

六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利治疗老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者的临床疗效及对NR2B蛋白表达的干预作用

李慧琼, 马圣军, 马训平, 刘丽, 柳丹

(湖北省国药葛洲坝中心医院, 湖北宜昌 443000)

摘要:【目的】分析六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利治疗老年原发性高血压(essential hypertension, EH)伴焦虑抑郁障碍患者的临床疗效及对N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基(NR2B)蛋白表达的干预作用。【方法】选取该院老年科2020年12月至2022年12月就诊的138例老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍痰热壅盛证患者进行回顾性研究, 根据治疗方案的不同将患者分为观察组和对照组, 每组各69例。对照组给予氨氯地平贝那普利及常规心理治疗, 观察组在对照组的基础上给予六味安神胶囊治疗, 疗程为1个月。观察2组患者治疗前后血压指标[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17项评分、NR2B蛋白表达量、单胺类神经递质[多巴胺(DA)、肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)]的变化情况, 并比较2组患者的临床疗效和不良反应总发生率。【结果】(1)治疗1个月后, 观察组的总有效率为95.65%(66/69), 对照组为75.36%(52/69), 组间比较(χ^2 检验), 观察组的疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。(2)治疗后, 2组患者的SBP、DBP均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对SBP、DBP的降低作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。(3)治疗后, 2组患者的HAMA评分和HAMD-17项评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对HAMA评分和HAMD-17项评分的降低作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。(4)治疗后, 2组患者的NR2B蛋白表达量均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对NR2B蛋白表达量的降低作用明显优于对照组($P < 0.01$)。(5)治疗后, 2组患者的血清DA、NE、5-HT水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对血清DA、NE、5-HT水平的降低作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。(6)观察组的不良反应总发生率为2.90%(2/69), 对照组为5.80%(4/69), 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利可有效减轻老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍痰热壅盛证患者的不良情绪, 降低血压, 抑制NR2B蛋白过度表达, 纠正单胺类神经递质紊乱, 且联合治疗未引发严重不良反应, 安全有效。

关键词: 六味安神胶囊; 氨氯地平贝那普利; 老年原发性高血压; 焦虑抑郁障碍; 痰热壅盛; N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基(NR2B)蛋白

中图分类号: R259.441

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)08-2001-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.08.009

Clinical Efficacy of *Liuwei Anshen* Capsules Combined with Amlodipine Plus Benazepril in the Treatment of Senile Essential Hypertension Patients Complicated with Anxiety and Depressive Disorders and Its Intervention Effect on NR2B Protein Expression

LI Hui-Qiong, MA Sheng-Jun, MA Xun-Ping, LIU Li, LIU Dan

(Sinopharm Gezhouba Central Hospital, Yichang 443000 Hubei, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of *Liuwei Anshen* Capsules combined with Amlodipine+ Benazepril Tablets in the treatment of senile essential hypertension (EH) patients complicated with anxiety and depressive disorders and its intervention effect on the expression of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit (NR2B) protein. **Methods** A retrospective study was conducted on 138 senile EH patients complicated with anxiety and depressive disorders of accumulation of excess phlegm-heat syndrome treated in the Geriatric Department of

收稿日期: 2023-11-18

作者简介: 李慧琼(1980-), 女, 副主任医师; E-mail: cbnqe762ctc40@163.com

通信作者: 马圣军(1979-), 男, 主治医师; E-mail: 573207217@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 82073824)

Sinopharm Gezhouba Central Hospital from December 2020 to December 2022. The patients were divided into an observation group and a control group according to the treatment schemes, with 69 cases in each group. The control group was treated with Amlodipine+Benazepril Tablets and routine psychotherapy, and the observation group was treated with *Liuwei Anshen* Capsules orally on the basis of treatment for the control group. The course of treatment lasted for one month. The changes of blood pressure indicators of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, 17-Item Hamilton Depression Scale (HAMD-17) score, NR2B protein expression, and the levels of monoamine neurotransmitters of dopamine (DA), epinephrine (NE), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the two groups were observed before and after treatment. After treatment, the clinical efficacy and total incidence of adverse reactions were compared between the two groups.

