

网络出版时间:2026-03-04 11:03:06 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1086.r.20260608.1029.044

高血压伴抑郁发病机制的研究进展

王怡园^{1,2}, 沈路凡¹, 王楠³, 马睿玲^{1,2}, 陈小婕¹, 田皎¹, 寇雨顺¹,张玲娜¹, 李嘉玮¹, 伊琳^{1,2}, 黄生辉⁴, 刘雪枫¹

(1. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 2. 甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室,

3. 兰州大学第一医院全科医学科, 甘肃 兰州 730030; 4. 甘肃省中医院神志病科, 甘肃 兰州 730050)

doi:10.12360/CPB202508066

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2026)05-0831-07

中图分类号:R331;R34-33;R544.1;R749.42

摘要:高血压患者常伴发抑郁状态,二者共病明显增加心脑血管风险。高血压与抑郁存在复杂双向关联,抑郁可加剧高血压进展,高血压病程亦能诱发情绪障碍。二者共病的发病机制涉及多系统交互作用,包括遗传易感性、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)过度激活、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)失调、自主神经功能紊乱、免疫炎症反应及肠道菌群代谢异常。基于上述机制,炎症因子、表观遗传调控、血管功能及神经可塑性等特征性生物标志物为早期识别疾病提供了依据。该系统阐述高血压抑郁共病的机制及潜在生物标志物,以期为进一步精准干预提供新思路。

关键词:高血压;抑郁;共病;发病机制;生物标志物;肾素-血管紧张素系统

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



高血压是心脑血管疾病的独立危险因素,全世界有超过10亿成年人患高血压^[1],我国约有2.45亿患者,且患病人数不断增加^[2]。研究表明,精神心理因素在其发展中具有重要作用,高血压与抑郁情绪关系密切,焦虑、抑郁增加高血压风

险,而高血压患者更易伴发抑郁、焦虑问题,二者相互影响,形成恶性循环^[3]。我国高血压患者抑郁发生率达28.5%,且抑郁不仅增加高血压风险,也影响降压疗效与预后。为此,胡大一教授提出“双心医学”,强调心血管与精神心理的共病关系。因此,深入探究高血压伴抑郁的发病机制,明确其生物标志物,对临床诊治具有重要指导意义。

1 高血压伴抑郁的发病情况及两者间的关系

1.1 高血压伴抑郁的发病情况 流行病学调查显示^[3],心血管疾病患者焦虑抑郁共病率达40%~50%,常伴有认知功能减退、思维迟缓、睡眠障碍、情绪低落等症状。多项研究证实高血压与抑郁存在明显共病。埃塞俄比亚调查显示,高血压患者抑郁患病率为37.8%。美国人群队列研究表明,抑郁患者中36.6%合并高血压^[4]。中国一项纳入30796例患者的荟萃分析指出,高血压患者抑郁患病率为26.8%。另有一项覆盖21个国家145862名人群的大型前瞻性队列研究表明,抑郁症状明显增加心血管事件及全因死亡风险^[5-6]。值得注意的是,高血压伴抑郁具有明显的人群差异:农村地区老年高血压患者抑郁风险高于城市地区;中老年女性、社会经济地位较低者、病程长、血压分级高及频繁住院的患者更易出现抑郁。一项研究指出,老年高血压患者抑郁发生率达47.18%,其中农村居住、日常活动能力下降及生活满意度低等因素均增加抑郁风险。综上,高血压伴抑郁呈现鲜明的人群特征:老年、女性、农村地区及社会经济地位低下人群风险尤为突出,病程长、血压分级高,抑郁发生率也随之增长。

1.2 高血压与抑郁的双向关联 高血压与抑郁间存在复杂双向关系。有研究支持两者呈正相关,也有结论认为无明显关联甚至负相关,部分学者提出二者之间可能存在双向影响。欧洲一项大规模全基因组关联研究显示,抑郁与高血压具有明显双向遗传关联,抑郁情绪提高患高血压的风险,预防抑郁有助于降低高血压发病风险^[7]。然而,高血压对抑郁的潜在因果影响仍需进一步探讨。由于两者关联机制复杂,目前抑郁是否直接导致高血压发生尚无定论,未来需借助孟德尔随机化等因果推断方法进一步验证二者关系,见Fig 1。

1.2.1 抑郁对高血压的负面影响 抑郁是高血压的危险因素,可诱发并加重高血压进程。一项长达24年的随访研究发现,抑郁反复发作增加成年后高血压患病风险^[8]。研究也表明,抑郁情绪增加血压正常人群发生家庭高血压,尤其是夜间高血压的风险。抑郁对高血压管理预后也会产生影响,

收稿日期:2025-11-14,修回日期:2026-02-12

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No 82160842);甘肃省教育厅高校教师创新基金项目(No 2025A-111);甘肃省科技计划青年科技基金项目(No 25JRRA935);甘肃省中医药管理局课题(No GZKP-2023-2)

作者简介:王怡园(1994-),女,博士生,讲师,研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病,E-mail:535940685@qq.com;

