中图分类号：R95；R971⁺.43；R972⁺.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)13－0054－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.13.012

抗抑郁药与高血压风险的因果关系孟德尔随机化法研究*

苟雪琼[1]，谢珍国[2]，李小蓉[3]，杜　彪[2△]

（1. 四川省阆中市疾病预防控制中心，四川 南充　637400；2. 重庆大学附属三峡医院，重庆　404000；
3. 四川省阆中市中医医院，四川 南充　637400）

摘要：目的　探讨抗抑郁药与高血压风险的因果关系。**方法**　采用两样本孟德尔随机化(MR)法，应用芬兰生物银行数据库和英国生物银行数据库中的全基因组关联分析(GWAS)数据，以与抗抑郁药相关的遗传变异为工具变量，通过逆方差加权法分析抗抑郁药与高血压风险的因果关系，并采用异质性检验、水平多效性、留一法等敏感性分析评估结果的稳健性。**结果**　共筛选出28个与抗抑郁药相关的遗传变异，作为工具变量。分析显示，抗抑郁药使用显著增加高血压风险[$OR=1.021$，95% $CI(1.014,1.028)$，$P=5.34\times10^{-9}$]；此外，抗抑郁药还引发了一系列不良生活习惯和代谢问题，如每日吸烟量增加、中高强度身体活动减少、失眠症状加剧、腰臀比升高、血脂代谢紊乱及2型糖尿病风险增加。敏感性分析和多种MR法验证了结果的稳健性，且不存在异质性($P>0.05$)。**结论**　抗抑郁药可能增加患者发生高血压的风险，并伴随多种不良生活习惯和代谢问题，临床用药时应谨慎考虑心血管和代谢风险因素。

关键词：抗抑郁药；高血压；孟德尔随机化法；生活习惯；代谢问题

Causal Relationship Between Antidepressants and Hypertension Risk Based on the Mendelian Randomization Method

GOU Xueqiong[1], *XIE Zhenguo*[2], *LI Xiaorong*[3], *DU Biao*[2]

(1. Langzhong Municipal City Center for Disease for Control and Prevention, Nanchong, Sichuan, China 637400; 2. Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, China 404000; 3. Langzhong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanchong, Sichuan, China 637400)

Abstract: Objective　To investigate the causal relationship between antidepressants and hypertension risk. **Methods**　A two－sample Mendelian randomization (MR) method was conducted, and genome－wide association studies (GWAS) data from the FinnGen and UK Biobank databases were applied. Genetic variants associated with antidepressants were selected as instrumental variables, and the causal relationship between antidepressants and hypertension risk was analyzed by the inverse variance weighted method. Sensitivity analyses including heterogeneity tests, horizontal pleiotropy tests, and leave－one－out analysis were

*基金项目：重庆市技术创新与应用发展专项乡村振兴对口帮扶项目[CSTB2023TIAD－ZXX0003]；中国医药教育协会2024年度医药科技攻关重点课题[2024KTM040]。

第一作者：苟雪琼，女，大学本科，副主任医师，研究方向为中西医结合治疗高血压和糖尿病，(电子信箱)936183543@qq.com。
△通信作者：杜彪，男，主任药师，研究方向为精神药物循证评价，(电子信箱)1449615818@qq.com。

system pharmacology reveal the protective effect of total flavonoids of Astragali Radix against adriamycin－induced rat nephropathy model[J]. Pharm Biomed Anal, 2018, 158: 128－136.

[16] 张文晋，曹　也，常丽坤，等. 药效团模型的构建及其在中药药效成分辨识中的应用[J]. 中国中药杂志，2021，46(23)：6130－6138.

[17] GOVINDARAJAN R, TEJAS V, PUSHPANGADAN P. High－performance liquid chromatography (HPLC) as a tool for standardization of complex herbal drugs[J]. J AOAC Int, 2019, 102(4): 986－992.

[18] 谭姣章，夏建成，周红玲，等. 熄风活络胶囊HPLC特征图谱建立及11个成分含量测定[J]. 药物分析杂志，2024，44(6)：938－945.

[19] 徐　凡，袁　杰，蒲婧哲，等. 基于波长转换RP－HPLC法的茯苓皮多成分含量测定及特征图谱方法研究[J]. 药物分析杂志，2024，44(2)：214－223.

[20] 聂　欣，庞　兰，江华娟，等. 经典名方化肝煎物质基准特征图谱及多指标成分含量测定研究[J]. 中草药，2020，51(20)：5177－5186.

[21] YOU G, LI H, ZHENG F, et al. Characteristic profiling of Aconiti Lateralis Radix for distinguishing it from compatible herbal pair using UPLC－Q－TOF－MS coupled with chemometrics[J]. Biomed Chromatogr, 2022, 36(1): e5256.

[22] 邓　哲，荆文光，王淑慧，等. 中药饮片标准汤剂研究进展与讨论[J]. 中国中药杂志，2019，44(2)：242－248.

[23] 王玥琛，宁　波，秦金森，等. 基于标准汤剂的蒲公英配方颗粒质量标准研究[J]. 时珍国医国药，2023，34(8)：1879－1884.

[24] 范志颖，祝倩倩，王协和，等. 清上蠲痛汤标准汤剂挥发油的UPLC特征图谱建立及成分分析[J]. 中国药房，2024，35(9)：1082－1086.