Results (1) After one month of treatment, the total effective rate of the observation group was 95.65% (66/69), and that of the control group was 75.36% (52/69). The intergroup comparison (tested by chi-square test) showed that the curative effect of the observation group was significantly superior to that of the control group ($P < 0.01$). (2) After treatment, the SBP and DBP of the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease of SBP and DBP in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (3) After treatment, the HAMA score and HAMD-17 score of the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease of HAMA score and HAMD-17 score in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (4) After treatment, the expression level of NR2B protein in the two groups was significantly decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.01$). (5) After treatment, the levels of serum DA, NE and 5-HT in the two groups were significantly decreased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease of serum DA, NE and 5-HT levels in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (6) The total incidence of adverse reactions in the observation group was 2.90% (2/69) and that in the control group was 5.80% (4/69). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Liuwei Anshen* Capsules combined with Amlodipine+Benazepril Tablets can effectively alleviate the bad mood, decrease blood pressure, inhibit the overexpression of NR2B protein, and correct the disorder of monoamine neurotransmitters in senile EH patients complicated with anxiety and depressive disorders of accumulation of excess phlegm-heat syndrome. The combined treatment does not cause serious adverse reactions, which is safe and effective.

Keywords: *Liuwei Anshen* Capsules; Amlodipine+Benazepril Tablets; senile essential hypertension; anxiety and depressive disorders; accumulation of excess phlegm-heat; N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit (NR2B) protein

原发性高血压(essential hypertension, EH)是一种临床常见的心血管疾病,是心理因素、生物学因素共同作用的结果,患者不仅伴有头晕头痛等躯体症状,还伴有不同程度焦虑、抑郁障碍^[1]。焦虑抑郁是诱发原发性高血压的危险因素,不仅会影响降压效果,还会增加心率变异性,加重患者原发病,形成恶性循环。临床有研究^[2-3]表明,N-甲基-D-天冬氨酸受体与焦虑、抑郁症状及神经递质紊乱有着密切的联系,N-甲基-D-天冬氨酸

受体2B亚基(NR2B)蛋白表达水平降低有助于改善抑郁行为,减轻精神症状。氨氯地平贝那普利是临床常见降压药物,通过降低血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平,达到降低血管阻力的目的。但对于原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者而言,由于存在一定的心理障碍,单纯降压药物难以取得理想的治疗效果^[4]。心理治疗疗程长,见效缓慢,临床疗效容易受个体差异性的影响,具有一定的局限性。六味安神胶囊是一种由酸枣仁、地黄、远志、陈

皮等组成的中药制剂,具有清热化痰、宁心安神的作用。基于此,为探究六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利治疗老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者的临床疗效及对NR2B蛋白表达的干预作用,本研究选取在本院老年科2020年12月至2022年12月就诊的138例老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍痰热壅盛证患者进行回顾性研究,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 采用回顾性研究方法,选取2020年12月至2022年12月在湖北省国药葛洲坝中心医院老年科就诊的138例老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍痰热壅盛证患者为研究对象,根据治疗方案的不同将138例患者分为观察组和对照组,每组各69例。本研究符合医学伦理学要求并通过湖北省国药葛洲坝中心医院医学伦理委员会的审核批准,伦理批件号:20201119。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 原发性高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[5]:非同日检测收缩压(SBP)/舒张压(DBP)≥90/140 mm Hg;焦虑抑郁障碍诊断标准参照《神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊断治疗专家共识》^[6]:汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分>7分,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17项评分>7分。