伊琳(1971-),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病,通信作者,E-mail:yxxx-lyyy@163.com;

黄生辉(1980-),男,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:中西医结合防治神经精神睡眠疾病,通信作者,E-mail:534044812@qq.com

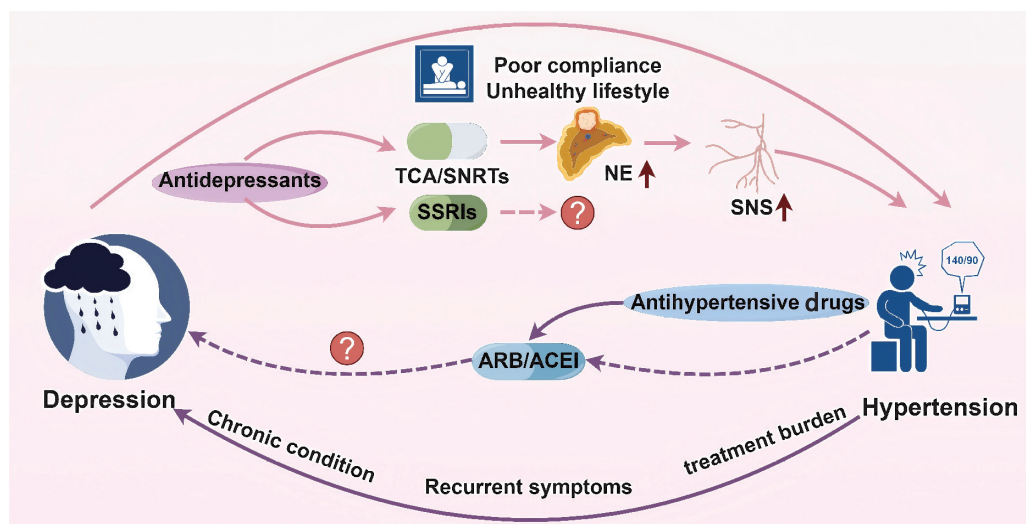


Fig 1 The bidirectional relationship between hypertension and depression

抑郁会降低患者治疗依从性,导致血压控制欠佳,加速病情进展,并影响疗效和生活质量。因此,改善抑郁状态有助于协同控制血压。

此外,部分抗抑郁药也会对血压产生不利影响。抗抑郁药的使用被认为是心血管疾病的危险因素,提示抑郁对高血压的影响可能与药物有关^[9]。如三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs),特别是文拉法辛,与血压升高明显相关,可通过激活交感神经系统,提高去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平而引起血压上升。研究提示,使用抗抑郁药可能平均升高舒张压1.6 mmHg,但对收缩压无明显影响。此外,抗抑郁药的使用还可伴随不良生活习惯及代谢问题,临床用药需综合评估心血管及代谢风险。然而,也有研究指出,起始使用SNRIs与选择性5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂相比,在降压治疗中断和不良心血管事件风险上并无明显差异^[10]。目前,抑郁本身是否会导致血压升高以及抗抑郁治疗是否进一步升高血压,仍是待明确的问题。综上,抑郁与高血压间存在复杂的相互作用,临床治疗时需谨慎选择药物,全面权衡疗效与风险。

1.2.2 高血压对抑郁的诱发作用 高血压病程迁延、症状反复且治疗负担重,患者易出现焦虑、抑郁问题。国内研究发现,老年高血压患者抑郁患病率达25.7%。加纳研究发现,老年高血压患者抑郁患病率明显高于年轻患者,风险因素包括教育水平、婚姻状况、工作状态和不健康的生活方式等。中国一项研究通过构建多变量逻辑回归模型证实,高血压是老年人抑郁的重要危险因素^[11]。此外,精神疾病与血压变异性增加明显相关,不稳定的血压状态加剧情绪障碍,形成恶性循环。

部分降压药被认为对抑郁有改善作用。苏格兰一项超52万患者的研究表明,使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)类药物

者情绪障碍风险较低^[12]。国内研究也提示ARB会降低抑郁风险^[13]。丹麦一项基于3 747 190名患者的研究显示,在16种接受评估的ACEI或ARB药物中,仅依那普利和雷米普利降低抑郁风险^[14]。然而,一项为期14年的英国研究对比了使用ACEI/ARB与噻嗪类利尿剂的高血压患者,并未发现其对抑郁状态的改善作用^[15]。综上,高血压与抑郁存在双向关联,但降压药对抑郁的改善仍存在争议,仍需更多研究阐明其机制。因此,深入探讨二者共病的病理生理机制至关重要。

2 高血压伴抑郁的发病机制

高血压与抑郁相互关联,相互影响。目前认为,高血压伴抑郁共病的发病机制与遗传因素、肠道菌群紊乱、免疫炎症反应以及RAS过度激活、HPA轴失调和自主神经功能紊乱等密切相关。原发性高血压患者长期处于抑郁状态引起交感肾上腺系统功能失调、神经调节功能紊乱,增加血压调控难度。

