

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.040

◇ 药物与临床 ◇

舍曲林对原发性高血压合并焦虑抑郁病人血清 S100B 蛋白、心肌营养素 1 及血压的影响

魏旭明¹, 张寒雪², 王宁¹, 张三强¹, 杜明君¹, 任明芬^{1,3}作者单位:¹新乡医学院第二附属医院心内科, 河南 新乡 453002; ²河南省医用组织再生实验室, 河南 新乡 453000; ³新乡市心脏心理健康研究重点实验室, 河南 新乡 453000

通信作者: 任明芬, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为冠心病介入治疗、双心治疗, E-mail: taitu@126.com

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(16B320018)

摘要: **目的** 观察原发性高血压合并焦虑、抑郁病人应用舍曲林治疗对情绪、血清 S100B 蛋白(神经组织蛋白 S100)与心肌营养素 1(CT-1)及血压的影响。**方法** 选取新乡医学院第二附属医院 2015 年 12 月至 2017 年 6 月收治的 106 例原发性高血压合并焦虑、抑郁的病人为研究对象, 退出 6 例, 将剩余 100 例按随机数字表法分为对照组和观察组, 所有病人均应用替米沙坦口服, 观察组加用舍曲林口服, 对照组加用相同剂型的安慰剂口服, 持续治疗 1 月。于治疗前后应用焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)对两组病人焦虑及抑郁症状进行评分, 用动态血压仪测定两组病人治疗前后 24 h 平均收缩压(24 h SBP)、24 h 平均舒张压(24 h DBP)、白昼平均收缩压(dSBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、白昼平均舒张压(dDBP)及夜间平均舒张压(nDBP), 并用酶联免疫吸附法检测血清 S100B、CT-1 水平。**结果** 观察组治疗后 SAS、SDS 评分分别为(39.7±6.7)分、(38.4±5.3)分, 对照组分别为(64.7±5.8)分、(58.1±4.9)分, 观察组治疗后 SAS、SDS 评分低于对照组($t=19.965, 19.369$, 均 $P<0.001$); 观察组治疗后 24 h SBP、24hDBP、dSBP、nSBP、dDBP、nDBP 分别为(118.2±6.7)、(78.3±6.6)、(124.1±7.3)、(112.3±6.1)、(82.5±6.8)、(74.1±6.4)mmHg, 对照组分别为(121.7±7.1)、(82.3±7.2)、(127.2±8.1)、(116.2±5.7)、(85.2±6.6)、(79.4±7.8)mmHg, 观察组治疗后 24 h SBP、24 h DBP、dSBP、nSBP、dDBP、nDBP 水平低于对照组($t=2.535, P<0.05$; $t=2.896, P<0.05$; $t=2.010, P<0.05$; $t=3.303, P<0.01$; $t=2.012, P<0.05$; $t=3.714, P<0.001$); 观察组治疗后血清 S100B、CT-1 分别为(60.6±13.4)pg/mL、(47.8±12.5)ng/L, 对照组分别为(88.4±15.7)pg/mL、(56.7±11.2)ng/L, 观察组治疗后血清 S100B、CT-1 水平低于对照组($t=7.468, 3.751$, 均 $P<0.001$)。**结论** 舍曲林能有效改善原发性高血压合并焦虑、抑郁病人的焦虑、抑郁情绪, 并辅助降低血压, 从而血清 S100B、CT-1 水平下降。

关键词: 高血压/并发症; 焦虑; 抑郁; 舍曲林; S100 蛋白质类; 心肌营养素-1

Effect of sertraline on serum S100B protein, cardiotrophin-1 and blood pressure in patients with essential hypertension complicated with anxiety and depression

WEI Xuming¹, ZHANG Hanxue², WANG Ning¹, ZHANG Sanqiang¹, DU Mingjun¹, REN Mingfen^{1,3}