1.2.2 中医诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中对痰热壅盛证的诊断标准。主症:胸闷,头痛,眩晕,头重如裹,呕吐痰涎;次症:口苦,失眠,气短,心悸,舌胖,苔黄腻,脉滑数。主症+≥2项次症+舌苔、脉象,即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合上述原发性高血压和焦虑抑郁障碍的诊断标准;②中医证型为痰热壅盛证;③年龄≥60周岁,性别不限;④视听、沟通能力正常,配合度良好;⑤肝、肾功能及血常规无异常,血小板计数(PLT)≥80×10⁹/L、血红蛋白(Hb)>90 g/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)<2.5倍正常上限值(ULN),血清碱性磷酸酶(ALP)<2.5倍ULN;⑥临床资料收集齐全、完整的患者。

1.4 排除标准 ①存在药物依赖史、吸毒史、酒

精成瘾史的患者;②同期参与其他研究或中途因病情变化而退出本研究的患者;③存在严重自杀倾向的患者;④合并恶性肿瘤的患者;⑤合并癫痫等精神疾病患者;⑥继发性高血压患者;⑦近3个月存在心脑血管意外史或服用过抗抑郁、抗焦虑药物的患者;⑧对本研究所涉及药物过敏的患者;⑨合并全身严重感染性疾病的患者;⑩贫血或甲状腺功能异常的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予氨氯地平贝那普利及常规心理治疗。(1)氨氯地平贝那普利(生产企业:成都地皇制药集团有限公司;批准文号:国药准字H20090309;规格:15 mg),口服,每次15 mg,每日1次,连续服药1个月。(2)心理治疗。①认知干预:医生通过健康手册、知识讲座、微信公众号等方式向患者讲解高血压、焦虑抑郁障碍相关知识,纠正患者错误认知,引导患者以乐观、积极的心态看待疾病,配合医生完成治疗。②行为干预:医生指导患者通过正念觉察想法、正念呼吸、正念散步、冥想等进行放松训练,训练期间感受全身心放松,多采用“你做的非常准确”“你真棒”等鼓励性语言,为患者赢得一定的心理支持,帮助患者合理、正确地宣泄内心压力,保持情绪稳定,每日2次,每次30 min。同时,督促患者养成早睡早起的生活习惯,严格限制患者白天睡眠时间,避免白天过度嗜睡而导致夜间失眠,每晚睡前30 min用热水泡脚,饮用一杯热牛奶,不可进行剧烈运动或观看刺激、恐怖影片,良好的睡眠有助于调整患者心理状态。

1.5.2 观察组 在对照组的基础上给予六味安神胶囊治疗。用法:六味安神胶囊(生产企业:重庆华森制药股份有限公司;批准文号:国药准字Z20110037;规格:0.45 g),口服,每次1.35 g,每日3次,连续服药1个月。

1.6 观察指标及疗效评价标准 (1)临床疗效:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]和文献[8]制定临床疗效评价标准。显效:舒张压(SBP)比治疗前降低≥20 mm Hg,焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评分降低率≥50%,头晕、失眠等症状消失。有效:SBP比治疗前降低10~20 mm Hg, SAS和SDS评分降低率为25%~50%,头晕、失眠等症状明显减轻。无效:SBP比治疗

前降低 < 10 mm Hg, SAS 和 SDS 评分降低率 $< 25\%$, 头晕、失眠等症状无好转甚至加重。总有效率 $(\%) = (\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总病例数} \times 100\%$ 。(2) 血压指标: 分别于治疗前后测量 2 组患者的 SBP、DBP 值, 最终记录值是连续测量 3 次的平均值。(3) 汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分: 用于评估患者的焦虑程度, 正常 ≤ 7 分, 轻度 8~20 分, 中度 21~37 分, 重度 ≥ 37 分。焦虑程度越重, 最终分值越高^[9]。分别于治疗前后由主治医师测评。(4) 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17 项评分: 用于评估患者的抑郁程度, 正常 ≤ 7 分, 轻度 8~16 分, 中度 17~23 分, 重度 ≥ 24 分。抑郁程度越重, 最终分值越高^[10]。分别于治疗前后由主治医师测评。(5) NR2B 蛋白表达量: 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL, 采用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)、免疫印迹法(Western-blot)、免疫组化法检测 NR2B 蛋白表达量, 试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司提供。(6) 单胺类神经递质: 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL, 在离心速率为 4 000 r/min、离心半径为 10 cm 的条件下离心 10 min, 分离上层清液后保存于 -80 °C 环境, 以酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清多巴胺(DA)、肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)含量, 试剂盒均由上海康朗生物科技有限公司提供。(7) 不良反应总

