

# 绝经后高血压患者血压变异性与靶器官损害的研究进展

阿比旦·阿不来 李红军 (通讯作者)

新疆医科大学第五附属医院 新疆 乌鲁木齐 830011

**摘要:** 绝经后妇女的高血压发病率比绝经前妇女高四倍, 而年龄匹配的男性的发病率仅增加三倍, 目前需要进一步的临床研究来揭示高血压和相关心血管疾病 (Cardiovascular Diseases, CVD) 的性别差异, 以促进以性别为导向的抗高血压治疗方法的发展。血压变异性 (Blood Pressure Variability, BPV) 与靶器官损伤、心血管风险和死亡相关, 这表明除了降低平均血压值之外, BPV 可能还可以作为高血压管理的新靶点, 然而关于治疗干预控制血压变异性的有效性的证据仍然缺乏。

**关键词:** 绝经后高血压; 血压变异性; 靶器官损害

## Research progress on blood pressure variability and target organ damage in postmenopausal hypertensive patients

Abidan Abulai Hongjian Li (Corresponding author)

The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011

**Abstract:** The incidence of hypertension in postmenopausal women is four times higher than in premenopausal women, while the incidence in age-matched men is only three times higher, and further clinical studies are needed to uncover gender differences in hypertension and related Cardiovascular Diseases (CVD). To promote the development of gender-oriented antihypertensive treatments. Blood Pressure Variability (BPV) is associated with target organ damage, cardiovascular risk, and death, suggesting that BPV may serve as a new target for hypertension management in addition to reducing mean blood pressure values, however, evidence on the effectiveness of therapeutic interventions to control blood pressure variability is still lacking.

**Key words:** Postmenopausal hypertension; Blood pressure variability; Target organ damage

原发性高血压是一种慢性非传染性疾病, 在我国有患病率高、致残率高、疾病负担重的特点。2018年发表的中国高血压调查数据显示: 中国成人高血压患病率为 27.9%, 全国约有 2.44 亿高血压患者。高血压已成为 CVD 发病率和死亡率的主要全球风险因素。尽管在过去 20 年中 CVD 的病死率总体上有所下降, 但在中年女性 (40-65 岁) 这一比率出现激增, 这与绝经过渡期相吻合<sup>[1]</sup>。女性在生理性绝经 1 年后发生的高血压称为绝经后高血压。BPV 是 CVD、慢性病、痴呆、中风的强大而独立的危险因素, 可根据其评估的时间和阶段进行分类包括: 超短期 BPV、短期 BPV、中长期 BPV、长期 BPV。除了降低高血压人群的平均血压外, 测量和控制血压变异性的诊断和治疗价值可能提供关键目标。

### 1 绝经后高血压概述

#### 1.1 发病机制

绝经后高血压的调控模式复杂, 因素多。绝经后妇女血压的升高可能是由于性激素水平的巨大变化, 此外, 性染色体的变化也是一个因素<sup>[2]</sup>。导致绝经后高血压可能的机制有: 雌/雄激素比率的变化、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) 和内皮素

系统的激活、交感神经系统 (Sympathetic Nervous System, SNS) 的激活、代谢综合征和肥胖、炎症、血管收缩素类物质增加、焦虑、抑郁, 其他机制可能还包括: 胰岛素抵抗、氧化应激、内皮功能障碍、盐敏感性等<sup>[3]</sup>。雌激素缺乏可能是绝经后妇女高血压的主要原因之一。流行病学和实验数据表明, 雌激素可能通过对 RASS、一氧化氮 (NO)、内皮素和免疫系统的作用导致血管舒张<sup>[4]</sup>。

