

· 专家论坛 ·

应激与心血管疾病的研究现状与进展

石卓非, 丁荣晶*

(中国医学科学院北京协和医院, 北京 100032)

*通信作者: 丁荣晶, E-mail: drj2003@vip.163.com)

【摘要】 应激作为生物体对内外环境刺激的适应性反应, 过度或持续激活可能对个体健康状况产生不利影响, 尤其体现在应激与心血管疾病的发生发展密切相关。本文从流行病学、病理生理学机制、应激相关的心血管疾病以及治疗进展四个方面对应激与心血管疾病之间的关系进行了梳理, 为临床实践中预防、早期诊断及干预提供参考。

【关键词】 应激; 心血管疾病; 流行病学; 机制; 治疗进展

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20240522001

Current status and progress of research on stress and cardiovascular diseases

Shi Zhuofei, Ding Rongjing*

(Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China)

*Corresponding author: Ding Rongjing, E-mail: drj2003@vip.163.com)

【Abstract】 Stress, as an adaptive response of the organism to internal and external environmental stimuli, may have detrimental effects on health when excessively or continuously activated, particularly on contributing the occurrence and progression of cardiovascular diseases. Therefore, this paper comprehensively reviews the relationship between stress and cardiovascular diseases from four aspects: epidemiology, pathophysiological mechanisms, stress-related cardiovascular diseases and advances in the treatment, aiming to provide references for prevention, early diagnosis and effective intervention of cardiovascular diseases in clinical practice. [Funded by Beijing Natural Science Foundation (number, 2108000050)]

【Keywords】 Stress; Cardiovascular diseases; Epidemiology; Mechanisms; Therapeutic advancements

应激, 又称为压力, 作为生物体对内外环境刺激的自然适应性反应, 其核心在于个体大脑对压力源的感知, 进而激活体内的生理反应以应对潜在的威胁。根据暴露的严重程度和持续时间, 应激反应可分为急性应激(<1周)和慢性应激。自汉斯·塞莱耶在20世纪30年代提出“一般适应综合症”理论以来, 应激的生理学研究得到了长足发展, “应激”这一概念在医学界中得到了广泛的认可^[1]。随着研究的深入, 越来越多证据表明了应激与心血管疾病之间存在密切联系。早在19世纪10年代, 就有医生观察到心绞痛可能会因精神困扰而加剧, 现代研究更是进一步揭示了应激与心血管疾病发生率增加以及不良结局之间的关联^[2]。

鉴于应激与心血管疾病之间的紧密联系, 以及压力在现代生活中普遍存在, 本文梳理了应激与心血管疾病之间研究进展, 从流行病学、病理生理学机制、应激相关的心血管疾病以及治疗进展四个方面进行综述, 旨在为预防、早期诊断及干预提供参考。

基金项目: 北京市自然科学基金(项目名称: 临床-亚临床焦虑抑郁临床转归对急性冠脉综合征患者生活质量和心血管预后的影响, 项目编号: 2108000050)

1 应激与心血管疾病的流行病学

应激使心血管疾病的发病率增加15%~50%^[3-4], 十年内复发风险高达35%, 女性在首次和复发性心血管事件中更易受影响^[5]。长期或过度的应激状态导致的精神心理障碍与心血管疾病共存的患病率为13%~40%^[6]。急性应激事件和慢性应激事件均会增加心血管不良事件与死亡的发生风险^[2]。应激相关的生理失调导致全因死亡率和心血管疾病死亡率分别增加22%和31%^[7]。

2 应激与心血管疾病相关的机制

2.1 下丘脑-垂体-肾上腺轴和自主神经系统在应激导致心血管疾病中的作用

在应激反应中, 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenocortical, HPA)轴和自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)扮演重要角色。在急性应激下, 杏仁核促进副交感神经系统(parasympathetic nervous system, PNS)失活, 激活交感神经-肾上腺髓质(sympathetic-adrenal-medullary, SAM)系统和HPA轴, 快速释放皮质醇、儿茶酚胺等

