

· 综述 ·

高血压伴焦虑抑郁障碍的研究进展

严梦祺, 黄雨晴, 冯颖青*

(广东省心血管病研究所, 广东省人民医院心血管内科, 广州 510080)

【摘要】 高血压作为全球高发的疾病, 是许多心脑血管疾病的主要危险因素, 给社会带来巨大的经济负担。近年来, 焦虑障碍和抑郁障碍的发病率逐年上升, 高血压共病焦虑抑郁的人数也在不断增加, 现有的研究表明两者可能存在相互促进的关系, 在发病机制上也有一定共通性, 但两者共病的机制尚未完全阐明。本文就原发性高血压伴焦虑抑郁障碍的定义及诊断量表、流行病学、相互影响机制和治疗等展开综述。

【关键词】 高血压; 焦虑障碍; 抑郁障碍

【中图分类号】 R544.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.05.081

Research progress in hypertension with comorbid anxiety and/or depression

YAN Meng-Qi, HUANG Yu-Qing, FENG Ying-Qing*

(Guangdong Cardiovascular Institute, Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China)

【Abstract】 Hypertension, a common disease with a high incidence in the world, is a major risk factor for many cardiovascular and cerebrovascular diseases, which brings a huge economic burden to society. In recent years, the incidence of anxiety and depressive disorders has increased, and the number of hypertensive patients with comorbid anxiety and/or depression is also increasing. Studies have shown that they may mutually reinforce each other and have some commonalities in the pathogenesis. However, the mechanism of comorbidities has not been fully elucidated. Therefore, this article reviews the definition and diagnostic scale, epidemiology, interaction mechanism and treatment of primary hypertension with anxiety and/or depression to provide guidance for clinical practice.

【Key words】 hypertension; anxiety disorder; depressive disorder

This work was supported by the Guangdong Provincial Key Research and Development Program of Science and Technology (2019B020227005).

Corresponding author: FENG Ying-Qing, E-mail: fyq1819@163.com

高血压和精神疾病中的焦虑抑郁障碍都是常见的慢性疾病, 且患病群体庞大, 有研究显示其在中国 35~49 岁中青年人中整体患病率达 26.2%^[1]。另一方面, 焦虑障碍、抑郁障碍已成为一种常见的、初发于青少年时期的精神疾病^[2], 且高血压与焦虑抑郁障碍共病的人数也不断增加。临床工作中, 接诊医师通常对高血压患者合并的精神疾病关注不足, 降低了患者血压的控制率和生活质量。故研究焦虑抑郁与血压的关系, 将有助于临床医师对其进行早期干预, 提升患者的身心健康。

1 焦虑抑郁的定义与诊断量表

1.1 焦虑障碍和抑郁障碍的定义

抑郁障碍是以显著和持久的抑郁症状群为主要

临床特征的一类心境障碍, 核心症状是与处境不相称的心境低落和兴趣丧失。在焦虑障碍中, 广泛性焦虑障碍 (general anxiety disorder, GAD) 最常见, GAD 常表现为不明原因的紧张不安, 并伴自主神经功能紊乱症状。与此同时, 焦虑和抑郁密切相关, GAD 与抑郁的共病率达 66%, 且抑郁障碍的主要精神症状包括焦虑^[3], 故在研究中通常需要同时评估患者的焦虑和抑郁状态, 将两者加以区分。

1.2 诊断量表

对焦虑障碍和抑郁障碍的诊断, 通常是由精神卫生科医师根据专业的诊断标准对患者进行访谈后判定, 但对于非精神科的医师而言, 焦虑抑郁的诊断主要依靠简单且有效的筛查量表。量表又分为自评

收稿日期: 2021-01-27; 接受日期: 2021-02-19

基金项目: 广东省科技重点领域研发计划项目 (2019B020227005)