（收稿日期：2024－12－04；修回日期：2025－04－02）

performed to assess the robustness of the results. **Results** A total of 28 genetic variants related to antidepressants were selected as instrumental variables. The analysis showed that the use of antidepressants significantly increased the risk of hypertension [OR = 1.021, 95%CI (1.014, 1.028), P = 5.34 × 10^{-9}]. Additionally, antidepressants have also caused a series of adverse lifestyle habits and metabolic problems, such as increased smoking, reduced moderate - to - high intensity physical activity, exacerbation of insomnia, elevated waist - to - hip ratio, disrupted lipid metabolism, and increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Sensitivity analyses and various MR methods confirmed the robustness of the results, with no evidence of heterogeneity (P > 0.05). **Conclusion** Antidepressants may increase the risk of hypertension in patients and are associated with multiple adverse lifestyle and metabolic problems. Cardiovascular and metabolic risk factors should be carefully considered when using them in the clinic.

Key words: antidepressants; hypertension; Mendelian randomization method; lifestyle habits; metabolic problems

我国高血压患病人数已达4.35亿[1]，高血压与抑郁障碍存在双向共病关系。有Meta分析显示，我国高血压患者抑郁患病率达28.5%[2]，中老年人群的抑郁程度与高血压风险呈剂量反应关系[3]。规范的抗抑郁治疗可减少共病患者降血压药的用量[4]，但抗抑郁药通过影响肾上腺素受体、单胺类神经递质和组胺系统产生复杂的血压效应[5]。病例对照研究显示，长期使用5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）致血压控制不良的风险升高[6-7]，但队列研究未见统计学关联分析[8-9]。孟德尔随机化（MR）法是基于遗传变异的因果推断框架，利用单核苷酸多态性（SNP）作为工具变量解析暴露-结局的因果关联。与传统的随机对照试验相比，MR法通过遗传变异在配子形成期的随机分离可消除生命周期混杂及反向因果的偏倚[10]。本研究中严格遵循工具变量三假设原则，采用两样本MR水域分析框架及多种敏感性分析方法，系统地评估抗抑郁药对血压表型及相关代谢指标的因果效应，为高血压共病抑郁的临床个体化治疗提供遗传药理学证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中的抗抑郁药数据来自芬兰生物银行数据库（FinnGen）R11版[11]，标识为ANTIDEPRESSANTS（https://risteys.finregistry.fi/endpoints/ANTIDEPRESSANTS）。依据ATC编码将抗抑郁药分为以下4种类型：非选择性单胺再摄取抑制剂（ATC编码：N06AA），选择性SSRI（ATC编码：N06AB），单胺氧化酶A抑制剂（MAOI，ATC编码：N06AG），其他类别的抗抑郁药（ATC编码：N06AX，如曲唑酮、米氮平、安非他酮、文拉法辛、艾司氯胺酮）。这些药物中，SSRI、5-羟色胺、去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）、去甲肾上腺素多巴胺再摄取抑制剂（NDRI）是当前治疗抑郁症的一线药物，占总研究样本的85%以上。本研究中涉及样本包括131 176例抗抑郁药物使用者和104 642例对照个体，中位年龄43.34岁，其中女性占62.27%。高血压的全基因组关联分析（GWAS）数据采自英国生物银行数据库（https://www.ukbiobank.ac.uk，ID：ukb-b-12493），包含54 358例高血压患者（ICD10诊断代码：I10）及408 652例无高血压的对照个体，研究对象均为欧洲人群，包括男性和女性，数据也可通过MRC-IEU网站（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）获得。为进一步探索抗抑郁药引起高血压的机制，详细检索了国内外的相关研究文献，纳入了以下高血压的危险因素：吸烟和饮酒[12]，身体活动和屏幕时间[13]，失眠症状[14]，腰臀比[15]，体质量指数[16]，血脂特征[17]，2型糖尿病[15]。详见表1。本研究中使用的数据在原研究或项目中已获得相关机构的审批并公开使用。

1.2 研究设计

本研究中采用两样本MR法评估抗抑郁药与高血压的因果关系。MR分析依赖于以下3个基本假设：1）相关性假设。工具变量与暴露因素必须具有显著相关性。2）独立性假设。工具变量与混杂因素应相互独立。3）排他性假设。工具变量与结果变量间不应有直接联系。为确保这些假设的成立，工具变量需符合以下标准[18]：1）选取与暴露因素具有全基因组显著性（$P < 5 \times 10^{-8}$），且次要等位基因频率大于0.01的遗传变异；2）为确保工具变量的独立性，从1 000个基因组（Genomes）项目的欧洲血统参考数据中排除处于连锁不平衡状态的SNP（$R^2 < 0.001$，聚类窗口大小 = 10 000 kb）；3）通过F统计量评估工具变量的效能，剔除效能不足的工具变量（$F < 10$），$F = [(N - k - 1)/k] \times [R^2/(1 - R^2)]$，其中，$R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times (\beta/SD)$，$N$为样本量，$k$为$MR$分析中的SNP数量，$\beta$为效应估计值，$SD$为$\beta$的标准差，$MAF$为次要等位基因频率[19]；4）通过LDtrait数据库（https://ldlink.nih.gov/?tab=ldtrait）筛选工具变量，排除与混杂因素或结局变量相关的SNP（$P < 5 \times 10^{-8}$）；5）采用多向性残差和离群值检验（MR-PRESSO）检测离群值，发现离群值时将其剔除。最终将符合筛选标准的SNP纳入MR分析。

