

合并高血压对急性心肌梗死发病昼夜节律的影响

马良^{1,2},米合尔古丽·吐尔逊太^{1,3},刘敏敏^{1,2},梁亚^{1,2},门丽影^{1,2},栾晓倩^{1,2},李南方⁴,严治涛^{1,2}

摘要 目的 探讨急性心肌梗死(AMI)合并高血压对其发病昼夜节律的影响。方法 连续收集1 006例行急诊经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)的AMI病例,根据是否合并高血压分为合并高血压组及未合并高血压组。将1 d以6 h及2 h为单位分为4、12个时间段,分别比较两组在各个时间段的发病例数及组间差异。结果 倾向评分匹配(PSM)后两组在0:00—5:59、6:00—11:59、12:00—17:59和18:00—23:59这4个时间段发病差异均有统计学意义($P=0.014$ 、 0.045 、 0.035 、 0.016);将时间以2 h为单位进一步细分为12个时间段后,合并高血压组发病时间的清晨高峰为10:00—11:59($P=0.004$),且在凌晨2:00—3:59时出现了另一个高峰($P=0.002$);多因素Logistic回归提示,AMI合并高血压较未合并高血压相比,清晨时间段(6:00—11:59)发病的风险增加($OR, 1.440$;95% $CI, 1.089 \sim 1.904$; $P=0.011$)。结论 高血压影响AMI的发病昼夜节律及发病高峰时间,并且是AMI在清晨高峰时间段(6:00—11:59)发病的危险因素。

关键词 急性心肌梗死;高血压;昼夜节律

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)06-0982-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.06.026

人体内的一系列生物细胞活动,都会表现出日常的昼夜节律波动,即生物钟^[1]。在心血管系统中,昼夜节律既出现在正常的心脏功能中,又存在于心脏疾病中^[2]。研究^[3]表明,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的发病具有昼夜节律,其发病的高峰时间段为6:00—12:00。部分心血管疾病的危险因素会引起人体交感迷走神经的平衡改变,继而影响AMI的发病时间。研究^[4-5]显示,糖

尿病患者AMI发病昼夜节律消失,可能因为糖尿病患者自主神经功能失调导致正常的生物功能节律紊乱,进而影响心血管事件发生的节律。

作为心血管疾病高危因素之一的高血压,其对于血管壁有复杂的机械应激、神经激素激活及炎症作用,将加速动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的进程,影响心脏血管的结构和功能。研究^[6]报道,高血压患者心电图ST段改变的昼夜节律具有清晨及下午的高峰;另有研究^[7]表明,患有高血压将会干扰AMI清晨发病高峰的出现。高血压对AMI发病昼夜节律的影响尚未得出一致的结论。基于以上,该研究拟探讨合并高血压对AMI发病昼夜节律的影响,以期能为预防心血管疾病或心血管事件的发生提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性收集石河子大学医学院第一附属医院2017年1月—2020年1月期间行急诊经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)的AMI患者1 006例。记录患者的一般临床资料,包括年龄、性别、身高、体质量、发病时间等;高血压、糖尿病、高脂血症等相关病史,吸烟、饮酒史等。

1.2 纳排标准 所有患者均符合中华医学会心血管病学分会《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[8]和《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[9]中的诊断标准;高血压的诊断与分级依据《2018中国高血压防治指南》^[10]。除外诊断不明确及临床资料不全的患者。

1.3 方法 收集患者的人口统计学及临床病历资料。为除外混杂因素的影响,将合并高血压与未合并高血压患者进行倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)。将1 d以6 h为单位分为4个时间段,即0:00—5:59、6:00—11:59、12:00—17:59和18:00—23:59;以2 h为单位分为12个时间段,即0:00—1:59、2:00—3:59、4:00—5:59、6:00—7:59、8:00—9:59、10:00—11:59、12:00—13:59、14:00—15:59、16:00—17:59、18:00—19:59、20:00—21:

2022-03-29 接收

基金项目:国家重点研发计划课题(编号:2018YFC1311503)

作者单位:¹石河子大学医学院,石河子 832000

²石河子大学医学院第一附属医院心血管内科,石河子 832008

³伊犁州友谊医院全科医学科,伊宁 835000

⁴新疆维吾尔自治区人民医院高血压研究所,乌鲁木齐 830001

作者简介:马良,男,硕士研究生;

严治涛,男,博士,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: greenbloodsword@aliyun.com

