

老年高血压伴抑郁患者血管紧张素 II 和皮质醇与动态血压的变化

吴 俊*,王东霞

(南京市市级机关医院老年科,江苏 南京 210018)

[摘要] 目的:探讨老年高血压伴抑郁患者动态血压、血管紧张素 II、皮质醇的变化及其与高血压、抑郁症的关系。方法:以来自南京市市级机关医院老年科高血压住院患者 180 例为研究对象,分为老年高血压伴抑郁组(90 例)和老年高血压组(90 例),测量诊室血压和动态血压,采用放射免疫分析法测定血浆肾素活性、血管紧张素 II、皮质醇水平。结果:老年高血压组和老年高血压伴抑郁组 24 h 动态血压监测和诊室血压均显示以收缩压升高为主的单纯收缩期高血压。老年高血压伴抑郁组血管紧张素 II、皮质醇水平明显高于老年高血压组($P < 0.01$)。老年高血压伴抑郁组血管紧张素 II ($r = 0.351, P < 0.01$)、皮质醇($r = 0.316, P < 0.01$)均与汉密尔顿抑郁量表(HAMD)总分存在正相关关系。结论:血管紧张素 II、皮质醇参与了老年高血压伴抑郁的病理生理过程。

[关键词] 老年人;高血压;抑郁症;动态血压;血管紧张素 II;皮质醇

[中图分类号] R544.1, R749.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)08-1087-04

The changes of ambulatory blood pressure, angiotensin II and cortisol in the elderly hypertensive patients with depression

WU Jun*, WANG Dong-xia

(Department of Geriatrics, Nanjing Governmental Hospital, Nanjing 210018, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the changes of ambulatory blood pressure, angiotensin II and cortisol levels in the elderly hypertensive patients with depression, and the relationship of angiotensin II, cortisol and hypertension, depression. **Methods:** One hundred and eighty elderly patients selected from Department of Geriatrics, Nanjing Governmental Hospital were divided into two groups: hypertension complicated with depression (HD) group and hypertension (H) group, 90 cases in each group, the office blood pressure and the ambulatory blood pressure were measured, and the plasma angiotensin II, cortisol levels were detected by radioimmunoassay. **Results:** According to 24-hour ambulatory blood pressure and office blood pressure, pure systolic hypertension were indicated by the elevation of systolic pressure in both groups. The levels of angiotensin II and cortisol were significantly higher in HD group than those in H group ($P < 0.01$). The levels of angiotensin II ($r = 0.351, P < 0.01$) and cortisol ($r = 0.316, P < 0.01$) had positive correlation with HAMD score in HD group. **Conclusion:** Angiotensin II, cortisol might be involved in pathophysiology of hypertension complicated with depression in elderly population.

[Key words] elderly; hypertension; depression; ambulatory blood pressure; angiotensin II; cortisol

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(8): 1087-1090]

近年来研究发现老年高血压伴抑郁具有很高的患病率。已有多个研究显示高血压与抑郁关系密切,两者相互影响^[1-3]。应激状态下,肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活和下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 功能紊乱均与抑

郁、高血压的发生发展关系密切^[4-6],但对老年高血压伴抑郁患者 RAAS、HPA 轴功能改变的研究较少。本文通过对老年高血压伴抑郁患者动态血压、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、皮质醇 (cortisol, Cor) 的测量,初步探讨老年高血压伴抑郁的原因,为老年高血压伴抑郁的防治提供实验依据。

1 对象和方法

1.1 对象

[基金项目] 南京市卫生局资助课题(YKK10187)

*通讯作者, E-mail: vital1977@sina.com

2010年5月~2011年4月南京市市级机关医院老年科住院高血压患者180例。原发性高血压患者均符合“中国高血压防治指南2010”的诊断标准^[7],排除继发性高血压、心脏瓣膜病、慢性肾脏病3期及以上、慢性心功能不全(心功能Ⅲ级及以上者)、过去6个月发生过心肌梗死或中风者、肿瘤、有精神疾病阳性家族史的患者。

1.2 方法

1.2.1 汉密尔顿抑郁量表(HAMD,24项)评分标准^[8]

该量表包括24个评估项目,11个有关躯体症状的项目采用0~4分的5级评分法,“无”评为0分,轻度评为1分,中度评为2分,重度评为3分,很重评为4分。13个有关精神症状的项目则采用0~2分的3级评分法,“无”评为0分,轻~中度评为1分,重度评为2分。24项分数相加计算总分, ≥ 20 分为抑郁症患者;如 < 8 分,没有抑郁症状^[9]。

