

# 心血管疾病与精神心理关系最新研究进展 ——双心医学发展述评

刘梅颜

(北京大学人民医院 北京 100044)

关键词: 心血管疾病; 抑郁症; 双心医学

中图分类号: R540.4; R749.42 文献标志码: A

文章编号: 1002-266X(2012)04-0001-03

在过去的几十年里有大量的证据表明, 抑郁症或是抑郁状态对人的心脏有不良影响。现有证据验证了早期的临床医生的猜想, 精神心理因素在心脏病发生发展上起重要作用, 此外还有心身机制联系对人的情绪和心脏形成内在影响。心脏病和精神心理疾病目前均为高发性疾病, 现代的医生需要更好地理解二者之间的相互作用、病理生理学特点以及抗抑郁治疗和心脏病之间的风险关系。

## 1 抑郁与冠心病预后之间的关系

抑郁症变得越来越普遍, 其终生患病率为 16.2%; 有躯体疾病的患者并发抑郁症的比例更高, 为 20%~50%; 而轻度抑郁状态就更为普遍。尽管有很多证据, 但抑郁症极易被漏诊, 轻度抑郁更甚。因为大家普遍认为抑郁因性格所致而非一种疾病形式<sup>[1]</sup>。抑郁症是高致残高发病疾病, 从日常的生活和工作表现到对疾病治疗的依从性, 对人的影响无处不在。

### 1.1 关于心梗后抑郁的 meta 分析

关于心梗后抑郁的 meta 分析发表于 2004 年, van Melle 等学者收集了 1975~2003 年心梗后伴发抑郁的资料, 发现

21 个研究符合标准。入选基本条件为心梗后进行抑郁评估并随访 2 a 以上。共有 6 367 例心梗后患者, 平均随访时间为 13.7 个月。随后的统计学分析显示, 心梗后抑郁可能预示不良事件, 包括全因死亡风险 ( $OR = 2.38$ , 95%  $CI: 1.76 \sim 3.22$ ,  $P < 0.000 01$ ); 心脏死亡风险 ( $OR = 2.59$ , 95%  $CI: 1.77 \sim 3.77$ ,  $P < 0.000 01$ ); 再发的心脏事件风险 ( $OR = 1.95$ , 95%  $CI: 1.33 \sim 2.85$ ,  $P = 0.000 6$ )。

### 1.2 缺血性心脏病伴发抑郁的预后

在另一项 2004 年的 meta 分析中, Barth 研究了抑郁症伴缺血性心脏病患者死亡情况 (只是缺血性心脏病, 将心梗除外), 筛选了 1980~2003 年共 11 905 例患者。在发病的最初 2 a, 抑郁症状明显的比抑郁症状轻微的患者死亡风险加大 ( $OR = 2.24$ , 95%  $CI: 1.37 \sim 3.60$ )。此后这种负性影响长期存在, 即便是调整了其他危险因素 ( $HR = 1.76$ , 95%  $CI: 1.27 \sim 2.43$ )。虽然在患者抑郁症的前 6 个月, 临床病死率无明显差别 ( $OR = 2.07$ , 95%  $CI: 0.82 \sim 5.26$ ), 但在 2 a 后死亡风险比升高 2 倍以上 ( $OR = 2.61$ , 95%  $CI: 1.53 \sim 4.47$ )。为评价抑郁对缺血性心脏病的预警作用, Rugulies 通过检索 medline (1966~2000 年) 和 PsycINFO (1887~2000 年), 入选了基于量表评价抑郁症状和严重事件包括致命性和非致命性心梗、冠心病导致的死亡或其他的心脏事件)。在 36 549 例患者中, 抑郁组较非抑郁组患者缺血性心脏病总  $RR$  为 1.64 (95%  $CI: 1.29 \sim 2.08$ ,  $P < 0.001$ ); 进一步分析提示临床已诊断的抑郁症是患缺血性心脏病的重要因素 ( $RR = 2.69$ , 95%  $CI: 1.63 \sim 4.43$ ,  $P < 0.001$ ); 而仅出现抑郁症状的患者这种趋势并不明显 ( $RR = 1.49$ , 95%  $CI: 1.16 \sim 1.92$ ,  $P = 0.02$ )。