59:22:00—23:59。比较合并高血压组与未合并高血压组在各时间段的发病例数及差异。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料采用%表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析各因素与 AMI 高峰发病时间的相关性,以 Hosmer-Lemeshow 检验 $P > 0.05$ 表示模型拟合优度良好。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线资料比较 入选的 1 006 例行急诊 PCI 术的 AMI 患者的基线资料,见表 1。与高血压组相比,非高血压组患者中男性占比偏高 ($P < 0.001$),年龄较小,身体质量指数 (body mass index, BMI) 较低 ($P = 0.024$),合并糖尿病较少 ($P < 0.001$),差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);高脂血

症、吸烟、饮酒者在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高血压组患者的入院时首次收缩压及入院时首次舒张压较非高血压组患者较高 ($P = 0.002$ 、 0.006);两组间在心功能 I 级和 III 级上差异有统计学意义 ($P < 0.001$);诊断 STEMI、入院时的心率、心功能 II、IV 级、住院时间以及院内死亡在两组患者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

在高血压组患者中 314 例入院前使用药物控制血压,其中 72 例联合使用药物降压;高血压组患者于 6:00—11:59 AMI 发病人数为 235 例,占比最多,院前是否联合使用降压药物对于高血压组患者于该时间段 AMI 发病的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 倾向评分匹配后两组患者的比较 将 1 006 例 AMI 患者经 PSM 后得到 706 例,分为合并高血压组 353 例,未合并高血压组 353 例。经过 PSM 除外年龄、性别、BMI、糖尿病、高脂血症、吸烟和饮酒等混杂因素,得出两组患者 AMI 的发病在各个时间段差异均有统计学意义 ($P = 0.014$ 、 0.045 、 0.035 、

表 1 2017 年 1 月—2020 年 1 月行急诊 PCI 术的 AMI 患者基线资料比较 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	合计	合并高血压组	未合并高血压组	χ^2/Z 值	P 值
<i>n</i>	1 006	608	398		
人口学特征					
年龄(岁)	55.0(48,67)	56.5(51,69)	52.0(45,64)	-6.840	<0.001
男性	849(84.39)	487(80.10)	362(90.95)	21.520	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.8(23.78,27.80)	26.0(23.90,28.08)	25.4(23.50,27.70)	-2.250	0.024
病史					
糖尿病	298(29.62)	210(34.54)	88(22.11)	17.824	<0.001
高脂血症	481(47.81)	301(49.51)	180(45.23)	1.766	0.184
吸烟	570(56.66)	344(56.58)	226(56.78)	0.004	0.949
饮酒	205(20.38)	114(18.75)	91(22.86)	2.510	0.113
AMI 类型					
STEMI	882(87.67)	532(87.50)	350(87.94)		
NSTEMI	124(12.33)	76(12.50)	48(12.06)		
入院后情况					
入院时收缩压(kPa)	16.67(14.47,18.67)	16.93(14.93,18.67)	16.00(14.67,17.87)	-3.101	0.002
入院时舒张压(kPa)	10.67(9.33,12.00)	10.67(9.33,12.00)	10.13(9.33,11.50)	-2.767	0.006
入院时心率(次/分)	80(72.00,90.00)	80(71.25,89.00)	80(72.00,90.00)	-0.900	0.368
住院时间(d)	7(5,8)	7(5,8)	7(6,8)	-0.118	0.906
心功能分级					
I	577(57.36)	322(52.96)	255(64.07)	12.139	<0.001
II	221(21.97)	144(23.68)	77(19.34)	2.640	0.104
III	95(9.44)	73(12.01)	22(5.53)	11.807	0.001
IV	113(11.23)	69(11.35)	44(11.06)	0.018	0.893
院内死亡					
院内死亡	59(5.86)	29(4.77)	30(7.53)	3.338	0.068
入院前降压药物使用情况					
使用降压药物	314(31.21)	314(51.64)	—	—	—
使用两种及以上降压药物	72(7.16)	72(11.84)	—	—	—

STEMI:ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死

0.016),见表3。两组 AMI 的发病高峰时间均为 6:00—11:59,见图 1A。将时间以 2 h 为单位进一步细分后发现合并高血压组发病时间的清晨高峰为 10:00—11:59 ($P = 0.004$,图 1B),并且在凌晨 2:00—3:59 时出现了另一个高峰 ($P = 0.002$),见图 1B。

表 2 608 例高血压患者入院前降压药物的使用于各发病时间段的分布情况 [$n(\%)$]

发病时间	n	单药控制 例数	联合用药 例数	χ^2/Z 值	P 值
0:00—5:59	125 (20.56)	56 (87.50)	8 (12.50)	4.948	0.026
6:00—11:59	235 (38.65)	94 (73.44)	34 (26.56)	1.613	0.204
12:00—17:59	131 (21.55)	48 (67.61)	23 (32.39)	4.650	0.031
18:00—23:59	117 (19.24)	44 (86.27)	7 (13.73)	2.919	0.088
合计	608	242	72		

