

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.025

网络首发 https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190619.1332.053.html(2019-06-20)

高血压伴失眠综合征的研究进展*

陈 超¹,李秀英²,郑宝钧¹综述,迟路湘³,邓 潇^{1,4△}审校

(1. 重庆市潼南区中医院心脑血管病科 402660;2. 西南医科大学附属医院药剂科,泸州 646000;
3. 陆军军医大学附属西南医院心内科,重庆 400038;4. 中国中医科学院,北京 100700)

[摘要] 随着现代社会饮食和生活方式的改变,高血压人群的发病率已达 25%,合并失眠综合征的人群发病率也呈逐年上升的趋势,严重威胁人民群众的健康安全,消耗了大量的医疗资源。如何积极有效地救治此类慢性病人群,是我国医疗改革的焦点问题。本文就近年来国内外学者对高血压伴失眠综合征的流行病学、相关性研究、发病机制、诊断指南、治疗方式等资料进行分析、总结,为临床应用与研究提供思路。

[关键词] 高血压;入睡和睡眠障碍;临床表现;研究进展

[中图法分类号] R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3167-04

Research progress on hypertension and insomnia syndrome*

CHEN Chao¹,LI Xiuying²,ZHENG Baojun¹,CHI Luxiang³,DENG Xiao^{1,4△}

(1. Department of Cardiovascular and Cerebrovascular, Tongnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 402660, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 3. Department of Cardiovascular, Southwest Hospital Affiliated of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 4. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] With the development of diet and lifestyle in modern society, the incidence of hypertension has reached 25%, and the hypertension people with insomnia syndrome is increasing year by year, which seriously threatens the people's health and safety and consumes a large amount of medical resources. How to treat the chronic disease positively and effectively is the focus of medical reform in China. This paper analyzed and summarized the epidemiology, correlation research, pathogenesis, clinical diagnosis and treatment of hypertension and insomnia syndrome in recent years, and provides ideas for clinical application and research.

[Key words] hypertension; sleep initiation and maintenance disorders; clinical diagnosis; advance

高血压是一种慢性损伤性全身疾病,以动脉血压升高为主要特征^[1]。据国内外文献报道,高血压合并失眠综合征的患者发病率呈逐年上升的趋势,主要表现为高血压的患者较正常人入睡困难、睡眠质量差、多梦、易惊醒、睡眠时间短^[2-6]。本文就近年来国内外学者对高血压伴失眠综合征的流行病学、相关性研究、发病机制、诊断、治疗方式等资料进行分析、总结,为临床应用与研究提供思路。

1 流行病学

随着人民生活水平和生活方式不断改变,高脂肪摄入、缺乏锻炼等等因素导致高血压发病率迅速增长,引起社会的广泛关注。随着疾病的发生、发展,高

血压患者会逐渐合并其他疾病,根据 2017 年中国心血管病中心调查显示,目前我国约有 3 亿高血压患者,≥18 岁居民患病率约为 25.2%,男性发病率为 28.9%,女性发病率为 26.9%,失眠发生率高达 45.4%,失眠位居高血压并发症前列^[7]。国内调查报告显示,850 例高血压患者发生失眠达 41.0%^[8],237 例高血压合并 2 型糖尿病发生失眠比例达 62.6%^[9];国外文献报道失眠综合征患者合并高血压的发病率达 15.0%~41.0%^[10-17],同时有 52% 的患者血压呈急性升高,可能出现高血压急症,严重威胁人们的健康^[14]。

2 高血压与失眠综合征的相关性

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81500357);重庆市卫计委科研项目(ZY201703042);重庆市卫计委科研项目(ZY201703094);重庆市卫计委科研项目(2017MSXM190);重庆市科卫联合项目(2018QNXM047)。 作者简介:陈超(1963—),副主任医师,本科,主要从事心脑血管疾病的研究。 △ 通信作者,E-mail:dengxxiao31@qq.com。

