、血脂等指标

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 高血压患者中冷加压试验高反应与正常反应者动态血压比较

在 35 例 CPT 高反应组中, 26 例动态血压呈非勺型, 占 74.3%; 正常反应组 25 例中仅 7 例为非勺型, 占 28%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与正常反应组比较, 高反应组 nSBP、nDBP 及

24h SBP、24h DBP 均较高 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 而两组 dSBP 和 dDBP 无差异 ($P > 0.05$; 表 1)。

2.3 高血压患者中冷加压试验高反应与正常反应者动态心电图 HRV 参数比较

CPT 高反应组 HRV 时域指标 (SDNN, SDANN, RMSSD, PNN50) 明显低于正常反应组 ($P < 0.01$; 表 2)。

表1 高血压患者中冷加压试验高反应与正常反应者动态血压的比较

Table 1 Comparison of ambulatory blood pressure monitoring parameters between patients with high cardiovascular reactivity and normal cardiovascular reactivity (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	24h SBP	24h DBP	dSBP	dDBP	nSBP	nDBP
高反应	35	148.9 ± 8.9*	94.4 ± 5.7*	152.5 ± 9.1	98.7 ± 6.0	145.4 ± 9.2**	92.7 ± 5.8**
正常反应	25	143.6 ± 8.5	90.5 ± 6.0	152.3 ± 9.0	97.3 ± 5.8	135.2 ± 6.4	83.6 ± 5.2

注: 24h SBP: 24h 平均收缩压; 24h DBP: 24h 平均舒张压; dSBP: 白昼平均收缩压; dDBP: 白昼平均舒张压; nSBP: 夜间平均收缩压; nDBP: 夜间平均舒张压。1 mmHg=0.133 kPa。与正常反应组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 高血压患者中冷加压试验高反应与正常反应者HRV参数指标比较

Table 2 Comparison of HRV parameters between patients with high cardiovascular reactivity and normal cardiovascular reactivity ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	PNN50 (%)
高反应	35	85.8 ± 10.7**	73.1 ± 14.2**	14.3 ± 5.5**	4.9 ± 2.1**
正常反应	25	118.6 ± 13.8	106.1 ± 15.2	22.3 ± 9.5	7.0 ± 3.0

注: SDNN: 24h 全程全部窦性 R-R 间期的标准差; SDANN: 24h 内每 5 min 时段窦性 R-R 间期平均值的标准差; RMSSD: 相邻正常 R-R 间期差值的均方根; PNN50: 两个相邻 R-R 间期互差 > 50 ms 的心跳数所占分析信息间内心搏数的百分比。与正常反应组比较, ** $P < 0.01$

2.4 血压昼夜节律紊乱与多因素的相关分析

采用非条件 logistic 逐步回归, 两组资料合并后用二分类 logistic 回归, 以研究对象的血压昼夜节律是否为非勺型作为因变量, 以年龄 (每 10 岁)、24h SBP (每 20 mmHg)、24h DBP (每 10 mmHg)、SDNN 以 < 100 ms 为降低^[7]及 CPT 中是否高反应为自变量对非勺型的血压昼夜节律影响因素进行多因素分析, logistic 逐步回归, 经调整年龄、BMI、血糖、血脂等因素后, 结果显示, 患者动态血压非勺型仅与是否为心血管高反应 (OR=4.53; 95%CI 1.77~11.60) 及 SDNN 高低 (OR=10.28, 95%CI 3.94~26.86) 有关 (均 $P < 0.01$)。

3 讨论

心血管反应性是指个体在受各种外界环境刺激时呈现出的一过性血流动力学数量或性质上的改变, 通常观察最多的是血压的变化。研究证实, 部分正常血压的心血管高反应个体长期反复暴露于这种一过性的血压增高过程, 其发生高血压及心脑血管疾病的危险明显增高, 但这些研究的人群大多起始时多集中于正常或临界血压的年轻人。部分随访期长

