

## 高血压患者合并抑郁的危险因素分析

刘丛洋<sup>1</sup>, 邹勇<sup>1</sup>, 徐明月<sup>1</sup>, 矫磊<sup>2</sup>, 宫鑫<sup>1</sup>

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院 1. 中西医结合科, 2. 急救中心, 山东省烟台市 264000)

[关键词] 高血压; 抑郁; 危险因素; Logistic 回归分析

[摘要] 目的 通过对高血压合并抑郁患者群体指标的分析, 探讨高血压患者合并抑郁的危险因素。方法 选取高血压合并抑郁患者和单纯高血压患者各 110 例, 收集并比较两组患者的一般资料及各血清因子水平。筛选单因素分析有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果 单因素分析显示, 高血压合并抑郁患者的皮质醇(Cor)和肾素前体(Rep)水平显著升高, 血红素加氧酶 1(HO-1)水平显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组间其他指标差异无统计学意义。对单因素分析筛选出的上述 3 个变量采用非条件多因素 Logistic 回归分析发现, HO-1 水平降低( $OR = 0.012, 95\% CI: 0.001 \sim 0.251, P < 0.01$ )和 Rep 水平升高( $OR = 5.979, 95\% CI: 3.054 \sim 11.706, P < 0.001$ )是高血压患者合并抑郁的重要危险因素。结论 HO-1 水平下降和 Rep 水平升高是高血压患者合并抑郁的重要危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Risk factors analysis of depression in patients with hypertension

LIU Congyang<sup>1</sup>, ZOU Yong<sup>1</sup>, XU Mingyue<sup>1</sup>, JIAO Lei<sup>2</sup>, GONG Xin<sup>1</sup>

(1. Integrated Chinese and Western Medicine Department, 2. Emergency Center, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai, Shandong 264000, China)

[KEY WORDS] hypertension; depression; risk factors; Logistic regression analysis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the risk factors of depression in patients with hypertension. **Methods** 110 patients with hypertension combined with depression and 110 patients with hypertension alone were enrolled in this study, and the general data and serum factor levels of the two groups of patients were collected and compared. Multivariate Logistic regression analysis was performed on the variables with statistical significance in univariate analysis. **Results** Univariate analysis showed that cortisol(Cor) and renin precursor(Rep) levels were significantly increased and heme oxygenase-1(HO-1) levels were significantly decreased in patients with hypertension combined with depression ( $P < 0.05$ ), but there was no significant differences in other indicators between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the three variables selected by univariate analysis. It was found that HO-1 ( $OR = 0.012, 95\% CI: 0.001 \sim 0.251, P < 0.01$ ) and Rep ( $OR = 5.979, 95\% CI: 3.054 \sim 11.706, P < 0.001$ ) were the important risk factors of depression for patients with hypertension. **Conclusion** Low HO-1 level and high Rep level are the important risk factors of depression for patients with hypertension.

高血压是一种常见的慢性心血管疾病, 是中国心脑血管疾病患者的主要死亡原因之一<sup>[1]</sup>, 同时与许多其他疾病存在联系。已有研究表明高血压与抑郁之间存在相关性<sup>[2]</sup>, 高血压患者易合并抑郁, 流行病学研究表明, 高血压合并抑郁的发病率在 4.95% 以上<sup>[3]</sup>, 在高危人群中可进一步上升<sup>[4]</sup>。尽

管此类研究的结果存在争议, 现有的大量临床流行病学和生物学证据足以证实抑郁与高血压之间存在相互关系<sup>[5]</sup>, 但其潜在机制尚未明确。

血管内皮细胞与血流直接接触, 并作为血管平滑肌和血液之间的渗透屏障, 血管内皮细胞功能失调参与并贯穿动脉硬化的整个过程, 与多种心血管

[收稿日期] 2019-10-10

[修回日期] 2020-01-18

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(2013ZDZK-131)

[作者简介] 刘丛洋, 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合心血管病的临床研究, E-mail 为 lonioncy@163.com。通信作者宫鑫, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压病的临床及实验研究, E-mail 为 gx6969@126.com。