2.1 遗传因素 遗传因素是高血压伴抑郁共病的重要机制,研究显示,重度抑郁症与心血管疾病在遗传层面存在明显重叠,如染色体20q12区域被证实为两者共有的关键多效性位点^[16]。基因研究发现,MAD1L1、ARNTL、RERE和SOX6等基因介导了神经质与心血管疾病之间的因果关系,表明遗传变异在心理特质与心血管疾病之间起桥梁作用^[17]。此外,神经质和心血管疾病间存在大量多基因重叠。孟德尔随机化结果显示,遗传因素导致抑郁症水平升高与高血压风险增加存在因果关联,这为抑郁与高血压具有共同遗传基础提供了重要证据^[18]。

2.2 RAS过度激活及HPA轴功能紊乱 RAS过度激活及HPA轴功能紊乱是共病的关键病理机制。研究表明,抑郁患者血清中血管紧张素Ⅰ(angiotensin I, Ang I)和血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)水平均高于非抑郁患者,提示血管紧张素与高血压患者的抑郁情绪密切相关。此外,血液循环中Ang Ⅱ和醛固酮水平升高与抑郁行为直接相关。

2.2.1 RAS过度激活与高血压伴抑郁 RAS不仅参与高血

压的发病,其功能紊乱还与抑郁的病理过程相关。血浆肾素活性增加,促进 Ang II 生成,Ang II 作用于血管平滑肌的 Ang II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R),经 Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子(rho guanine nucleotide exchange factors, RhoGEFs)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK),引发血管收缩及外周阻力增加,导致血压升高。Ang II 的致抑郁效应源于多途径:Ang II 可激活交感神经,提高血清儿茶酚胺水平;通过抑制脑桥中缝核色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)活性,减少 5-HT 合成释放,而 5-HT 作为关键情绪调节递质,其耗竭直接诱发抑郁;同时,慢性高皮质醇状态则下调 cAMP/PKA/CREB 信号通路,降低脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)转录水平,导致海马神经元萎缩及前额叶突触可塑性受损,从而诱发抑郁;此外,Ang II 通过 ROR γ t/IL-17A 通路破坏血脑屏障,激活海马区小胶质细胞,释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子,进而激活神经炎症,刺激下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)神经元,兴奋 HPA 轴,并促进皮质醇释放,最终诱发抑郁样行为。这一观点得到临床药理学支持,即作用于 RAS 的药物可能通过干预脑内 RAS 发挥神经保护和情绪改善作用。

2.2.2 HPA 轴与高血压伴抑郁 HPA 轴功能紊乱是共病的另一核心机制,抑郁状态可激活交感神经系统,通过 α_1 和 β_1 肾上腺素能受体介导血管收缩、水钠潴留及心率加快,促进高血压进展。同时,抑郁作为慢性应激源,刺激下丘脑释放 CRH,进而促进促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇分泌。短期升高的皮质醇可增强血管对儿茶酚胺的敏感性,加剧血压升高;长期高皮质醇状态则下调糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)表达,削弱 HPA 轴负反馈,导致 HPA 轴功能亢进,形成恶性循环。此外,慢性高皮质醇水平会损害海马神经元可塑性,抑制前额叶-边缘系统情绪调控环路,构成抑郁的神经基础。

2.2.3 RAS 与 HPA 轴的交互作用 RAS 与 HPA 轴在高血压伴抑郁的病理过程中存在密切的交互作用。中枢层面,Ang II 激活海马小胶质细胞,触发神经炎症并进一步刺激 HPA 轴,促进皮质醇释放;而皮质醇可通过激活肝脏 GR,上调血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)表达,间接促进 Ang II 生成^[19],形成 Ang II 与皮质醇相互促进的循环。外周层面,皮质醇增强血管对儿茶酚胺敏感性,与 RAS 介导的血管收缩产生协同升压效应。在情绪调控中枢,RAS 过度活化造成的 5-HT 耗竭,与 HPA 轴亢进引发的 BDNF 抑制相互协同,共同损害前额叶-边缘环路情绪调节功能,最终导致抑郁症状迁延难愈。高血压状态持续刺激 RAS,抑郁情绪则进一步破坏 HPA 轴稳态,二者通过神经递质紊乱、神经营养障碍及神经免疫激活等多途径形成恶性循环,构成共病症状迁延难愈的核心病理基础。

2.3 自主神经系统 自主神经系统(autonomic nervous sys-

tem, ANS)功能紊乱是高血压伴抑郁共病的作用机制之一。抑郁状态通过激活 HPA 轴及 RAS,抑制副交感神经活性并增强交感神经兴奋,导致血浆 NE 及其代谢产物 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇浓度升高,直接反映自主神经功能紊乱。交感神经亢进通过双重受体途径升压: β_1 肾上腺素受体增强心肌收缩力和心输出量; α_1 受体介导外周血管收缩,提升血管阻力。此外,循环中的肾上腺素可激活交感神经末梢突触前 β_2 受体,正反馈促进 NE 释放,进一步加剧心率增快、血管收缩、肾脏血流减少、肾小球滤过率下降及内皮功能障碍,最终导致血压持续升高。高血压状态则通过压力感受器反射异常及脑血管病变持续激活交感神经,刺激肾素释放并激活 RAS,升高肾素与醛固酮水平;慢性病负担同时增强患者绝望感,增加抑郁风险。

