

临床研究

原发性高血压患者昼夜节律与自主神经功能及心肌能量消耗的相关性

沈安娜, 郑德仲, 胡兆霆

南方医科大学第三附属医院心内科, 广东 广州 510630

摘要:目的 探讨高血压患者血压昼夜节律与自主神经功能及心肌能量消耗(MEE)的关系。方法 选取我院2012年1月~2013年1月的初诊原发性高血压患者102例为高血压组,根据24 h动态血压结果,按照夜间血压下降率分为两组:<10%为非杓型组(NDH=54例),≥10%为杓型组(DH=48例)。同时选取45例健康者为对照组。应用动态心电图检测高血压各组及对照组的心率变异性,应用心脏超声技术检查各组的心肌能量消耗水平。比较DH、NDH组及对照组的心率变异性(HRV)及MEE水平,分析其相关性。结果 (1)HRV:与健康对照组相比,高血压组(DH组及NDH组)HRV时域指标SDNN、SDANN、SDNN_{index}、RMSSD、PNN50均明显降低,频域指标HF明显降低,而LF/HF明显增高($P<0.05$);与DH组相比,NDH组HRV时域指标(SDNN、SDANN、SDNN_{index}、RMSSD)均有明显下降($P<0.05$),频域指标HF明显降低,而LF/HF明显增高($P<0.05$);(2)MEE:与健康对照组相比,高血压组患者MEE明显升高($P<0.05$);与DH组相比,NDH组MEE明显升高($P<0.05$);(3)双变量相关分析显示:MEE与SDANN、RMSSD、HF、EF均呈负相关,与LVMI、E/E'呈正相关,其中高血压组MEE与SDANN显著相关($r=-0.521$)。结论 原发性高血压患者存在自主神经功能损害,其中NDH组较DH组交感神经和副交感神经均衡性受损更加严重;多普勒超声心动图无创检测原发性高血压患者的MEE水平可反映不同昼夜节律高血压患者心肌生物能量消耗的特点,非杓型高血压患者MEE水平升高更为显著;高血压患者MEE升高与交感神经兴奋有关;高血压临床实践中需注重恢复血压昼夜节律。

关键词:原发性高血压;昼夜节律;自主神经系统;心肌能量消耗

Associations of circadian blood pressure rhythm with autonomic nervous system and myocardial energy expenditure level in patients with primary hypertension

SHEN Anna, ZHENG Dezhong, HU Zhaoting

Department of Cardiology, Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship among circadian blood pressure rhythm, autonomic nervous system and myocardial energy expenditure (MEE) level in patients with primary hypertension. **Methods** A total of 102 hypertensive and 45 normotensive subjects were recruited. According to blood pressure reduction rate at night, the hypertensive patients were divided into non-dipper group (NDH group, $n=54$) with a reduction rate of $<10\%$ and dipper group (DH group, $n=48$) with a reduction rate of $\geq 10\%$. The circadian blood pressure rhythm and heart rate variability were measured with ambulatory blood pressure monitoring and 24-hour electrocardiograph monitoring, respectively, and MEE was measured by Doppler echocardiography to analyze their correlations. **Results** SDNN, SDANN, SDNN_{index}, RMSSD, PNN50, and HF were significantly lower in the hypertensive patients than in the control group ($P<0.05$); these parameters, except for PNN50, were all significantly lower in NDH group than in DH group ($P<0.05$). The hypertensive patients had significantly higher MEE than the control group ($P<0.05$), and MEE was significantly higher in NDH group than in DH group ($P<0.05$). Bivariate correlation analysis showed significant correlations of MEE with SDANN in the hypertensive patients ($P<0.01$). **Conclusion** Patients with primary hypertension, especially those in NDH group, have impaired autonomic nervous system function. The hypertensive patients in NDH group show a more prominent increase in MEE in relation to sympathetic activation, suggesting the importance of restoring circadian blood pressure rhythm in the treatment of hypertension.