发生率: 统计 2 组患者治疗过程中的干咳、恶心呕吐、胃脘作胀、腹痛腹泻等不良反应的发生情况, 比较 2 组患者的不良反应总发生率。

1.7 统计方法 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据的统计分析。计量资料(均符合正态分布和方差齐性要求)以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用两个独立样本 t 检验; 计数资料以率或构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 若理论频数 < 1 时取精确概率值。均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较 表 1 和表 2 结果显示: 2 组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、高血压病程、高血压分级、焦虑抑郁障碍病程、焦虑和抑郁程度等基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 表明 2 组患者的基线特征基本一致, 具有可比性。

2.2 2 组患者临床疗效比较 表 3 结果显示: 治疗 1 个月后, 观察组的总有效率为 95.65%(66/69), 对照组为 75.36%(52/69), 组间比较(χ^2 检验), 观察组的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 2 组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者基线资料(计数资料)比较

Table 1 Comparison of baseline data (enumeration data) between the two groups of senile essential hypertension patients complicated with anxiety and depressive disorders [例(%)]

组别	例数/例	性别		高血压分级			焦虑程度		抑郁程度	
		男性	女性	一级	二级	三级	轻度	中度	轻度	中度
观察组	69	38(55.07)	31(44.93)	19(27.54)	31(44.93)	19(27.54)	40(57.97)	29(42.03)	49(71.01)	20(28.99)
对照组	69	35(50.72)	34(49.28)	20(28.99)	33(47.83)	16(23.19)	42(60.87)	27(39.13)	50(72.46)	19(27.54)
χ^2 值		0.262		0.345			0.120		0.036	
P 值		0.609		0.841			0.729		0.850	

表 2 2 组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者基线资料(计量资料)比较

Table 2 Comparison of baseline data (measurement data) between the two groups of senile essential hypertension patients complicated with anxiety and depressive disorders ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	年龄/岁	高血压病程/年	焦虑抑郁障碍病程/年	BMI/(kg·m ⁻²)
观察组	69	66.85 $\pm$ 3.62	13.26 $\pm$ 1.85	9.82 $\pm$ 2.26	24.62 $\pm$ 2.66
对照组	69	66.79 $\pm$ 3.92	13.29 $\pm$ 1.77	9.79 $\pm$ 2.33	24.55 $\pm$ 2.59
t 值		0.093	0.097	0.077	0.157
P 值		0.926	0.923	0.939	0.876

注: BMI: 体质量指数

表 3 2 组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者
临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two
groups of senile essential hypertension patients
complicated with anxiety and depressive
disorders [例(%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
观察组	69	25(36.23)	41(59.42)	3(4.35)	66(95.65) ^①
对照组	69	16(23.19)	36(52.17)	17(24.64)	52(75.36)
χ^2 值					11.461
P 值					0.001

注: ① $P < 0.01$, 与对照组比较

2.3 2 组患者治疗前后的血压指标比较 表 4 结果显示: 治疗前, 2 组患者的 SBP、DBP 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2 组患者的 SBP、DBP 均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对 SBP、DBP 的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 2 组患者治疗前后 HAMA 评分和 HAMD-17 项评分比较 表 5 结果显示: 治疗前, 2 组患者的 HAMA 评分和 HAMD-17 项评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2 组患者的 HAMA 评分和 HAMD-17 项评分均较治疗前