物质,协同导致心率、血压、全身血管阻力和心输出量的增加^[2,8]。尽管这些生理反应在应激源消失后会通过负反馈调节迅速恢复正常,但仍可能引发一过性的左心室收缩功能障碍和心肌缺血等^[9-10]。在慢性应激下,HPA轴持续激活,皮质醇等激素过度分泌,引发皮质醇抵抗和炎症,导致血糖血脂代谢异常、内皮功能障碍、血压波动、斑块形成或破裂以及冠状动脉血栓形成等^[11];与此同时,交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的持续激活、PNS持续抑制,引发心血管张力增强、血小板活化和聚集、凝血,进一步加剧内皮功能障碍和炎症反应,从而增加心血管疾病的发生风险^[12]。

2.2 应激导致的血管异常效应

2.2.1 应激与血管功能障碍

应激导致的血管功能障碍往往是心血管疾病发生发展的关键。血管外膜受ANS支配,这些神经纤维的末梢与血管外膜肥大细胞接触。血管外膜与中膜血管平滑肌细胞协同调节血管扩张与收缩。应激时,ANS释放神经递质如去甲肾上腺素,导致血管收缩,动脉压升高^[13]。同时,交感神经纤维还释放P物质和降钙素基因相关肽等,以刺激肥大细胞脱颗粒并释放组胺和白三烯等血管活性物质,导致血管扩张和通透性增加,引发应激反应如出汗等。此外,应激引起的血管外膜肥大细胞脱颗粒还导致动脉粥样硬化斑块不稳定、斑块内出血以及心肌梗死^[14]。

血管内膜由内皮细胞组成,在急性和慢性应激下,其完整性易被破坏,导致内皮细胞损伤和细胞更新加速^[13]。SNS通过直接或间接作用导致内皮功能障碍^[12]。应激状态下,SNS分泌的儿茶酚胺直接结合肾上腺素能受体,引发血管收缩;此外,儿茶酚胺还能上调肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),通过血管紧张素II结合1型受体促进白细胞转位、黏附,增强促炎细胞因子分泌,并直接诱导血管收缩;儿茶酚胺促进活性氧的产生,导致神经元变性/功能障碍,引起脂质过氧化反应、血管损伤并介导血栓形成^[11,15]。慢性应激下,持续的HPA轴激素通过多种效应介导内皮功能障碍^[11]。皮质醇抑制关键血管舒张物质一氧化氮合成,增加强效血管收缩剂内皮素-1的分泌,血管收缩加剧,内皮功能受损;此外,皮质醇干扰腺苷酸环化酶活性,导致环磷酸腺苷水平降低,活性氧增加;过量的皮质醇使糖皮质激素

受体下调,导致促炎环境形成^[16-17]。慢性应激还能干扰III类PI3K-Beclin1途径和PI3K-AKT/mTOR信号传导,导致自噬障碍、巨噬细胞胆固醇外流受损、血管内皮细胞损伤以及血管平滑肌细胞迁移和增殖^[18]。这些因素共同导致血管张力受损、内皮功能障碍、动脉粥样硬化和高血压。

2.2.2 应激与凝血纤溶系统失调

应激条件下,生物体通过HPA轴和ANS分泌激素,导致血栓形成。急性和慢性应激均与静脉血栓栓塞相关,且能刺激并增加血小板生成、活化,进而增加血栓形成的风险^[12]。急性应激能够提高循环儿茶酚胺水平,通过激活广泛表达于血小板和巨核细胞上的 α_2 肾上腺素能受体,刺激血小板生成,增加GPIIb和GPIIb-IIIa复合物、P-选择素CD62P和CD63等表达^[19],促进血小板聚集及其与白细胞的相互作用^[19-20]。慢性应激因其累积效应,可能加重个体的焦虑抑郁症状,升高感知的应激水平,还进一步加剧血小板CD63的促炎活性,并影响经历急性应激后血小板CD62P表达水平的恢复,导致血小板促炎活性持续激活^[19]。