Key words: primary hypertension; circadian rhythm autonomic nervous system; myocardial energy expenditure

收稿日期:2014-02-21

基金项目:广东省心血管用药研究基金(2011-21);南方医科大学第三附属医院2011院长基金

作者简介:沈安娜,博士,E-mail: shenanna@vip.qq.com

通信作者:胡兆霆,副主任医师,E-mail: dragonting@126.com

正常生理状态下,人体24 h的血压改变有明显的昼夜节律,呈“杓型”变化^[1],然而临床上一部分患者丧失了正常的昼夜节律变化。根据夜间血压下降是否超过白天平均血压的10%,可以将高血压患者分为两组:超过10%的定义为杓型高血压(DH),而小于10%的定义

为非杓型高血压(NDH)^[2],其中NDH被认为是心血管疾病最危险亚组,有更严重的心、脑、肾等靶器官损害,心血管事件发生率更高^[3]。自主神经系统(ANS)在高血压病的发病机制及病情判断中具有重要意义,血压昼夜节律变化也与自主神经调节有关,基于HRV的多项研究曾提示原发性高血压患者存在ANS功能损害,其中NDH更为显著^[4-5]。心肌能量消耗(MEE)是采用无创多普勒超声心动图技术检测,从心肌生物能量学角度评价高血压左室收缩、舒张功能的有效指标^[6-8]。现今国内外关于高血压昼夜节律、自主神经功能、MEE三者关系的研究甚少。本研究以ANS功能及心肌生物能量学角度出发,分析高血压昼夜节律与ANS功能及MEE的相关性,探讨其对于高血压临床治疗方面的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取我院2012年1月~2013年1月收治的符合WHO高血压诊断标准的原发性高血压患者102例(男55例,女47例)作为高血压组;排除继发性高血压、冠心病、瓣膜性心脏病、心肌病、肺源性心脏病、心律失常、心力衰竭以及合并糖尿病、甲状腺功能亢进者;所有受试者入选前均未服用过降压药物。根据昼夜节律将高血压组分为两组:杓型高血压组(DH组)48例,非杓型高血压组(NDH组)54例。选取同期在本院进行健康体检的45例(男29例,女16例)作为对照组;系统检查、实验室检查均正常;无高血压家族史;无呼吸、泌尿、内分泌系统疾病。3组(DH组、NDH组、对照组)的性别构成、年龄、BMI比较无统计学意义。

1.2 方法

所有高血压患者及健康体检者均依次进行下列检查。

24 h动态血压(ABP)心电监测:采用Meditech Cardio Tens II动态24 h血压心电监测仪,袖带缚于受试者左上臂,白昼(06:00~22:00)每隔30 min自动充气测压,夜间(22:00~06:00)每隔60 min自动充气测压,并储存所有的SBP及DBP值。血压测量采用压力示波震荡法,监测时间从08:00~09:00时至次日08:00~09:00时,有效测试次数40次。血压昼夜节律计算方法:(白天平均血压-夜间平均血压)/白昼平均血压×100%。10%~20%:勺型;<10%:非勺型,收缩压与舒张压不一致时,以收缩压为准,由此纳入DH组48例,NDH组54例。

心率变异性监测:采用SEER Light动态心电图及分析系统,连续记录24 h,通过人机对话去除伪差、干扰,进行心率变异性时域分析和频域分析。分析参数如下:(1)SDNN:24 h内患者正常的窦性心搏(R-R)间期之间的标准差,其参考标准是141±39 ms;(2)SDANN:24 h连续的每5 min内正常R-R间期之间的标准差,其

参考标准是127±35 ms;(3)SDNN_{index}:24 h内连续的每5 min内正常R-R间期的标准差平均值,其参考标准是37±15 ms;(4)RMSSD:24 h内相邻正常R-R间期差的均方根,其参考标准是27±12 ms;(5)PNN50(%):24 h内差值>50 ms的连续正常的R-R间期数所占的百分数;(6)频域分析用快速傅立叶转换(FFT)方法进行,心率谱密度(PSD)单位为ms²/Hz。总频谱(TF)为0.01~1.00 Hz,低频(LF)为0.04~0.15 Hz,高频(HF)为0.15~0.40 Hz。

MEE测定:每名受试者均在白昼08:00~12:00测定。患者取左侧卧位,由有经验的心脏超声医师采用德国西门子公司彩色多普勒超声诊断仪(Simens Sequoia 512 Encompass)进行超声心动图检测,同步记录心电图。使用S3超声探头,探头频率2.5 MHz,以美国超声学会推荐的标准平面测量左室结构指标,如左室收缩末及舒张末内径(LVIDs、LVIDd)、收缩末及舒张末左室后壁厚度(PWTs、PWTd)等,收缩(EF)及舒张功能(E/A)常规指标;取心尖四腔心切面,启动TDI系统,将脉冲多普勒的取样容积置于二尖瓣环-左心室侧壁交界处测量E'、A',得出E(二尖瓣跨瓣血流速度)/E'(二尖瓣环舒张早期速度),正常值应<8。各项指标均连续测量3个周期,取平均值。在超声检查结束时,记录患者的身高、体质量,用袖带血压计测定收缩压(连测3次,每次间隔1~2 min,取3次读数的平均值为1次血压的读数,按相关参考公式计算MEE及左室质量、左室质量指数(LVMI),左室肥厚诊断标准为LVMI>125 g/m²(男)或LVMI>120 g/m²(女)。