1.3 统计学处理

本研究中主要采用逆方差加权（IVW）法分析抗抑

表1 孟德尔随机化法分析所用全基因组关联研究数据来源

Tab. 1 Sources for genome - wide association studies(GWAS) data used in the Mendelian randomization method

ID	表型	PMID / 网址	年份	样本量(例)	队列
ANTIDEPRESSANTS	抗抑郁药	36653562	2023	235 818	芬兰生物银行(FinnGen)
ukb - b - 12493	高血压	www. nealelab. is / uk - biobank /	2018	463 010	英国生物银行(UKB)
ieu - b - 40	体质量指数	30124842	2018	681 275	人体测量特征遗传调查联盟(GIANT)
ebi - a - GCST90029009	腰臀比	29892013	2018	502 773	Meta
GCST90243976	每日吸烟量	36477530	2022	618 489	酒精和尼古丁使用测序联盟(GSCAN)
GCST90243984	每周饮酒量	36477530	2022	2 428 851	GSCAN
GCST007387	失眠症状	30804566	2019	453 379	Meta
GCST90104341	中高强度身体活动	36071172	2022	608 595	Meta
GCST90104339	屏幕时间	36071172	2022	526 725	Meta
ieu - a - 300	低密度脂蛋白胆固醇	24097068	2013	173 082	全球血脂遗传学联盟(GLGC)
ieu - a - 299	高密度脂蛋白胆固醇	24097068	2013	187 167	GLGC
ieu - a - 302	甘油三酯	24097068	2013	177 861	GLGC
ebi - a - GCST90029024	2型糖尿病	29892013	2018	468 298	Meta

郁药与高血压的因果关系，另采用MR - Egger回归法、加权中位数(Weighted median)法、简单模式(Simple mode)法和加权模式(Weighted mode)法进行补充验证，以确保结果的可靠性。IVW法通过比率计算每个SNP对结果的影响估计值，并对所有估计值进行加权回归，从而得到总体估计值。若存在异质性，则采用随机效应模型进行分析；若不存在异质性，则采用固定效应模型进行分析。此外，还进行了系列敏感性分析。首先，采用MR - Egger回归法评估水平多效性，若$P < 0.05$，则存在水平多效性；其次，用IVW法和MR - Egger回归法中的Cochran's Q异质性检验评估异质性，若$P < 0.05$，则存在异质性；最后，采用留一(LOO)法进行检验，逐一排除每个SNP，并重新分析，以评估结果是否受到单个SNP的显著影响，识别异常SNP。采用R 4.4.0软件中的TwoSampleMR 0.6.6 R包进行统计学分析和绘制图表。双侧检验，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

1.4 工具变量选择

本研究中以筛选出的34个SNP为工具变量。其中，rs11090045与饮酒及紧张焦虑相关[20-21]，rs55794721[20]和rs12920967[22]与血脂代谢相关，rs2431108与吸烟相关[12]，rs6775319与身体活动相关[23]，以上均为高血压的混杂因素[4]。经MR - PRESSO检验，rs10942858被识别为异常值，故予以排除。最终纳入28个SNP，F值为30.49～60.30。详见表2。

2 结果

2.1 抗抑郁药对高血压的影响

IVW法分析结果显示，抗抑郁药与高血压存在显著正相关关系[OR = 1.021, 95% CI(1.014, 1.028), $P = 5.34 \times 10^{-9}$]。除MR - Egger回归法外，其他方法均提供了支持性证据。MR - Egger回归法截距检验未发现水平多效性(截距值 = 1.49×10^{-3}, P = 0.132)。异质性检验结果显示，MR - Egger回归法和IVW法的Cochran's Q检验中，P值分别为0.270和0.206，无显著差异。详见表3。LOO法检验未识别出对整体结果有显著影响的SNP。

2.2 抗抑郁药对高血压风险因素的影响

IVW法分析结果显示，抗抑郁药的使用导致了一些不良生活习惯的产生，如每日吸烟量增加、中高强度身体活动减少、失眠症状加重、屏幕时间延长，但未发现对每周饮酒量的影响；身体测量方面，抗抑郁药的使用引起了腰臀比的升高，但未导致体质量指数的升高；代谢方面，抗抑郁药的使用导致了血脂代谢紊乱，并增加了2型糖尿病的风险，敏感性分析支持该结果的稳定性，MR - Egger回归法截距检验未发现水平多效性，Cochran's Q检验无明显异质性。详见表4。LOO法检验分析未识别出对整体结果有显著影响的SNP。

3 讨论

本研究中采用两样本MR法分析了抗抑郁药与高血压的因果关联。IVW法分析结果表明，抗抑郁药有增加高血压的风险。除MR - Egger回归法外，其他方法均提供了支持性证据。IVW法是判断MR法分析结果最主要和最可靠的方法，而MR - Egger回归法等方法则提供了补充性支持。此外，敏感性分析结果显示，本研究不存在异质性和水平多效性，LOO法进一步验证了结果的稳健性和可靠性。

