

降压0号治疗高血压对抑郁情绪的影响

曹亚英 武轶群 秦雪英 任 涛 胡永华

摘要 **目的** 研究降压0号对高血压患者抑郁情绪的影响。**方法** 采用现场实验的方法,将研究对象分为降压0号组和常规治疗组,进行为期1年的降压治疗。研究对象在基线和随访1年末均自填衡量抑郁程度的Zung量表。**结果** 降压0号组和常规治疗组分别纳入1445例和1414例研究对象。随访1年末两组血压达标率分别为80.6%和81.8% ($P=0.439$)。随访期间,两组量表评分均略有增加(P 均 <0.05)但变化幅度小且差异无统计学意义($P=0.429$),两组有抑郁倾向者比例均无明显变化(P 均 >0.05)。**结论** 与其他常规降压药物相比,未发现降压0号治疗高血压对患者的抑郁情绪有明显影响。

关键词 降压0号 抑郁 高血压

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.015

Influence of Anti-hypertension No. 0 on Depression in Treatment of Hypertension. Cao Yaying, Wu Yiqun, Qin Xueying, et al. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract **Objective** To explore the influence that anti-hypertension No.0 might exert on depression in the treatment of hypertension. **Methods** Participants were divided into anti-hypertension No.0 group and control group taking other antihypertensive agents in a field trial, and were followed up for one year. Zung Self-Rating Depression Scale was took both at baseline and one year after by participant themselves, which was used for measuring depression level. **Results** A total of 1445 participants were recruited in anti-hypertension No.0 group and 1414 in control group. After one year of treatment, the control rates of hypertension were 80.6% and 81.8% in anti-hypertension No.0 group and control group, respectively ($P=0.439$). During follow-up, the Zung Scale score increased slightly in both anti-hypertension No.0 group and control group (both $P<0.05$), without significant differences between the two groups ($P=0.429$). No significant differences were observed in the percentages of participants having depressive tendency in these two groups (both $P>0.05$). **Conclusion** Compared with other conventional medicines for hypertension, no significant influence on depression was found for hypertensive patients taking Anti-hypertension No.0.

Key words Anti-hypertension No.0; Depression; Hypertension

高血压是心血管事件的一个主要危险因素。有效控制血压,是减少心血管疾病的发生、减轻疾病负担的重要途径。《中国高血压基层管理指南》对于2级及以上高血压或者高危患者,起始推荐小剂量联合治疗或复方制剂^[1]。相比于联合降压治疗而言,单片复方降压制剂使用方便、依从性好、器官保护作用更多、不良反应更少。及时、普遍地使用单片复方制剂已成为降压治疗的共识^[2]。降压0号作为一种国产的小剂量单片复方制剂,降压效果可靠,依从性好,价格便宜,且未发现对脂质、电解质、尿酸等代谢有显著影响,在我国基层普遍使用^[3-9]。由于其成分中

含有可能引起抑郁症状的利血平,目前降压0号的使用是否会对服用者的情绪状态造成不良影响仍为临床较为关注的问题。本研究通过对社区高血压患者进行为期一年的干预,探讨降压0号对高血压患者抑郁情绪的影响。

对象与方法

1. 研究对象:2008年9月~2009年12月在上海、南京、大庆、西安市4个地区的部分社区,按照《2005年中国高血压指南》中高血压的定义和分类诊断标准纳入高血压患者。入选标准:35~85岁高血压患者;户口在本地,且居住5年以上;能清楚地回答问题;自愿参加,并签署知情同意书。排除标准:极重度高血压患者;继发性高血压患者;经Zung量表评分怀疑有严重抑郁倾向者;6个月内发生过心肌梗死、脑卒中或心力衰竭患者;严重心力衰竭或心律过速或过缓者;有严重器质性心脏病、严重肝肾功能损害及

基金项目:国家“十一五”科技支撑项目[2006BAI01A03-(16)]

作者单位:100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(曹亚英、武轶群、秦雪英);100191 北京大学公共卫生学院(任涛、胡永华)