Author Affiliations: ¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453002, China; ²Henan Medical Tissue Regeneration Laboratory, Xinxiang, Henan 453000, China; ³Xinxiang Key Laboratory of Heart and Mental Health Research, Xinxiang, Henan 453000, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of sertraline on emotion, S100B protein, cardiotrophin-1 (CT-1) and blood pressure in patients with essential hypertension combined with anxiety and depression. **Methods** One hundred and six patients with essential hypertension combined with anxiety and depression who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from December 2015 to June 2017 were selected as the research objects, leaving 6 cases, the remaining 100 cases were randomly assigned into the control group and the observation group according to random number table method. The observation group was treated telmisartan orally combined with sertraline, while the control group was treated telmisartan orally combined with placebo of the same dosage form, the treatment lasted for 1 month. Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) were used to evaluate the anxiety and depressive symptoms of the two groups before and after treatment. The 24-hour mean systolic blood pressure (24-hour SBP), 24-hour mean diastolic blood pressure (24-hour DBP), daytime mean systolic blood pressure (dSBP), nighttime mean systolic blood pressure (nSBP), daytime mean diastolic blood pressure (dDBP) and nighttime mean

diastolic blood pressure (nDBP) were measured by ambulatory blood pressure meter before and after treatment. Serum S100B and CT-1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The SAS[(39.7±6.7) vs. (64.7±5.8)] and SDS[(38.4±5.3) vs. (58.1±4.9)] scores after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t = 19.965, 19.369, \text{all } P < 0.001$). The 24-hour SBP[(118.2±6.7) mmHg vs. (121.7±7.1) mmHg], 24-hour DBP[(78.3±6.6) mmHg vs. (82.3±7.2) mmHg], dSBP[(124.1±7.3) mmHg vs. (127.2±8.1) mmHg], nSBP[(112.3±6.1) mmHg vs. (116.2±5.7) mmHg], dDBP[(82.5±6.8) mmHg vs. (85.2±6.6) mmHg] and nDBP[(74.1±6.4) mmHg vs. (79.4±7.8) mmHg] after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t = 2.535, P < 0.05; t = 2.896, P < 0.05; t = 2.010, P < 0.05; t = 3.303, P < 0.01; t = 2.012, P < 0.05; t = 3.714, P < 0.001$). The serum S100B[(60.6±13.4) pg/mL vs. (88.4±15.7) pg/mL] and CT-1[(47.8±12.5) ng/L vs. (56.7±11.2) ng/L] after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t = 7.468, 3.751, \text{all } P < 0.001$). **Conclusions** Sertraline can effectively improve the anxiety and depression of patients with essential hypertension complicated with anxiety and depression, assist in lowering blood pressure, and decrease the level of serum S100B and CT-1.

Key words: Hypertension/complications; Anxiety; Depression; Sertraline; S100B; Cardiotrophin-1

高血压人群中多数为原发性高血压,原发性高血压是由遗传和环境因素综合造成的^[1]。但随着生活和工作的压力越来越大,越来越多的原发性高血压病人合并焦虑、抑郁,这就增加了血压控制的难度^[2],甚至有一部分人频繁换药,加重了焦虑情绪。所以,针对这类人群,如何提高降压效果并改善焦虑、抑郁情绪,已成为目前治疗需要解决的问题。本研究主要通过观察舍曲林对原发性高血压合并焦虑、抑郁病人治疗前后焦虑、抑郁情绪改变的情况,血压的影响及血清S100B蛋白(神经组织蛋白质S100)与心肌营养素1(CT-1)的变化^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取新乡医学院第二附属医院2015年12月至2017年6月收治的106例原发性高血压合并焦虑、抑郁病人为研究对象,退出6例(不能耐受药物),共纳入100例。纳入对象血压均符合《国家基层高血压防治指南》对高血压的诊断标准^[4];病人经过焦虑自评表(SAS)、抑郁自评表(SDS)评分显示为阳性;未曾服用降压药及抗焦虑抗抑郁药物;病人依从性良好,能严格遵医嘱用药、接受定期随访;病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。排除标准:(1)继发性高血压病人;(2)高血压急诊病人;(3)合并严重性精神疾病及躯体疾病病人;(4)文盲或认知功能障碍者;(5)急性感染期、近期受过严重性精神创伤、甲状腺功能亢进者;(6)合并恶性肿瘤、肝肾功能不全者。将纳入对象按随机数字表法分为观察组和对照组,每组50例。其中对照组男28例,女22例,年龄范围为42~70岁,年龄(64.2±6.8)岁,病程(3.4±0.7)年;观察组男30例,女20例,年龄范围为40~72岁,年龄(62.9±7.3)岁,病程(3.6±0.8)年。两组年龄($t = 0.922, P = 0.359$)、性别($\chi^2 = 0.157, P = 0.925$)、病程($t = 1.33, P = 0.187$)等