$$\text{左室质量} = 0.8 \times 1.04 \times [(LVIDd + IVSTd + PWTd)^3 - LVIDd^3] + 0.6^{[9]}$$

$$LVMI = \text{左室质量} / \text{体表面积}$$

采用Simpson法测左室容量并计算左室射血分数(LVEF)。用无创方法评估左室负荷及心肌生物力学能量消耗MEE:

$$MEE (\text{cal/systole}) = \text{左室收缩末周向室壁应力} (cESS) (\text{kdyn/cm}^2) \times \text{射血时间} (s) \times \text{每搏输出量} (ml) \times 4.2 \times 10^{-4}^{[10]}$$

$$MEE/\text{min} (\text{cal/min}) = MEE/\text{systole} \times \text{心率}$$

其中cESS^[11-12]是代表左室收缩末张力的量度标准:

$$cESS = \frac{SBP \times (LVID_s/2)^2 \times \left\{ 1 + \frac{LVID_s/2 + PWT_s}{(LVID_s/2 + PWT_s)^2} \right\}}{(LVID_s/2 + PWT_s)^2 - (LVID_s/2)^2}$$

每搏输出量及左室射血时间由收缩期主动脉瓣环水平多普勒频谱获得^[13]。

1.3 统计学方法

本文资料均采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析,计量资料用均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时用Bonferroni法两两比较,方

差不齐时用Dunnett'T3法两两比较;分类资料的组间比较采用 χ^2 检验;相关趋势的变量进行Pearson简单直线相关分析;多因素相关分析采用多元线性回归分析法,均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,以 $P<0.01$ 为差异有显著意义。

表1 高血压各组与对照组一般资料比较

Tab.1 Comparison of patient baseline characteristics among DH, NDH and control groups

Group	n (Male/Female)	Age (years)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	Hypertension Grade*		
					1	2	3
Control	45(29/16)	52.8±8.3	24.65±2.15	115.25±9.70	0	0	0
DH	48(25/23)	55.1±12.0	24.97±3.21	156.76±14.63 ^a	25	18	5
NDH	54(30/24)	57.3±15.4	23.24±3.09	167.45±15.67 ^a	24	22	8

SBP is the blood pressure during MEE measurement. ^a $P<0.01$ vs Control; * $P>0.05$ for comparison of constituent ratio between DH and NDH.

2.2 高血压两组与对照组心率变异性比较

与对照组相比,高血压2组(DH及NDH组)HRV时域指标SDNN、SDANN、SDNN_{index}、RMSSD、PNN50均明显降低($P<0.05$,表2);频域指标HF明显降低,而LF/

2 结果

2.1 高血压两组与对照组一般资料比较

3组(DH、NDH、对照组)的性别构成、年龄、BMI比较无统计学意义(表1)。

HF明显增高($P<0.05$,表3)。提示高血压患者较健康对照组交感神经张力明显升高,副交感神经神经活动减弱。

表2 高血压各组与对照组HRV时域指标比较

Tab.2 Comparison of time domain index of HRV among DH, NDH and control group

Group	n	SDNN(ms)	SDANN(ms)	SDNN _{index} (ms)	PNN50(%)	RMSSD(ms)
Control	45	143.40±34.20	135.45±28.70	56.65±11.26	12.31±5.96	43.3±22.98
DH	48	129.02±24.01 ^b	102.21±19.72 ^a	43.65±16.34 ^b	9.79±6.12 ^b	32.13±14.22 ^b
NDH	54	85.34±21.98 ^{ac}	73.20±23.35 ^{ac}	24.31±7.90 ^{ad}	8.72±3.96 ^b	19.31±14.25 ^{bd}

^a $P<0.01$ vs Control, ^b $P<0.05$ vs Control, ^c $P<0.01$ vs DH, ^d $P<0.05$ vs DH.