随着现代社会的发展,越来越多的人从事夜班工作,由于夜间上班导致睡眠质量的降低已成为高血压与失眠发生的高危因素之一^[18-19]。2017 年一项 Meta 分析(27 份研究,394 793 名参与者)揭示夜班工作与高血压的发病密切相关,在长期随访中发现从事夜班工作者高血压的发病风险提高 34%^[20]。睡眠时间减少($<5\sim 6$ h/d)与高血压的发病风险密切相关,特别是女性患者^[17,21-22]。一份韩国的调查报告显示,睡眠时间短的患者(<6 h/晚)高血压发生的风险是长睡眠时间者(>7 h/晚)的 1.73 倍[OR 1.73(1.13~2.64)]^[23]。南亚洲心脏代谢风险控制中心(CARRS, $n=16\ 287$)报道,患有失眠综合征后高血压发生的风险提高 34%~41%。SHIVASHANKAR 等^[10]报道高血压患者发生失眠的风险高达 1.41 倍。LEIGH 等^[13]报道高血压患者出现入睡困难的风险达 1.35 倍,易惊醒的风险达 1.15 倍。国内的报道与国外相似,一项多中心横断面中国成人研究显示,在 40~59 岁人群中,严格控制盐摄入和体质指数后,失眠综合征的患者发生高血压的风险达 52%(收缩压大于或等于 140 mm Hg 或舒张压大于或等于 90 mm Hg)^[11]。

上述的证据表明,失眠综合征与高血压密切相关,主要体现在睡眠质量、睡眠时间、入睡困难等方面与高血压的发病密切相关^[15-17]。患有失眠综合征后,高血压的发病风险急剧提升,提示在临床工作中应综合评估高血压伴失眠综合征的危险因素。

3 发病机制

失眠的发生和维持的主要学说是过度觉醒假说和 3P 假说(易感因素、促发因素、维持因素);高血压的发病机制主要集中在交感神经系统活性亢进、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活等几个环节^[24-25]。推测失眠综合征与高血压发病的机制,可能通过以下几条途径激活过度觉醒假说和 3P 假说。(1)当患者长期患有高血压时,RAAS、交感神经系统等内分泌系统持续激活,神经递质分泌增加,导致自主神经活性增加,炎症因子如白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等释放增加,出现失眠的一系列症状,导致失眠综合征的发生。(2)当患者患有高血压时,导致个体对失眠易感,同时促发因素、危险因素增加,如血管重塑、内皮功能紊乱、动脉粥样硬化或高醛固酮症等的发生,引起失眠症状的急性产生,长期的作用下导致失眠综合征的发生、发展。(3)长期高血压导致血管切应力增加,出现血管内皮受损,内皮细胞释放多种活性物质,如凝血酶、腺苷二磷酸、三磷酸腺苷、5-羟色胺等,破坏机体的内平衡,出现炎症因子的

大量释放,导致失眠综合征的发生。OCHOA 等^[26]证实,发生高血压等导致心血管损伤性改变时,机体的炎症因子如 IL-1、TNF- α 等分泌增加。UPADHYAY 等^[27]证实,高血压导致 ET-1、内皮素受体 A、B(ETA、ETB)等合成释放增加。NITENBERG 等^[28]证实,高血压导致内皮素 1(ET-1)、血管紧张素 II 合成释放增加,最终导致 NO 利用减少,血管内皮功能受到损伤。WALLACE 等^[29]研究证实,内皮细胞损伤后,活性物质如凝血酶、腺苷二磷酸、三磷酸腺苷、5-羟色胺等释放增加。

4 诊断

以前关于失眠综合征的定义及诊断标准有很多,高血压合并失眠综合征的诊断,主要在排除其他器质性、精神性病变后,符合高血压、失眠综合征的诊断后确诊。失眠综合征通过《中国失眠症诊断和治疗指南》(CSM 指南)诊断,将失眠症分为慢性失眠症、短期失眠症及其他类型的失眠症,评估工具包括主观:睡眠日记、量表评估(匹兹堡睡眠质量指数、睡眠障碍评定量表、Epworth 嗜睡量表等);客观:多导睡眠图、多次睡眠潜伏期试验、体动记录检查^[25]。高血压由《中国高血压防治指南》(CHS 指南)诊断,学者们将高血压分为 3 级,并进行危险分层^[30]。随着现代科学技术的发展,神经影像学技术广泛用于失眠综合征,能有效帮助诊断高血压合并失眠综合征^[31]。正电子发射计算机断层显像和单光子发射计算机断层显像能通过示踪技术反映脑灌注量、糖代谢情况及神经递质改变;功能磁共振能通过血氧依赖水平信号特征反映大脑缺氧情况,大脑神经元的活动异常可能与睡眠损害及情感障碍相关;基于体素镜像同伦连接技术是近年来新兴的技术,通过模拟大脑功能架构来判断患者的记忆力、情感表达等功能障碍^[32-35]。