急性和慢性应激对凝血反应的影响存在差异^[12]。急性应激触发高凝状态,激活动脉交感神经并释放肾上腺素,同时增加凝血和纤维蛋白溶解,导致血栓形成风险增加。急性应激增加血浆滤过,进而引发全身血压升高、血液黏滞度升高、血浆容量减少、血细胞比容增加以及凝血因子、内/外源性凝血途径激活,很大程度上抑制纤溶途径激活,加剧血栓形成风险。慢性应激下,促凝因子(如高纤维蛋白原、D-二聚体、FVIIa、FVIIIa和vWF:Ag)持续激活,导致纤溶途径受损,进一步增加冠状动脉血栓形成和肺栓塞的发生风险。

2.3 应激促进免疫炎症反应

急性和慢性应激均会影响免疫系统,特别是免疫炎症。急性应激通过去甲肾上腺素引发内皮细胞的炎症标志物和趋化因子水平升高,包括血清可溶性血管细胞黏附分子1(serum soluble vascular adhesion molecule 1, sVCAM-1)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等,吸引单核细胞和中性粒细胞到炎症部位^[1,21]。单核细胞是急性应激的主要免疫细胞,分为经典型、中间型和非经典型。单核细胞的炎症反应由Toll样受体4(toll-like

receptor 4, TLR4) 表达决定。急性应激优先动员中间型和非经典单核细胞, 增强炎症反应。单核细胞上的 TLR4 与 CD14、CD16 相互作用, 激活 NF- κ B, 导致炎性蛋白如 IL-1 β 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、TNF- α 等的合成^[1]。这些单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞, 摄取胆固醇颗粒, 形成泡沫细胞, 并与中性粒细胞共同促进不稳定斑块的形成, 从而延长并加剧动脉粥样硬化和冠状动脉疾病特有的促炎反应^[21-22]。

长期急性应激积累转变成慢性应激, 引发激素变化, 干扰免疫系统, 表现为轻度炎性细胞因子水平升高和单核细胞促炎反应增强^[23]。异常的 HPA 轴活动引发血管剪切应力和细胞因子水平增加^[24], 上调 TLR4, 导致血管炎症和经典激活的巨噬细胞 (M1 型)/交替激活的巨噬细胞 (M2 型) 比率升高^[25]。持续亢进的 SNS 通过去甲肾上腺素激活炎症前体细胞和巨噬细胞上的 β 3-肾上腺素受体, 增加骨髓白细胞生成, 释放更多炎性细胞因子 (如 IL-6), 增强免疫反应基因表达^[14]。这些变化导致慢性应激的循环免疫细胞和血管内皮细胞的促炎反应持续, 炎症标志物如 TNF- α 、IL-6、C 反应蛋白和可溶性黏附分子水平升高, 从而损害内皮功能、引发心血管炎症, 导致动脉粥样硬化和高血压^[26]。

2.4 应激诱导机体代谢异常和行为改变

应激诱导的代谢和行为改变复杂, 在长期处于应激状态的个体中更常见。慢性应激激活 HPA 轴, 导致皮质醇水平升高, 抑制心脏和脂肪组织中的代谢主要调节因子 5'-磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK), 同时促进其在肝脏和下丘脑中的活性, 进而引发胰岛素抵抗、高血糖、内脏脂肪堆积和外周脂肪分解, 导致低密度脂蛋白形成和动脉粥样硬化^[11]。此外, 慢性应激还促使不良行为的发生, 如吸烟、饮酒、不良饮食习惯和身体活动减少, 也在一定程度上增加心血管疾病的发生风险^[27]。

3 应激相关的心血管疾病及其诊断分型

3.1 心理应激性心肌缺血 (mental stress-induced myocardial ischemia, MSIMI)