1.2.2 分组

老年高血压伴抑郁组入选90例,年龄60~85岁,平均 (75.32 ± 5.22) 岁,其中男30例,女60例。均符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版抑郁发作诊断标准^[8];HAMD评分 ≥ 20 分,排除躯体疾病的发作期。老年高血压组入选90例,年龄60~86岁,平均 (73.35 ± 4.85) 岁,其中男30例,女60例,HAMD评分 < 8 分。全部对象均签署知情同意书。

1.2.3 诊室测量和动态血压监测记录

诊室测量血压取动态血压前后2次测量血压的平均值。所有受试者均于早8点在左上臂佩带无创性便携式动态血压监测仪(美高仪MGY-ABP1型,符合美国医疗仪器发展协会标准,北京)。时间设定统一,白昼(8:00~22:00)每15 min监测1次;夜间(22:00~次日8:00),每30 min监测1次。嘱受试者记录监测日志,受检者日常活动不受限制,嘱其在自动测量时,被测上肢保持相对静止状态。计算机配置指定软件自动分析有效记录 $> 90\%$ 血压记录的24 h均值、白昼和夜间血压均值。同时满足24 h血压均值 $< 130/80$ mmHg、白昼血压均值 $< 135/85$ mmHg、夜间血压均值 $< 120/70$ mmHg者为血压正常^[7]。如果两种测量结果矛盾,以动态血压监测结果为准。

1.2.4 血浆肾素活性(plasma renin activity,PRA)和Ang II测定

入选者2周内未服用影响PRA和RAAS的药物,如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、Ang II受体拮抗剂、利尿药及血管扩张剂等。于早8

点卧位取肘静脉血5 ml,迅速注入放在冰水浴冷却的酶抑制剂抗凝管中,摇匀,立刻放回冰水浴中冷却,待离心时取出。以2 500 r/min离心7 min,离心半径13.5 cm,分离取出血浆,此操作应在15 min内完成。将血浆密封后放入 -20°C 低温冰箱保存,使用前在流动的冷水中融化。

PRA以血浆中血管紧张素I的产生速率来表示,Ang II是直接测定血浆中Ang II的含量,均按试剂盒说明进行检测。正常参考值(普通饮食、卧位)PRA:0.07~1.51 ng/(ml·h),Ang II:19~115 pg/ml。

1.2.5 Cor测定

入选者分别于早8点、下午4点卧位取肘静脉血5 ml,肝素抗凝,离心分离血浆,按试剂盒说明进行检测。血浆Cor正常参考值:早晨8点为50~280 ng/ml;下午4点为20~140 ng/ml。

PRA、Ang II和Cor的测定均选用北京北方生物技术研究所的放免试剂盒。样本均采用同一试剂盒统一测定,批内变异系数 $< 10\%$,批间变异系数 $< 15\%$ 。

1.3 统计学方法

采用SPSS13.0软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人群一般资料

老年高血压伴抑郁组HAMD评分明显高于老年高血压组($P < 0.01$),两组患者性别、年龄、高血压病程以及合并脑卒中、冠心病、糖尿病、高脂血症等情况无统计学差异(表1)。

2.2 动态血压监测和诊室血压比较

老年高血压组和老年高血压伴抑郁组24 h动态血压监测和诊室血压均显示以收缩压升高为主的单纯收缩期高血压。两组诊室血压比较没有统计学意义。老年高血压伴抑郁组24 h、白昼、夜间的平均收缩压均显著高于老年高血压组($P < 0.01$),而平均舒张压与老年高血压组无显著性差异。老年高血压伴抑郁组全天保持较高血压水平(表2)。

2.3 两组血浆PRA、Ang II、8am Cor、4pm Cor水平

老年高血压伴抑郁组Ang II、8am Cor、4pm Cor水平显著高于老年高血压组($P < 0.01$)。两组均为低肾素型高血压。老年高血压组Cor 8am/4pm > 2 ,节律波动正常;老年高血压伴抑郁组Cor 8am/4pm < 2 ,

节律波动消失(表 3)。

2.4 老年高血压伴抑郁组 Ang II、8am Cor 水平与 HAMD 总分 Pearson 相关分析

老年高血压伴抑郁组血浆 Ang II ($r = 0.351$, $P < 0.01$)、Cor($r = 0.316$, $P < 0.01$)均与 HAMD 总分存在正相关关系,而 Ang II、Cor 之间未见明显相关。

表 1 两组人群一般资料

Table 1 General characteristics in two groups

	男 (n)	女 (n)	年龄 (岁)	高血压 病程(年)	脑卒中 (n)	冠心病 (n)	糖尿病 (n)	高脂血 症(n)	尿微量白蛋 白(mg/L)	内生肌酐清 除率(ml/min)	HAMD 总分(分)
老年高血压组	30	60	73.35±4.85	18.72±14.67	60	52	53	50	16.60±11.76	102.66±21.67	6.41±0.83
老年高血压伴抑郁组	30	60	75.32±5.22	18.56±12.26	56	50	53	46	17.35±14.58	101.27±29.53	28.78±7.75 ^a