表 3 倾向性匹配后两组患者的比较 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	合并高血压组	未合并高血压组	χ^2/Z 值	P 值
n	353	353		
人口学特征				
年龄(岁)	55(49,62)	54(46,66)	-0.897	0.370
男性	319(90.37)	317(89.80)	0.063	0.801
BMI 指数 (kg/m^2)	25.90(23.85, 27.95)	25.60(23.85, 27.80)	-0.696	0.486
病史				
糖尿病	87(24.65)	86(24.36)	0.008	0.930
高脂血症	169(47.88)	164(46.46)	0.142	0.706
吸烟	204(57.79)	210(59.49)	0.210	0.647
饮酒	77(21.81)	79(22.38)	0.033	0.856
发病时间				
4 个时间段				
0:00—5:59	83(23.51)	57(16.15)	6.023	0.014
6:00—11:59	128(36.26)	103(29.18)	4.021	0.045
12:00—17:59	74(20.96)	98(27.76)	4.427	0.035
18:00—23:59	68(19.26)	95(26.91)	5.815	0.016
12 个时间段				
0:00—1:59	30(8.50)	24(6.80)	0.722	0.396
2:00—3:59	32(9.07)	12(3.40)	9.695	0.002
4:00—5:59	21(5.95)	21(5.95)	<0.001	1.000
6:00—7:59	31(8.78)	20(5.67)	2.557	0.110
8:00—9:59	33(9.35)	45(12.75)	2.075	0.150
10:00—11:59	64(18.13)	37(10.48)	8.432	0.004
12:00—13:59	25(7.08)	29(8.22)	0.321	0.571
14:00—15:59	23(6.52)	36(10.20)	3.126	0.077
16:00—17:59	26(7.37)	34(9.63)	1.166	0.280
18:00—19:59	21(5.95)	21(5.95)	<0.001	1.000
20:00—21:59	28(7.93)	37(10.48)	1.373	0.241
22:00—23:59	19(5.38)	37(10.48)	6.284	0.012

2.3 AMI 晨峰时间段发病的回归分析 将所有患者的年龄、性别、BMI、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、吸烟史、饮酒史等多种基线指标与 AMI

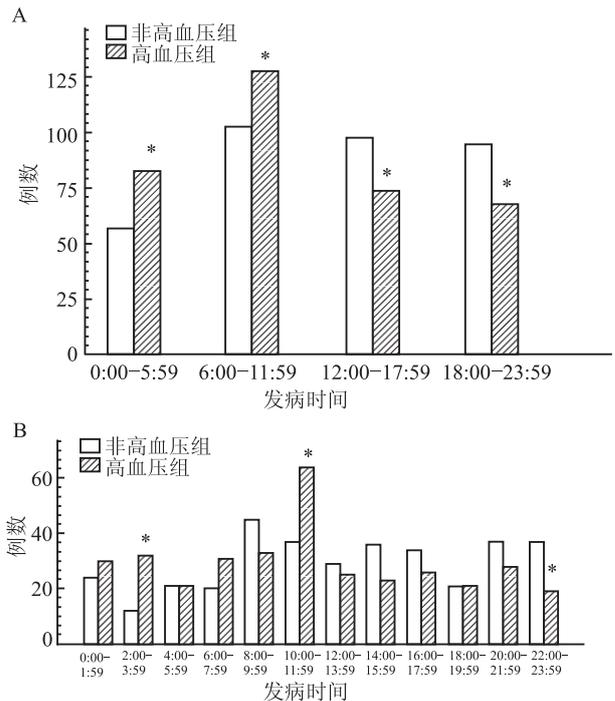


图 1 两组患者发病时间分布比较

A:发病时间以 6 h 为单位分组;B:发病时间以 2 h 为单位分组;与非高血压组比较; * $P < 0.05$

是否在晨峰时间段发病进行回归分析。多因素 Logistic 回归分析提示,AMI 合并高血压较未合并高血压相比,清晨时间段(6:00—11:59)发病的风险增加($OR, 1.440; 95\% CI, 1.089 \sim 1.904; P = 0.011$),且 Hosmer-Lemeshow 检验显示该模型拟合良好($P = 0.627$)。见图 2。

