

血清脑源性神经营养因子水平与原发性高血压患者抑郁症的关系研究

覃咏梅¹, 林玲², 王延博¹, 王蓓², 周莲³

【摘要】 **目的** 探讨血清脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平与原发性高血压患者抑郁症的关系。**方法** 选取 2017 年 4—12 月海南省第三人民医院心血管内科门诊和住院部收治的原发性高血压患者 150 例, 根据有无抑郁症分为无抑郁症组 90 例和抑郁症组 60 例; 抑郁症组患者中轻度抑郁症 32 例, 中重度抑郁症 28 例 (其中重度抑郁症 5 例)。比较两组患者临床特征、空腹血糖 (FBP)、血脂指标及血清 BDNF 水平, 原发性高血压患者抑郁症的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; 比较不同抑郁症严重程度患者血清 BDNF 水平, 血清 BDNF 水平与原发性高血压并抑郁症患者抑郁自评量表 (SDS) 评分的相关性分析采用 Pearson 相关分析。**结果** (1) 两组患者性别、年龄、体质指数 (BMI)、收缩压 (SBP) 及舒张压 (DBP) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 抑郁症组患者高血压病程长于无抑郁症组, 高血压分级劣于无抑郁症组 ($P<0.05$)。 (2) 两组患者 FBP 及血清三酰甘油 (TG) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 抑郁症组患者血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、BDNF 水平低于无抑郁症组, 血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平高于无抑郁症组 ($P<0.05$)。 (3) 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 BDNF 水平是原发性高血压患者抑郁症的保护因素 [$OR=0.999, 95\%CI (0.999, 1.000), P<0.001$]。 (4) 中重度抑郁症患者血清 BDNF 水平低于轻度抑郁症患者 ($P<0.001$); 进一步行 Pearson 相关分析结果显示, 血清 BDNF 水平与原发性高血压并抑郁症患者 SDS 评分呈负相关 ($r=-0.510, P<0.001$)。**结论** 血清 BDNF 水平是原发性高血压患者抑郁症的保护因素, 血清 BDNF 水平越低则患者抑郁症程度越重, BDNF 可能参与原发性高血压患者抑郁症的发生发展。

【关键词】 原发性高血压; 抑郁症; 脑源性神经营养因子; 影响因素

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.10.007

覃咏梅, 林玲, 王延博, 等. 血清脑源性神经营养因子水平与原发性高血压患者抑郁症的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (10): 28-31, 36. [www.syxnf.net]

QIN Y M, LIN L, WANG Y B, et al. Relationship between serum BDNF level and depression in patients with essential hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (10): 28-31, 36.

Relationship between Serum BDNF Level and Depression in Patients with Essential Hypertension QIN Yong-mei¹, LIN Ling², WANG Yan-bo¹, WANG Bei², ZHOU Lian³

1. Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou 511400, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China

3. Department of Laboratory Medicine, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China

Corresponding author: LIN Ling, E-mail: linl6@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between serum BDNF level and depression in patients with essential hypertension. **Methods** From April to December 2017, a total of 150 outpatients and inpatients with essential hypertension were selected in the Department of Cardiovascular Medicine, the Third People's Hospital of Hainan Province, and they were divided into non-depression group ($n=90$) and depression group ($n=60$) according to the incidence of depression; in depression group, there were 32 cases with mild depression, 28 cases with moderate or severe depression (including 5 cases with severe depression). Clinical features, FBP, blood lipid index and serum BDNF level were compared between the two groups, multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of depression in patients with

基金项目: 海南省自然科学基金面上项目 (20168343)

1.511400 广东省广州市, 广州医科大学研究生院 2.572000 海南省三亚市, 海南省第三人民医院心血管内科 3.572000 海南省三亚市, 海南省第三人民医院检验科

通信作者: 林玲, E-mail: linl6@163.com

essential hypertension; serum BDNF level was compared in patients with severity of depression, and Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum BDNF level and SDS score in essential hypertension patients accompanied with depression. **Results** (1) No statistically significant differences of gender, age, BMI, SBP or DBP was found between the two groups ($P>0.05$); hypertension course in depression group was statistically significantly longer than that in non-depression group, and hypertension grading in depression group was statistically significantly worse than that in non-depression group ($P<0.05$). (2) No statistically significant differences of FBP or serum TG level was found between the two groups ($P>0.05$); serum levels of TC, LDL-C and BDNF in depression group were statistically significantly lower than those in non-depression group, while serum HDL-C level in depression group was statistically significantly higher than that in non-depression group ($P<0.05$). (3) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, serum BDNF level was the protective factor of depression in patients with essential hypertension [$OR=0.999$, 95% CI (0.999, 1.000), $P<0.001$]. (4) Serum BDNF level in patients with moderate or severe depression was statistically significantly lower than that in patients with mild depression ($P<0.001$); Pearson correlation analysis results showed that, serum BDNF level was negatively correlated with SDS score in essential hypertension patients accompanied with depression ($r=-0.510$, $P<0.001$). **Conclusion** Serum BDNF level is the protective factor of depression in patients with essential hypertension, severity of depression exacerbates as serum BDNF level reduces, BDNF may play a role in the occurrence and development of depression in patients with essential hypertension.