孤束核作为心血管反射的整合中枢,通过调控压力感受器反射、交感神经输出、RAS 活性及氧化应激平衡维持自主神经稳态。其内部神经递质功能受损及 A2 NE 能神经元损伤,均可影响血压控制,加剧高血压与抑郁病理进程^[20]。此外,焦虑抑郁等情绪可影响心率变异性(heart rate variability, HRV),抑郁状态下,RAS 过度激活,可通过增强交感输出、抑制迷走神经张力,直接导致 HRV 下降。作为评估心血管自主神经功能的核心指标,HRV 降低客观反映交感/副交感调节失衡,这种失衡不仅驱动血压昼夜节律紊乱,更是多种精神及神经系统疾病进展的基础。

2.4 免疫炎症反应 免疫炎症反应是高血压伴抑郁的重要作用机制。长期心理压力可诱发神经炎症,导致血浆促炎因子 IL-1 β 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 TNF- α 水平升高,这些炎症因子通过干扰 5-HT、NE 和多巴胺(dopamine, DA)等单胺类神经递质功能,促进抑郁发生。其中,TNF- α 在高血压患者中异常升高,可影响神经递质调节和突触传递,加剧抑郁风险。在高血压大鼠模型中,海马 CA1 区神经元丢失与炎症因子环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)表达增加密切相关;COX-2 过度表达可导致海马神经元损伤,并干扰 γ -干扰素活性,降低四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)生物利用率,进而影响 5-HT、NE 和多巴胺的合成,促进抑郁发展。

表观遗传调控亦参与这一过程。高血压或抑郁患者中,组蛋白乙酰转移酶活性降低,组蛋白去乙酰化酶表达增加,致使 NE 转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)表达下调,且与疾病严重程度相关。NET 表达下降伴随着 TNF- α 和 IL-6 水平升高及 NE 增强,表明炎症因子可通过表观遗传途径调控 NET 表达,共同促进疾病进展。

星形胶质细胞线粒体功能障碍也同样与共病相关。高血压状态下,线粒体损伤促使星形胶质细胞释放促炎因子,从而诱发神经炎症及神经毒性。研究表明,巴戟天寡糖通过上调线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2, Mfn2),激活 PI3K/Akt/mTOR 通路介导的线粒体自噬,清除受损线粒体,减轻氧化应激,改善高血压大鼠的抑郁样行为^[21]。

慢性压力作为始动因素,通过激活HPA轴致使皮质醇持续升高。皮质醇通过促进钠重吸收、水钠潴留及增强儿茶酚胺活性等机制来升高血压;同时,炎症因子可增加HPA轴敏感性,破坏负反馈调节,形成“压力-炎症-HPA轴亢进”恶性循环,最终引发高血压与抑郁。

2.5 肠道菌群及代谢产物 肠道菌群及其代谢产物在高血压和抑郁的发病中扮演重要角色。患者常呈现特征性菌群失调,如*Eubacterium siraeum*, *Alistipes obesi*, *Holdemania filiformis*等菌属丰度异常。其功能基因组参与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的降解,促进钠吸收增强和炎症小体激活。同时,促炎菌代谢活性升高,导致脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)生物合成增加,LPS与肠道、血脑屏障紧密连接蛋白 zonulin 和肠型脂肪酸结合蛋白表达异常呈正相关,提示屏障通透性增高。GABA缺乏可干扰情绪调节中枢、破坏自主神经平衡并增强HPA轴活动,进而加剧共病病理。

高血压可诱发肠道菌群失衡和屏障损伤,表现为产LPS菌增多、有益菌减少,紧密连接蛋白表达下调,以及屏障通透性增高。病原菌及肠毒素易位入血后,引发慢性炎症与内皮损伤,打破血管活性物质平衡,共同驱动外周血管阻力增大,血压升高。抑郁状态同样伴随菌群结构改变,如拟杆菌门丰度增加,而*Blautia*、*Faecalibacterium*等有益菌减少。

益生菌干预研究证实了其调控作用:乳酸杆菌M8和鼠李乳杆菌M9可通过调节肠道菌群和宿主代谢发挥明显降压作用。*Alistipes*菌可通过影响类固醇激素水平调节血压,M8菌株主要调控参与脂质代谢的菌,M9菌株则改变细菌相关的维生素代谢和次级代谢物生物合成。两种菌株共同调节血管平滑肌收缩、血清素能突触和胆碱能突触等相关代谢