3 讨论

根据《中国心血管病报告 2018》^[11]所述,目前中国心血管病患病率仍在持续上升,AMI 在 2002—2016 年的总体病死率呈上升趋势,且 AMI 患者 PCI 术后的死亡风险受多种因素影响^[12]。同时有证据表明昼夜节律的紊乱很大程度上加速了 AMI 的发生及发展^[13]。

健康人存在“血压晨峰”^[14],当患有高血压时会严重影响血压晨峰,增加血压变异并进一步损害血管内皮,导致心血管疾病的发生^[15]。相关研究^[16]表明,血压变异性与冠心病的严重程度呈正相关,并且在一定程度上可以预测心血管事件。相关研究^[17]显示,血压昼夜节律的破坏会造成心脏的损害,并且血压昼夜节律的异常与冠状动脉病变程度相关。合并高血压会导致正常“两峰一谷”的杓型血压被破坏,这种恶性循环会使夜间血压不再降低,而

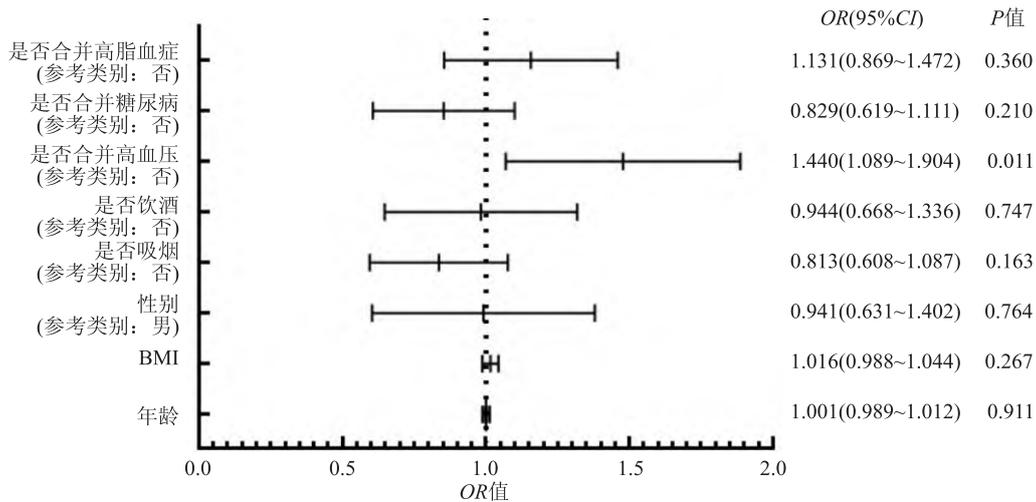


图2 所有AMI患者晨峰发病的Logistic回归分析森林图

晨起血压进一步升高,血压晨峰这个时间段则成为心脑血管疾病好发的时间^[18]。在该研究中,AMI的高峰发病时间为6:00—11:59,这与Muller et al^[3]的研究结果基本一致,且合并高血压组中高峰时间段发病人数占比显著高于未合并高血压组(36.26% vs 29.18%, $P < 0.05$),这也说明作为心血管疾病重要危险因素的高血压会干扰AMI的发病时间。

目前,就心血管疾病危险因素对AMI发病昼夜节律的影响研究较少。在一项关于弗雷明汉风险评分和高血压对ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的昼夜节律变化的研究^[7]中,通过多因素回归分析显示,高血压是唯一与STEMI晨峰发病相关的独立变量($OR, 0.43; 95\% CI, 0.23 \sim 0.83; P = 0.01$)。该研究中,经过Logistic回归分析提示,与未合并高血压组相比,AMI合并高血压组在清晨时间段(6:00—11:59)发病的风险增加($OR, 1.440; 95\% CI, 1.089 \sim 1.904; P = 0.011$)。该研究与上述研究均表明高血压是影响AMI发病昼夜节律的危险因素,合并高血压将会影响AMI原有的发病晨峰,此研究的人群为STEMI患者,而该研究包含了STEMI及非ST段抬高型心肌梗死(non ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者;其次该研究较上述研究相比纳入的病例数量更为充分,且经过PSM的统计学处理。

综上所述,正常血压晨峰时间与AMI的发病晨峰时间大致相符。对于高血压患者,尤其是已经合并心血管疾病的高血压患者,晨峰血压的控制至关重要。而在该研究中,使用降压药物的患者仅占所

有高血压患者的51.64%,这意味着近半数高血压患者未合理控制血压,长此以往必将导致血管结构重塑、血压节律变异。因此,个体化的降压治疗是减少靶器官损害必不可少的环节之一。临床上,通过24 h动态血压监测掌握高血压患者血压节律的变异,根据动态血压结果调整降压药物、剂量及其服用时间;严格控制患者晨峰血压,可进一步降低心血管疾病及心血管事件的发生和进展。