疾病的发生发展有关。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)参与血压、水及电解质平衡的调节和维持,是调节血管内皮细胞最重要的系统之一<sup>[6]</sup>。RAS功能的失调参与高血压的发病机制。研究发现,在高血压合并抑郁患者中血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)水平升高<sup>[7]</sup>,说明RAS也与抑郁的发生和发展有关。

肾素/肾素原受体(renin/prorenin receptor, (P)RR)是肾素和肾素前体(renin precursor, Rep)的共同受体,当与其配体结合时,(P)RR促进Ang Ⅱ的产生,继而导致血管收缩和血压升高,诱发炎症反应,致血管内皮细胞受损<sup>[8]</sup>。在大脑中广泛表达的(P)RR可能是脑内Ang Ⅱ的主要来源<sup>[9]</sup>,可诱导神经源性高血压的形成。氧化应激参与抑郁的发病过程,抑郁患者发生高血压的风险增高可能与氧化应激有关<sup>[10]</sup>。血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)是血红素降解的起始酶和限速酶,是保持内皮细胞完整性和对抗氧化应激的主要调节因子<sup>[11]</sup>,HO家族中,HO-1可被多种药物或刺激因子所诱导,是目前已知最容易被诱导的抗氧化防御酶。

尽管抑郁症与高血压在临床上存在显著的相关性,但是缺乏关于二者潜在机制及其危险因素的分析。本文通过对高血压合并抑郁患者与单纯高血压患者的病例对照研究,探讨高血压合并抑郁的危险因素,为高血压患者合并抑郁的预测、预防提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

采用病例对照研究设计,选取2013年6月—2018年6月于本院门诊就诊的高血压合并抑郁患者110例作为观察组,同期单纯高血压患者110例作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有参与者均签署知情同意书。

### 1.2 病例选择标准

纳入标准:对照组:符合原发性高血压的诊断标准<sup>[1]</sup>,年龄 $\geq 18$ 岁,同意参与本研究;观察组:在前述标准基础上,进行抑郁量表评估,采用HAMD-24项版本<sup>[12]</sup>,取两位评定者的平均分,评分 $< 20$ 分为无抑郁, $\geq 20$ 分为抑郁状态,选取20分及以上的患者作为观察组。排除标准:排除合并有各种感染、糖尿病、恶性肿瘤、免疫系统疾病、神经系统疾病的患者,或服用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂的患者。

### 1.3 分析方法

记录两组患者的年龄、性别、病程、体质指数(body mass index, BMI),使用汞柱台式血压计测量血压。取空腹血,于4℃、2 500 g离心10 min,取血清,随后将标本等分并于-80℃储存。使用人HO-1 ELISA试剂盒(编号:SEA584Hu,美国休斯顿云克隆公司)和人肾素前体ELISA试剂盒(编号:CSB-E1318,库萨比奥科技有限公司)检测血清HO-1和Rep水平。使用全自动血液分析仪(PUZZ-300,百隆医疗器械有限公司)检测血清皮质醇(cortisol, Cor)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、肌酐(creatinine, Cr)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(glutamic oxalacetic transaminase, AST)的水平。

### 1.4 统计分析

采用SPSS 19.0软件对数据进行分析处理,应用K-S正态检验对计量资料进行正态性分布检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示,采用 $t$ 检验评估组间差异。计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验评估组间差异。采用Logistic回归分析方法对高血压患者合并抑郁的危险因素进行分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响高血压患者合并抑郁的单因素分析

观察组血清Cor和Rep水平较对照组显著升高,HO-1水平显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这些可能是高血压患者合并抑郁的危险因素。而年龄、性别、BMI、病程、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐、谷丙转氨酶和谷草转氨酶的水平两组间差异无统计学意义(表1)。

### 2.2 非条件多因素 Logistic 回归分析结果

在单因素分析基础上,建立非条件多因素Logistic回归模型。以高血压合并抑郁(赋值高血压合并抑郁=1,高血压不合并抑郁=0)为因变量,纳入单因素分析结果有统计学意义的血清HO-1、Rep和Cor水平为自变量,采用进入法进行多因素Logistic回归分析,结果发现,血清HO-1和Rep水平两个变量被保留入回归方程( $P < 0.05$ ,表2),提示血清HO-1水平降低和Rep水平升高是高血压患者合并抑郁的重要危险因素。