通讯作者:胡永华,电子信箱:yhhu@bjmu.edu.cn

慢性阻塞性肺部疾病者;孕期或哺乳期妇女;口服避孕药或糖皮质激素者;有已知对试验药物过敏或有其他禁忌者。

2. 服用药物及治疗方案:以社区为基础,按整群随机的方法将研究对象分为降压 0 号组和常规治疗组。降压 0 号每日 1 片,晨起服药,开始用药后每两周进行 1 次随访,血压控制无效者,进行剂量调整。若增至每日 2 片后血压仍未得到控制,可联合使用利尿剂或钙离子拮抗剂。常规治疗组用药从高血压指南推荐使用的钙拮抗剂(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体抑制剂(ARB)、噻嗪类利尿药、β受体阻断剂及单片复方制剂中选择。根据研究对象的病情、既往服用降压药情况及自身意愿,由临床医师为研究对象给予合适的降压药物进行治疗。在确定药物治疗方案时,除药效的因素外,还应考虑药物的价格、不良反应、服药次数和患者的接受程度等。对于中重度高血压患者在开始治疗时即可联合使用两种或两种以上的药物。

3. 随访及资料收集:对入选的研究对象进行连续随访观察,记录相关信息。资料收集分为调查问卷、体格检查和量表填写 3 部分。调查问卷内容包括:一般状况、高血压病史、随访处方、服药情况、药费支出、不良反应等。体格检查主要包括血压、心率等。采用 Zung 抑郁自评量表评价受试对象抑郁的轻重程度,由研究对象根据最近 1 周的情况自测评分,在入组时和随访 1 年末各填写 1 次。该量表由 20 个条目组成,反映了抑郁状态的 4 组特异性症状:精神病性情感症状、躯体性障碍、精神运动性障碍和抑郁的心理障碍。量表的评分范围是 20~80 分,评分越高,受试者的抑郁倾向越严重。20~39 分为正常,≥40 分提示有抑郁倾向;其中 40~47 分为可能轻度抑郁,48~55 分为可能中度抑郁,56~80 分为可能重度抑郁。

4. 质量控制及统计学分析:研究方案及调查问卷均征求有关专家(流行病学、统计学、社区卫生工作人员)的意见并进行调整。课题研究人员对调查员进行统一培训。问卷填写过程进行三级质控,以确保数据的真实、可靠。调查数据采用 Epi data 3.0 平行双录入,利用 SAS 9.4 软件进行统计分析。计数资料以例数(百分数)表示,正态计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态计量资料以中位数(25%分位数,75%分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,组内比较采用 McNemar 检验;正

态计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;非正态计量资料组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组内比较采用符号秩检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:在所有研究对象中,基线填写 Zung 量表的研究对象共 3405 例,坚持进行 1 年高血压药物治疗且完成 1 年末 Zung 量表填写的研究对象有 2888 例,随访期间 29 例换组。本研究将未换组的 2859 例研究对象纳入分析,其中降压 0 号组 1445 例,常规治疗组 1414 例。患者平均年龄 60.11 ± 8.94 岁,男性占 42.6%,高血压平均病程 4.87 年。两组研究对象在性别、年龄、文化程度、合并疾病情况、高血压病程及降压治疗时间方面差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 降压 0 号组与常规治疗组基线情况比较 [$n(\%)$]

项目	降压 0 号组	常规治疗组	<i>P</i>
一般情况			
性别			0.098
男性	638(44.2)	581(41.1)	
女性	807(55.8)	833(58.9)	
年龄(岁)($\bar{x} \pm s$)	60.30 ± 9.07	59.92 ± 8.80	0.247
文化程度*			0.501
小学及以下	380(26.6)	356(25.2)	
初中	479(33.5)	472(33.4)	
高中/中专/技校	396(27.8)	425(30.1)	
大专及以上	173(12.1)	159(11.3)	
高血压病程 1 年及以上者	1341(92.8)	1335(94.4)	0.079
接受降压治疗 1 年及以上者	1309(90.6)	1293(91.4)	0.425
合并疾病情况			
糖尿病	133(9.2)	119(8.4)	0.457
冠心病	113(7.8)	134(9.5)	0.115
脑卒中	42(2.9)	35(2.5)	0.476
高血脂症	108(7.5)	125(8.8)	0.182