与老年高血压组比较,^a $P < 0.01$ 。

表 2 24 h 动态血压监测和诊室血压比较

Table 2 Comparison of 24 h ambulatory blood pressure monitoring and the office blood pressure

(mmHg, $n = 90, \bar{x} \pm s$)

	平均收缩压				平均舒张压			
	诊室	24h	白昼	夜间	诊室	24 h	白昼	夜间
老年高血压组	158.75±14.36	139.87±9.52	143.56±7.32	132.82±10.81	75.36±9.35	72.86±7.57	75.28±9.57	70.46±8.92
老年高血压伴抑郁组	160.22±16.51	148.52±12.37 ^a	150.71±12.52 ^a	140.86±15.37 ^a	76.65±10.12	73.62±7.83	76.32±9.82	70.92±8.66

与老年高血压组比较,^a $P < 0.01$ 。

表 3 两组血浆 PRA、Ang II、8am Cor、4pm Cor 水平比较

Table 3 Comparison of PRA, Ang II, 8am Cor, 4pm Cor levels in two groups

($\bar{x} \pm s$)

	PRA[ng/(ml·h)]	Ang II (pg/ml)	8amCor(ng/ml)	4pmCor(ng/ml)	Cor 8am/4pm
老年高血压组	0.56 ± 0.27	221.63 ± 111.95	136.55 ± 29.01	61.54 ± 22.17	2.22
老年高血压伴抑郁组	0.57 ± 0.33	270.84 ± 94.37 ^a	183.96 ± 41.37 ^a	134.47 ± 43.83 ^a	1.37

与老年高血压组比较,^a $P < 0.01$ 。

3 讨论

近年来研究显示老年高血压与抑郁之间关系密切^[1-3]。高血压、抑郁的发生发展与各类急性或慢性应激导致的 RAAS 激活^[10]、HPA 轴功能紊乱有关^[6,11]。

本研究显示,老年高血压组和老年高血压伴抑郁组 24 h 动态血压监测和诊室血压均显示以收缩压升高为主的单纯收缩期高血压。老年高血压伴抑郁组 24 h、白昼、夜间的平均收缩压均显著高于老年高血压组($P < 0.01$),而平均舒张压与老年高血压组无显著性差异。老年高血压伴抑郁患者全天保持较高血压水平,夜间血压下降不明显,原因可能为长期抑郁情绪引起植物神经系统功能紊乱,导致的 RAAS 激活、HPA 轴功能紊乱,同时抑郁患者多有睡眠障碍及老年人迷走神经活性和压力感受器的敏感性降低或发生退行性变等,使正常的血压昼夜节律丧失或使原有的血压昼夜节律异常加重^[12]。

本研究显示,老年高血压伴抑郁组($P < 0.01$) Ang II、8am Cor、4pm Cor 水平显著高于老年高血压组。老年高血压组 Cor 8am/4pm >2 ,节律波动正常;老年高血压伴抑郁组 Cor 8am/4pm <2 ,节律波动消

失。这一结果也在一定程度上说明老年高血压伴抑郁患者可能存在 RAAS 异常、HPA 轴功能紊乱。老年高血压伴抑郁患者不仅表现为 Cor 水平升高,还表现为 Cor 节律紊乱。老年高血压伴抑郁患者可能由于长期慢性应激的作用,促使交感神经兴奋,RAAS 激活,HPA 轴功能亢进,导致 Ang II、Cor 的分泌增加,促使高血压的发生,同时高血压也容易产生焦虑抑郁情绪,两者相互影响,甚至形成恶性循环。随着病情进展,慢性应激的持续,导致 Ang II、Cor 的分泌持续增加。本研究显示老年高血压伴抑郁组血浆 Ang II、Cor 均与 HAMD 总分存在正相关关系,提示抑郁症状越重,Ang II、Cor 水平可能越高。

在长期慢性应激环境中,RAAS 持续激活,可导致血压增高、细胞凋亡、抑郁情绪、焦虑状态等不良后果。有学者应用多重刺激手段成功诱发大鼠产生高血压,且高血压组大鼠 Ang II、Cor 显著高于正常对照组^[13]。而抑郁症的动物模型也正是通过束缚试验或强迫游泳试验形成长期的慢性应激来建立的^[14]。有学者把焦虑抑郁也称作慢性应激状态^[15]。Ang II 是 RAAS 的中心环节,同时 Ang II 也是一个应激性激素^[16],可通过刺激肾上腺皮质球状带,促使醛固酮