心理应激下诱发的心肌缺血, 区别于药物或运动负荷引起的心肌缺血, 这种应激主要源于心理、社会等因素。关于 MSIMI 的研究始于 1984 年, Deanfield 等^[28]揭示了精神活动与心肌缺血的关联,

Strike 等^[29]进一步指出, 在 1/3 至 1/2 的冠心病患者中, 心理压力可引发短暂性心肌缺血。在稳定型冠心病患者中, MSIMI 的患病率为 20%~70%, 且女性患病率高于男性^[10,30]。MSIMI 的发生与情绪障碍、自然灾害、工作压力等因素相关, 其症状往往较隐匿, 可能无典型心肌缺血表现^[31]。MSIMI 可能是心绞痛、心肌梗死等心血管事件的潜在触发因素, 增加冠心病患者不良心血管事件的发生风险^[31-32]。每降低 5% 左心室射血分数, 患者发生不良心血管事件的可能性增加 5%^[32]。冠心病合并 MSIMI 患者五年内心血管死亡率增加三倍, 提示并强调了在临床实践中加强对 MSIMI 早期识别与干预的重要性^[31]。

MSIMI 的诊断受多种因素的影响, 包括精神应激类型、诊断技术和指标, 尚无统一且标准的诊断方法。目前, 通常采用标准刺激程序诱发 MSIMI, 如心算、愤怒回忆的演讲、镜像追踪、Stroop 任务等^[30]。诱导试验停止后, 使用心电图、超声心动图和心肌灌注成像评估心脏功能。通常, 心电图和超声心动图常联合应用以评估心室功能和心肌缺血情况^[33-34]。MSIMI 以左心室功能障碍为诊断基础, 具体为心理应激状态下出现室壁运动异常、左心室射血分数下降 $\geq 8\%$ 、心电图两个以上导联 ST 段压低 1 mm 以及 ST 段改变 (压低或抬高) 持续 ≥ 3 个连续心跳。根据美国心动超声学会推荐的 16 阶段模型, 对左心室室壁运动异常进行评价: 左心室室壁运动记分指数 (室壁运动总分与观察到的室壁阶段数的比值) = 1 为正常, >1 为异常, >2 为显著异常。心肌灌注成像是评估心肌缺血的金标准, 其使用 17 段模型评估灌注损伤, 比较静息状态下和压力下的灌注缺损, 并计算每个心肌缺血段的得分: 若任何段的得分 ≥ 2 , 则表示出现新的灌注异常; 若单个段的得分 ≥ 2 或两个连续段的得分 ≥ 1 , 则表示原有病变恶化。以上两种情况均可被诊断为 MSIMI^[33]。

3.2 Takotsubo 综合征 (Takotsubo syndrome, TTS)

TTS 是一种急性心脏病综合征, 其特征是一过性、通常可逆的左心室收缩功能障碍^[9]。TTS 是相对罕见的疾病, 发生率为 0.6%~2.5%, 患病率达 2%。在每年因各类疾病住院的患者中, TTS 占 0.018%~0.02%^[35]。压力事件是常见的触发因素, 其中物理触发因素占 39%~55%, 情感触发因素占 17%~33%^[35]。在 TTS 患者中, 女性多于男性, 且 90% 的女性患者为绝经后女性^[36]。尽管女性患病率较高, 但男性患者的并发症发病率和死亡率更高^[37]。对儿童 TTS 患者

而言,通常由情绪应激引发,近90%的患者可完全恢复,男孩和女孩的患病比例相当^[38]。TTS主要症状包括胸痛、呼吸困难和晕厥以及心肌肌钙蛋白和脑利钠肽水平升高^[9]。约20%的患者在左心室收缩功能恢复前会出现严重的心脏并发症,如急性心力衰竭、左心室射血分数降低、二尖瓣反流、左心室流出道梗阻或心源性休克,每25名患者中就有1名死亡^[9,36]。