#### 1.2 临床特点

绝经后高血压具有以下特点: (1) 收缩压与脉压升高<sup>[5]</sup>。(2) 绝经后女性血压水平与绝经年龄相关<sup>[6]</sup>。(3) 与男性相比, 绝经后女性经历了更快速的与年龄相关的血压升高。绝经后高血压的发展可能与自主神经系统的年龄相关变化有关<sup>[7]</sup>。交感神经活动 (SNA) 随着年龄的增长而逐渐增加, 在绝经期女性中, SNA 的这种增加似乎比同龄男性更明显<sup>[8]</sup>。(4) 绝经后女性更容易患代谢综合征 (5) 绝经后女性血压出现异常昼夜节律。

#### 1.3 治疗方法

##### 1.3.1 非药物治疗

首先建议改变生活方式来控制女性的血压。绝经后妇女

的高血压往往对盐敏感,因此减少钠的摄入可能有利于降低血压。此外,体重减轻、增加体力活动、减少饮酒、以蔬菜和水果为基础的饮食以及消除脂肪乳制品在高血压管理中具有其作用。有研究指出,基于植物雌激素的饮食可能对心血管系统有保护作用<sup>[9]</sup>。

### 1.3.2 降压药物治疗

除妊娠期外,现有的高血压管理指南并未为女性和男性提供不同的治疗方法。一项大型荟萃分析显示<sup>[10]</sup>,高血压女性接受降压药物治疗的可能性是男性的1.33倍,并且更多地使用利尿剂。对于单纯收缩期高血压患者,可选钙离子通道阻滞剂作为首选。绝经后女性心血管风险较同龄匹配后男性明显增加,因此给予 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂对心血管系统有不同程度的保护作用。

### 1.3.3 激素替代疗法

研究指出绝经期女性进行短期雌激素替代治疗可明显降低CVD的风险及死亡率。然而,两项随机前瞻性试验—WHI和HERSI、II期试验,分别不支持绝经激素治疗(Menopausal Hormone Treatment, MHT)在预防原发性或继发性心血管疾病中的作用,反而可能增加绝经后女性CVD发生的风险,目前尚未得到明确的解释。HRT对CVD一级预防的风险和益处仍有争议,争议集中在以下几个方面:参与者年龄、HRT的启动时间和持续时间、雌激素的使用的计量和形式、孕激素种类和计量的选择等<sup>[11]</sup>。研究发现绝经后女性长期单独服用雌激素会导致静脉血栓、中风、高脂血症、静脉血栓和乳腺癌的发病风险升高<sup>[12]</sup>。LundbergGM<sup>[13]</sup>对绝经激素治疗作了较系统全面的综述,得出结论:最近的研究表明MHT对年轻女性、绝经10年以内的女性和短期使用低剂量MHT缓解更年期症状的女性是安全的。《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》指出:对于绝经女性,应注意评估MHT的适应证、禁忌证、慎用情况,对进行MHT的所有患者同时给予健康指导。原则上不建议60岁以上或绝经10年以上的女性开始进行MHT<sup>[14]</sup>。

## 2 血压变异性与靶器官损害

### 2.1 血压变异性

BPV被定义为规定时间内动脉血压值的变化。BPV复杂的生理学基础依赖于血流动力学、行为因素(焦虑、体位改变、生活方式)、环境因素(大气压力、气候),主动脉顺应性和体循环容量间的相互作用,并因同时进行抗高血压和心力衰竭药物治疗而变得复杂<sup>[15]</sup>。BPV可根据其评估的时间和阶段进行分类包括:超短期BPV、短期BPV、中长期BPV、长期BPV。超短期BPV定义为血压在不同搏动间的变化,是由压力感受器反射、NO、RASS、SNS以及行为和情绪等因素之间的互相作用引起的<sup>[16]</sup>。短期BPV定义为24小时内的BPV,与24小时内睡眠和身体活动相关,短期BPV包括异常血压节律、晨峰血压等,其特征是昼夜节律变异性:

典型的夜间血压生理性降低及早晨收缩压和舒张压的升高。短期BPV目前可以使用ABPM进行测量,动态血压变异性指数包括:标准差(SD)、变异系数(CoV)、平均实际可变性(ARV)、残余BPV、加权24小时标准差等已被用于评估短期血压变异性。中长期BPV被定义为血压的日常变化,主要由行为和环境(温度、海拔等)因素引起,并可能受到抗高血压治疗依从性的影响。长期BPV被定义为数月 and 数年内的血压变化,像中期可变性一样,它主要是由于行为、环境(温度、光照周期、海拔等)以及抗高血压治疗的依从性。

身体各部位动脉血压测量值并不相同,然而,还没有临床研究根据测量部位对BPV进行测量和分类。研究表明,中心血压(中心动脉压)是比外周血压(肱动脉血压)更好的预测心血管风险<sup>[17]</sup>。中心血压可以更准确地表示靶器官(大脑、眼睛、心脏和肾脏)所处的血压值。然而,目前的高血压管理指南仅基于肱动脉袖带血压测量。BPV和研究结果之间的关系可能因使用BPV指数而异。BPV研究设计的异质性,包括目标人群和BPV指数类型,使得BPV指数的直接比较和评估具有挑战性。测量BPV的最佳BPV指数仍然是一个活跃的研究领域<sup>[18]</sup>。

### 2.2 血压变异性相关靶器官损害

多项研究表明,BPV是心力衰竭、心肌梗死、房颤、慢性肾病、痴呆、中风以及高血压相关发病率和死亡率的一个强大而独立的风险因素,这些看似不同的疾病可能具有与BPV相关的相似的潜在病理生理机制。推测BPV与靶器官损害的发展有关,包括大动脉僵硬增加、微循环中的血管重塑(介质/管腔比增加、管腔直径减小、血管舒张受损)、炎症级联反应、SNS和RASS的激活等<sup>[19]</sup>。

在有中风史的患者中,超短期BPV与中风复发风险增加相关<sup>[20]</sup>。通过SD、CoV、ARV和白天和夜间的其他参数测量的动态血压变异性与心血管事件风险增加相关<sup>[21]</sup>。过度的晨间血压升高可独立于平均血压水平预测心血管事件<sup>[22]</sup>。基于JAMP的研究,学者报告血压早晨激增程度与中风的风险呈线性相关<sup>[23]</sup>。高血压前期患者动态血压变异性增加与进行性高血压相关<sup>[24]</sup>。动态血压变异性也与靶器官损伤有关,Hung等人报道,动态血压变异性增加与高血压肾病相关<sup>[25]</sup>。此外,Wei等人<sup>[26]</sup>对3184名射血分数正常(射血分数 $\geq 45\%$ )的心力衰竭患者进行的一项研究发现,较高的短期收缩和舒张BPV(独立于基线血压水平)与不良健康结果相关。此外,中期访视间收缩期BPV已被证明是新发房颤的独立危险因素<sup>[27]</sup>。Sasaki等人注意到日常BPV的增加是慢性肾脏疾病发展的一个重要风险因素<sup>[28]</sup>。在老龄人群中,每日BPV与认知功能降低相关<sup>[29]</sup>。Nwabuo等人报道成年早期的长期访视BPV与颈动脉内膜中层厚度增加的进展相关<sup>[30]</sup>,Wang等人在他们对6-18岁儿童和青少年的研究<sup>[31]</sup>中观察到访视之间的BPV与肾损伤相关,如30岁后的蛋白尿。此外,访视之间的BPV也被描述为与痴呆的进展相关:Sible等人。据报道,访视BPV增加