表3 高血压各组与对照组HRV频域指标比较

Tab.3 Comparison of frequency domain index of HRV among DH, NDH and control group

Group	n	LF(ms ² /Hz)	HF(ms ² /Hz)	LF/HF
Control	45	647±128	589±196	2.3±0.2
DH	48	534±93 ^b	450±146 ^b	2.9±0.3 ^a
NDH	54	428±62 ^{bd}	214±32 ^{ac}	3.5±0.2 ^{ab}

^a $P<0.01$ vs Control, ^b $P<0.05$ vs Control, ^c $P<0.01$ vs DH, ^d $P<0.05$ vs DH.

与DH组相比,NDH组HRV时域指标(SDNN、SDANN、SDNN_{index}、RMSSD)均有明显下降($P<0.05$,表2);频域指标HF明显降低,而LF/HF明显增高($P<0.05$,表3)。提示NDH组较DH组交感神经张力明显升高,副交感神经神经活动减弱。

2.3 高血压各组与对照组常规心脏超声指标LVMI、EF、E/E'的比较结果

与健康对照组相比,高血压两组患者LVMI水平平均

明显升高($P<0.05$);NDH组明显高于DH;与对照组相比,DH组EF、E/E'均无统计学差异,3组中NDH组EF最低、E/E'最高($P<0.05$,表4)。

表4 高血压各组与对照组LVMI、EF、E/E'水平比较

Tab.4 Comparison of LVMI, EF, E/ E' among DH, NDH and control groups

Group	n	LVMI (g/m ²)	EF (%)	E/E'
Control	45	82.36±23.17	66.38±7.23	7.21±1.64
DH	48	96.37±17.24 ^a	65.53±5.62	7.53±2.12
NDH	54	126.76±27.14 ^{ab}	59.72±6.51 ^{ab}	8.67±2.55 ^{ab}

^a $P<0.05$ vs Control, ^b $P<0.05$ vs DH.

2.4 高血压两组与对照组MEE比较

与健康对照组相比,高血压两组患者MEE水平均明显升高($P<0.05$),NDH组明显高于DH组(表5)。

2.5 高血压组MEE与心率变异性指标、LVMI、EF、E/E'

的相关分析结果

Pearson 直线简单相关分析显示:MEE 与 SDANN、

RMSSD、HF、EF 均呈负相关,与 LVMI、E/E' 呈正相关,相关系数见表 6;MEE 与年龄、BMI、SBP 均无明显相关性。

表 5 高血压各组与对照组 MEE 水平比较

Tab.5 Comparison of MEE among DH, NDH and control groups

Group	n	CESS(kdyne/cm ³)	ET(ms)	SV(ml)	MEE/sys(cal/sys)	HR	MEE/min(cal/min)
Control	45	105.72±12.98	318.72±28.69	70.01±16.12	1.01±0.16	71.14±13.22	72.10±16.37
DH	48	136.93±24.58 ^a	311.7±46.33	64.71±16.91	1.16±0.32 ^b	73.06±11.75	82.95±21.22 ^b
NDH	54	176.03±23.72 ^{ac}	281.3±24.42 ^{ac}	73.23±24.69	1.60±0.47 ^{ad}	73.58±14.49	113.54±27.61 ^{ac}

^aP<0.01 vs Control, ^bP<0.05 vs Control, ^cP<0.01 vs DH, ^dP<0.05 vs DH.

表 6 MEE 与心率变异性指标的相关系数

Tab.6 Correlation coefficients between MEE and HRV (r)

Index	SDANN	RMSSD	HF	LVMI	EF	E/E'
MEE	-0.521	-0.334	-0.428	0.426	-0.352	0.387

All P<0.01.