抑郁症为常见精神障碍，为全球致残的主要原因之一。我国抑郁症的患病率较高，疾病负担重，现患病率为1.6%，年患病率为2.3%，终生患病率约为3.3%[24]。

表 2 两样本孟德尔随机化法分析中抗抑郁药的工具变量

Tab. 2 Instrumental variables for antidepressants in the two - sample Mendelian randomization method

SNP	染色体	位点	等位基因	非等位基因	等位基因频率	抗抑郁药			高血压			F值
						β	SE	P值	β	SE	P值	
rs12714223	2	27963330	A	G	0.718	0.043	7.34×10^{-3}	3.85×10^{-9}	-1.84×10^{-4}	7.65×10^{-4}	0.810	34.70
rs10176269	2	196274566	T	G	0.278	0.044	7.43×10^{-3}	4.29×10^{-9}	6.88×10^{-4}	7.59×10^{-4}	0.360	34.49
rs2371813	3	29775432	G	T	0.445	0.038	6.63×10^{-3}	1.22×10^{-8}	7.92×10^{-4}	6.66×10^{-4}	0.230	32.46
rs73829200	3	43288386	A	G	0.179	0.054	8.61×10^{-3}	2.77×10^{-10}	1.13×10^{-3}	9.42×10^{-4}	0.230	39.83
rs6769609	3	44522804	T	C	0.447	-0.046	6.64×10^{-3}	2.76×10^{-12}	-7.79×10^{-4}	6.77×10^{-4}	0.250	48.86
rs11100297	4	140753933	T	G	0.342	0.039	6.96×10^{-3}	2.18×10^{-8}	1.03×10^{-3}	6.78×10^{-4}	0.130	31.33
rs62379855	5	120120689	G	T	0.395	0.047	6.76×10^{-3}	5.22×10^{-12}	1.93×10^{-3}	6.92×10^{-4}	0.005	47.60
rs11957630	5	164522821	G	A	0.616	0.041	6.79×10^{-3}	1.71×10^{-9}	-4.42×10^{-4}	6.67×10^{-4}	0.510	36.28
rs241408	6	32862711	G	A	0.541	0.051	6.62×10^{-3}	8.12×10^{-15}	1.42×10^{-3}	6.67×10^{-4}	0.033	60.30
rs34460237	6	51524403	A	G	0.100	-0.067	1.10×10^{-2}	1.14×10^{-9}	4.80×10^{-4}	1.75×10^{-3}	0.780	37.07
rs12204714	6	152235339	T	C	0.629	-0.043	6.82×10^{-3}	1.88×10^{-10}	-1.41×10^{-3}	6.91×10^{-4}	0.042	40.58
rs7805419	7	12282451	C	T	0.342	0.042	6.94×10^{-3}	1.02×10^{-9}	2.27×10^{-3}	6.75×10^{-4}	0.001	37.29
rs77207853	7	26507099	T	G	0.051	0.083	1.49×10^{-2}	3.36×10^{-8}	-4.81×10^{-4}	1.99×10^{-3}	0.810	30.49
rs2529273	7	74360784	T	C	0.780	-0.051	8.07×10^{-3}	2.54×10^{-10}	-2.06×10^{-3}	7.42×10^{-4}	0.006	40.00
rs62485455	7	104543091	A	G	0.556	-0.037	6.63×10^{-3}	3.20×10^{-8}	-1.23×10^{-3}	6.67×10^{-4}	0.065	30.58
rs4532631	8	65583656	C	T	0.678	0.043	7.07×10^{-3}	1.26×10^{-9}	1.91×10^{-4}	6.74×10^{-4}	0.780	36.88
rs11596241	10	106544216	A	G	0.220	-0.048	8.01×10^{-3}	1.42×10^{-9}	-6.48×10^{-4}	8.83×10^{-4}	0.460	36.64
rs2019756	11	29770416	G	A	0.396	0.042	6.76×10^{-3}	7.56×10^{-10}	1.41×10^{-3}	7.26×10^{-4}	0.053	37.87
rs12804093	11	57734088	C	T	0.329	0.039	7.01×10^{-3}	3.34×10^{-8}	1.19×10^{-3}	7.18×10^{-4}	0.096	30.50
rs1245129	11	113019459	C	T	0.440	0.042	6.68×10^{-3}	2.81×10^{-10}	-2.86×10^{-4}	7.93×10^{-4}	0.720	39.80
rs10505912	12	24042275	C	T	0.076	0.073	1.25×10^{-2}	4.51×10^{-9}	-1.42×10^{-3}	1.45×10^{-3}	0.330	34.39
rs61944361	12	111702966	G	A	0.071	-0.078	1.31×10^{-2}	3.03×10^{-9}	-6.19×10^{-3}	4.45×10^{-3}	0.160	35.16
rs17070260	13	62212026	T	A	0.026	0.118	2.10×10^{-2}	2.09×10^{-8}	-3.13×10^{-4}	2.93×10^{-3}	0.910	31.41
rs2180393	14	103293845	C	T	0.261	0.043	7.50×10^{-3}	1.03×10^{-8}	1.78×10^{-3}	8.05×10^{-4}	0.027	32.78
rs35406800	17	66141410	A	G	0.466	0.047	6.62×10^{-3}	8.45×10^{-13}	2.43×10^{-4}	6.72×10^{-4}	0.720	51.17
rs12956821	18	50892163	G	T	0.358	-0.044	6.88×10^{-3}	2.33×10^{-10}	-1.98×10^{-3}	7.19×10^{-4}	0.006	40.17
rs12970682	18	52481635	A	G	0.334	-0.053	6.99×10^{-3}	2.42×10^{-14}	-1.21×10^{-3}	7.94×10^{-4}	0.130	58.16
rs143502921	20	59827231	C	G	0.140	0.056	9.70×10^{-3}	6.72×10^{-9}	1.42×10^{-3}	9.71×10^{-4}	0.140	33.61