途径^[22]。

SCFAs作为重要的菌群代谢产物,通过肠-脑轴对血压与情绪进行双向调节。一方面可抑制炎症、改善单胺类神经递质功能,从而调节抑郁;另一方面可调控室旁核交感神经输出、HPA轴活性及下丘脑-边缘系统神经交互,进而参与血压中枢控制。研究证实,丁酸和丙酸水平降低与心血管疾病及抑郁风险有关,其机制涉及儿茶酚胺合成障碍、RAS异常及昼夜节律失调等。临床研究发现,膳食纤维摄入量与高血压患者的抑郁症状呈负相关,补充膳食纤维可促进产SCFAs菌群与双歧杆菌增殖,而膳食纤维摄入不足可能是高血压患者心理问题高发的危险因素。横断面研究进一步提示,较高的膳食纤维摄入量是高血压患者抑郁和焦虑的保护因素,这为营养干预提供了理论依据。

综上,高血压伴抑郁的共病机制涉及遗传易感、RAS过度激活、HPA轴失调、自主神经功能紊乱、免疫炎症及肠-脑轴交互作用,阐明这些机制可为中西医结合治疗提供精准干预靶点,见Fig 2。

3 高血压伴抑郁的潜在生物标志物

近年来,多项研究揭示高血压伴抑郁共病的潜在生物标志物,为早期识别和干预疾病提供了重要依据,见Tab 1。

高血压伴抑郁患者外周血免疫炎症标志物常明显升高;白细胞和中性粒细胞绝对值有特异性诊断价值,提示免疫炎症激活参与其病理过程^[23]。一项研究证实,老年高血压伴抑郁患者超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平明显升高^[24],提示全身性低度炎症可能是共病的核心特征。表观遗传方面,高血压伴抑郁患者血管紧张素转换酶甲基化水平升高,当甲基化率>26.9%时对共病有预测价值。而ACE基因高甲基化通过抑制其表达,导致RAS

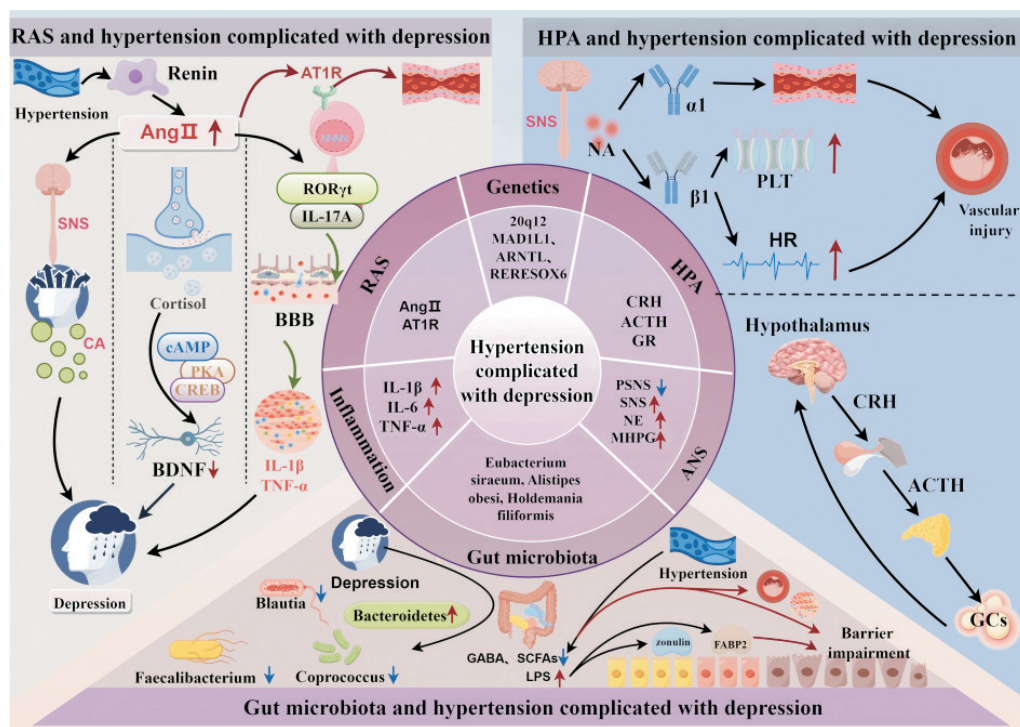


Fig 2 Pathogenesis of hypertension with comorbid depression

过度激活并影响中枢单胺类神经递质代谢,加重高血压与抑郁^[25]。动脉僵硬度是血管功能损伤的标志,一项研究通过测量臂踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)评估动脉硬化程度,发现抑郁严重程度与baPWV正相关^[26]。神经可塑性方面,高血压伴抑郁患者血清中miR-1-3p高表达,而BDNF低表达,二者呈负相关,提示miR-1-3p可能通过抑制BDNF信号通路影响海马神经元突触可塑性诱发抑郁^[27]。HRV作为评估自主神经功能的客观标志物,动态反映交感/副交感神经调节失衡状态,在高血压伴抑郁共病中有重要价值。研究证实,高血压伴抑郁组HRV明显低于高血压组,其量化指标全部正常RR间期的标准差(standard deviation of NN intervals, SDNN)通常<70 ms,HRV降低与高血压风险呈负相关,与抑郁严重程度亦呈负相关,因此,HRV被视为治疗自主神经功能紊乱的潜在靶点^[28]。