一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 两组病人均控制体质量,低盐饮食,限烟、限酒,给予替米沙坦胶囊(倍迪宁,广州白云山天心制药股份有限公司,生产批号200207,国药准字H20050041)进行治疗,每次40 mg,1次/天。观察组同时加用舍曲林片(西同静,天津华津制药有限公司,生产批号005457T,国药准字H20051553)进行治疗,每次50 mg,1次/天,持续1月;对照组给以相同剂型的安慰剂口服。

1.3 检测指标

1.3.1 SAS及SDS评分 分别在治疗前及治疗1月后应用SAS及SDS对两组病人心理状况进行评价,SAS及SDS评分均为0~100分,SAS标准分界值为50分,SDS分界值为53分,分值越高,病人焦虑或抑郁情绪越显著。

1.3.2 动态血压 治疗前及治疗1月后行24 h动态血压监测,由一位受过训练的专业人员负责操作,将无创性动态血压监测(ABPM)仪袖带缚于受试者左上臂,设置记录时间白天(6:00—22:00)每30分钟自动充气测血压及晚上(22:00—6:00)每1小时自动充气测血压,血压值自动记录并存储于SD卡。将获得的ABPM数据从SD卡读出并统计分析24 h平均收缩压(24hSBP)、24 h平均舒张压(24hDBP)、白昼平均收缩压(dSBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、白昼平均舒张压(dDBP)、夜间平均舒张压(nDBP)等相关指标。

1.3.3 血清S100B、CT-1测定 两组分别在治疗前及治疗1月后采集肘静脉空腹血5 mL于预冷抗凝试管中,混匀后以3 000 r/min 4℃离心15 min(半径5 cm),分离血清-70℃超低温冰箱保存待测。血清S100B、CT-1水平采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定,检测试剂采用美国RD公司试剂盒,在河南省医用组织再生实验室测定。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析。计量资料服从近似正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐组间比较采用 t 检验,不齐采用 t' 检验;计数资料用%表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗前后SAS、SDS评分比较 两组病人治疗前SAS、SDS差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组治疗前后SAS、SDS变化不明显,而观察组治疗后SAS、SDS评分明显下降($P < 0.001$),且治疗后观察组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表1。

2.2 对照组和观察组治疗前后动态血压相关指标比较 治疗后观察组及对照组24hSBP、24hDBP、

dSBP、dDBP、nSBP、nDBP均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.001$),且治疗后观察组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表2。

2.3 对照组与观察组治疗前后S100B、CT-1比较 两组经过治疗后血清S100B、CT-1均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.001$),且治疗后观察组与对照组S100B、CT-1比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表3。

3 讨论

原发性高血压知晓率低,控制率低,若血压昼夜节律紊乱,夜间血压水平的增高,血压负荷值将升高^[5],长期的高血压更易引起左心室肥厚、肾脏损害、脑卒中等靶器官损害^[6]。目前24 h动态血压检查^[7]已逐渐成为血压评估的主要方法。

表1 原发性高血压合并焦虑、抑郁100例治疗前后焦虑自评表(SAS)及抑郁自评表(SDS)评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SAS		t 值	P 值	SDS		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	50	65.4±5.2	64.7±5.8	0.573	0.568	59.3±6.4	58.1±4.9	1.079	0.283
观察组	50	66.3±6.2	39.7±6.7	20.393	0.000	61.5±5.4	38.4±5.3	21.691	0.000
t 值		0.699	19.965			1.866	19.369		
P 值		0.486	0.000			0.065	0.000		