3 讨论

3.1 高血压昼夜节律与 ANS 的相关性

流行病学证据支持 ANS 在高血压发生、发展和调节血压水平中起重要作用。HRV 反映心脏 ANS 的功能状态,对判定心血管疾病的预后和危险性评估具有重要价值^[14]。HRV 时域参数中,SDNN 主要反映交感和副交感神经总的张力大小,可评价心脏自主神经系统总的调控情况,SDANN 反映交感神经张力大小。当交感神经张力增高时其值降低,RMSSD 和 PNN50 是评估副交感神经功能的敏感参数,副交感神经张力降低时其值降低。HRV 频域参数中,LF 与交感和副交感神经张力有关,但主要反映交感神经张力。HF 则反映副交感神经张力,副交感神经张力降低时其值降低。LF/HF 比值反映植物神经之间的平衡^[15]。本研究结果显示:(1)高血压患者较正常对照组交感神经张力明显升高,副交感神经神经活动减弱,与以往研究结果相同^[16]。原因可能是:高血压病使压力感受器功能受损,引起心脏自主神经调节的紊乱,副交感神经张力减低;高血压病患者血液中儿茶酚胺水平升高及肾素-血管紧张素激活,使交感神经张力增高;(2)高血压昼夜节律消失者的心脏 ANS 功能损害较节律正常者更为严重。NDH 组 SDNN 均较 DH 组明显下降,说明该组患者交感神经和副交感神经均衡性受损更加严重;NDH 组 SDANN 及 LF/HF 值比 DH 组分别有了明显的降低和升高,提示 NDH 患者交感神经张力较 DH 组亢进;NDH 组 RMSSD、HF 均较 DH 组明显下降,说明该组患者副交感神经受损程度较 DH 组更严重。Takagi 等^[17]也指出:在 NDH 患者中,交感神经张力明显升高改变了 ANS 正常的昼夜节律,NDH 患者 24 h HF 水平明显低于 DH 患者。总之,高血压昼夜节律的消失与 ANS 紊乱明显相关,NDH 交感神

经和副交感神经受损更为严重,预示其心血管疾病事件发生率将明显增加^[3]。

3.2 高血压昼夜节律与 MEE 的相关性

从心肌能量代谢机制而言,左室是用来源于三磷酸腺苷的代谢能量来进行生物力学工作的,而测定生物力学工作消耗的心肌能量的间接方法是计算左室从动脉血获取的氧耗,张力-时间指数(TTI)被公认为最准确的间接心肌耗氧指数^[18],即心肌能量消耗指数,但因其有创难以在临床实践中大量应用。cESS 是指收缩末左室单位面积心肌所承受的张力,反映左室心肌的收缩力和后负荷^[19]。本研究中我们采用无创超声指标 cESS 代替左室收缩期张力,cESS 与射血时间的乘积就可无创评估 TTI。相比于 TTI,MEE 结合考虑了更多的生理因素,如心率、每搏输出量等,评估心肌能量消耗水平更为全面。本人近期研究提示:MEE 是评价高血压左室收缩、舒张功能的有效指标^[7-8];MEE 更高的心衰患者的血清 1H-NMR 特征波谱中 3 种代谢物有望成为心衰新型能量代谢标志物^[20]。本次研究结果显示:高血压两组的 MEE 均较健康对照组明显升高,NDH 组的 MEE 明显高于 DH 组;在左室收缩、舒张功能及左室肥厚方面,3 组中 NDH 组 EF 最低、LVMI、E/E' 最高;相关分析也提示高血压组 MEE 与 EF 呈负相关,与 LVMI、E/E' 呈正相关。提示可能机制为:高血压病致心脏压力负荷过重,NDH 更是使心血管系统长期处于压力负荷状态,心肌耗氧量明显增加,心肌血液灌注相对不足,出现心肌缺血损伤。长期高血压病致心肌肥大和间质纤维化,心肌排列紊乱,造成心肌重构、左心室肥厚,逐步影响心脏功能。而 NDH 组 EF 最低,但仍处于正常范围;E/E' 最高,且均超出正常值,也符合高血压病发展过程中左室收缩功能障碍往往发生于左室舒张功能异常之后的理论;长期的高负荷状态进而使得微循环灌注障碍,出现组织缺血缺氧,最终可能造成心、脑、肾等其他靶器官的损伤。有研究明确指出:增加的 MEE 是心脏死亡事件的独立预测因子^[6];高 LVMI 是高血压病程中反映靶器官损害的重要指标,是决定心血管事件的重要预测因子^[21];组织多普勒 E/E' 也是高血压患者主要心脏事件强有力的预测

指标^[22]。相关研究也发现:与DH相比,NDH有更严重的心、脑、肾等靶器官损害,尤其易发左心室肥厚和脑卒中,且患者死亡率明显增加^[23]。

3.3 高血压ANS与MEE的相关性

相关分析结果提示:高血压组MEE水平与反应交感、副交感神经功能的心率变异性指标(SDANN、RMSSD、HF)均相关,其中与SDANN显著相关,提示高血压组MEE升高与交感神经兴奋明显相关,MEE是MEE/s与心率的乘积,交感神经系统过度激活会直接引起心率增快,导致MEE升高。