### 1.3 心力衰竭患者合并抑郁的预后

多个研究在

作者简介: 刘梅颜, 女, 临床医学博士。北京大学人民医院心内科副主任医师, 中华医学会心血管分会学组成员, 中国医师协会全科分会双心学组副组长, 国际循环执行主编, 国家级继续教育教材《全科医学》副主编, 《双心医学》副主编, 中华医学会北京心身医学分会常委, 中国医师协会精神医师分会综合医院工作者联盟核心委员, 《中华心血管病杂志》通讯编委, 《中国心理卫生杂志》、《中国综合临床》杂志、《中国医药杂志》编委, 《中国全科医学杂志》双心栏目专家, 中央电视台《健康之路》栏目组医学顾问。主要研究方向为心血管重症疾病的临床诊断与处理, 高血压发病机制, 精神心理因素对心血管疾病的影响与处理, 沟通技巧在临床实践中的应用, 心血管检验发展研究等。

E-mail: china\_lmy@yahoo.com.cn

过去的几十年内显示抑郁症会影响心衰患者预后。Rutledge 应用 meta 分析后提出抑郁症和心性事件之间存在联系。研究通过对 1 845 例患者随访 6 个月~4 a 后,发现合并抑郁症的心衰患者较非抑郁患者死亡风险和次要终点的发生率升高( $RR = 2.1$ ,  $95\% CI: 1.7 \sim 2.6$ ,  $P < 0.05$ ),同时健康照顾的花费也明显升高<sup>[2]</sup>。总之,患抑郁的个体即便是轻度抑郁,比无抑郁的患者更有可能合并缺血性心脏病,抑郁是重要的缺血性心脏病危险因素<sup>[3]</sup>。

## 2 关于抑郁或精神压力诱发的心肌缺血

关于抑郁对心脏不良影响的作用机制说法很多,而精神压力应激引发的心肌缺血(MSIMI)非常常见。MSIMI 是缺血性心脏病常见表现,以往动态心电图监测日间有间断心肌缺血,包括有症状或隐匿性的。这种缺血可在静息状态下发作,或是在运动强度不大时发作,可以与负性情绪相关。在过去 20~30 a 内,很多研究显示精神压力诱发心肌缺血,即 MSIMI 发作时可表现为室壁运动异常和 EF 值减低,同对照组设定的运动诱发的心肌缺血表现相似。与运动诱发的心肌缺血之间的区别在于 MSIMI 可于静息时出现,很少来得及通过心电图发现缺血改变。精神压力在原有左心室功能不全的基础上可促进发作频率增加症状加重。并且,通过预设试验发现精神压力升高组患者舒张压明显升高,心率轻度加快;而同时进行的运动试验组舒张压仅轻度升高,心率明显加快<sup>[4]</sup>。

### 2.1 一过性冠状动脉收缩关键机制

精神因素诱发易感患者出现心肌缺血的潜在机制之一是一过性冠脉收缩, Yeung 应用血管内超声发现,缺血性心脏病患者在精神压力试验时有冠脉血流的变化并出现内皮依赖性血管舒张。在这一组患者中,冠状动脉收缩幅度 38%,舒张幅度 29%,从而引起的冠状动脉血流可降低 48%或是增加 42%。有意思的是,虽然屡屡提起精神压力诱发儿茶酚胺释放,导致冠脉收缩,但收缩的方向和幅度并不能通过心率血压和去甲肾上腺素水平所预测,冠脉内灌注的变化实际上是乙酰胆碱水平反应的变化。Dakak 等学者指出对于无缺血性心脏病的患者,精神压力引发冠脉内微循环舒张;而当有缺血性心脏病时同样的精神压力试验不能引发微循环的舒张,这有可能因为受到 alpha-肾上腺素受体的活性调控。进一步研究发现,全身的血管阻力在精神压力后明显升高,并且与儿茶酚胺水平明显相关。而运动引发血管阻力下降,运动相关的血液动力学改变与肾上腺素水平之间无相关性。