注：β为效应估计值，SE为标准误。

Note: β refers to the effect - size estimation, and SE refers to the standard error.

表 3 抗抑郁药与高血压风险的因果效应孟德尔随机化估计分析

Tab. 3 Mendelian randomization estimates of causal effects between antidepressants and hypertension risk

方法	SNP	OR (95% CI)	P值	异质性		多效性	
				Q值	P值	截距	P值
MR - Egger回归法	28	0.989(0.950,1.030)	0.603	29.94	0.270	1.49×10^{-3}	0.132
Weighted median法	28	1.022(1.013,1.032)	7.44×10^{-6}				
IVW法	28	1.021(1.014,1.028)	5.34×10^{-9}	32.72	0.206		
Simple mode法	28	1.028(1.008,1.048)	1.09×10^{-2}				
Weighted mode法	28	1.027(1.008,1.045)	0.79×10^{-2}				

抗抑郁药被普遍使用，英国2015年至2019年的数据表明，常用抗抑郁药的年处方量增加了25%[25]。尽管有观察性研究认为抗抑郁药尤其是SSRI类药物可能有增加高血压的风险[26]，但也有研究认为并未发现此类风险。最新的一项小样本、短期随机对照试验（RCT）研究发现，西酞普兰可能降低血压[27]。但因不同研究采用了不同的高血压诊断标准，样本量较小，随访时间较短，以及观察性研究自身的局限性，故抗抑郁药与高血压的因果关系尚未得到确定。

抗抑郁药与代谢、行为及睡眠因素存在复杂的多维度关联，而这3个维度作为高血压的独立危险因素可能成为高血压与抑郁障碍双向共病关系的重要生物学纽带。本研究中聚焦代谢、行为及睡眠3种危险因素，不仅因抗抑郁药与代谢[28]、行为[29-30]和睡眠[31]存在关

表4 抗抑郁药与高血压风险因素间因果效应的孟德尔随机化估计分析

Tab. 4 Mendelian randomization estimates of causal effects between antidepressants and risk factors of hypertension