综上所述,针对高血压的临床诊疗过程,可提出以下几点建议:(1)分析血压昼夜节律情况更有助于判断心脑血管事件相对高发的高危人群;(2)重视研究药物对血压昼夜节律特征、ANS及MEE的影响。有研究显示:依那普利对改善自主神经功能紊乱及压力反射有明显效果^[24]; β 受体阻滞剂主要通过抑制过度激活的交感神经活性、抑制心肌收缩力、减慢心率、降低心肌氧耗发挥作用;改善心肌代谢药物曲美他嗪对高血压左室肥厚或舒张功能是否有改善作用仍存在争议,目前对于能量代谢药物在高血压中的作用仍在探索阶段;(3)定期监测动态血压、心率变异性、MEE水平,合理使用降压药物,对恢复正常的高血压昼夜节律,提高降压质量、改善预后具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Biaggioni I. Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping[J]. *Hypertension*, 2008, 52(5): 797-8.
- [2] Fukutomi M, Matsui Y, Shimada K. Dipper and non-dipper [J]. *Nippon Rinsho*, 2006, 64(Suppl 6): 33-8.
- [3] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage [J]? *Int J Cardiol*, 2006, 107: 343-9.
- [4] Okutucu S, Karakulak UN, Kabakci G. Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: different aspects of same pathophysiology [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(2): 168-73.
- [5] Erdem A, Uenishi M, Küçükduymaz Z, et al. Cardiac autonomic function measured by heart rate variability and turbulence in pre-hypertensive subjects [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2013, 35(2): 102-7.
- [6] Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, et al. Prognostic implications of relations of left ventricular systolic dysfunction with body composition and myocardial energy expenditure: The Strong Heart Study [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21: 66-71.
- [7] 沈安娜, 黄 榕, 王 鹏, 等. 原发性高血压患者心肌能量消耗水平与左心室重构及收缩功能的相关性 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 3(3): 285-9.
- [8] 白书昌, 沈安娜, 王 鹏, 等. 原发性高血压患者心肌能量消耗水平变化与左心室舒张功能的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(4): 340-3.
- [9] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings [J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(6): 450-8.
- [10] Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Associations of aortic and mitral regurgitation with body composition and myocardial energy expenditure in adults with hypertension: the hypertension genetic epidemiology network study [J]. *Am Heart J*, 2003, 145: 1071-7.
- [11] Shimizu G, Hirota Y, Kita Y. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension: myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy [J]. *Circulation*, 1991, 83: 1676-84.
- [12] de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23(6): 1444-51.
- [13] Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, et al. Relations of doppler stroke volume and its components to left ventricular stroke volume in normotensive and hypertensive American indians: the strong heart study [J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10(6): 619-28.
- [14] Kors JA, Swenne CA, Griser KH, et al. Cardiovascular disease risk factors and heart rate variability in the general population [J]. *J Electrocardiol*, 2007, 40(13): 19-21.
- [15] Szabo BM, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, et al. Relations between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 7(6): 713-6.
- [16] Tikhonov PP, Sokolova LA. Peculiarities of regulatory mechanisms of autonomic nervous system in patients with arterial hypertension and disturbed 24-hour blood pressure profile [J]. *Kardiologiya*, 2007, 47(1): 16-21.
- [17] Takagi T, Ohishi M, Ito N, et al. Evaluation of morning blood pressure elevation and autonomic nervous activity in hypertensive patients using wavelet transform of heart rate variability [J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(12): 977-87.
- [18] Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GJ, et al. Hemodynamic determinants of Oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index [J]. *Am J Physiol*, 1958, 192: 156.
- [19] 简文豪, 杨浣宜. 心血管超声诊断学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006.
- [20] Du Z, Shen A, Huang Y, et al. ¹H-NMR-based metabolic analysis of human serum reveals novel markers of myocardial energy expenditure in heart failure patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88102.
- [21] Iwashima Y, Horio T, Kamide K, et al. C-reactive protein, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(12): 1177-85.
- [22] Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(6): 747-52.
- [23] Ben-Dov B, Kark ID. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep [J]. *Hypertension*, 2007, 49(6): 1235-41.
- [24] Milovanovic B, Trifunovic D, Djuric D. Autonomic nervous system adjustment (ANSA) in patients with hypertension treated with enalapril [J]. *Acta Physiol Hung*, 2011, 98(1): 71-84.

(编辑:黄开颜)