表2 原发性高血压合并焦虑、抑郁100例治疗前后动态血压相关指标比较/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24 h SBP		t 值	P 值	24hDBP		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	50	141.5±6.9	121.7±7.1	14.141	0.000	91.5±6.5	82.3±7.2	6.706	0.000
观察组	50	142.1±7.3	118.2±6.7	17.055	0.000	92.4±5.8	78.3±6.6	11.347	0.000
t 值		0.423	2.535			0.731	2.896		
P 值		0.673	0.013			0.467	0.005		

组别	例数	dSBP		t 值	P 值	nSBP		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	50	151.8±8.3	127.2±8.1	14.991	0.000	131.2±5.5	116.2±5.7	13.390	0.000
观察组	50	152.3±7.9	124.1±7.3	18.537	0.000	131.9±6.7	112.3±6.1	15.296	0.000
t 值		0.308	2.010			0.571	3.303		
P 值		0.759	0.047			0.569	0.001		

组别	例数	dDBP		t 值	P 值	nDBP		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	50	95.6±6.1	85.2±6.6	8.183	0.000	87.4±6.9	79.4±7.8	5.431	0.000
观察组	50	96.3±5.4	82.5±6.8	11.237	0.000	88.5±6.2	74.1±6.4	11.428	0.000
t 值		0.607	2.012			0.839	3.714		
P 值		0.545	0.047			0.404	<0.001		

注:24 h SBP为24 h平均收缩压、24 hDBP为24 h平均舒张压、dSBP为白昼平均收缩压、nSBP为夜间平均收缩压、dDBP为白昼平均舒张压、nDBP为夜间平均舒张压

表3 原发性高血压合并焦虑、抑郁100例治疗前后血清S100蛋白(S100B)、心肌营养素1(CT-1)比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	S100B/(pg/mL)		t 值	P 值	CT-1/(ng/L)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	50	120.5±20.2	88.4±15.7	8.872	0.000	68.3±12.1	56.7±11.2	4.974	0.000
观察组	50	133.4±22.7	60.6±13.4	19.527	0.000	70.5±13.8	47.8±12.5	8.621	0.000
t 值		0.493	7.468			0.973	3.751		
P 值		0.623	0.000			0.333	0.000		

原发性高血压合并焦虑、抑郁发病率逐年升高。特别是抑郁所致的高血压病人,在愤怒、情绪激动、严重焦虑时血压波动大,升高的幅度比普通高血压病人更高,容易引起相关并发症。焦虑抑郁导致人体交感神经张力增高,引起儿茶酚胺释放过多,心率加快,血压升高,对室壁的张力增加,长时间引起左室扩大,最终发展成心力衰竭。CT-1属于白细胞介素6(IL-6)因子家族中的成员^[8],主要存在于心脏组织中,对心肌细胞有促进肥大增生作用^[9],心室扩大及重构时分泌增多^[10-11],而血压升高是心脏左室重构的一个重要的因素,当血压升高时,收缩压升高引起左心室负荷增加,导致左心室的室壁张力增加,进而促进心肌细胞及间质的胶原化,心室重塑慢慢加重^[12]。S100B是一种能够调节钙离子稳态的钙结合蛋白^[13],通常由神经组织细胞分泌^[14],但缺血的心肌细胞也能表达并分泌S100B蛋白^[15-16],在抑郁症病人中,血清S100B水平升高^[17]。细胞内钙离子浓度的增加,可以引起细胞的收缩^[18],使血管阻力增加,血压升高。可能钙离子稳态的破坏在高血压、心衰的发生中与CT-1、S100B有一定的关系。另外有研究提示S100B可能参与抑郁症的发病,但机制尚未得到证实,可能与影响5-HT功能有关^[19]。

舍曲林属于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI),对胆碱受体、肾上腺素受体、多巴胺受体、组胺受体受体没有明显亲和力,具有较高安全性,在临床中已广泛应用于抑郁症的治疗^[20]。本研究对原发性高血压合并焦虑抑郁的病人在降压药物的基础上给予舍曲林进行治疗,结果显示观察组较对照组疗效更佳,观察组治疗后SAS、SDS评分及24 h血压均低于对照组治疗后($P < 0.01$),观察组治疗后血清S100B、CT-1明显下降。可能与舍曲林改善焦虑抑郁,降低S100B分泌,并改善病人自主神经功能起到辅助降压的作用,血压下降减少对心室牵张,较少CT-1分泌,最终减少心血管事件的发生。因此,原发性高血压合并焦虑、抑郁病人应用舍曲林能治疗是安全有效的。