* 为部分变量有缺失

2. 服药情况:降压 0 号组研究对象服用降压 0 号的剂量绝大部分(99.7%)为 1 片/日。降压 0 号组有 1274 例研究对象在随访期间单独服用降压 0 号,其余联合使用 1 种或 2 种利尿剂或钙离子拮抗剂;常规治疗组研究对象中有 383 例坚持单独服用 CCB,409 例坚持单独服用 ACEI 或 ARB,其余服用其他常规降压药物或联合用药。

3. 血压控制情况:随访 1 年末,降压 0 号组、常规治疗组收缩压分别为 $132.31 \pm 7.75\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$) 和 $131.89 \pm 6.58\text{mmHg}$ ($t = 1.57, P =$

0.116);两组舒张压分别为 81.37 ± 6.69 mmHg 和 81.73 ± 5.58 mmHg ($t = -1.53, P = 0.126$);两组血压达标率分别为 80.6% 和 81.8% ($\chi^2 = 0.60, P = 0.439$)。

4. 精神状态评分:基线时,降压 0 号组和常规治疗组研究对象量表评分差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.35, P = 0.246$);随访 1 年末,两组研究对象量表评分差异无统计学意义 ($\chi^2 < 0.01, P = 0.948$)。随访期间,两组研究对象量表评分均略有增加(表 2),变化量分别为 0(-1, 2)和 0(-1, 1) ($\chi^2 = 0.627, P = 0.429$)。根据 Zung 量表评分判断,基线和随访 1 年末两组研究对象中均未发现重度抑郁者。基线和随访 1 年末,两组研究对象有抑郁倾向者所占比例的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。随访期间,降压 0 号组研究对象中 10 例由有轻中度抑郁倾向转变为正常,14 例由正常转变为有轻中度抑郁倾向;常规治疗组研究对象中 6 例由有轻中度抑郁倾向转变为正常,8 例由正常转变为有轻中度抑郁倾向。随访期间,两组研究对象有轻中度抑郁倾向者所占比例变化差异均无统计学意义(表 3)。

表 2 降压 0 号组与常规治疗组 Zung 量表评分

[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	基线	一年末	P
常规治疗组	26(23, 30)	26(23, 31)	0.000
降压 0 号组	26(22, 31)	27(23, 31)	0.038

表 3 降压 0 号组与常规治疗组有抑郁倾向者比例 [n(%)]

组别	基线	1 年末	P
常规治疗组	40(2.8)	42(3.0)	0.593
降压 0 号组	31(2.2)	35(2.4)	0.414

讨 论

近年来,我国高血压发生率呈逐年上升趋势,降压药物的需要也在不断增加。除了降压效果外,安全性也是影响降压药物使用的一个重要因素。作为降压 0 号成分之一的利血平,是一种用于治疗高血压及精神病的利尿类生物碱类药物,可以使中枢神经递质减少。由于这一成分的存在,降压 0 号在使用过程中是否会对高血压患者情绪造成负面影响仍有争议。目前,相关研究较少。孙宁玲等^[10]及吴彦等^[11]的研究涉及降压 0 号对高血压患者情绪可能造成的影响,但样本量较小。本研究从社区收集较大样本量的原发性高血压病例,进行为期 1 年的干预,对降压 0 号