5 治疗

高血压合并失眠综合征的治疗,包括药物治疗和非药物治疗两大类。

5.1 非药物治疗 包括运动治疗、生活方式调控、心理治疗等。运动治疗强调利用运动锻炼心肺功能,调节机体的内平衡,运动的种类包括游泳、舞蹈、慢跑、太极拳、高血压健身操、健步走、八段锦等,运动的强度提倡为中、低强度运动,60%~80%最大心率;运动时间推荐为全天 40~50 min;运动的频率为每周 6~7 次,锻炼时间大于 6 周^[36]。生活方式调控重点在于健康的饮食方式和作息时间,加强健康宣教、减少高盐、高脂肪、高热量等不健康的饮食,戒烟限酒,丰富膳食品种,增加富含维生素的水果、蔬菜膳食,能有效改善高血压合并失眠^[37]。心理治疗中,认知行为治疗是目

前国内常用的治疗方式,它有助于患者改善失眠的不当行为与认识,塑立正确的认知模式,减轻压力,重新回归良好的睡眠次序,包括睡眠卫生、认知疗法、睡眠限制、刺激控制、松弛疗法、矛盾意向、多模式疗法、音乐疗法、催眠疗法^[38-40]。

5.2 药物疗法 由于临床上缺乏对高血压合并失眠综合征的指南,目前治疗上采用降压药物与治疗失眠综合征药物的分别干预的方法。治疗高血压药物包括钙离子拮抗剂、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂等。中国高血压防治委员会的主要目标是血压达标,建议我国高血压患者的控制指标小于或等于 130/80 mm Hg,最终目的降低心、脑血管不良事件的发生率和病死率,提倡个体化治疗,协同控制多种心血管危险因素^[30]。治疗失眠综合征采用苯二氮卓类与非苯二氮卓类药物,包括艾司唑仑、阿普唑仑、地西泮、右佐匹克隆、唑吡坦等。中国睡眠研究会倡导个体化治疗,建议按需、间断、足量给药的原则,每周服药 3~5 d,上床前 5~10 min 服药,服药超过 1 个月应定期评估患者睡眠情况,必要时改变治疗方案,对于儿童、孕妇、肝肾功能损害等特殊人群不建议使用镇静类催眠药物^[25]。中医药治疗以调节阴阳平衡、维持机体内环境稳态为原则,包括针灸治疗、电针治疗、中药内服外敷、中成药等,服用中药、中成药时建议饭后 0.5~1.0 h 服用,服药后避免吃泡菜、咸菜,饮用咖啡、浓茶等^[41-43]。

6 展 望

综上所述,高血压伴失眠综合征虽然是临床上常见的疾病之一,其致病因素和病理生理机制尚未完全阐明,流行病学、诊断学、治疗学等有待进一步深入研究。前期的研究表明,高血压伴失眠综合征通过过度觉醒假说和 3P 假说致病,但高血压与失眠综合征发病的具体机制及相互关系需要进一步研究证实。目前高血压伴失眠综合征能够通过传统的血压检测、量表分析等诊断,而功能磁共振、正电子发射计算机断层显像和单光子发射计算机断层等作为新兴的检测手段,需要临床进一步研究。高血压伴失眠综合征的治疗,通过药物治疗和非药物治疗能够取得较好的临床效果,但是最终治疗方案的实施,医生应综合评估病情和患者的选择。由于高血压伴失眠综合征治疗手段多种多样,期望将来能出台治疗的指南,方便临床医生诊治本病,以前达到更好的治疗效果。

参考文献

[1] COFFMAN T M. Under pressure; the search for the essential mechanisms of hypertension[J]. Nat Med, 2011,

17(11):1402-1409.
 [2] SERAVALLE G, MANCIA G, GRASSI G. Sympathetic nervous system, sleep, and hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(9):74.
 [3] JARRIN D C, ALVARO P K, BOUCHARD M A, et al. Insomnia and hypertension: a systematic review[J]. Sleep Med Rev, 2018(17):30051-30055.
 [4] PEPIN J L, BOREL A L, TAMISIER R, et al. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship[J]. Sleep Med Rev, 2014, 18(6):509-519.
 [5] 李海聪, 杨毅玲, 马明, 等. 改善睡眠障碍有助于降血压[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(4):294-298.
 [6] 窦丽萍. 高血压合并失眠症的研究现状[J]. 内蒙古中医药, 2008(3X):65-66.
 [7] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1):1-8.
 [8] 陈波, 梁秀华. 高血压病 850 例临床症状分析[J]. 当代医学, 2009, 15(25):81.
 [9] 魏魏, 陶一众, 乐嘉宜, 等. 2 型糖尿病合并高血压患者睡眠质量调查分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2015, 9(14):46-49.
 [10] SHIVASHANKAR R, KONDAL D, ALI M K, 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):1-10.
 [11] WANG Y M, SONG M, WANG R, et al. Insomnia and multimorbidity in the community elderly in China[J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(4):591-597.
 [12] CLARK A J, SALO P, LANGE T, et al. Onset of impaired sleep and cardiovascular disease risk factors: a longitudinal study[J]. Sleep, 2016, 39(9):1709-1718.
 [13] LEIGH L, HUDSON I L, BYLES J E. Sleep difficulty and disease in a cohort of very old women[J]. J Aging Health, 2016, 28(6):1090-1104.
 [14] WANG Y, JIANG T, WANG X, et al. Association between insomnia and metabolic syndrome in a Chinese Han Population: a cross-sectional study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10893.
 [15] BATHGATE C J, 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.
 [16] THOMAS S J, CALHOUN D. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions[J]. J Am Soc Hypertens, 2017, 11(2):122-129.
 [17] VAN RYSWYK E, MUKHERJEE S, CHAI-COETZER C L, et al. Sleep disorders, including sleep apnea and hypertension[J]. Am J Hypertens, 2018, 31(8):857-864.