与导致阿尔茨海默病的 tau 蛋白积聚有关<sup>[32]</sup>。

### 3 绝经后高血压患者出现血压变异性相关靶器官损害

部分绝经后高血压患者的正常昼夜节律减弱或消失,表现为异常的血压曲线。一项关于绝经后女性进行的研究表明:出现反构型血压模式的绝经后高血压患者的绝经年龄明显晚于构型血压模式患者,绝经年龄与夜间收缩压和舒张压下降率呈负相关,表明绝经年龄是绝经后女性高血压患者反构型血压的独立危险因素<sup>[33]</sup>。反构型血压与心血管事件有关。一项关于绝经后高血压患者血管内皮功能与血压变异性关系的研究表明:绝经后高血压患者血管内皮依赖性舒张功能与患者的年龄及24小时收缩压 ARV 有关<sup>[34]</sup>。绝经年龄与血压昼夜变化之间的关系的可能机制被认为是雌激素缺乏导致的绝经后内皮功能障碍、血脂异常和体重指数增加等。绝经后女性比未绝经女性更容易出现夜间血压不下降,反应靶器官损伤增加,研究表明:在绝经后妇女中,夜间高血压尤其夜间收缩压升高与内皮功能降低相关<sup>[35]</sup>。一项探讨绝经后高血压患者颈动脉彩色多普勒超声(CDFI)检查结果与血压变异性关系<sup>[36]</sup>的研究表明:经CDFI检查绝经后高血压患者颈动脉内膜中层厚度可反映早期动脉血管损伤程度,可有效监测心血管事件发生,其发展与BPV呈正相关关系。另外,血清抑光素C(Cys C)是影响原发性高血压患者靶器官损害和心血管事件的独立危险因素,与高血压关系密切,研究表明在围绝经期高血压患者中:血清Cys C水平与BPV显著相关,随着血清Cys C水平的升高,24小时和白昼的收缩压变异性逐渐增大,夜间血压逐渐升高,血压的昼夜节律发生紊乱,正常的构型节律消失,转变为异常的反构型和非构型节律<sup>[37]</sup>。

### 4 展望

目前尚不清楚BPV本身是靶器官损伤的原因,还是仅仅是自主神经功能障碍、血管僵硬或内皮功能障碍等其他病理过程的预后标志。未来的研究需要阐明各种BPV决定因素的作用,以更好地理解靶器官损伤和BPV的潜在病理生理学,此外还需要确定和验证BPV的生理和病理范围。在未来的临床试验中整合连续血压监测和BPV可能有助于解决一些关键的知识差距,包括睡眠、身体姿势和身体活动对BPV的影响;给药方案(剂量和频率)对血压和BPV的影响;疾病对BPV的影响;药物对BPV的影响。目前的指南不包括使用BPV作为高血压或心力衰竭管理的靶点。鉴于BPV管理在减少CVD结果中的潜在有益作用,控制BPV应被视为一个新的目标标准<sup>[18]</sup>。

#### 参考文献:

[1] Shaw LJ. Quality and Equitable Health Care Gaps for Women[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(3):373-388.

[2] Di Giosia P. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2018, 20(3):13.

[3] Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal Hypertension[J]. American Journal of Hypertension, 2011, 24(7):740-749.

[4] Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease[J]. Nature Reviews Nephrology, 2018, 14(3):185-201.

[5] Li N. The potential role of testosterone in hypertension and target organ damage in hypertensive postmenopausal women[J]. Clinical Interventions in Aging, 2019, 14:743-752.

[6] Izumi Y. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women[J]. American Journal of Hypertension, 2007, 20(10):1045-1050.

[7] Vongpatanasin W. Autonomic regulation of blood pressure in menopause[J]. Seminars in Reproductive Medicine, 2009, 27(4):338-345.

[8] Narkiewicz K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity[J]. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 2005, 45(4):522-525.

[9] Engberding N, Wenger NK. Management of hypertension in women[J]. Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension, 2012, 35(3):251-260.

[10] Klungel OH. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies[J]. Journal of Hypertension, 1997, 15(6):591-600.

[11] Gambacciani M. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions[J]. Climacteric: The Journal of the International Menopause Society, 2019, 22(3):303-306.

[12] Marjoribanks J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 1(1):CD004143.

[13] Lundberg G. Menopausal Hormone Therapy: a Comprehensive Review[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2020, 22(8):33.

[14] 陈蓉, 彭雅婧. 《中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)》在临床的实践[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3):202-205.

[15] Liu Y. The Effect of Blood Pressure Variability on Coronary Atherosclerosis Plaques[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022, 9:803810.