TTS因其与急性冠脉综合征的症状相似而难以鉴别,且尚无统一的诊断标准。目前,TTS的诊断主要基于“梅奥标准”^[39]:①短暂的室壁运动异常超出单个心外膜血管分布范围,一般存在压力触发因素;②没有梗阻性冠状动脉疾病或急性斑块破裂的冠脉造影证据;③新发的心电图异常(ST段抬高和/或T波倒置),或心肌肌钙蛋白水平轻度升高;④排除嗜铬细胞瘤或心肌炎。目前,最新的诊断标准为2018年国际专家共同制定的InterTAK诊断标准^[9]。国际专家提出了区分TTS和急性冠脉综合征的关键评分:Inter-TAK诊断评分^[40],包括女性(25分)、情绪触发(24分)、躯体触发(13分)、无ST段压低(导联aVR除外)(12分)、精神疾病(11分)、神经系统疾病(9分)和QTc间期延长(6分),临界值为40分。尽管此评分系统对TTS诊断的敏感性(89%)和特异性(91%)较高,但仍需临床验证。此外,约翰霍普金斯大学标准、Takotsubo意大利网络提案、哥德堡标准以及欧洲心脏病协会标准等也是TTS的诊断标准^[36]。在诊断手段上,心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)是区分TTS与其他心血管疾病的关键检查手段,能准确显示TTS的可逆性心肌损伤。急性心肌梗死、心肌炎等在心外膜血管区域显示延迟的钆增强,表现为不可逆的心肌瘢痕,而TTS在CMR中表现为心肌水肿和无晚期钆增强^[36-37]。

依据不同的分类标准,TTS可分为不同亚型^[37]。根据左心室造影结果和区域壁运动异常分布,TTS可分为心尖型(最常见)和非心尖型(室中段型、基底型、局灶型、全局型)。根据人口统计学和疾病严重程度,TTS可分为原发性和继发性,前者由纯粹的情绪应激引起可逆性微血管功能障碍而冠状动脉完全正常,后者本身患有冠状动脉疾病,经历应激后,由心肌损伤等原发疾病引起。原发性TTS恢复早且预后良好,而继发性TTS恢复较慢且预后较差,治疗需考虑原发疾病及其并发症。

3.3 应激相关的其他心脑血管疾病

高血压、心律失常、卒中等心脑血管疾病与应激密切相关^[16,41]。心理应激与高血压的发生发展和心血管死亡风险增加有关,此关联独立于传统心血管疾病危险因素,而与应激诱导的心血管反应性增强直接相关。此外,应激引起的收缩压反应增强与动脉粥样硬化的进展相关,尤其是颈动脉内膜-中膜厚度增加,这是冠心病的早期标志。应激诱导的自主神经失衡及HPA轴的皮质醇应激反应,可能是应激与高血压相关的关键病理机制。急性和慢性应激增加心律失常和心源性猝死风险,负性情绪与房颤、室性心律失常的发作和进展相关。遗传性心律失常疾病(如长QT综合征和儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速)患者在不结构性心脏病的情况下,应激可诱发致命性室性心动过速。心脏自主神经功能障碍是应激与心律失常之间主要的病理机制。

应激导致卒中等脑血管疾病的预后更差,卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)发生率为18%~33%,但目前诊断和治疗严重不足。PSD的危险因素包括女性、精神疾病史、大面积或多发性卒中、前额/前区或基底神经节损伤、过去一年内发生卒中、社会支持不足以及明显残疾。其病理机制复杂,涉及单胺类递质水平降低、神经营养反应异常、炎症加剧及HPA轴调节失调,以及谷氨酸介导的兴奋性毒性等。