- [18] BØGGILD H, KNUTSSON A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease[J]. *Scand J Work Environ Health*, 1999, 25(2): 85-99.
- [19] ESQUIROL Y, PERRET B, RUIDAVETS J B, et al. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104(12): 636-668.
- [20] MANOHAR S, THONGPRAYOON C. A rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and met-analysis[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(10): 1929-1937.
- [21] MENG L, ZHENG Y, HUI R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(11): 985-995.
- [22] STRANGES S, DORN J M, CAPPuccio F P, et al. A population-based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(5): 896-902.
- [23] HWANGBO Y, KIM W J, CHU M K, et al. Association between weekend catch-up sleep duration and hypertension in Korean adults[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(6): 549-554.
- [24] SPIELMAN A J, CARUSO L S, GLOVINSKY P B. A behavioral perspective on insomnia treatment[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1987, 10(4): 541-553.
- [25] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 45(5): 324-335.
- [26] OCHOA CD, WU RF, TERADA LS. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 63: 18-29.
- [27] UPADHYAY S, STOEGER T, GEORGE L, et al. Ultra-fine carbon particle mediated cardiovascular impairment of aged spontaneously hypertensive rats[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11: 36.
- [28] NITENBERG A, CHEMLA D, ANTONY I. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 173(1): 115-123.
- [29] WALLACE SM, YASMIN, MCENIERY CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction[J]. *Hypertension*, 2007, 50(1): 228-233.
- [30] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2011, 3(5): 42-93.
- [31] 聂晓, 彭德昌. 原发性失眠的神经影像学研究进展[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(6): 963-966.
- [32] VAHDAT S, FOGEL S, BENALI H, et al. Network-wide reorganization of procedural memory during NREM sleep revealed by fMRI[J]. *Elife*, 2017, 6: 24987.
- [33] HARPER D G, PLANTE D T, JENSEN J E, et al. Energetic and cell membrane metabolic products in patients with primary insomnia: a ³¹ phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla[J]. *Sleep*, 2013, 36(4): 493-500.
- [34] SMITH M T, PERLIS M L, CHENGSAZI V U, et al. Neuroimaging of NREM sleep in primary insomnia: a Tc-99m-HMPAO single photon emission computed tomography study[J]. *Sleep*, 2002, 25(3): 325-335.
- [35] 马鸣岳, 刘雨峰, 高磊, 等. 慢性原发性三叉神经痛患者静息态镜像同伦功能连接研究[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(4): 525-528.
- [36] 王军威, 袁琼嘉, 杨澎湃, 等. 运动疗法对我国原发性高血压干预效果的 meta 分析[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(4): 454-460.
- [37] 何宇纳, 翟凤英, 葛可佑. 建立中国膳食平衡指数[J]. *卫生研究*, 2005, 34(2): 208-211.
- [38] SMITH M T, PERLIS M L. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia[J]. *Am J Psych*, 2002, 159(1): 5-11.
- [39] VAN MAANEN A, MEIJER A M, VAN DER HEIJDEN K B, et al. The effects of light therapy on sleep problems: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 29(1): 52-62.
- [40] SCHUTTE-RODIN S, BROCH L, BUYSSE D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults[J]. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(5): 487-504.
- [41] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(7): 534-540.
- [42] 肖晓玲, 刘志顺. 不同时间电针治疗失眠疗效评价[J]. *针刺研究*, 2008, 33(3): 201-204.
- [43] 赵仓焕, 任莉. 不同穴位处方电针对失眠大鼠下丘脑 IL-1 β , TNF- α 及 IL-6 的影响[J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2008, 29(2): 177-179.

(收稿日期: 2018-12-25 修回日期: 2019-03-29)