通信作者: 冯颖青, E-mail: fyq1819@163.com

量表和他评量表,他评量表是由受训合格的专业人员施测的量表,自评量表则由患者填写。常见的他评量表包括汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA);常见的自评量表包括自评抑郁量表(self-rating depression scale, SDS)、自评焦虑量表(self-rating anxiety scale, SAS)、广泛性焦虑量表(generalized anxiety disorder, GAD-7)、患者健康问卷抑郁量表(patient health questionnaire, PHQ)等。常见量表如 HAMA、PHQ、GAD-7 等信度和效度都较高,内部一致性和稳定性较好(Cronbach 系数 > 0.8),可作为筛查工具对研究对象进行焦虑抑郁状态的评估^[4]。与此同时,自评量表一般只能作为筛查工具,不能据此直接做出精神科诊断^[5],研究者应根据调查的目的和人群的不同选择合适的量表。

2 高血压合并焦虑抑郁的流行病学特征

2.1 高血压患者合并焦虑抑郁的比例增高

以高血压患者为研究对象时, Li 等^[6]一项涵盖 41 项研究的荟萃分析显示,高血压患者中抑郁的总患病率为 26.8% (95% CI 21.7% ~ 32.3%), 其中中国地区为 28.5% (95% CI 22.2% ~ 35.3%), 均高于普通人群抑郁的患病水平。Rantanen 等^[7]研究表明, 已知患有高血压的患者抑郁障碍发病率高, 而已患有高血压但不知晓的患者, 其抑郁障碍的发病率与正常人相比差异无统计学意义, 这表明高血压患者出现焦虑抑郁障碍的原因可能与患者对疾病的过分紧张有关。

2.2 焦虑抑郁患者合并高血压情况

尽管已有多项研究表明焦虑抑郁是高血压的危险因素, 但仍有一些研究认为两者无关。当以焦虑抑郁为主要研究对象时, 中国一项针对 2 770 例精神疾病患者的研究表明, 抑郁障碍合并高血压的比例为 24.7%, 焦虑障碍为 29.0%, 高于高血压的年化患病率 11.26%^[8]。而欧洲一项多中心横断面调查结果指出, 与全球高血压总患病率约 30% 相比, 欧洲严重抑郁障碍患者合并高血压的比例反而有所下降, 约为 18.9%^[9]。

上述研究出现差异的原因可能有: (1) 发展中国家与发达国家之间有差异, 经济水平高的国家对焦虑、抑郁患者进行了更积极的干预, 减少了其合并躯体疾病的比例^[9]; (2) 由于 GAD 与抑郁的共病比例高, 若研究中只评价焦虑抑郁其中一项, 则研究者容易在调查中把 GAD 对高血压的影响与抑郁障碍

的影响混淆^[10]; (3) 各个研究者评定焦虑抑郁的诊断标准不同, 故研究之间缺乏可比性, 未来需要更多的多中心前瞻性研究来分析两者的关系。

3 高血压与焦虑抑郁相互影响的基因、生理和环境机制

3.1 基因生物学机制

高血压和焦虑抑郁都是可遗传的异质性疾病, 它们的发病由遗传和环境因素共同引起。全基因组关联研究的荟萃分析显示, 与情绪障碍(含焦虑抑郁)有关的心脏代谢疾病风险基因包括: 促肾上腺皮质激素释放激素信号传导基因 *BDNF*、*CREB1*、*GNAS*、*POMC*; 腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 信号中的 *ADRA2A*、*ADRB1*、*CREB1*、*GNAS*、*LEP*; 参与环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 介导的 G 蛋白偶联的受体信号转导的 *ADRA2A*、*ADRB1*、*CREB1*、*GNAS*、*HTR1A*; 血清素和多巴胺受体信号转导中的 *GNAS*、*HTR1A*、*SLC18A1*、*PPP1R1B*; 参与瘦素信号传导的 *GNAS*、*LEP*、*POMC*; 以及昼夜节律信号的 *CRY2*、*CREB*, 这些基因在上述生物学途径中被过度表达^[11]。