参考文献

- [1] SUNG K. Factors associated with depressive symptoms in low-income, older Korean women with hypertension[J]. Nursing Health Sciences, 2011, 13(3): 309-315.
- [2] MENG L, CHEN D, YANG Y, et al. Depression increase the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Journal of Hypertension, 2012, 30(5): 842-851.
- [3] 任明芬, 殷国田, 王朝清, 等. 老年急性冠脉综合征合并心衰患者心肌营养素-1的变化[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5135-5137.
- [4] 国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(11): 1041-1048.
- [5] RAVASSA S, BELOQUI O, VARO N, et al. Association of cardiotrophin-1 with left ventricular systolic properties in asymptomatic hypertensive patients[J]. Journal of Hypertension, 2013, 31(3): 587-594.
- [6] GONZÁLEZ A, LÓPEZ B, RAVASSA S, et al. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease[J]. Endocrine, 2012, 42(1): 9-17.
- [7] 高瑜, 张佩生, 梁雪. 舍曲林对高血压伴焦虑抑郁患者血压昼夜节律及心率变异性的影响[J]. 临床荟萃, 2011, 26(1): 6-9.
- [8] MORENO MU, SAN JG, PEJENAUTE Á, et al. Association of phagocytic NADPH oxidase activity with hypertensive heart disease: a role for cardiotrophin-1? [J]. Hypertension, 2014, 63(3): 468-474.
- [9] LOPEZ-YOLDI M, MORENO-ALIAGA MJ, BUSTOS M, et al. Cardiotrophin-1: a multifaceted cytokine[J]. Cytokine Growth Factor Reviews, 2015, 26(5): 523-532.
- [10] LÓPEZ B, GONZÁLEZ A, QUEREJETA R, et al. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure[J]. Hypertension, 2014, 63(3): 483-489.
- [11] ABDULGHANI M, SUEN C, JIANG B, et al. Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and vascular remodeling of the heart[J]. Cell Research, 2017, 27(10): 1195-1215.
- [12] 朱凯媛, 蔡辉. 氧化应激致心室重构的研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(9): 1633-1636.
- [13] LI JP, LU L, WANG LJ, et al. Increased serum levels of S100B are related to the severity of cardiac dysfunction, renal insufficiency and major cardiac events in patients with chronic heart failure[J]. Clin Biochem, 2011, 44(12): 984-988.
- [14] DONATO R, SORCI G, RIUZZI F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(6): 1008-1022.
- [15] MIKI Y, GION Y, MUKAE Y, et al. Morphologic, flow cytometric, functional, and molecular analyses of S100B positive lymphocytes, unique cytotoxic lymphocytes containing S100B protein[J]. Eur J Haematol, 2013, 90(2): 99-110.
- [16] WANG CH, GU JY, ZHANG XL, et al. Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model[J]. Behavioral Brain Functions, 2016, 12(1): 34-38.
- [17] RUBAYE S, ROYALL D, PALMER RF. Serum S100B mediates depression's effect on cognition[J]. Alzheimers and Dementia, 2017, 13(7): 1035-1037.
- [18] VIG PJS. S100B-A common connection between depression and cerebellar disorders[J]. Bioscience Hypotheses, 2009, 2(5): 343-344.
- [19] BAYGUTALP NK, YILMAZ N, BAYGUTALP F, et al. Cerebral lateralization, depression and serum S100B levels in patients with fibromyalgia[J]. Cardiovascular, 2015, 38(4): 220-223.
- [20] 卢转娣, 王要有, 王迪. 抗抑郁治疗对高血压合并抑郁患者的血压影响的临床观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(4): 764-767.

(收稿日期: 2018-08-15, 修回日期: 2018-10-24)