【Key words】 Essential hypertension; Depression; Brain derived neurotrophic factor; Root cause

近年来随着人们生活水平提高及生活方式改变,原发性高血压患病率及病死率均呈现上升趋势,已成为危害人们身体健康的常见慢性疾病^[1]。原发性高血压具有反复发作、病程迁延等特点,故导致患者心理负担重,易并发抑郁症状;而抑郁症又可促进高血压发生发展,二者相互影响^[2]。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)属于神经营养因子家族成员,其不仅参与神经元发育、分化及修复^[3],还参与心血管系统的神经调节及体液调节,具有促进血管生成、维持血管完整性及抗心肌缺血性损伤等作用^[4-5]。既往研究表明, BDNF可参与抑郁症及原发性高血压的发生发展^[6-8],但其与高血压患者抑郁症关系的研究报道较少。本研究旨在探讨血清 BDNF水平与原发性高血压患者抑郁症的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年4—12月海南省第三人民医院心血管内科门诊及住院部收治的原发性高血压患者150例,均符合《中国高血压防治指南2010》^[9]中的原发性高血压诊断标准。根据有无抑郁症将所有患者分为无抑郁症组90例和抑郁症组60例;抑郁症组患者中轻度抑郁症32例,中重度抑郁症28例(其中重度抑郁症5例)。排除标准:(1)继发性高血压及有器质性脑病、糖尿病、慢性肝病、慢性肾脏病病史者;(2)伴有精神障碍、精神分裂症及精神发育迟滞等其他类型精神疾病者;(3)有躁狂发作史者。本研究经海南省第三人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者知情并签署知情同意书。

1.2 抑郁症判定及分级标准 采用抑郁自评量表(SDS)判定两组患者抑郁症发生情况,该量表共20项内容,每项内容采用4级评分,20项内容评分相加为粗分,

标准分(四舍五入取整数)=粗分 $\times 1.25$;标准分 ≥ 50 分为抑郁症, <50 分为无抑郁症;抑郁症严重程度判定标准:50~59分为轻度抑郁症,60~69分为中度抑郁症, ≥ 70 分为重度抑郁症^[10]。

1.3 观察指标

1.3.1 临床特征 记录患者的临床特征,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、高血压病程及高血压分级。所有患者静息状态下,采用汞柱式标准袖带血压计测量坐位右上臂血压,以korotkoff第I音和第V音分别作为SBP和DBP,测量两次取平均值,两次测量最少间隔2 min。参照《中国高血压防治指南2010》^[9]中的高血压分级标准:SBP 140~159 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或DBP 90~99 mm Hg判定为1级高血压;SBP 160~179 mm Hg和/或DBP 100~109 mm Hg判定为2级高血压;SBP ≥ 180 mm Hg和/或DBP ≥ 110 mm Hg判定为3级高血压。

1.3.2 空腹血糖(FBP)、血脂指标及血清BDNF水平

采集两组患者清晨空腹肘静脉血3 ml,置于分离胶促凝管(黄色管)并室温静置30 min,3 000 r/min离心10 min(离心半径16 cm),取200 μ l上清液于EP管中,置于-80 $^{\circ}$ C冰箱中保存待测。采用己糖激酶法检测FBP,试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司;采用GPO-PAP法检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平,试剂盒购自湖南永和阳光生物股份有限公司;采用直接法-保护性试剂法检测血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,采用直接法-选择抑制法检测血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,试剂盒购自武汉生之源生物科技有限公司;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清BDNF水平,试剂盒购自美国R&D

公司。所用仪器为全自动生化分析仪（Beckman coulter 公司生产，型号 AU5800），严格按照说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据处理，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；等级资料分析采用秩和检验；原发性高血压患者抑郁症的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析；血清 BDNF 水平与原发性高血压并抑郁症患者 SDS 评分的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 两组患者性别、年龄、BMI、SBP 及 DBP 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；抑郁症组患者高血压病程长于无抑郁症组，高血压分级劣于无抑郁症组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见表 1)。