上述研究表明,高血压共病抑郁与特征性的生物标志物谱改变相关,这些标志物从炎症、表观遗传等多维度揭示了其病理生理基础,未来需整合多个标志物以构建诊断模型,而非依赖单一指标。

4 高血压伴抑郁的治疗策略与药物研发现状

当前针对高血压伴抑郁共病,主要采用降压与抗抑郁药物联用的方式,但存在如SNRIs的升压效应等药物相互作用风险以及疗效个体差异等问题。因此,针对共病核心机制的靶向治疗与新药研发成为重要方向。当前研究主要聚焦于3大策略。

4.1 现有药物的再定位与机制探索 部分经典降压药因其多效性,正被重新评估其情绪调节价值。其中,能干预中枢RAS的ACEI和ARB成为研究热点。研究显示,依那普利、卡托普利等RAS抑制剂具有一定情绪改善作用^[29]。其抗抑郁机制可能超越经典RAS调控通路:ACEI可通过抑制缓激肽降解,激活缓激肽B2型受体及其下游小G蛋白Cdc42,促进突触新生,实现快速抗抑郁。药代动力学特性对此影响明显,相较于卡托普利,更易透过血脑屏障的长效ACEI赖诺普利,在抑郁动物模型中表现出起效更快、药效更持久的优势,

提示其在快速抗抑郁治疗中具有应用潜力。

4.2 靶向肠道菌群及代谢物的新型疗法 肠道菌群及其代谢物在共病中发挥关键作用,微生态干预为高血压伴抑郁提供了新思路。研究表明,益生菌主要通过调节氧化应激、促进SCFAs合成、改善内皮功能和抑制炎症等机制发挥作用。具体而言,益生菌饮品开菲尔通过重建活性氧与一氧化氮的平衡维持血压稳定,但需持续干预约60 d显效;微生物代谢产物丙酸通过嗅受体Olf78参与血压调控;棒状乳杆菌CECT 5711缓解血管氧化应激与内皮功能障碍;发酵乳杆菌LC40通过调节肠系膜淋巴结Th17/Treg平衡,在调节菌群同时发挥降压作用^[30]。针对抑郁,特定益生菌也展现出潜力,如乳杆菌属、双歧杆菌属、阿克曼氏菌属和肠球菌属,其中,鼠李糖乳杆菌JB-1通过肠-迷走神经-下丘脑通路调节GABA能系统,降低皮质醇,改善抑郁行为;鼠李糖乳杆菌CCFM 1228、副干酪乳杆菌CCFM1229及丁酸梭菌CBM 588等也被证实可减轻抑郁样行为。综上,微生物组干预为高血压伴抑郁的防治提供了多靶点策略。

4.3 中医药多靶点干预的探索 中医药在“双心医学”领域具有独特优势。临床研究表明,加味补肾解郁汤、滋水清肝饮等复方通过平肝潜阳、滋肾柔肝、益气活血等治法改善高血压伴抑郁。机制方面,本团队前期工作证实:益心舒可通过调节ACE2-Ang(1-7)-Mas轴,改善高血压伴抑郁大鼠的血压及行为;钩藤降压解郁方能抑制TLR4/NF- κ B与p38 MAPK通路,调控小胶质细胞极化,下调NLRP3炎症小体活性,并调控海马自噬相关蛋白LC3 II/LC3 I、Beclin1和Bcl-2表达,减轻神经炎症,改善突触可塑性,实现降压解郁。巴戟天寡糖通过上调Mfn2蛋白改善线粒体功能,抑制神经炎症,改善高血压大鼠抑郁样行为。这些研究为开发兼具“双心”保护作用的中药创新药物提供了科学依据。

5 总结与展望

高血压伴抑郁共病已成为全球公共卫生挑战。文章系统梳理了二者相互影响的双向关联:抑郁可引发并加重高血压,抗抑郁药也影响血压;高血压及其治疗亦可诱发抑郁。

Tab 1 Potential biomarkers for hypertension with comorbid depression

Biomarker type	Biomarker	Detection method	Clinical significance	References
Inflammatory biomarkers	White blood cell/ Neutrophil absolute count	Automated hematology analyzer	Reflects activated immune-inflammatory status; specific diagnostic value for hypertension with depression	[23]
	hs-CRP	ELISA	Indicates systemic low-grade inflammation; correlates with comorbidity severity	[24]
Epigenetic biomarkers	ACE gene methylation level	Pyrosequencing / MassARRAY	Predictive value when methylation rate >26.9%	[25]
Vascular function biomarkers	baPWV	Automated arteriosclerosis detector	Assesses arterial stiffness; positively correlated with depression severity	[26]
Neuroplasticity biomarkers	miR-1-3p	qRT-PCR	Inhibits BDNF signaling pathway and hippocampal synaptic plasticity when overexpressed	[27]
	BDNF	ELISA	Low expression indicates impaired neural repair and associates with depression	[27]
Autonomic nervous function biomarkers	HRV	24-hour ECG monitoring	Dynamically reflects sympathetic/parasympathetic imbalance	[28]