4 治疗现状

4.1 非药物治疗

4.1.1 减压疗法

在双心医学中,减压疗法至关重要,其通过重塑应激相关神经中枢结构(包括杏仁核),增强有益代谢途径,抑制促炎途径(如NF- κ B),减少全身炎症,进而改善患者的身心健康状况^[42]。基于正念的减压管理、超越冥想、瑜伽等有助于降低血压、缓解焦虑抑郁症状、提高生活质量,对心血管疾病具有积极的治疗作用^[42]。其他减压方法如呼吸训练、生物反馈训练等也具有减轻压力、改善心脏功能的潜力^[43]。

4.1.2 生活方式干预

健康饮食、适度运动、控制体重、戒烟限酒等,是缓解压力并预防心血管疾病发生与发展的重要

手段。尤其是适度运动,不仅直接促进心血管健康,还能通过维持SAM系统、HPA轴和免疫系统的平衡来缓冲心理压力的负面影响,每周累计进行150~300 min的中等强度或75~150 min的高强度身体活动有利于改善患者的身心健康状况^[1]。

4.1.3 心理干预

认知行为治疗、放松疗法、积极心理治疗等通过改善健康行为,特别是增加身体活动和改善饮食,以减轻抑郁焦虑症状,进而缓解心血管疾病患者的压力,降低发病风险、住院率和死亡率^[44]。其中,认知行为治疗在心血管疾病患者中的应用较多,对改善患者抑郁焦虑症状的效果较好;放松疗法在降低血压方面的效果较好^[44-45]。然而,这些心理干预措施在何种条件下发挥最佳作用,有待进一步研究。

4.1.4 替代疗法

作为非传统治疗手段,替代疗法融合了全球传统医学、民间疗法及非医保新疗法,涉及中医(气功和针灸)、森林疗法、芳香疗法等,近年来备受关注。芳香疗法利用植物香气改善血压与应激反应^[46];森林疗法通过自然接触缓解压力、降低血压^[47]。针灸通过刺激穴位缓解应激与心血管疾病^[48]。中国传统运动如太极、八段锦、气功等,融合身体运动与心理调节,改善心血管疾病患者的身心状态^[49]。

4.2 药物治疗

4.2.1 抗焦虑抑郁药物

在改善心血管疾病患者的焦虑抑郁症状中,抗焦虑抑郁药物发挥着重要作用。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(如氟西汀、帕罗西汀、艾司西酞普兰等),苯二氮草类药物(如地西泮、劳拉西泮等)以及复合制剂氟哌噻吨美利曲辛等为一线治疗药物^[43]。这些药物具有一定的心血管安全性,在缓解患者焦虑抑郁症状的同时,改善血管炎症、内皮功能、动脉硬化和延缓动脉粥样硬化,降低心脏应激及不良心脏事件的发生风险,而其他抗焦虑抑郁药物如5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药等,由于心血管安全性证据不充分,通常作为二线选择^[43,45]。

4.2.2 心血管药物

心血管药物不仅对心血管疾病有效,还潜在地

改善了患者的心理应激状况。荟萃分析^[50]显示,阿司匹林和他汀类药物的使用在心血管疾病患者中分别与较低的抑郁和焦虑症状发生风险相关。进一步亚组分析显示,在冠状动脉疾病患者中,这两类药物也有降低抑郁症状发生风险的趋势,均可通过减少炎症来缓解抑郁症状。其他心血管药物如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等可通过调节ANS或RAAS等途径发挥抗焦虑作用^[51]。

4.2.3 中药治疗

中药治疗在改善心理应激和心血管疾病中具有多靶点、低不良反应的优势。丹参、葛根治疗伴有精神心理障碍的心血管疾病,特别是对伴焦虑抑郁症状的冠心病效果较好。心可舒^[52]、冠心丹参滴丸^[53]等中成药可同时针对心血管疾病及其伴随的心理问题。双心方、柴胡加龙骨牡蛎颗粒、益心宁等通过减轻炎症、提高心脏功能,达到改善精神心理障碍和治疗心血管疾病的目^[6]。这些中药为心血管疾病及精神心理障碍的治疗提供了新的选择。