分泌,潴留水钠,刺激交感神经节增加去甲肾上腺素分泌,增加交感神经递质和提高特异性受体的活性,这些作用相互影响,对高血压、抑郁的发生发展起到一定的作用。有学者指出^[17]血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)广泛存在于整个 HPA 轴,尤其在应激反应的关键区域如室旁核、中缝核、垂体、肾上腺髓质球状带非常集中,应激一方面增加脑和循环 Ang II 水平;另一方面刺激室旁核细小细胞 AT1R 的表达,促进其效应。

作为机体另一重要应激系统,HPA 轴同样倍受关注。Cor 是一种天然的糖皮质激素,具有广泛的生理功能,参与应激反应,Cor 的分泌受 HPA 轴调节。Cor 升高血压的机制包括多方面,Cor 可以增加苯乙醇胺 N-甲基转移酶(PNMT)的活性,抑制儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)的活性,使血浆中肾上腺素含量增加。Cor 还能影响肾上腺素 α 受体的表达,增强儿茶酚胺类的作用效果,同时还能通过影响中枢神经,反向调节促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的分泌;还可以抑制前列腺素、缓激肽、5-羟色胺(5-HT)、组织胺的合成,继而引起血管收缩效应。Cor 分泌增加还促进肾小管的重吸收,增加血容量,从而升高血压^[18-19]。抑郁症患者的 HPA 轴功能失调是最常见的神经内分泌异常之一,高达 80% 的患者存在 HPA 轴功能亢进^[11]。大量研究发现抑郁症患者体内的 Cor 分泌增多,且不能被小剂量地塞米松抑制。一些研究还表明抑郁症患者体内 Cor 的水平随着病情的变化而产生变化,病情进展 Cor 水平升高,病情缓解 Cor 的水平则降低^[20]。

总之,老年高血压伴抑郁与 RAAS、HPA 轴关系密切,Ang II、Cor 参与老年高血压、老年抑郁的发生发展,为老年高血压伴抑郁的治疗提供了新的研究方向。同时,在临床工作中对老年高血压患者需注意有无合并抑郁症状,早期及时进行干预,提高老年高血压患者血压达标率,减少心脑血管事件。

[参考文献]

[1] Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JB, et al. Hypertension and depression [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2005, 60 (3): 241-250

[2] 韦铁民, 曾春来, 陈礼平, 等. 高血压合併焦虑抑郁[J]. *高血压杂志*, 2003, 11(6): 567-569

[3] Hajjar I, Quach L, Yang F, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study [J]. *Circulation*, 2011, 123(8): 858-865

[4] Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models [J]. *Stress*, 2009, 12(1): 1-21

[5] Phillips MI, de Oliveira EM. Brain renin angiotensin in disease [J]. *J Mol Med*, 2008, 86(6): 715-722

[6] Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(9): 464-468

[7] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743

[8] 陈彦芳. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准 (第三版) [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-90

[9] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册 (增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社出版, 1999: 220-223

[10] Nasr SJ, Crayton JW, Agarwal B, et al. Lower frequency of antidepressant use in patients on renin-angiotensin-aldosterone system modifying medications [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(4): 615-618

[11] Thomson F, Craighead M. Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA axis [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(4): 691-707

[12] Franklin SS. Hypertension in older people [J]. *J Clin Hypertens*, 2006, 8(6): 444-449

[13] 钟航海, 冯英凯. 慢性复合应激诱发高血压动物模型的制备 [J]. *现代医药卫生*, 2010, 26(23): 3523-3525

[14] Porsolt RD. Animal models of depression: utility for transgenic research [J]. *Rev Neurosci*, 2000, 11(1): 53-58

[15] Garcia R. Stress, metaplasticity, and antidepressants [J]. *Curr Mol Med*, 2002, 2(7): 629-638

[16] Saavedra JM, Benicky J. Brain and peripheral angiotensin II play a major role in stress [J]. *Stress*, 2007, 10(2): 185-193

[17] Armando I, Seltzer A, Bregonzio C, et al. Stress and angiotensin II: novel therapeutic opportunities [J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2003, 2(6): 413-419

[18] Imumorin IG, Dong Y, Zhu H, et al. A gene-environment interaction model of stress-induced hypertension [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2005, 5(2): 109-132

[19] Alkadhi KA, Ahzoubi KH, Aleisa AM, et al. Psychosocial stress-induced hypertension results from in vivo expression of long-term potentiation in rat sympathetic ganglia [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 20(3): 849-857

[20] 李喆, 孙学礼, 黄颀, 等. 难治性抑郁症患者认知功能特点及其与神经内分泌的相关性研究 [J]. *中国循证医学杂志*, 2007, 7(8): 575-579

[收稿日期] 2012-02-20