3.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴亢进

有研究发现, 伴睡眠障碍的焦虑抑郁患者, 易失去正常的皮质醇分泌节律, 使血浆皮质醇水平呈高分泌状态, 进而导致血压昼夜节律性改变, 即由正常的杓型变成非杓型^[12]。Huang 等^[13]研究表明, 在下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)上, 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)通过激活 CRH 受体, 并在去甲肾上腺素转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)启动子中使组蛋白乙酰化, 以浓度和时间依赖性的方式上调 NET 的表达和功能, 这种 CRH 诱导的 NET 表达和功能调节可能在与压力相关的抑郁和焦虑的发生中起作用。

3.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活

有研究发现, 高血压伴焦虑抑郁障碍患者血液循环中的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)及醛固酮(aldosterone, ADS)升高, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)可作为抗焦虑抑郁障碍的新靶标^[14]。Park 等^[15]试验发现, Ang II 可通过激活小鼠体内海马中的小胶质细胞和 HPA 来诱导抑郁样行为, 同时, 血管紧张素 II 的 1 型受体介导了脑氧化应激反应和炎症, 这可能是慢性高血压状态下产生抑郁症状的机制之一^[16]。

3.4 自主神经系统功能失调

在焦虑障碍人群中,焦虑可以使副交感神经处于相对抑制而交感神经相对激活的状态,促进高血压的形成。其机制可能包括:(1)焦虑抑郁可使压力反射的阈值降低,通过反射弧分别使血管紧张性增加^[17];(2)交感神经过度活动增强了肾脏的盐敏感性,抑制了其对于噻嗪类敏感的 Na-Cl 共转运蛋白的生长,从而增加了远端肾小管钠保留,导致水钠潴留形成高血压^[18];(3)交感神经兴奋性增加会促进儿茶酚胺类激素(如去甲肾上腺素)的释放,引起小动脉痉挛收缩、心率增快和血压上升^[19]。

3.5 氧化应激反应

焦虑引起高血压可能与氧化应激相关,且氧化应激是焦虑抑郁障碍的发病机制之一。Kolesnikova 等^[20]研究表明,应激反应性高血压大鼠模型再现了应激反应(焦虑和抵抗)的阶段,大鼠血液的总抗氧化物活性在焦虑阶段增加,随后在抵抗阶段降低,证明氧化反应参与了高血压合并焦虑的过程。

3.6 焦虑抑郁增加不良生活方式

合并焦虑抑郁障碍的高血压患者通常有更多的不良生活方式,不利于血压的控制。澳洲一项针对中年高血压女性的调查显示,焦虑抑郁障碍减少了高血压患者的健康行为,患者更容易酗酒及缺乏运动。因此医师在治疗这类患者时,应向其强调健康行为的重要性^[21]。

4 治疗

4.1 药物治疗

4.1.1 抗焦虑抑郁药物 根据我国的用药经验和证据,《在心血管科就诊患者心理处方中国专家共识(2020版)》将选择性5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、苯二氮䓬类(benzodiazepine, BDZ)和氟哌噻吨美利曲辛片3类药物列为一类药物。(1)SSRI:代表药物有氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰等。SSRI 发生心血管事件的危险性小,在患者治疗中安全有效。(2)BDZ:代表药物有地西泮、艾司唑仑、氯硝西泮等。由于有一定成瘾性,临床一般将其作为抗焦虑初期的辅助用药,较少单独使用控制慢性焦虑。有研究表明>60岁、长期使用 BDZ 的患者,其动态血压监测值显著降低,但在年轻患者中则不然^[22]。(3)氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新):黛力新是复合制剂,含有神经松弛剂(氟哌噻吨)和三环类抗抑郁剂(美利曲辛),由于三环类抗抑郁药具有心血管毒性,可导致 QT 间期延长和恶性心律失常风险,故不推荐