5 有待解决的问题

关于应激与心血管疾病之间的关系,目前研究存在以下不足:首先,缺乏长时程的纵向研究,且应激的暴露单一。未来研究宜采用暴露组范式,从多种应激维度评估应激对患者长时程的影响。其次,应激的影响存在个体和群体差异,未来研究应深入探索个体和群体之间对应激反应易感性的差异,并利用现代组学技术研究介导应激反应的生理学机制及其与心血管疾病关联的复杂分子通路。

随着科技进步,可穿戴设备、远程人工智能监测等正逐步应用于应激与心血管健康的监测领域,能够实时追踪日常应激反应,并评估干预措施对心血管健康改善的效果。然而,当前缺乏关于这些技术在监测应激诱发心血管疾病风险中的标准化应用、有效性验证及结果可重复性的系统研究。此外,针对应激诱发或加剧的心血管疾病的筛查与治疗策略尚不完善,亟需开展成本效益高、临床可行的大规模临床研究,以验证特定干预措施对预防或缓解应激导致的心血管疾病的效果,并实现基于应激反应的风险分层,识别长期或高强度应激导致的心血管疾病易感人群以及可能从干预措施中获益最大的心血管疾病患者。

参考文献

- [1] Slusher AL, Acevedo EO. Stress induced proinflammatory adaptations: plausible mechanisms for the link between stress and cardiovascular disease [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1124121.
- [2] Levine GN. Psychological stress and heart disease: fact or folklore? [J]. *Am J Med*, 2022, 135(6): 688–696.
- [3] Roohafza H, Sattari N, Nouri F, et al. Do any kinds of perceived stressors lead to hypertension? A longitudinal cohort study [J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(6): 1058–1066.
- [4] Pierce JB, Kershaw KN, Kiefe CI, et al. Association of childhood psychosocial environment with 30-year cardiovascular disease incidence and mortality in middle age [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9): e015326.
- [5] Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysohou C, et al. Sex-discrete role of depressive symptomatology on 10-year first and recurrent cardiovascular disease incidence: results from ATTICA and GREECS prospective studies [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2020, 61(5): 321–328.
- [6] Li X, Zhou J, Wang M, et al. Cardiovascular disease and depression: a narrative review [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1274595.
- [7] Parker HW, Abreu AM, Sullivan MC, et al. Allostatic load and mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Prev Med*, 2022, 63(1): 131–140.
- [8] Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications [J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 127.
- [9] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22): 2032–2046.
- [10] Mehta PK, Sharma A, Bremner JD, et al. Mental stress-induced myocardial ischemia [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(12): 2109–2120.
- [11] Sher LD, Geddie H, Olivier L, et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: mechanisms, experimental challenges, and the way ahead [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(2): H488–H506.
- [12] Sandrini L, Ieraci A, Amadio P, et al. Impact of acute and chronic stress on thrombosis in healthy individuals and cardiovascular disease patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7818.
- [13] Shah SM, Meadows JL, Burg MM, et al. Effects of psychological stress on vascular physiology: beyond the current imaging signal [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(12): 156.
- [14] Sara JDS, Toya T, Ahmad A, et al. Mental stress and its effects on vascular health [J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(5): 951–990.
- [15] Fontes MAP, Marins FR, Patel TA, et al. Neurogenic background for emotional stress-associated hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2023, 25(7): 107–116.
- [16] Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The impact of mental stress on cardiovascular health—part II [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4405.
- [17] Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function [J]. *Pflügers Arch*, 2011, 462(6): 779–794.
- [18] Li N, Zhang RX, Xie XJ, et al. Autophagy in chronic stress induced atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503: 70–75.
- [19] Koudouovoh-Tripp P, Hüfner K, Egeter J, et al. Stress enhances proinflammatory platelet activity: the impact of acute and chronic mental stress [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021, 16(2): 500–512.
- [20] Sandrini L, Ieraci A, Amadio P, et al. Sub-chronic stress exacerbates the pro-thrombotic phenotype in BDNFVal/Met mice: gene-environment interaction in the modulation of arterial thrombosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3235.
- [21] Hinterdobler J, Schunkert H, Kessler T, et al. Impact of acute and chronic psychosocial stress on vascular inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(18): 1531–1550.
- [22] Hinterdobler J, Schott S, Jin H, et al. Acute mental stress drives vascular inflammation and promotes plaque destabilization in mouse atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(39): 4077–4088.
- [23] Maydych V, Claus M, Dychus N, et al. Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188108.
- [24] Calvillo L, Gironacci MM, Crotti L, et al. Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8): 476–490.
- [25] Haj-Mirzaian A, Ramezanzadeh K, Shariatzadeh S, et al. Role of hypothalamic-pituitary adrenal-axis, toll-like receptors, and macrophage polarization in pre-atherosclerotic changes induced by social isolation stress in mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19091.
- [26] Lagrauw HM, Kuiper J, Bot I. Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50: 18–30.
- [27] Morera LP, Marchiori GN, Medrano LA, et al. Stress, dietary patterns and cardiovascular disease: a mini-review [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1226.
- [28] Deanfield JE, Shea M, Kensett M, et al. Silent myocardial ischaemia due to mental stress [J]. *Lancet*, 1984, 2(8410): 1001–1005.
- [29] Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(8): 690–703.
- [30] Zhang L, Bao Y, Wang X, et al. A meta-analysis on the prevalence, associated factors and diagnostic methods of mental stress induced myocardial ischemia [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 218.
- [31] Vancheri F, Longo G, Vancheri E, et al. Mental stress and cardiovascular health—part I [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(12): 3353.