### 2.2 MSIMI 预示着心性事件

MSIMI 能预测不良的心脏事件。132 例近期运动试验阳性的缺血性心脏病患者随访 5 a, MSIMI 发生与 5 a 内心脏事件相关( $OR = 2.8$ ,  $95\% CI: 1.0 \sim 7.7$ ,  $P < 0.05$ ),其影响效应独立于年龄、心梗病史和心功能情况。与此相反,运动相关的心肌缺血并不能作为不良心脏事件的预测指标( $OR = 1.5$ ,  $95\% CI: 0.6 \sim 3.9$ ,  $P = 0.39$ )。

### 2.3 抑郁与 MSIMI 明显相关

有研究在药物治疗心绞痛 48 h 内观察 135 例患者发生持续抑郁对心脏病的影响。应用精神压力和运动试验,采用 CES-D 量表评估抑郁症状并用心肌核素扫描评价心脏室壁运动。精神压力试验组采取心算、演讲等精神施压的方法,平均 CES-D 分值为 8.2。Logistic 回归模型显示 CES-D 评分和精神压力及运动诱发的心肌缺血之间有非线性联系。对于 CES-D 评分  $\leq 19$  分的患者, CES-D 每增加 5 分,发生 MSIMI 可能性增加 2 倍;而 CES-D 评分  $> 19$  分,精神压力期内评分与发生 MSIMI 呈负相关,但这部分患者仅占小部分(18.5%)。与此相反,抑郁与运动相关的心肌缺血无关。上述发现表明, MSIMI 可能是抑郁增加缺血性心脏病发病和死亡风险的潜在机制。对于有严重抑郁症状患者( CES-D 评分  $> 19$  分),该研究结果很难解释,因所占总人数比例仅为 18.5%,尚需进一步加大样本量研究。

## 3 心血管疾病合并抑郁症的研究进展

有 6 个研究针对心脏病患者的抑郁相关问题已经完成,还有一项研究正在进行。根据现有结果, SSRI 药物能改善心脏病患者的抑郁症状并相对安全,三环类抗抑郁药物引发的心脏问题相对较多。有 MIND-IT 研究显示,米氮平作为中枢神经系统的 alpha-2 受体激动剂并不能改善心梗后抑郁患者的抑郁症状,但尚需验证<sup>[5-7]</sup>。虽然对于无躯体疾病的抑郁患者单纯精神心理治疗有效,但对于有心脏病的患者是否同样有效尚不清楚。

### 3.1 单纯精神心理治疗对于预后的价值尚不清

单纯精神心理干预对于心脏病患者的预后结果让人失望, ENRICH 研究随机入选 2 481 例心梗后合并抑郁患者或是低社会支持认知不良的患者,采用常规治疗或认知治疗。并未显示认知治疗能改善包括死亡和非致死性心肌梗死在内的终点事件<sup>[8]</sup>。相似的研究还有 M-HART 也未能显示以家庭精神心理照顾会改善缺血性心脏病的预后。有意思的是,这两个研究显示单纯精神心理治疗还有可能起作用。

3.2 抗抑郁治疗对于预后的影响 从理论上说,合适的抗抑郁治疗有助于改善生理因素和心理社会因素,从而改善心脏预后。有诸多生物学指标显示对于缺血性心脏病共病抑郁患者抗抑郁治疗可让患者多重获益,如减少血小板活性,改善心率变异性。有研究应用舍曲林或帕罗西汀及 MIND-IT 评价米氮平对心梗后抑郁的作用,采用随机双盲安慰剂对照研究。该研究并未发现阳性结果,可能因为缺少充分的统计学把握度(仅以 209 例试验患者与 122 例常规治疗组患者相比)。该研究引发的问题在于是否其他的非三环类抗抑郁药物(不包括 SSRI)能让心血管疾病患者受益,是否良性作用仅限于 SSRI 类药物等等<sup>[5-8]</sup>。