核心机制涉及多系统交互作用,包括遗传易感性、RAS 过度激活、HPA 轴失调、自主神经紊乱、免疫炎症及肠-脑功能障碍等。同时整合了相关生物标志物,为早期识别和精准干预提供了理论依据。

当前研究仍存在诸多局限。机制上,多系统交互关系尚不明确,因果证据不足,如神经炎症与血压异常的先后顺序、肠道代谢物如何特异性调控中枢炎症等,需通过前瞻性队列与条件性基因敲除模型进一步阐明。治疗层面,兼具降压与抗抑郁疗效的药物仍在探索;传统降压药情绪调节作用有限,部分抗抑郁药存在升压风险;ACEI/ARB 是否具有抗抑郁作用临床结论不一,受患者异质性、药物选择偏倚等因素影响。此外,中药复方联合降压药治疗虽有潜力,但具体机制仍需深入揭示。转化应用层面,基础研究成果与临床实践脱节,动物模型上被证实的微生物-肠-脑轴机制及相关代谢物调控作用,在人类队列中缺乏大规模验证;潜在生物标志物如 ACE 基因甲基化、血清 miR-1-3p 检测标准、诊断阈值及人群特异性尚未确立;现有研究多关注单一指标,缺乏整合多维度信息的复合标志物体系,制约了早期精准识别与分型。

未来研究应重点突破以下方向:运用代谢组学与肠道菌群分析,阐明益心舒等中药通过菌群-代谢物-神经炎症轴的调节机制;整合单细胞测序等多组学技术,深入揭示共病机制;建立中国人群生物样本库与临床队列,推动中西药联合、营养及微生态干预等新策略研发,实现从“双心共治”向整合医学的跨越,促进共病的个体化防治与全程管理。

参考文献:

- [1] Carey R M, Moran A E, Whelton P K. Treatment of hypertension: a review[J]. *Jama*, 2022, **328**(18):1849.
- [2] National Center for Cardiovascular Diseases; The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, **39**(7):625-60.
- [2] National Center for Cardiovascular Diseases; The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health, China D I. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. *Chin Circ J*, 2024, **39**(7):625-60.
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会双心学组, 中华医学会心血管病学分会高血压学组, 刘梅颜. 成年人精神压力相关高血压诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, **60**(8):716-23.
- [3] Psycho-cardiology Group, College of Cardiovascular Physicians of Chinese Medical Doctor, Association Hypertension Group of Chinese Society of Cardiology, Liu Meiyuan. Expert consensus on diagnosis and treatment of adult mental stress induced hypertension [J]. *Chin J Intern Med*, 2021, **60**(8):716-23.
- [4] Fang J, Zhang Z, Greenlund K J. Association of depressive symptoms and hypertension prevalence, awareness, treatment and control among USA adults [J]. *J Hypertens*, 2022, **40**(9):1658-65.
- [5] Rajan S, McKee M, Rangarajan S, et al. Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, **77**(10):1052.
- [6] 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.
- [7] Xu Z, Wu X, Xiao C, et al. Observational and genetic analyses of the bidirectional relationship between depression and hypertension [J]. *J Affect Disord*, 2024, **348**:62-9.
- [8] Nabi H, Chanstang J F, Lefevre T, et al. FC08-04 - Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study [J]. *Eur Psychiatr*, 2011, **26**(S2):1855.
- [9] Cao H, Baranova A, Zhao Q, et al. Bidirectional associations between mental disorders, antidepressants and cardiovascular disease [J]. *BMJ Ment Health*, 2024, **27**(1):e300975.
- [10] Desai R, Park H, Brown J D, et al. Norepinephrine reuptake inhibitors and risk of antihypertensive treatment intensification and major adverse cardiovascular events in patients with stable hypertension and depression [J]. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2022, **42**(6):472-82.
- [11] Shen H, Liu X, Wu L, et al. Association between hypertension and depressive symptoms in Chinese older adults: The China health and retirement longitudinal study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2024, **39**(3):e6081.
- [12] Boal A H, Smith D J, McCallum L, et al. Monotherapy with major antihypertensive drug classes and risk of hospital admissions for mood disorders [J]. *Hypertension*, 2016, **68**(5):1132-8.
- [13] Cao Y Y, Xiang X, Song J, et al. Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting: a retrospective cohort study [J]. *J Affect Disord*, 2019, **259**:386-91.
- [14] Kessing L V, Rytgaard H C, Ekstrøm C T, et al. Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study [J]. *Hypertension*, 2020, **76**(4):1263-79.
- [15] van Sloten T T, Souverein P C, DA Stehouwer C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and risk of depression among older people with hypertension [J]. *J Psychopharmacol*, 2022, **36**(5):594-603.
- [16] Zhang F, Cao H, Baranova A. Shared genetic liability and causal associations between major depressive disorder and cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, **8**:735136.
- [17] Zhang F, Baranova A, Zhou C, et al. Causal influences of neuroticism on mental health and cardiovascular disease [J]. *Hum Genet*, 2021, **140**(9):1267-81.
- [18] Zhang X, Li C. Major depressive disorder increased the risk of hypertension: a Mendelian randomization study [J]. *J Affect Disord*, 2024, **355**:184-9.
- [19] Piechota M, Zieba M, Borczyk M, et al. A cross-tissue transcriptomic approach Decodes glucocorticoid receptor-dependent links to human metabolic phenotypes [J]. *BMC Genomics*, 2025, **26**(1):462.