参考文献

- [1] Schober A, Blay R M, Saboor M S, et al. MicroRNA-21 controls circadian regulation of apoptosis in atherosclerotic lesions[J]. Circulation, 2021, 144(13):1059-73.
- [2] Crnko S, Du Pre B C, Sluiter J, et al. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(7):437-47.
- [3] Muller J E, Stone P H, Turi Z G, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 1985, 313(21):1315-22.
- [4] Daïos S, Savopoulos C, Kanellos I, et al. Circadian pattern of acute myocardial infarction and atrial fibrillation in a mediterranean country: a study in diabetic patients[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(1):41.
- [5] 李静, 华琦, 谭静. 2型糖尿病患者心肌梗死发病昼夜节律探讨[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 8(5):433-5.
- [6] Zehender M, Meinertz T, Hohnloser S, et al. Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension[J]. Circulation, 1992, 85(5):1808-15.
- [7] Usuku H, Izumiya Y, Sugiyama S, et al. Lower framingham risk score and the absence of hypertension are associated with the morning peak in the circadian variation of ST-elevation myocardial in-

- farction onset[J]. *Hypertens Res*, 2014,37(3):239-45.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019(10):766-7.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017,45(5):359-76.
- [10] 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]. *心脑血管病防治*, 2019,19(1):1-44.
- [11] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019,34(3):209-20.
- [12] 叶青, 马礼坤, 张杰. 急性心肌梗死患者冠脉介入术后 1 年死亡风险列线图预测模型的构建[J]. *安徽医科大学学报*, 2020,55(12):1959-63.
- [13] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study[J]. *Lancet*, 2004,364(9438):937-52.
- [14] Shin J. Clock time-based hourly blood pressure surge around 6 am: blood pressure dynamics specific to awakening or endogenous circadian rhythm[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019,21(5):587-8.
- [15] Booth J R, Jaeger B C, Huang L, et al. Morning blood pressure surge and cardiovascular disease events and all-cause mortality in blacks: the Jackson heart study[J]. *Hypertension*, 2020,75(3):835-43.
- [16] Nagai M, Dote K, Kato M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability, average BP level and carotid arterial stiffness in the elderly: a prospective study[J]. *J Hum Hypertens*, 2017,31(4):292-8.
- [17] 范晓涌, 魏翰文, 王世明, 等. 高血压患者 24h 动态血压昼夜节律与冠状动脉病变的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2018,26(3):280-3.
- [18] Hoshida S, Kario 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*, 2021,78(3):894-6.

The effect of hypertension on the circadian rhythm of acute myocardial infarction

Ma Liang^{1,2}, Miheerguli · Turxuntai^{1,3}, Liu Minmin^{1,2}, Liang Ya^{1,2},
Men Liying^{1,2}, Luan Xiaoqian^{1,2}, Li Nanfang⁴, Yan Zhitao^{1,2}

(¹School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000; ²Dept of Cardiovascular Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832008; ³Dept of General Medicine, Yili Friendship Hospital, Yining 835000; ⁴Institute of Hypertension, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001)

Abstract Objective To investigate the influence of acute myocardial infarction (AMI) combined with hypertension on its circadian rhythm. **Methods** A total of 1 006 cases of AMI who underwent emergency percutaneous coronary intervention (PCI) surgery were collected continuously, and they were divided into a combined hypertension group and a non-combined hypertension group according to whether it was combined with hypertension. The day was divided into 4 and 12 time periods in units of 6 hours and 2 hours, and the number of cases and differences between the two groups in each time period were compared. **Results** After propensity score matching (PSM), the two groups had different onsets in the 4 time periods of 0:00—5:59, 6:00—11:59, 12:00—17:59 and 18:00—23:59 ($P = 0.014, 0.045, 0.035, 0.016$). After further subdividing the time into 12 time periods in units of 2 hours, the morning peak of the onset time of the hypertensive group was 10:00—11:59 ($P = 0.004$), and there was another peak at 2:00—3:59 in the morning ($P = 0.002$). Multivariate Logistic regression indicated that compared with non-combined hypertension, AMI with hypertension had an increased risk of onset in the morning (6:00—11:59) ($OR, 1.440; 95\% CI, 1.089 - 1.904; P = 0.011$). **Conclusion** Hypertension affects the circadian rhythm of the onset of AMI and the peak time of onset, and it is a risk factor for the onset of AMI in the morning peak period (6:00—11:59).

Key words acute myocardial infarction; hypertension; circadian rhythm