风险因素	方法	SNP	OR(95% CI)	P值	异质性		多效性	
					Q值	P值	截距	P值
体质量指数	MR-Egger回归法	10	1.113(0.860,1.441)	0.440	14.21	0.076	-0.003	0.579
	Weighted median法	10	1.039(0.998,1.082)	0.061				
	IVW法	10	1.032(0.997,1.069)	0.072	14.81	0.096		
	Simple mode法	10	1.042(0.976,1.111)	0.247				
	Weighted mode法	10	1.042(0.972,1.116)	0.277				
腰臀比	MR-Egger回归法	27	1.055(0.919,1.211)	0.453	35.92	0.073	0.45×10^{-3}	0.890
	Weighted median法	27	1.045(1.014,1.076)	0.004				
	IVW法	27	1.045(1.021,1.069)	0.16×10^{-3}	35.94	0.093		
	Simple mode法	27	1.095(1.013,1.184)	0.031				
	Weighted mode法	27	1.099(1.020,1.183)	0.020				
每日吸烟量	MR-Egger回归法	36	1.173(0.980,1.404)	0.091	42.72	0.145	-0.004	0.325
	Weighted median法	36	1.060(1.016,1.105)	0.007				
	IVW法	36	1.072(1.038,1.107)	0.21×10^{-4}	43.97	0.142		
	Simple mode法	36	1.029(0.940,1.125)	0.541				
	Weighted mode法	36	1.029(0.945,1.120)	0.518				
每周饮酒量	MR-Egger回归法	36	1.080(0.926,1.260)	0.336	48.13	0.055	-0.004	0.346
	Weighted median法	36	0.987(0.952,1.023)	0.466				
	IVW法	36	1.003(0.976,1.031)	0.835	49.42	0.054		
	Simple mode法	36	0.982(0.906,1.064)	0.659				
	Weighted mode法	36	0.980(0.899,1.069)	0.656				
失眠	MR-Egger回归法	29	1.035(0.945,1.132)	0.466	40.58	0.045	0.001	0.750
	Weighted median法	29	1.039(1.018,1.060)	0.29×10^{-3}				
	IVW法	29	1.050(1.033,1.066)	0.10×10^{-8}	40.74	0.057		
	Simple mode法	29	1.024(0.978,1.071)	0.323				
	Weighted mode法	29	1.019(0.976,1.065)	0.401				
中高强度身体活动	MR-Egger回归法	32	0.975(0.758,1.253)	0.843	41.74	0.075	-0.003	0.670
	Weighted median法	32	0.931(0.882,0.983)	0.010				
	IVW法	32	0.923(0.887,0.960)	0.69×10^{-4}	42.00	0.090		
	Simple mode法	32	0.965(0.857,1.087)	0.563				
	Weighted mode法	32	0.971(0.861,1.095)	0.633				
屏幕时间	MR-Egger回归法	26	1.004(0.777,1.2960)	0.978	36.26	0.052	0.005	0.408
	Weighted median法	26	1.146(1.084,1.212)	0.16×10^{-5}				
	IVW法	26	1.118(1.068,1.171)	0.19×10^{-5}	37.33	0.054		
	Simple mode法	26	1.161(1.037,1.301)	0.016				
	Weighted mode法	26	1.167(1.061,1.284)	0.004				
高密度脂蛋白固醇	MR-Egger回归法	25	0.787(0.527,1.175)	0.253	33.52	0.072	0.008	0.404
	Weighted median法	25	0.914(0.855,0.976)	0.007				
	IVW法	25	0.935(0.886,0.987)	0.014	34.57	0.075		
	Simple mode法	25	0.924(0.817,1.046)	0.223				
	Weighted mode法	25	0.916(0.827,1.015)	0.107				
低密度脂蛋白固醇	MR-Egger回归法	24	1.218(0.771,1.925)	0.408	35.28	0.036	-0.008	0.466
	Weighted median法	24	1.047(0.970,1.130)	0.239				
	IVW法	24	1.026(0.964,1.091)	0.418	36.16	0.040		
	Simple mode法	24	0.894(0.757,1.057)	0.202				
	Weighted mode法	24	1.056(0.930,1.200)	0.409				
甘油三酯	MR-Egger回归法	19	0.987(0.655,1.486)	0.951	24.91	0.097	0.006	0.539
	Weighted median法	19	1.117(1.033,1.207)	0.005				
	IVW法	19	1.124(1.059,1.192)	0.11×10^{-3}	25.49	0.112		
	Simple mode法	19	1.126(0.981,1.293)	0.109				
	Weighted mode法	19	1.130(1.011,1.263)	0.046				
2型糖尿病	MR-Egger回归法	31	1.009(0.983,1.036)	0.501	40.65	0.074	0.11×10^{-3}	0.861
	Weighted median法	31	1.010(1.005,1.016)	0.15×10^{-3}				
	IVW法	31	1.011(1.007,1.016)	0.37×10^{-6}	40.69	0.092		
	Simple mode法	31	1.009(0.998,1.021)	0.128				
	Weighted mode法	31	1.008(0.998,1.018)	0.142				

联，更因这些因素本身是高血压发生的重要中间环节。代谢因素方面，肥胖不仅影响药物在体内的分布特征，还可能通过改变肝脏代谢酶活性降低药物清除率[32]，而抗抑郁药诱导的内脏脂肪堆积进一步通过脂毒性促进胰岛素抵抗和血管内皮功能障碍，形成“抗抑郁药-代谢紊乱-高血压”的级联效应。选择这3类因素进行深入解析，本质在于它们是抗抑郁药药理学作用与高血压病理生理网络的交叉枢纽，既受抗抑郁药使用的驱动发生动态改变，又能独立或协同激活高血压的发生通路。通过MR法定量评估这些中介效应，不仅可解析“抗抑郁药→中介变量→高血压”的因果链条，更能为临床中高危人群的个性化干预提供循证依据，最终实现控制抑郁症状与管控心血管风险的双重优化。

本研究中通过两样本MR法分析发现，抗抑郁药的使用可能增加高血压风险，这可能是由多种因素导致的。首先，抗抑郁药的使用通常意味着患者患有严重的抑郁症，而抑郁症本身就增加了高血压的风险[33]。同时，抑郁症患者常伴不良生活习惯，抗抑郁药的使用导致了每日吸烟量增加、中高强度身体活动减少，而吸烟和身体活动减少为已知的高血压危险因素。本研究结果还显示，抗抑郁药的使用导致了失眠风险和屏幕时间延长。既往的研究表明，常用抗抑郁药如SSRI和SNRI可增加入睡后的觉醒频率，缩短总睡眠时间，这可能是由于这些药物激活了5-HT_2受体，导致去甲肾上腺素和多巴胺能神经递质的增加[34-35]。最近的2项Meta分析支持了失眠导致高血压风险增加的观点，其机制可能与失眠引发的应激反应和促炎因子水平升高有