将其用于心肌梗死的恢复早期、各种程度的心脏传导阻滞或心律失常及冠状动脉缺血的患者^[5]。

4.1.2 抗高血压药物 常用的降血压药物主要有:血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、钙拮抗剂、利尿剂及 β 受体阻滞剂。同时,研究表明 ACEI 在几种抑郁障碍动物模型中具有积极效应,该效应与 ACEI 作用于抑郁障碍的炎症途径有关^[23]。Boal 等^[24]对 14.4 万病例的随访研究发现,不同类别抗高血压药物对情绪障碍会产生不同的影响,其中接受 ACEI 或 ARB 治疗的患者发生情绪障碍的风险最低,与该组相比,接受 β 受体阻滞剂治疗的患者和钙拮抗剂显示较高的风险($P<0.05$),而不使用降压药的患者和使用噻嗪类药物风险更高($P<0.05$),利尿剂($P=0.32$)则无显著差异。

4.2 心理和行为干预治疗

除了药物治疗之外,高血压合并焦虑抑郁的患者也要进行心理行为的干预治疗,包括运动、冥想、认知行为疗法、心理辅导等。与此同时,接诊医师在对这类躯体疾病合并精神障碍的患者进行初级诊疗时,应协助其获取更多的社会支持,以提高患者的药物依从性^[25]。

5 小结

随着生活节奏的加快和社会压力的增大,高血压合并精神障碍的患者也在增多。虽然现阶段的证据尚不能说明焦虑抑郁是高血压的危险因素,但一项涉及全球 21 个国家的前瞻性研究显示,高血压和抑郁同为复合心血管事件终点的危险因素,两者贡献度分别为 22.3%和 1.0%^[26],故对高血压伴焦虑抑郁的患者进行风险干预有必要且重要。同时,临床医师应早期对患者进行药物和心理行为上的干预,改善患者的生活质量和降低心脑血管疾病的发病风险。

【参考文献】

- [1] Mahajan S, Feng F, Hu S, *et al.* Assessment of prevalence, awareness, and characteristics of isolated systolic hypertension among younger and middle-aged adults in China[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3 (12): e209743. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9743.
- [2] Chi X, Liu X, Huang Q, *et al.* Depressive symptoms among junior high school students in southern China: prevalence, changes, and psychosocial correlates[J]. J Affect Disord, 2020, 274: 1191-1200. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.034.
- [3] Malhi GS, Mann JJ. Depression[J]. Lancet, 2018, 392 (10161): 2299-2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.