表 4 2 组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者治疗前后的血压指标比较

Table 4 Comparison of blood pressure indicators between the two groups of senile essential hypertension patients
complicated with anxiety and depressive disorders before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	例数/例	SBP		DBP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	69	153.66 $\pm$ 13.62	120.82 $\pm$ 6.62 ^{①②}	110.26 $\pm$ 9.66	83.62 $\pm$ 4.16 ^{①②}
对照组	69	151.82 $\pm$ 14.85	140.16 $\pm$ 9.08 ^①	111.74 $\pm$ 8.26	99.82 $\pm$ 6.27 ^①
t 值		0.759	14.296	0.967	17.884
P 值		0.450	0.000	0.335	0.000

注: SBP: 收缩压; DBP: 舒张压。① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

表 5 2 组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者治疗前后 HAMA 评分和 HAMD-17 项评分比较

Table 5 Comparison of HAMA scores and HAMD-17 item scores between the two groups of senile essential
hypertension patients complicated with anxiety and depressive disorders before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	HAMA 评分		HAMD-17 项评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	69	21.05 $\pm$ 5.06	11.82 $\pm$ 1.85 ^{①②}	18.66 $\pm$ 3.62	8.16 $\pm$ 1.34 ^{①②}
对照组	69	21.11 $\pm$ 5.01	19.82 $\pm$ 3.57 ^①	18.59 $\pm$ 3.82	16.82 $\pm$ 1.99 ^①
t 值		0.070	16.527	0.110	29.984
P 值		0.944	0.000	0.912	0.000

注: HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表。① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

明显降低($P < 0.05$), 且观察组对 HAMA 评分和 HAMD-17 项评分的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 2 组患者治疗前后 NR2B 蛋白表达量比较 表 6 和图 1 结果显示: 治疗前, 2 组患者的 NR2B 蛋白表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2 组患者的 NR2B 蛋白表达量均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组对 NR2B 蛋白表达量的降低作用明显优于对照组, 差异有统计

学意义($P < 0.01$)。

2.6 2 组患者治疗前后血清单胺类神经递质比较 表 7 结果显示: 治疗前, 2 组患者的血清 DA、NE、5-HT 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2 组患者的血清 DA、NE、5-HT 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对血清 DA、NE、5-HT 水平的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表6 2组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者治疗前后NR2B蛋白表达量比较

Table 6 Comparison of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit (NR2B) protein expression level between the two groups of senile essential hypertension patients complicated with anxiety and depressive disorders before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数/例	治疗前	治疗后
观察组	69	0.82 ± 0.19	0.52 ± 0.12 ^{①②}
对照组	69	0.81 ± 0.22	0.72 ± 0.16 ^①
<i>t</i> 值		0.286	8.307
<i>P</i> 值		0.650	0.000

注：NR2B：N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基。① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.01$ ，与对照组治疗后比较

2.7 2组患者的不良反应总发生率比较 表8结果显示：观察组的不良反应总发生率为2.90%(2/69)，对照组为5.80%(4/69)，组间比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表7 2组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者治疗前后血清单胺类神经递质比较

Table 7 Comparison of serum monoamine neurotransmitter between the two groups of senile essential hypertension patients complicated with anxiety and depressive disorders before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数/例	DA/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		NE/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)		5-HT/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	69	181.66 ± 25.62	120.62 ± 6.66 ^{①②}	276.62 ± 51.62	162.52 ± 13.08 ^{①②}	173.62 ± 13.66	92.82 ± 6.26 ^{①②}
对照组	69	183.04 ± 26.85	169.82 ± 13.28 ^①	280.16 ± 55.08	220.81 ± 27.17 ^①	175.11 ± 16.08	145.26 ± 12.47 ^①
<i>t</i> 值		0.309	27.509	0.390	16.057	0.587	31.219
<i>P</i> 值		0.758	0.000	0.698	0.000	0.558	0.000