2.2 FBP、血脂指标及血清 BDNF 水平 两组患者 FBP 及血清 TG 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；抑郁症组患者血清 TC、LDL-C、BDNF 水平低于无抑郁症组，血清 HDL-C 水平高于无抑郁症组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见表 2)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将表 1~2 中有统计学差异的指标作为自变量，将抑郁症作为因变量（变量赋值见表 3）进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，高血压病程、2 级高血压、3 级高血压是原发性高血压患者抑郁症的危险因素，血清 BDNF 水平是保护因素 ($P < 0.05$ ，见表 4)。

表 3 变量赋值

Table 3 Variable assignment

变量	赋值
高血压病程	<5 年 =0, ≥ 5 年 =1
高血压分级	1 级 =1, 2 级 =2, 3 级 =3
TC	实测值
LDL-C	实测值
HDL-C	实测值
BDNF	实测值
抑郁症	无 =0, 有 =1

表 4 原发性高血压患者抑郁症影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of depression in patients with essential hypertension

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
高血压病程	1.792	0.867	4.276	0.039	5.999 (1.098, 32.781)
2 级高血压 ^a	2.721	1.078	6.375	0.012	15.194 (1.838, 125.601)
3 级高血压 ^a	2.895	1.365	4.496	0.034	18.090 (1.245, 262.855)
TC	-0.333	0.457	0.530	0.467	0.717 (0.293, 1.757)
LDL-C	0.262	0.430	0.371	0.542	1.299 (0.560, 3.017)
HDL-C	0.010	1.234	0.000	0.994	1.010 (0.090, 11.348)
BDNF	-0.001	0.000	16.007	<0.001	0.999 (0.999, 1.000)

注：^a以 1 级高血压为参照

表 1 两组患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	高血压病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	高血压分级 (例)		
								1 级	2 级	3 级
无抑郁症组	90	44/46	53.6 ± 9.8	24.3 ± 2.7	162 ± 14	98 ± 12	1.2 ± 1.9	36	29	25
抑郁症组	60	28/32	54.7 ± 8.5	24.2 ± 2.6	166 ± 16	97 ± 10	9.5 ± 4.8	13	31	16
检验统计量值		0.07 ^a	-0.71	0.25	-1.60	0.22	-12.89		7.12 ^b	
P 值		0.79	0.48	0.80	0.11	0.83	<0.001		0.03	

注：BMI= 体质指数，SBP= 收缩压，DBP= 舒张压；^a为 χ^2 值，^b为 u 值，余检验统计量值为 t 值

表 2 两组患者 FBP、血脂指标及血清 BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

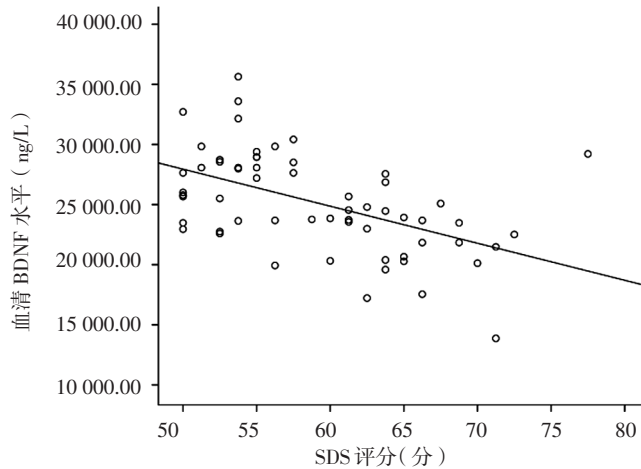
Table 2 Comparison of FBP, blood lipid index and serum BDNF level between the two groups

组别	例数	FBP (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	BDNF (ng/L)
无抑郁症组	90	5.57 ± 1.55	5.55 ± 1.20	1.90 ± 1.41	3.21 ± 1.10	1.31 ± 0.31	37 126.21 ± 4 319.77
抑郁症组	60	5.47 ± 1.83	5.10 ± 1.24	1.66 ± 1.15	2.85 ± 1.01	1.47 ± 0.43	25 147.47 ± 4 172.05
t 值		0.36	2.22	1.07	2.06	2.67	16.87
P 值		0.72	0.03	0.29	0.04	0.01	<0.001

注：FBP= 空腹血糖，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，BDNF= 脑源性神经生长因子