表 1. 影响高血压患者合并抑郁的单因素分析

Table 1. Univariate factor analysis of hypertension patients with depression

影响因素	观察组	对照组	$t/\chi^2$	$P$
年龄/岁	56.57±5.34	57.31±5.06	-1.049	0.295
男性/[例(%)]	51(46.36)	58(52.73)	0.891	0.345
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.89±1.84	25.03±1.80	-0.548	0.584
病程/a	11.34±4.52	11.19±4.39	0.25	0.803
收缩压/mmHg	150.18±11.77	148.61±11.17	1.017	0.311
舒张压/mmHg	82.44±9.67	81.19±9.30	0.973	0.331
HO-1/(μg/L)	1.07±0.10	1.12±0.10	-3.835	<0.001
Rep/(μg/L)	2.04±0.58	1.60±0.37	6.678	<0.001
Cor/(nmol/L)	314.00±60.28	296.10±47.71	2.443	0.015
TG/(mmol/L)	1.39±0.14	1.36±0.13	-1.413	0.159
TC/(mmol/L)	4.44±0.51	4.52±0.57	1.075	0.284
LDLC/(mmol/L)	2.45±0.62	2.39±0.63	-0.7	0.485
HDLc/(mmol/L)	1.31±0.47	1.41±0.54	1.455	0.147
Cr/(μmol/L)	71.36±12.10	72.49±11.41	0.711	0.478
ALT/(U/L)	24.68±6.81	23.69±6.79	-1.081	0.281
AST/(U/L)	22.50±7.16	21.6±6.90	-0.949	0.343

表 2. 非条件多因素 Logistic 回归分析结果

Table 2. Results of unconditioned multivariate Logistic regression analysis

自变量	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95% CI
HO-1	-4.410	1.545	8.153	0.004	0.012	0.001~0.251
Rep	1.788	0.343	27.212	<0.001	5.979	3.054~11.706

### 3 讨论

抑郁是一种常见的情感障碍,给社会带来沉重的疾病负担。流行病学和生物学证据证实了抑郁与高血压之间的相互作用,遗传学研究也报道二者可能存在一定相关的作用机制<sup>[13]</sup>。已有研究表明,高血压患者中也有相当比例的患者同时合并有抑郁,且合并抑郁患者的血压高于单纯高血压患者<sup>[14]</sup>。有研究报道指出<sup>[15]</sup>,与单纯的抑郁患者相比,高血压合并抑郁患者血清 HO-1 水平显著升高。现有研究已发现,年龄、体质量、吸烟、睡眠时间、糖尿病、冠心病、血脂异常、脑卒中、高血压/脑卒中家族史是高血压发病的独立危险因素<sup>[16-17]</sup>。为了进一步探讨高血压患者合并抑郁的相关危险因素,本研究比较了高血压合并抑郁患者与单纯高血压患者的基本资料,结果表明两组患者血清 Cor、Rep、HO-1 水平差异有显著性。进一步的 Logistic 回归分析结果也表明血清 HO-1 水平下降和 Rep 水平升高是高血压患者合并抑郁的重要危险因素。

HO-1 是血红素降解过程中的起始酶,在调节内皮细胞完整性和氧化应激中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。之前的一项研究表明,低 HO-1 水平增加了机体对氧化损伤的敏感性<sup>[18]</sup>。动物实验发现,HO-1 在肾脏的表达可使自发性高血压大鼠的血压水平明显降低,并能长期预防高血压的发展<sup>[19]</sup>,证实了 HO-1 的抗高血压作用。RAS 是动脉粥样硬化和高血压发生发展的重要机制。(P)RR 与其配体结合后,大量 Ang II 可引起血管收缩,升高血压。HO-1 是哺乳动物抗氧化应激的重要分子,对高血压患者的血管具有保护作用。有研究表明,HO-1 可能通过与 Ang II 的相互作用参与血管内皮功能和炎症反应的调节<sup>[20-21]</sup>。HO-1 在组织中的大量表达能减弱 Ang II 的升压作用,而抑制 HO-1 后能增强 Ang II 对肾血管的收缩作用<sup>[22]</sup>。