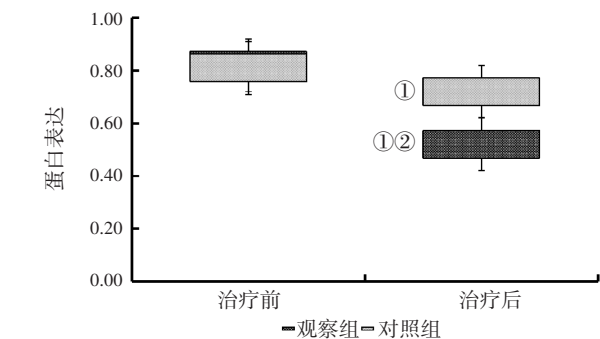
注：DA：多巴胺；NE：肾上腺素；5-HT：5-羟色胺。① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.01$ ，与对照组治疗后比较

表8 2组老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者的不良反应总发生率比较

Table 8 Comparison of the total incidence of adverse reactions between the two groups of senile essential hypertension patients complicated with anxiety and depressive disorders [例(%)]						
组别	例数/例	干咳	恶心呕吐	胃脘作胀	腹痛腹泻	总发生率
观察组	69	0(0.00)	1(1.45)	1(1.45)	0(0.00)	2(2.90)
对照组	69	2(2.90)	1(1.45)	1(1.45)	0(0.00)	4(5.80)
χ^2 值						0.174
<i>P</i> 值						0.676

3 讨论

现代医学认为，钠盐摄入过多、不良生活习惯、家族遗传等均为诱发原发性高血压的危险因素^[11]。近年来，随着对原发性高血压研究的不断深入，发现社会心理学因素在该病的发生、发展中发挥着重要作用，精神创伤、长期心理紧张、



注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.01$ ，与对照组治疗后比较

图1 2组患者治疗前后N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基(NR2B)蛋白表达水平比较

Figure 1 Comparison of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit (NR2B) protein expression level between the two groups of senile essential hypertension patients complicated with anxiety and depressive disorders before and after treatment

压抑等都会诱发原发性高血压^[12]。据相关调查^[13]显示，心血管疾病患者中将近40%~50%的患者合并焦虑、抑郁症状，具体表现为思维迟缓、睡眠障碍、紧张不安、精力减退、情绪低落等。原发性高血压患者长期处于抑郁状态下会引起交感肾上腺系统功能失调、神经调节功能紊乱，增加血

压调控难度以及心脑血管疾病发生风险^[14]。有学者^[15]发现,抑郁症的发生与海马区N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基(NR2B)蛋白表达失调有关,通过针刺治疗调节NR2B蛋白表达量,可减轻抑郁症状,改善生物学行为。因此,临床可将抑制NR2B蛋白表达作为治疗原发性高血压患者焦虑抑郁障碍的新靶点、新方向。

氨氯地平贝那普利由二氢吡啶钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂组成,通过抑制醛固酮分泌,可提高血浆肾素活性,扩张静脉、动脉,达到降低血管阻力和血压的效果^[16]。但由于焦虑抑郁等不良情绪是影响高血压患者血压控制水平的独立危险因素^[17],因此,单纯降压治疗并不能取得理想的治疗效果。原发性高血压属于中医“头痛”“眩晕”等范畴,中医认为该病的发生与体虚、痰热等有关,饮食不节、情志过极等会导致脏腑功能失调,内生痰热,痰热壅盛,则血气受风火鼓动而上逆,扰乱清阳,导致清窍不利,从而诱发高血压,出现头晕、头痛等症状,故治疗上宜清热化痰、宁心安神。基于此,本研究在氨氯地平贝那普利治疗的基础上联合了具有清热化痰、宁心安神功效的中药制剂六味安神胶囊治疗,结果显示:治疗1个月后,观察组的总有效率为95.65%(66/69),对照组为75.36%(52/69),组间比较,观察组的疗效明显优于对照组,且观察组对收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17项评分的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。由此可见,六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利可提高降血压、抗抑郁、抗焦虑效果。其原因分析如下:六味安神胶囊由酸枣仁、地黄、远志、莲子心、陈皮、甘草等组成,其中酸枣仁具有敛汗养肝、宁心安神作用;地黄具有凉血养阴、安魂定魄作用;莲子心具有宁心安神、清热固精作用;陈皮具有燥湿化痰、理气降逆作用;远志具有祛痰消肿、安神益智功效;甘草调和药性、补脾益气;诸药配伍,协同作用,可发挥清热化痰、宁心安神的功效。而良好的心理状态、稳定的情绪,有助于血管扩张及降低血压。因此,在常规降压及心理干预的基础上联合六味安神胶囊治疗,中西医结合,协同作用,优势互补,可增强抗焦虑、抗抑郁、降血压效果。