2.4 不同抑郁症严重程度患者血清 BDNF 水平比较
中重度抑郁症患者血清 BDNF 水平为 (22 539.21 ± 3 272.00) ng/L, 低于轻度抑郁症患者的 (27 429.71 ± 3 504.52) ng/L, 差异有统计学意义 ($t=5.561, P<0.001$)。

2.5 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 血清 BDNF 水平与原发性高血压并抑郁症患者 SDS 评分呈负相关 ($r=-0.510, P<0.001$, 见图 1)。



注: SDS= 抑郁自评量表, BDNF= 脑源性神经营养因子

图 1 血清 BDNF 水平与原发性高血压并抑郁症患者 SDS 评分相关性的散点图

Figure 1 Scatter plot for correlation between serum BDNF level and SDS score in essential hypertension patients accompanied with depression

3 讨论

原发性高血压是临床常见的心血管疾病, 其病程迁延、病情反复。抑郁症是临床常见的精神疾病, 具有复发率高、致残率高、自杀率高等特点。国外有研究报道, 高血压患者抑郁症发生率为 20%~30%^[11]; 国内有研究报道, 高血压患者抑郁症发生率约为 38.36%^[12], 提示高血压患者易伴发抑郁症。

抑郁症病因复杂, 涉及多个系统及神经递质。目前研究表明, 大多数抑郁症患者存在大脑区域化学反应改变, 进而导致其维持情绪稳定的能力降低^[13]。突触可塑性是指突触在一定条件下通过改变形态可调整功能的能力, 以适应化学反应改变^[14]。BDNF 是一种小型二聚体蛋白, 存在于情绪调节的重要区域, 如在海马、前额叶皮质和杏仁核中高度表达, 其可使跨多个神经递质系统的突触可塑性增强^[15]。神经营养假说认为, 神经营养因子尤其是 BDNF 在神经网络形成及突触可塑性方面具有重要作用, 在抑郁症有关的神经生物学机制中也发挥着关键作用^[16]。DWIVEDI 等^[17]研究发现, 抑郁症患者大脑尸检样本中 BDNF 含量明显降低。CHIOU 等^[7]研究发现, 抑郁症患者血清 BDNF 水平低于健康对照组; LÁSZLÓ 等^[18]研究发现, 高血压并抑郁症患

者血清 BDNF 水平低于高血压无抑郁症患者。本研究结果显示, 抑郁症组患者血清 BDNF 水平低于无抑郁症组, 提示血清 BDNF 水平下降可能与原发性高血压患者发生抑郁症有关; 进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 BDNF 水平是高血压患者抑郁症的保护因素。本研究结果还显示, 中重度抑郁症患者血清 BDNF 水平低于轻度抑郁症患者; 进一步行 Pearson 相关分析结果显示, 血清 BDNF 水平与原发性高血压并抑郁症患者 SDS 评分呈负相关, 提示血清 BDNF 水平越低则原发性高血压患者抑郁症程度越重, 与既往研究结果相一致^[19]。

综上所述, 血清 BDNF 水平是原发性高血压患者抑郁症的保护因素, 血清 BDNF 水平越低则患者抑郁症程度越重, BDNF 可能参与原发性高血压患者抑郁症的发生发展。但本研究样本量较小, 且无法明确血清 BDNF 水平降低与原发性高血压患者抑郁症的因果关系, 仍有待进一步研究证实。

作者贡献: 林玲进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责和监督管理; 覃咏梅、王延博、王蓓、周莲进行数据收集、整理、分析; 覃咏梅、林玲、王延博、王蓓进行结果分析与解释; 覃咏梅负责撰写论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2017》概要 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33 (1): 1-8.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.
- [2] 戴伦. 抑郁症与高血压有什么关系? [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24 (2): 110-114.
- [3] SOLEV I N, BALABANYAN V Y, VOLCHEK I A, et al. Involvement of BDNF and NGF in the mechanism of neuroprotective effect of human recombinant erythropoietin nanoforms [J]. Bull Exp Biol Med, 2013, 155 (2): 242-244.DOI: 10.1007/s10517-013-2123-3.
- [4] OKADA S, YOKOYAMA M, TOKO H, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (8): 1902-1909.DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
- [5] VERMEHREN-SCHMAEDICK A, JENKINS V K, HSIEH H Y, et al. Upregulation of brain-derived neurotrophic factor expression in nodose ganglia and the lower brainstem of hypertensive rats [J]. J Neurosci Res, 2013, 91: 220-229.DOI: 10.1002/jnr.23158.
- [6] KAESS B M, PREIS S R, LIEB W, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4 (3): e001544.DOI: 10.1161/JAHA.114.001544.

(下转第 36 页)