- [4] 孙晓艳, 李怡雪, 余灿清, 等. 中文版抑郁量表信效度研究的系统综述[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(1): 110–116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.021.
Sun XY, Li YX, Yu CQ, *et al.* Reliability and validity of depression scales of Chinese version: a systematic review[J]. Chin J Epidemiol, 2017, 38(1): 110–116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.021.
- [5] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会, 中国老年学学会心血管病专业委员会, 中华医学会心身医学分会. 在心血管科就诊患者心理处方中国专家共识(2020版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 764–771. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200203-00050.
Committee of Cardiac Rehabilitation and Prevention of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Committee of Cardiovascular Disease of China Association of Gerontology and Geriatrics, Society of Psychosomatic Medicine of Chinese Medical Association. China expert consensus on psychological prescription for patients with cardiovascular disease(2020)[J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(10): 764–771. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200203-00050.
- [6] 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. DOI: 10.1097/MD.0000000000001317.
- [7] Rantanen AT, Korkeila JJA, Löyttyniemi ES, *et al.* Awareness of hypertension and depressive symptoms: a cross-sectional study in a primary care population[J]. Scand J Prim Health Care, 2018, 36(3): 323–328. DOI: 10.1080/02813432.2018.1499588.
- [8] 任会鹏, 李娜, 王学义. 精神疾病共病高血压病的调查[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(9): 633–635. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.006.
Ren HP, Li N, Wang XY. Survey of mental disorders comorbid with hypertension[J]. J Neurosci Ment Health, 2017, 17(9): 633–635. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.006.
- [9] Fugger G, Dold M, Bartova L, *et al.* Comorbid hypertension in patients with major depressive disorder — results from a European multicenter study[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2019, 29(6): 777–785. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.03.005.
- [10] Jackson CA, Pathirana T, Gardiner PA. Depression, anxiety and risk of hypertension in mid-aged women: a prospective longitudinal study[J]. J Hypertens, 2016, 34(10): 1959–1966. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001030.
- [11] Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, *et al.* The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(1): e1007. DOI: 10.1038/tp.2016.261.
- [12] Vargas I, Vgontzas AN, Abelson JL, *et al.* Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia[J]. Sleep Med Rev, 2018, 41: 234–243. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.03.003.
- [13] Huang J, Tufan T, Deng M, *et al.* Corticotropin releasing factor up-regulates the expression and function of norepinephrine transporter in SK-N-BE (2) M17 cells[J]. J Neurochem, 2015, 135(1): 38–49. DOI: 10.1111/jnc.13268.
- [14] Chrissobolis S, Luu AN, Waldschmidt RA, *et al.* Targeting the renin angiotensin system for the treatment of anxiety and depression[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2020, 199(2020): 173063. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.173063.
- [15] Park HS, You MJ, Yang B, *et al.* Chronically infused angiotensin II induces depressive-like behavior *via* microglia activation[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 22082. DOI: 10.1038/s41598-020-79096-2.
- [16] D'souza MS, Guisinger TC, Norman H, *et al.* Regulator of G-protein signaling 5 protein protects against anxiety- and depression-like behavior[J]. Behav Pharmacol, 2019, 30(8): 712–721. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000506.
- [17] Sanchez-Gonzalez MA, Guzik P, May RW, *et al.* Trait anxiety mimics age-related cardiovascular autonomic modulation in young adults[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(4): 274–280. DOI: 10.1038/jhh.2014.72.
- [18] Frame AA, Puleo F, Kim K, *et al.* Sympathetic regulation of NCC in norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension in Sprague-Dawley rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317(6): F1623–F1636.
- [19] Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension[J]. Circ Res, 2015, 116(6): 976–990. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
- [20] Kolesnikova LI, Kolesnikova LR, Darenskaya MA, *et al.* Evaluation of lipid peroxidation-antioxidant defense system depending on the stage of stress reaction in hypertensive ISIAH rats[J]. Bull Exp Biol Med, 2019, 166(5): 610–612. DOI: 10.1007/s10517-019-04402-6.
- [21] Cramer H, Lauche R, Adams J, *et al.* Is depression associated with unhealthy behaviors among middle-aged and older women with hypertension or heart disease? [J]. Womens Health Issues, 2020, 30(1): 35–40. DOI: 10.1016/j.whi.2019.09.003.
- [22] Mendelson N, Gontmacher B, Vodonos A, *et al.* Benzodiazepine-consumption is associated with lower blood pressure in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM): retrospective analysis of 4938 ABPMs[J]. Am J Hypertens, 2018, 31(4): 431–437. DOI: 10.1093/ajh/hpx188.
- [23] Vian J, Pereira C, Chavarria V, *et al.* The renin-angiotensin system: a possible new target for depression[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 144. DOI: 10.1186/s12916-017-0916-3.
- [24] Boal AH, Smith DJ, McCallum L, *et al.* Monotherapy with major antihypertensive drug classes and risk of hospital admissions for mood disorders[J]. Hypertension, 2016, 68(5): 1132–1138. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08188.
- [25] Zhu T, Xue J, Chen S. Social support and depression related to older adults' hypertension control in rural China[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2019, 27(11): 1268–1276. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.04.014.
- [26] Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, *et al.* Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10226): 795–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.