临床有研究^[18]证实,NR2B介导的兴奋毒性会损伤海马区,是引发抑郁症的重要因素,下调NR2B蛋白表达量,可减少神经细胞凋亡、改善神经元受损程度。本研究结果显示:治疗后,2组患者的NR2B蛋白表达量均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组对NR2B蛋白表达量的降低作用明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。由此可见,六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利可有效降低NR2B蛋白表达水平。其原因分析如下:六味安神胶囊中的酸枣仁,可抑制白细胞介素 1β (IL- 1β)等炎性介质释放,减轻睡眠剥夺大鼠海马神经损伤^[19]。现代药理研究^[20]表明,地黄中含有苷糖等成分,可调节5-羟色胺(5-HT)等神经递质释放、代谢、转运等,改善海马CA1、CA3区神经元细胞功能,发挥抗抑郁效果。远志具有神经元保护、抗痴呆、抗氧化、抗惊厥、催眠镇静等作用^[21]。莲子心中含有黄酮类成分,具有清除自由基、抗脂质过氧化、降血压等功效^[22]。陈皮中含有抗炎、祛痰、松弛血管平滑肌等功效^[23]。由此可见,六味安神胶囊中诸药配伍,可通过调节、改善海马神经元细胞功能,达到下调NR2B蛋白表达量,减轻焦虑、抑郁症状的目的。

在单胺类神经递质方面,本研究结果显示:治疗后,2组患者的血清多巴胺(DA)、肾上腺素(NE)、5-HT水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组对血清DA、NE、5-HT水平的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。说明六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利在纠正神经递质紊乱方面效果显著。究其原因,与六味安神胶囊中诸多药物的多种有效成分,可通过多途径、多靶点、多成分作用,改善长期睡眠不足,恢复身体精神活力,调控已经紊乱的神经内分泌系统,调节生物节律及神经递质紊乱等有关。在不良反应方面,本研究结果显示:观察组的不良反应总发生率为2.90%(2/69),对照组为5.80%(4/69),组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此可见,六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利并未增加不良反应发生率,且治疗期间患者出现的干咳、恶心呕吐、胃脘作胀、腹痛腹泻等不良反应均较轻,在停药后均可自行消退。故整体而言,中西医结合治疗的安全性相对较高。

当然,本研究也存在一定不足,例如以回顾

性研究为主,病例选取时限相对较短,病例数相对较少,对结果的代表性、外推性等有一定影响,故今后仍需临床进一步扩大样本量,展开多中心、大样本的前瞻性研究,为评估六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利对老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍患者NR2B蛋白表达的影响提供更多参考依据。

综上所述,老年原发性高血压伴焦虑抑郁障碍痰热壅盛证患者接受六味安神胶囊联合氨氯地平贝那普利治疗,可有效减轻患者焦虑、抑郁症状,降低血压及NR2B蛋白表达量,调节神经递质释放,且治疗期间未引发严重不良反应,具有一定的安全性,值得参考、借鉴。

参考文献:

- [1] MCINTYRE R S, ROSENBLAT J D, NEMEROFF C B, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(5): 383-399.
- [2] 廖继武, 马萍, 杨海华, 等. 重度抑郁症患者血液N-甲基-D-天冬氨酸受体NR1亚基mRNA水平及其与临床特征的关系[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(39): 3227-3231.
- [3] 朱柳迪, 左成超, 谷中娅, 等. 光刺激对抑郁模型小鼠的神经保护作用及机制研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(2): 63-67, 81.
- [4] 李冠慧, 陈后煌, 肖稳康, 等. 基于肠道菌群-肠-脑轴双向调节探讨五行音乐疗法治疗高血压伴发焦虑的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3136-3140.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [6] 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊断治疗专家共识组. 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊断治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(1): 80-83.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版, 2002: 75.
- [8] 章玲, 武煦峰, 吴莹. 逍遥散加味方联合苯磺酸氨氯地平片和坦度螺酮治疗老年高血压合并焦虑抑郁的临床研究[J]. *国际老年医学杂志*, 2020, 41(6): 349-353.
- [9] 何兴晶, 侯平. 酸枣仁汤联合正念减压训练对急性心肌梗死PCI术后患者睡眠质量、焦虑抑郁情绪及生活质量的影响[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(7): 589-592.
- [10] 郭小兵, 丰雷, 赵馨, 等. 抑郁症患者血清IL-6、IL-18、GFAP、Hcy水平与病情严重程度及认知功能的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(15): 2872-2876.
- [11] SWAINSON J, MCGIRR A, BLIER P, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the use of racemic ketamine in adults with major depressive disorder[J]. *Can J Psychiatry*, 2021, 66(2): 113-125.
- [12] AGARKOV N M, OKHOTNIKOV O I, KORNEEVA S I, et al. Psychological continuum of elderly patients suffering from arterial hypertension with metabolic syndrome, against the background of chronotherapy with a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin[J]. *Kardiologiia*, 2021, 61(3): 36-41.
- [13] 丛晓荣, 秦景梅, 高莉. 心可舒片联合降压治疗对原发性高血压合并焦虑抑郁患者血压和血压变异性及焦虑抑郁程度的影响[J]. *中国医药*, 2022, 17(6): 814-817.
- [14] 孙丽丽, 胡伟, 范秋瑾, 等. 丁螺环酮联合米氮平与正念认知疗法对高血压合并抑郁症患者血压、HAMD17评分的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(5): 758-761.
- [15] 刘晶, 胡喜姣, 石婷婷, 等. 针刺百会穴对产后抑郁小鼠行为学改变和海马区NMDAR相关蛋白表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(1): 20-24.
- [16] 张子渠, 刘勇, 李经纬, 等. 氨氯地平贝那普利片治疗自由双联降压未达标的2级高血压患者动态血压评价[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(18): 2375-2379.
- [17] 王静怡, 李建国, 李梦光, 等. 抑郁和焦虑与高血压患者血压控制水平的关系[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(2): 171-174.
- [18] 陈曦, 曹慧, 胡力. 橙皮苷对抑郁症大鼠海马神经细胞凋亡、GR及NR2B的影响[J]. *中国药师*, 2020, 23(11): 2118-2122.
- [19] 吴东南, 刘玲, 郭丽珍, 等. 酸枣仁汤抑制神经炎症减轻睡眠剥夺大鼠海马神经损伤的研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(1): 10-14.
- [20] 田萍, 张薇, 李开言, 等. 地黄对慢性不可预知温和应激模型大鼠抑郁样行为及海马单胺类神经递质的影响[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(17): 4691-4697.
- [21] 杨洁, 雷菲菲, 陶汝俊, 等. 远志的中枢神经系统药理作用最新新进展[J]. *药物化学*, 2018, 6(3): 55-61.
- [22] 赵秀玲, 党亚丽. 莲子心化学成分及其提取、药理作用研究进展[J]. *食品科学*, 2018, 39(23): 329-336.
- [23] 欧立娟, 刘启德. 陈皮药理作用研究进展[J]. *中国药房*, 2006, 17(10): 767-769.

【责任编辑: 陈建宏】