SADHART 研究也是随机双盲安慰剂对照的研究,侧重于观察抗抑郁治疗的有效性和安全性。入组 369 例抑郁症患者,近期并发心肌梗死或不稳定心绞痛。舍曲林组心脏事件发生较少(包括死亡、心梗、中风、心绞痛恶化或心衰出现),心脏事件的 HR 为 0.77(95% CI: 0.51 ~ 1.16),但并未达到统计学意义。该研究提示抗抑郁治疗能改善心脏预后,但尚需继续研究。在随机研究中,把握度要根据 20% 的风险降低幅度计算,对于急性心肌梗死共病抑郁的患者至少需要 4 000 例的样本量才能作出阳性结果<sup>[5]</sup>。后续的 SADHART-CHF 是随机双盲研究观察心衰合并抑郁的患者应用舍曲林的有效性,已及对死亡风险心脏事件的影响,结果尚未公布。

#### 4 未来方向

已经证实抑郁对于心脏病的影响不良并会产生其他一系列问题。后续研究应延伸到有抑郁症状的患者身上,以往研究多针对抑郁症合并心脏病的患者;其实抑郁症状同样会对患者预后产生不良影响;关于抑郁筛查的方式和影响的程度应是未来探讨的重点。

4.1 抗抑郁药物 SSRI 之间有无差别? 对于心脏病共病抑郁治疗,有 3 种 SSRI 有相应的有效研究资料。基于现有资料,我们能否假定所有的 SSRI 对于双心患者有效性和安全性相同? 每一种抗抑郁药物或都有证据? 是否需要头对头的临床研究? 三环类抗抑郁药物存在心脏毒性、中枢神经 alpha-2 激动剂如米氮平可能无效,但其他的抗抑郁药物有效,何种类型的抗抑郁药物治疗心脏病患者的抑郁症最好?

4.2 只观察替代终点有意义吗? 关于发病率和病死率的研究非常昂贵,预算吃紧的情况下,通过研究替代终点来观察抗抑郁治疗的效果可行? REMIT

研究探讨了西肽普兰对稳定性缺血性心脏病作用,采用 Beck 抑郁量表,将提供 SSRI 治疗有抑郁症状患者是否有效的资料(而不只是重症抑郁患者),以精神压力引发的心肌缺血为一级终点,探索抑郁导致心脏不良事件的可能机制如血小板聚集、炎症标志物等,未来尚待结果<sup>[9-11]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [J]. JAMA, 2003, 289(23): 3095-3105.
- [2] Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(8): 1527-1537.
- [3] Jiang W, Babyak MA, Rozanski A, et al. Depression and increased myocardial ischemic activity in patients with ischemic heart disease [J]. Am Heart J, 2003, 146(1): 55-61.
- [4] Sheps DS, McMahon RP, Becker L, et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study [J]. Circulation, 2002, 105(15): 1780-1784.
- [5] Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina [J]. JAMA, 2002, 288(6): 701-709.
- [6] Lespérance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial [J]. JAMA, 2007, 297(4): 367-379.
- [7] van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT) [J]. Am Heart J, 2002, 144(2): 219-225.
- [8] Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. ENRICHD investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial [J]. JAMA, 2003, 289(23): 3106-3116.
- [9] Summers KM, Martin KE, Watson K. Impact and clinical management of depression in patients with coronary artery disease [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(3): 304-322.
- [10] de Jonge P, Rosmalen JG, Kema IP, et al. Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2010, 35(1): 84-90.
- [11] Serrano CV Jr, Setani KT, Sakamoto E, et al. Association between depression and development of coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications [J]. Vasc Health Risk Manag, 2011, 7: 159-164.

(收稿日期: 2011-05-25)