- [20] 田雨, 李娜, 张翼, 等. 孤束核参与高血压中枢调控的研究进展[J]. 生理学报, 2025, 77(1):85-94.
- [20] Tian Y, Li N, Zhang Y, et al. Research progress of nucleus tractus solitarius involved in central regulation of hypertension [J]. *Acta Physiol Sin*, 2025, 77(1):85-94.
- [21] Yang L, Ao Y, Li Y, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides mitigate depression-like behaviors in hypertension rats by regulating Mfn2-mediated mitophagy [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):31.
- [22] Zhang Y, Zheng T, Ma D, et al. Probiotics *bifidobacterium lactis* M8 and *lactobacillus rhamnosus* M9 prevent high blood pressure via modulating the gut microbiota composition and host metabolic products [J]. *mSystems*, 2023, 8(6):e0033123.
- [23] 李果, 张丽军, 刘梅颜. 原发性高血压合并抑郁生物标志物的性别差异及联合诊断价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(9):1048-55.
- [23] Li G, Zhang L J, Liu M Y. Gender differences and diagnostic value of biomarkers in patients with essential hypertension complicated by depression [J]. *Chin J Evid Bases Cardiovasc Med*, 2024, 16(9):1048-55.
- [24] Wang C, Li S, Song Y, et al. Prospective association of comorbid hypertension and depressive symptoms with C-reactive protein in older adults [J]. *J Affect Disord*, 2024, 354:286-92.
- [25] Abula G, Li J, Ma R, et al. Serum angiotensin-converting enzyme methylation level and its significance in patients with comorbid major depressive disorder and hypertension [J]. *Clin Neuropharm*, 2023, 46(4):129-34.
- [26] Peng L, Bi S, Liu X, et al. Association between depressive symptoms and arterial stiffness: a cross-sectional study in the general Chinese population [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(2):e033408.
- [27] Ding J, Jiang C, Yang L, et al. Relationship and effect of miR-1-3p expression and BDNF level in patients with primary hypertension complicated with depression [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(1):67-74.
- [28] Siepmann M, Weidner K, Petrowski K, et al. Heart rate variability: a measure of cardiovascular health and possible therapeutic target in dysautonomic mental and neurological disorders [J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2022, 47(4):273-87.
- [29] 沈路凡, 王晓科, 王鸿, 等. 肾素-血管紧张素系统在高血压抑郁中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(9):1629-35.
- [29] Shen L F, Wang X K, Wang H, et al. Research progress of renin-angiotensin system in hypertensive depression [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2025, 41(9):1629-35.
- [30] Chen Z, Liang W, Liang J, et al. Probiotics: functional food ingredients with the potential to reduce hypertension [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1220877.

Research advances in pathogenesis of hypertension with comorbid depression

WANG Yi-yuan^{1,2}, SHEN Lu-fan¹, WANG Nan³, MA Rui-ling^{1,2}, CHEN Xiao-jie¹, TIAN Jiao¹, KOU Yu-shun¹, ZHANG Lin-na¹, LI Jia-wei¹, YI Lin^{1,2}, HUANG Sheng-hui⁴, LIU Xue-feng¹

(1. School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, 2. Gansu Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Chronic Diseases, 3. Dept of General Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 4. Dept of Mental Diseases, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Patients with hypertension often experience comorbid depression, and this co-occurrence significantly increases cardiovascular and cerebrovascular risk. A complex bidirectional relationship exists between hypertension and depression, where depression can exacerbate the progression of hypertension, and the course of hypertension can also induce mood disorders. The pathogenesis of their comorbidity involves multi-system interactions, including genetic susceptibility, overactivation of the renin-angiotensin system (RAS), dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, autonomic ner-

vous system dysfunction, immune-inflammatory responses, and intestinal flora/metabolic abnormalities. Based on these mechanisms, characteristic biomarkers such as inflammatory factors, epigenetic regulation, vascular function, and neuroplasticity provide a basis for early disease identification. This paper systematically elaborates on the mechanisms and potential biomarkers of hypertension-depression comorbidity, aiming to offer new insights for its precise intervention.

Key words: hypertension; depression; comorbidity; pathogenesis; biomarkers; renin-angiotensin system