关[36-37]。此外，抗抑郁药与降血压药多通过细胞色素P450酶代谢，2类药物合用可能发生药物相互作用[4]，如文拉法辛与氨氯地平联用时，文拉法辛代谢物增加，导致去甲肾上腺素能效应增强，从而加重既有高血压[38]。其次，抗抑郁药的使用与超重或肥胖相关。METADAP研究是一项为期6个月的多中心前瞻性队列研究，结果显示，抗抑郁药分别增加了男性和女性患者的体质量指数1.4 kg/m^{2}和1.6 kg/m^2[39]。另一项为期10年的长期随访研究表明，对于基线体质量正常的患者，抗抑郁药的使用增加了发展为超重或肥胖的风险[OR = 1.29，95% CI(1.25～1.34)][40]。本研究结果也显示，抗抑郁药的使用增加了腰臀比，但未增加体质量指数，提示抗抑郁药的使用更易导致腹型肥胖。其可能机制如下[41]：1)抗抑郁药抑制H_1受体和5-HT_{2C}受体，导致食欲增加和代谢变化；2)抗胆碱能受体的激动引起口渴，可能增加高热量饮料的摄入；3)H_1受体阻断后的镇静作用可能导致能量消耗减少。肥胖可进一步导致体内代谢紊乱，本研究结果显示，抗抑郁药进一步导致了不良的血脂代谢紊乱，并增加了2型糖尿病的风险，这与既往的研究结果[42-43]一致。故在临床实践中使用抗抑郁药时，除评估其治疗效果外，还须全面评估其多方面的影响。应仔细权衡益处与风险，合理用药，以改善患者的症状和预后，并降低高血压的发病率和心血管死亡率。

本研究具有以下优势：1)使用了最新、样本量最大的GWAS数据，结果更准确；2)采用了严格的标准筛选工具变量，最大限度地提高了工具变量的可靠性，并采用了基于不同假设的其他方法评估MR法分析结果的稳健性。但也存在如下不足：1)研究人群为欧洲人群，在解释其他人群时需谨慎；2)目前缺乏关于抗抑郁药分类、使用时间和给药方式的GWAS数据，故本研究中仅描述了抗抑郁药与高血压的遗传关联，未来的遗传学研究将使用更详细的药物使用信息来加强因果推断。尽管如此，本研究结果为进一步探讨抗抑郁药的心血管安全性提供了遗传学证据，对合理使用抗抑郁药具有明显的临床价值。

综上所述，本研究中通过两样本MR法分析发现，抗抑郁药可能增加高血压风险。这一发现对临床实践中抗抑郁药的使用及心血管疾病风险的评估有重要意义。临床药师和医师应密切监测，并做好随访记录，以确保患者用药安全。

参考文献

[1] 国家心血管病中心，中国心血管健康与疾病报告编写组. 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)：625-660.
[2] LI Z，LI Y，CHEN L，et al. Prevalence of Depression in Patients with Hypertension：A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Medicine，2015，94(31)：e1317.
[3] 徐正兴，肖成汉，姜 侠，等. 中国中老年人抑郁症状与高血压发病风险关联的前瞻性队列研究[J]. 现代预防医学，2022，49(23)：4225-4229.
[4] 中国高血压防治指南修订委员会，中国高血压联盟，中国医疗保健国际交流促进会高血压分会，等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志，2024，32(7)：603-700.
[5] CALVI A，FISCHETTI I，VERZICCO I，et al. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure[J]. Front Cardiovasc Med，2021，8：704281.
[6] CROOKES DM，DEMMER RT，KEYES KM，et al. Depressive Symptoms，Antidepressant Use，and Hypertension in Young Adulthood[J]. Epidemiology，2018，29(4)：547-555.
[7] LIN Z，CHAN Y，CHEUNG BMY. Dissecting Relations between Depression Severity，Antidepressant Use，and Metabolic Syndrome Components in the NHANES 2005-2020[J]. J Clin Med，2023，12(12)：3891.
[8] BANSAL N，HUDDA M，PAYNE RA，et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes：population-based cohort study[J]. Bjpsych Open，2022，8(5)：e164.
[9] BREEDEN M，BRIELER J，SALAS J，et al. Antidepressants and Incident Hypertension in Primary Care Patients[J]. J AM Board Fam Med，2018，31(1)：22-28.
[10] RICHMOND RC，DAVEY SMITH G. Mendelian Randomization：Concepts and Scope[J]. Csh Perspect Med，2022，12(1)：a040501.
[11] KURKI MI，KARJALAINEN J，PALTA P，et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature，2023，613(7944)：508-518.
[12] SAUNDERS GRB，WANG X，CHEN F，et al. Genetic diversity fuels gene discovery for tobacco and alcohol use[J]. Nature，2022，612(7941)：720-724.
[13] WANG Z，EMMERICH A，PILLON NJ，et al. Genome-wide association analyses of physical activity and sedentary behavior provide insights into underlying mechanisms and roles in disease prevention[J]. Nat Genet，2022，54(9)：1332-1344.
[14] LANE JM，JONES SE，DASHTI HS，et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms[J]. Nat Genet，2019，51(3)：387-393.
[15] LOH P，KICHAEV G，GAZAL S，et al. Mixed-model association for biobank-scale datasets[J]. Nat Genet，2018，50(7)：906-908.
[16] YENGO L，SIDORENKO J，KEMPER KE，et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700 000 individuals of European ancestry[J]. Hum Mol Genet，2018，27(20)：3641-3649.