在实际应用过程中是否会对高血压患者的抑郁情绪产生不良影响进行初步研究。

关于利血平,国外曾报道有致抑郁的倾向,然而这些报道中利血平的用量较大,有时甚至可达 $1 \sim 2$ mg/d^[12,13]。利血平的不良反应与剂量呈正比,在每日剂量 < 0.2 mg 时,不良反应很少^[14]。在降压 0 号中,每片仅含有利血平 0.1 mg,绝大部分患者降压 0 号的使用剂量是每日 1 片,有些甚至是两日 1 片。在每日摄入的利血平水平较低的情况下理论上引起抑郁的概率不高。另有多项研究从不同角度均证明小剂量的利血平基本不会引起抑郁的发生。从药理方面讲,Lesch 等^[15]研究表明利血平敏感的脑部单胺囊泡转运体没有参与单相或双相抑郁的发展。基于美国医疗补助体系的研究显示,接受利血平降压治疗的高血压患者中三环类抗抑郁药的使用率为 10%,低于接受 β 受体阻断剂治疗者,而与接受胍苯哒嗪或甲基多巴降压治疗者类似^[16]。多中心双盲随机对照试验显示接受小剂量利血平治疗的老年患者,其认知和心理评分(包括抑郁评分)均与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)^[17]。前瞻性队列研究表明,利血平治疗并不比接受其他降血压治疗或者不接受治疗者引起更多的抑郁。

本研究佐证了这一假设,结果显示无论是服用降压 0 号还是其他常规高血压药物的研究对象,随访 1 年末与基线相比,Zung 量表评分均略有增加但变化幅度较小不具有临床意义。随访 1 年末降压 0 号组和常规治疗组的研究对象血压达标率均在 80% 以上且无明显差异。表明降压 0 号在控制血压的同时,未对高血压患者的抑郁情绪造成明显的影响。另外,无论是接受降压 0 号治疗还是接受其他常规降压药物治疗,研究对象在坚持降压治疗 1 年后有抑郁倾向者所占比例无明显变化,与吴彦等^[11]的研究结果一致。既往研究也未发现传统五大类降压药物的长期服用会对高血压患者情绪产生不良影响,提示坚持系统化降压治疗不会在群体上对研究对象的情绪状态带来显著影响^[18]。

本研究未发现研究对象量表得分在随访期间有明显变化,而在孙宁玲等^[10]的研究显示经过降压 0 号治疗一段时间后研究对象 Zung 量表评分有所下降,可能与研究过程中血压变化幅度不同有关。孙宁玲等^[10]的研究对象基线血压较高,治疗过程中血压降低幅度较大;而本研究中研究对象平均高血压病程接近 5 年且 90% 以上已接受 1 年及以上降压治疗,

血压较为平稳。抑郁的情绪状态与高血压的共病状态在许多研究中均有报道^[19]。但前因后果关系却尚不明确。基于不同人群的研究均显示抑郁是对降低降压药物依从性的危险因素之一,也有研究表明对降压药物的低依从性会增加抑郁的发生风险^[20~23]。临床实践中降压 0 号依从性较好,可能也是未发现能明显增加抑郁情绪的原因之一。

本研究在设计和实施过程中尽量拟合药物的临床应用情况,对降压 0 号在临床的实际应用中是否会影响服用者的情绪状态进行调查,所得结果对社区高血压的防控有一定的参考价值。结果未发现降压 0 号的使用会比其他常规降压药物更容易引起高血压患者的抑郁情绪。尽管样本量较大,由于抑郁倾向发生率较低,尚需更大规模的现场实验或大数据的方法提高统计效力。另外,鉴于研究对象中 90% 以上已接受 1 年及以上的降压治疗,本研究存在未纳入由于服用降压药物引起抑郁研究对象的可能,从而产生选择偏倚。因此,还需要对新诊断高血压患者开展类似的研究,以便更全面地认识降压 0 号对高血压患者情绪的影响。