此前一项研究发现,HO-1 对阿尔茨海默病具有神经保护作用<sup>[23]</sup>。另一项研究报道,三环类抗抑郁药地昔帕明的神经保护作用与 HO-1 表达增加有关<sup>[24]</sup>。此外,HO 被认为具有降低神经炎症反应的作用<sup>[25]</sup>。综上所述,HO-1 水平的降低可能参与了高血压患者合并抑郁的发生和进展。

Rep 是肾素的非活性酶原形式,其浓度是血浆中肾素浓度的 5~10 倍<sup>[26-27]</sup>,且 Rep 可通过空间构象的改变以非蛋白水解途径与(P)RR 结合,促进血管紧张素的生成,使血压水平升高。一些研究发现<sup>[28]</sup>,在肾脏中,(P)RR 可参与血压及肾功能的调节,(P)RR 通过集合管的上皮钠通道蛋白参与 Ang II 诱导的高血压调控<sup>[29]</sup>;也有研究发现,(P)RR 在肾小管、肾小球系膜细胞、足细胞、远曲小管等也有表达,通过参与尿液浓缩、水钠代谢等途径发挥血压的调节作用<sup>[30-32]</sup>。实验研究证实,特异性敲除神经元(P)RR 基因可以预防醋酸脱氧皮质酮-盐敏感性高血压<sup>[33]</sup>。将肾素原前段 20 个氨基酸多肽作为(P)RR 的拮抗剂注入小鼠脑内,可以观察到血压明显下降,但其血浆 Ang II 水平仍是正常野生型小鼠的 3~4 倍,大脑皮层和下丘脑中 Ang II 也仅降低了约 25%,因此,拮抗(P)RR 可产生不依赖于 Ang II 的降压效应<sup>[34]</sup>。

综上所述,本研究发现血清 HO-1、Rep 的水平变化是高血压患者合并抑郁的重要危险因素。调节 HO-1 的表达水平、抑制(P)RR 的活性或寻求更好的拮抗剂以阻断肾素、肾素前体与(P)RR 的结合,可能为高血压合并抑郁患者的治疗提供一种新的途径。虽然(P)RR 拮抗剂的作用尚未得到大规模随机对照临床研究的证实,但为高血压合并抑郁