且行二次冷加压试验的研究显示, CVR 高反应的人数及新患高血压的人数均可能随年龄增加而增多^[3], 我们推测, 随着年龄增加交感兴奋性升高, 在中年轻、中度高血压患者中 CVR 高反应的人数可能会增加并进一步造成靶器官的损伤。作为评估 CVR 状况的 CPT 本身主要是引起交感神经 α -肾上腺素能受体兴奋导致血管收缩, 外周血管阻力增加, 从而使血压增高, 故 CVR 的本质可能与交感神经兴奋有关^[8], 这是支持我们上述推测的原理基础。另一方面, Menkes 等^[9]的研究显示, CVR 高反应仅与 65 岁前新发高血压密切相关, 可能是因为此年龄后其他因素造成的高血压已开始增加, 高血压本身与 CVR 高反应可双向相互影响, 因果关系可能无法完全明确^[2]。本研究高血压患者年龄均未超过 65 岁, 同样原因, 本研究未选择 2 级及以上的高血压。高血压合并 CVR 高反应者达 35 例, 占 58.3%, 显著高于正常血压对照组的 26%, 提示中年高血压患者高 CVR 发生率较高。

在近 60% 的高血压合并高 CVR 者中表现出明显的 nSBP 和 nDBP 升高, 而 dSBP 和 dDBP 变化不大, 即昼夜节律消失现象, 高反应组动态血压呈非勺型者, 占 74.3%, 而正常反应组中仅占 28.0%。大

量资料显示,昼夜节律消失与心、脑血管病的发生密切相关^[10],非勺型高血压患者患心血管病的危险性增加,左心室肥厚、蛋白尿等靶器官损害不断增加,是独立于血压水平的心血管病预测因素。CVR高反应组血压昼夜节律消失,非勺型高血压多见,其机理并不十分清楚,自主神经功能紊乱可能是原因之一。在对非勺型血压影响因素进行的 logistic 多因素回归分析结果显示,患者动态血压非勺型仅与心血管高反应及 SDNN 有关,OR 值分别为 4.53 和 10.28,提示在血压昼夜节律消失的发生发展过程中,高 CVR 与低 HRV 起着重要的作用。HRV 作为一项可以定性定量评价自主神经功能的指标,与心脏交感神经和副交感神经息息相关。本研究中 CVR 高反应组 HRV 各参数均较低,提示了其对自主神经功能的损害可能较严重,表现为交感活性增强而迷走神经功能受抑制。而心肌的电稳定依赖于迷走神经、交感神经和体液调节之间的精确平衡,一旦迷走神经活动降低,进而减弱对交感神经活动的抑制作用,使交感神经活动增强,可能导致室颤阈降低,易触发室颤,导致发生猝死^[11]。CVR 增高在中年高血压患者中较普遍,表现在动态血压非勺型血压多见,昼夜节律紊乱,心率变异减低,可能与自主神经功能受损有关,并易导致心血管事件发生。对于此类合并 CVR 增高的中年高血压患者,应及时给予精神减负,尽早给予包括抑制交感系统活性在内的药物治疗。

【参考文献】

- [1] Treiber FA, Kamarck T, Schneiderman N. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states[J]. *Psychosom Med*, 2003, 65(1): 46-62.
- [2] Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 1026-1032.
- [3] Wood DL, Sheps SG, Eleback LR, *et al*. Cold pressor tests as a predictor of hypertension[J]. *Hypertension*, 1984, 6(3): 301-306.
- [4] Kasagi F, Akahoshi M, Shimaoka K. Relation between cold pressor test and development of hypertension based on 28-year follow-up [J]. *Hypertension*, 1995, 25(1): 71-76.
- [5] Matthews KA, Katholi CR, McCreath H. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA Study[J]. *Circulation*, 2004, 110(1): 74-78.
- [6] 赵光胜. 现代高血压学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 333-356.
- [7] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology[J]. *Eur Heart J*, 1996, 17(3): 354-381.
- [8] Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year follow-up study [J]. *Hypertension*, 2008, 52(2): 336-341.
- [9] Menkes MS, Matthews KA, Krantz DS, *et al*. Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension[J]. *Hypertension*, 1989, 14(5): 524-530.
- [10] 宋越红, 李建英, 黄国秀. 老年原发性高血压患者血压晨峰与心血管危险因素相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(5): 366-368.
- [11] 齐莲芬, 胡元会, 方业明, 等. 老年高血压患者心率变异性与血压晨峰现象[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(11): 1039-1040.

(编辑: 王雪萍)