[16] Rosei EA. How important is blood pressure

variability?[J]. European Heart Journal Supplements, 2020, 22(Supplement\_E): E1-E6.

[17]Cm M. Central blood pressure: current evidence and clinical importance[J]. European heart journal, 2014, 35(26).

[18]Sheikh AB. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future[J]. Journal of the American Heart Association, 2023, 12(9):e029297.

[19]Wang H Estrogen receptors are linked to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), ADAM metalloproteinase domain 17 (ADAM-17), and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) expression in the human atrium: insights into COVID-19[J]. Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension, 2021, 44(7):882-884.

[20]Ajs W. Prognostic Significance of Blood Pressure Variability on Beat-to-Beat Monitoring After Transient Ischemic Attack and Stroke[J]. Stroke, 2018, 49(1).

[21]Mena LJ. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Journal of the American Heart Association, 2017, 6(10): e006895.

[22]K K, Jg W, Yc C, et al. The HOPE Asia network 2022 up-date consensus statement on morning hypertension management[J]. Journal of clinical hypertension(Greenwich, Conn.), 2022, 24(9).

[23]S H, K K. Morning Surge in Blood Pressure and Stroke Events in a Large Modern Ambulatory Blood Pressure Monitoring Cohort: Results of the JAMP Study[J]. Hypertension(Dallas, Tex.:1979), 2021, 78(3).

[24]G Ö, Ş U, M A, et al. Does Blood Pressure Variability Affect Hypertension Development in Prehypertensive Patients?[J]. American journal of hypertension, 2022, 35(1).

[25]Mh H, Cc H, Cm C, et al. 24-h ambulatory blood pressure variability and hypertensive nephropathy in Han Chinese hypertensive patients[J]. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.), 2021, 23(2).

[26]Ff W. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. Hypertension (Dallas, Tex.:1979), 2021, 77(5).

[27]Sr L. Blood Pressure Variability and Incidence of

New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study[J]. Hypertension (Dallas, Tex.:1979), 2020, 75(2).

[28]T S. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Incident Chronic Kidney Disease in a General Japanese Population[J]. Journal of the American Heart Association, 2022, 11(19).

[29]K G. Day-to-day blood pressure variability is associated with lower cognitive performance among the Japanese community-dwelling oldest-old population: the SONIC study[J]. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension, 2020, 43(5).

[30]Cc N. Long-Term Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Coronary Artery Calcium and Carotid Intima-Media Thickness in Midlife: The CARDIA Study[J]. Hypertension (Dallas, Tex.:1979), 2020, 76(2).

[31]Y W. Associations of Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability With Subclinical Kidney Damage and Albuminuria in Adulthood: a 30-Year Prospective Cohort Study[J]. Hypertension(Dallas, Tex.:1979), 2022, 79(6).

[32]Ij S. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Longitudinal Tau Accumulation in Older Adults[J]. Hypertension(Dallas, Tex.:1979), 2022, 79(3).

[33]Su D. Circadian Blood Pressure Variations in Postmenopausal Females with Hypertension[J]. International Heart Journal, 2018, 59(2):361-366.

[34]郑兰珍, 何静, 陈俐. 绝经后原发性高血压患者血管内皮功能与血压变异性的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6):1045-1048.

[35]Routledge FS. Endothelial function in postmenopausal women with nighttime systolic hypertension[J]. Menopause (New York, N.Y.), 2015, 22(8):857-863.

[36]李木英, 何伟明, 李少君. 绝经后高血压患者颈动脉 CDFI 检查结果与血压变异性的关系 [J]. 《现代医用影像学》, 2022, 第 31 卷 (第 1 期):168-169.

[37]陈源源. 围绝经期高血压 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(6):670-672.

#### 作者简介:

阿比旦·阿不来(1997.5- ), 女, 维吾尔族, 新疆人, 毕业于新疆医科大学, 硕士学历, 内科学专业, 研究方向: 心血管疾病。