的发生发展及治疗都提供了新的思路及靶点。

#### [参考文献]

- [1] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 24-43.
- [2] Cené CW, Halladay JR, Gizlice Z, et al. Associations between subjective social status and physical and mental health functioning among patients with hypertension[J]. J Health Psychol, 2016, 21(11): 2624-2635.
- [3] Le Roux S, Lotter GA, Steyn HS, et al. Cultural coping as a risk for depression and hypertension: the SABPA prospective study[J]. Cardiovasc J Afr, 2018, 29(6): 366-373.
- [4] Udedi M, Pence B, Kauye F, et al. The effect of depression management on diabetes and hypertension outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review protocol[J]. Syst Rev, 2018, 7(1): 223.
- [5] Li Z, Li Y, Chen L, et al. Prevalence of depression in patients with hypertension: a systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(31): e1317.
- [6] Carey RM. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(3): 204-210.
- [7] 叶剑辉, 宋清海, 练维斌, 等. 高血压伴抑郁症患者 Hcy, SCF、c-Kit 及 Ang II 的变化及其意义[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(4): 360-362.
- [8] Li W, Liu J, Hammond SL, et al. Angiotensin II regulates brain (pro)renin receptor expression through activation of cAMP response element-binding protein[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015, 309(2): R138-R147.
- [9] Takahashi K, Hiraishi K, Hirose T, et al. Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and colocalisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus[J]. J Neuroendocrinol, 2010, 22(5): 453-459.
- [10] Hassan W, Silva CE, Mohammadzai IU, et al. Association of oxidative stress to the genesis of anxiety: implications for possible therapeutic intervention[J]. Curr Neuropharmacol, 2014, 12(2): 120-139.
- [11] Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system[J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(1): 1-25.
- [12] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 251.
- [13] Grimsrud A, Stein DJ, Seedat S, et al. The association between hypertension and depression and anxiety disorders: results from a nationally-representative sample of South African adults[J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5552.
- [14] Meng L, Chen D, Yang Y, et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a Meta-analysis of prospective cohort studies[J]. J Hypertens, 2012, 30(5): 842-851.
- [15] Robaczewska J, Kedziora-Kornatowska K, Kucharski R, et al. Decreased expression of heme oxygenase is associated with depressive symptoms and may contribute to depressive and hypertensive comorbidity[J]. Redox Rep, 2016, 21(5): 209-218.
- [16] 卢丹, 刘开翔, 夏梦迪, 等. 社区中老年居民高血压的流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(3): 300-305.
- [17] 张永军. 睡眠时间与高血压相关性的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(6): 522-527.
- [18] Unuma K, Aki T, Matsuda S, et al. Inducer of heme oxygenase-1 cobalt protoporphyrin accelerates autophagy and suppresses oxidative damages during lipopolysaccharide treatment in rat liver[J]. Hepatol Res, 2013, 43(1): 91-96.
- [19] Ndisang JF, Lane N, Syed N, et al. Up-regulating the heme oxygenase system with hemin improves insulin sensitivity and glucose metabolism in adult spontaneously hypertensive rats[J]. Endocrinology, 2010, 151(2): 549-560.
- [20] Mai J, Qiu Q, Lin YQ, et al. Angiotensin II-derived reactive oxygen species promote angiogenesis in human late endothelial progenitor cells through heme oxygenase-1 via ERK1/2 and Akt/PI3K pathways[J]. Inflammation, 2014, 37(3): 858-870.
- [21] Davis PA, Pagnin E, Dal Maso L, et al. SIRT1, heme oxygenase-1 and NO-mediated vasodilation in a human model of endogenous angiotensin II type 1 receptor antagonism: implications for hypertension[J]. Hypertens Res, 2013, 36(10): 873-878.
- [22] Schuhmacher S, Wenzel P, Schulz E, et al. Pentaerythritol tetranitrate improves angiotensin II induced vascular dysfunction via induction of heme oxygenase-1[J]. Hypertension, 2010, 55(4): 897-904.
- [23] Mancuso C, Santangelo R, Calabrese V. The heme oxygenase/biliverdin reductase system: a potential drug target in Alzheimer's disease[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2013, 27(2 Suppl): 75-87.
- [24] Lin HY, Yeh WL, Huang BR, et al. Desipramine protects neuronal cell death and induces heme oxygenase-1 expression in Mes23.5 dopaminergic neurons[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e50138.
- [25] Zhao CY, Lei H, Zhang Y, et al. L-3-n-Butylphthalide attenuates neuroinflammatory responses by downregulating JNK activation and upregulating heme oxygenase-1 in lipopolysaccharide-treated mice[J]. J Asian Nat Prod Res, 2016, 18(3): 289-302.
- [26] Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents[J]. Exp Physiol, 2008, 93(5): 557-563.
- [27] Burcklé C, Bader M. Prorenin and its ancient receptor[J]. Hypertension, 2006, 48(4): 549-551.
- [28] Burcklé CA, Jan Danser AH, Müller DN, et al. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats[J]. Hypertension, 2006, 47(3): 552-556.
- [29] Peng K, Lu X, Wang F, et al. Collecting duct (pro) renin receptor targets ENaC to mediate angiotensin II induced hypertension[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(2): F245-F253.
- [30] Jensen BL. Prorenin receptor, a necessary component in urine concentration mechanism[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(10): 2919-2921.
- [31] Ramkumar N, Stuart D, Calquin M, et al. Nephron-specific deletion of the prorenin receptor causes a urine concentration defect[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 309(1): F48-F56.
- [32] Quadri S, Siragy HM. (Pro) renin receptor contributes to regulation of renal epithelial sodium channel[J]. J Hypertens, 2016, 34(3): 486-494.
- [33] Li W, Peng H, Mehaffey EP, et al. Neuron-specific (pro) renin receptor knockout prevents the development of salt-sensitive hypertension[J]. Hypertension, 2014, 63(2): 316-323.
- [34] Li W, Sullivan MN, Zhang S, et al. Intracerebroventricular infusion of the (pro)renin receptor antagonist PRO20 attenuates deoxycorticosterone acetate-induced hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(2): 352-361.

(此文编辑 许雪梅)