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 《单片复方制剂降压治疗中国专家共识》专家组,中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 单片复方制剂降压治疗中国专家共识[J]. 中华高血压杂志,2012,20(7):624-628
- 3 陈勇. 北京降压 0 号治疗高血压病的临床分析[J]. 心血管病防治知识:学术版,2015,8:1-2
- 4 吴彦,孙宁玲,卢熙宁,等. 北京降压 0 号治疗原发性高血压动态血压观察[J]. 中国社区医师,2014,30(8):28-29
- 5 潘琼,王丽慧. 北京降压 0 号与拜新同治疗高血压病的效价比较[J]. 中国社区医师:医学专业,2011,13(30):93-94
- 6 曹洋,武铁群,范雯怡,等. 降压 0 号对社区高血压患者脂质代谢影响的流行病学调查[J]. 中华疾病控制杂志,2011,15(4):275-278
- 7 曹洋,武铁群,范雯怡,等. 降压 0 号对社区高血压患者电解质和尿酸的影响[J]. 中国慢性病预防与控制,2011,19(2):126-128
- 8 翟所迪,方娟娟,张弓召. 高血压治疗药物处方分析及相互作用监测[J]. 中国药理学杂志,2003,38(1):69-70
- 9 黄瑞珍,金岩,李大魁. 北京地区 22 家医院抗高血压药物门诊处方调查分析[J]. 中国药房,2000,11(5):26-27

- 10 孙宁玲,吴彦,洪昭光,等. 北京降压 0 号与氨氯地平治疗原发性高血压的临床对比试验[J]. 中国临床药理学杂志,2002,18(3):171-173
- 11 吴彦,孙宁玲,洪昭光,等. 北京降压 0 号治疗轻中度原发性高血压的长期疗效观察[J]. 中华心血管病杂志,2003,31(6):11-15
- 12 Lemieux G, Davignon A, Genest J. Depressive states during Rauwolfia therapy for arterial hypertension; a report of 30 cases[J]. Can Med Assoc J, 1956, 74(7):522-526
- 13 Quetsch RM, Achor RW, Litin EM, *et al.* Depressive reactions in hypertensive patients; a comparison of those treated with Rauwolfia and those receiving no specific antihypertensive treatment[J]. Circulation, 1959, 19(3):366-375
- 14 Curb JD, Schneider K, Taylor JO, *et al.* Antihypertensive drug side effects in the hypertension detection and follow-up program[J]. Hypertension, 1988, 11(3):1151-1155
- 15 Lesch KP, Gross J, Wolozin BL, *et al.* Direct sequencing of the reserpine-sensitive vesicular monoamine transporter complementary DNA in unipolar depression and manic depressive illness[J]. Psychiatr Genet, 1994, 4(3):153-160
- 16 Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers[J]. JAMA, 1986, 255(3):357-360
- 17 Applegate WB, Pressel S, Wittes J, *et al.* Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program[J]. Arch Intern Med, 1994, 154(19):2154-2160
- 18 Agostini JV, Tinetti ME, Han L, *et al.* Association between antihypertensive medication use and non-cardiovascular outcomes in older men[J]. J Gen Intern Med, 2007, 22(12):1661-1667
- 19 Saboya PM, Zimmermann PR, Bodanese LC. Association between anxiety or depressive symptoms and arterial hypertension, and their impact on the quality of life[J]. Int J Psychiatry Med, 2010, 40(3):307-320
- 20 Sandoval D, Chacon J, Munoz R, *et al.* Influence of psychosocial factors on adherence to antihypertensive drug therapy: results from a Cardiovascular Health Program cohort followed in the Metropolitan Region of Santiago, Chile[J]. Rev Med Chil, 2014, 142(10):1245-1252
- 21 Bautista L E, Vera-Cala L M, Colombo C, *et al.* Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(4):505-511
- 22 Sjosten N, Nabi H, Westerlund H, *et al.* Effect of depression onset on adherence to medication among hypertensive patients: a longitudinal modelling study[J]. J Hypertens, 2013, 31(7):1477-1484
- 23 Abel W M, Crane P B, McCoy T. Predictors of depression in black women with hypertension[J]. Issues Ment Health Nurs, 2014, 35(3):165-174

(收稿日期:2016-10-12)

(修回日期:2016-10-31)