[17] WILLER CJ, SCHMIDT EM, SENGUPTA S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels[J]. Nat Genet, 2013, 45(11): 1274 - 1283.
[18] BARANOVA A, LIU DM, SUN WX, et al. Antidepressants account for the causal effect of major depressive disorder on type 2 diabetes [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2025, 136: 111164.
[19] BURGESS S, THOMPSON SG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 755 - 764.
[20] SCHOELER T, SPEED D, PORCU E, et al. Participation bias in the UK Biobank distorts genetic associations and downstream analyses[J]. Nat Hum Behav, 2023, 7(7): 1216 - 1227.
[21] NAGEL M, WATANABE K, STRINGER S, et al. Item - level analyses reveal genetic heterogeneity in neuroticism [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 905.
[22] SINNOTT - ARMSTRONG N, TANIGAWA Y, AMAR D, et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank[J]. Nat Genet, 2021, 53(2): 185 - 194.
[23] DOHERTY A, SMITH - BYRNE K, FERREIRA T, et al. GWAS identifies 14 loci for device - measured physical activity and sleep duration[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5257.
[24] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 抑郁症基层诊疗指南(2021 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1249 - 1260.
[25] LALJI HM, MCGROGAN A, BAILEY SJ. An analysis of antidepressant prescribing trends in England 2015 - 2019[J]. J Affect Disord Rep, 2021, 6: 100205.
[26] HUMBERT X, FEDRIZZI S, CHRETIEN B, et al. Hypertension induced by serotonin reuptake inhibitors: analysis of two pharmacovigilance databases[J]. Fund Clin Pharmacol, 2019, 33(3): 296 - 302.
[27] NAMDAR H, KHANI E, KHIALI S, et al. Effects of citalopram on blood pressure control in depressive patients with hypertension: A randomized clinical trial [J]. J Cardiovasc Thorac, 2024, 16(1): 49 - 54.
[28] BOZDAG D, VAN VOORTHUIZEN J, KORPEL N, et al. Dysregulation of adipogenesis and disrupted lipid metabolism by the antidepressants citalopram and sertraline[J]. Toxicol Appl Pharm, 2024, 486: 116937.
[29] CHAVARRIA J, WELLS S, ELTON - MARSHALL T, et al. Associations of antidepressant use with alcohol use and problem drinking: Ontario population data from 1999 to 2017[J]. Can J Public Health, 2021, 112(5): 919 - 926.
[30] GALÁN - ARROYO C, PEREIRA - PAYO D, ROJO - RAMOS J, et al. Physical Activity and Prevalence of Depression and Antidepressants in the Spanish Population[J]. Healthcare (Basel), 2022, 10(2): 363.
[31] ZHOU S, LI P, LV X, et al. Adverse effects of 21 antidepressants on sleep during acute - phase treatment in major depressive disorder: a systemic review and dose - effect network meta - analysis[J]. Sleep, 2023, 46(10): zsad177.
[32] WARRINGS B, SAMANSKI L, DECKERT J, et al. Impact of Body Mass Index on Serum Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics[J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(2): 286 - 291.
[33] ZHANG X, LI C. Major depressive disorder increased the risk of hypertension: A Mendelian randomization study[J]. J Affect Disorders, 2024, 355: 184 - 189.
[34] MONTANO CB, JACKSON WC, VANACORE D, et al. Considerations when selecting an antidepressant: a narrative review for primary care providers treating adults with depression[J]. Postgrad Med, 2023, 135(5): 449 - 465.
[35] WICHNIAK A, WIERZBICKA A, WALECKA M, et al. Effects of Antidepressants on Sleep[J]. Curr Psychiat Rep, 2017, 19(9): 63.
[36] DAI Y, VGONTZAS AN, CHEN L, et al. A meta - analysis of the association between insomnia with objective short sleep duration and risk of hypertension[J]. Sleep Med Rev, 2024, 75: 101914.
[37] ZHANG X, SUN Y, YE S, et al. Associations between insomnia and cardiovascular diseases: a meta - review and meta - analysis of observational and Mendelian randomization studies[J]. J Clin Sleep Med, 2024, 20(12): 1975 - 1984.
[38] AUGUSTIN M, SCHORETSANITIS G, GRUNDER G, et al. How to Treat Hypertension in Venlafaxine - Medicated Patients - Pharmacokinetic Considerations in Prescribing Amlodipine and Ramipril[J]. J Clin Psychopharm, 2018, 38(5): 498 - 501.
[39] EL ASMAR K, FEVE B, COLLE R, et al. Early weight gain predicts later metabolic syndrome in depressed patients treated with antidepressants: Findings from the METADAP cohort[J]. J Psychiatr Res, 2018, 107: 120 - 127.
[40] GAFOOR R, BOOTH HP, GULLIFORD MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow - up: population based cohort study[J]. BMJ, 2018, 361: k1951.
[41] 郑 雪, 司继刚. 抗抑郁药导致体重增加的研究进展[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(7): 444 - 447.
[42] RICHARDS - BELLE A, AUSTIN - ZIMMERMAN I, WANG B, et al. Associations of antidepressants and antipsychotics with lipid parameters: Do *CYP2C19* / *CYP2D6* genes play a role? A UK population - based study[J]. J Psychopharmacol, 2023, 37(4): 396 - 407.
[43] MOVAHED F, HEIDARI E, SADEGHI D, et al. Incident diabetes in adolescents using antidepressant: a systematic review and meta - analysis[J]. Eur Child Adoles Psy, 2025, 34(2): 599 - 610.

(收稿日期: 2024 - 11 - 12; 修回日期: 2025 - 04 - 29)