- [32] Sun JL, Boyle SH, Samad Z, et al. Mental stress-induced left ventricular dysfunction and adverse outcome in ischemic heart disease patients[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(6): 591-599.
- [33] Huan N, Yu Y, Wang P, et al. Research progress regarding the diagnosis and treatment of mental stress-induced myocardial ischemia[J]. *Anatol J Cardiol*, 2020, 24(3): 126-136.
- [34] 中国医师协会全科分会双心(心脏心理)学组. 心理应激导致稳定性冠心病患者心肌缺血的诊断与治疗专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(1): 12-18.
Psycho-cardiology Group of Chinese General Practitioner Society of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease caused by psychological stress[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2016, 44(1): 12-18.
- [35] Prokudina ES, Kurbatov BK, Zavadovsky KV, et al. Takotsubo syndrome: clinical manifestations, etiology and pathogenesis[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(2): 188-203.
- [36] Singh T, Khan H, Gamble DT, et al. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications[J]. *Circulation*, 2022, 145(13): 1002-1019.
- [37] Li M, Nguyen CN, Toleva O, et al. Takotsubo syndrome: a current review of presentation, diagnosis, and management[J]. *Maturitas*, 2022, 166: 96-103.
- [38] Topal Y, Topal H, Doğan C, et al. Takotsubo (stress) cardiomyopathy in childhood[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(4): 619-625.
- [39] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (tako-tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(3): 408-417.
- [40] Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al. A novel clinical score (interTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(8): 1036-1042.
- [41] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: a 2020 updated review[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66: 70-80.
- [42] Osborne MT, Shin LM, Mehta NN, et al. Disentangling the links between psychosocial stress and cardiovascular disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(8): e010931.
- [43] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会, 中国老年学学会心血管病专业委员会, 中华医学会心身医学分会. 在心血管科就诊患者心理处方中国专家共识(2020版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 764-771.
Committee of Cardiac Rehabilitation and Prevention of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Committee of Cardiovascular Disease of China Association of Gerontology and Geriatrics, Society of Psychosomatic Medicine, Chinese Medical Association. China expert consensus on psychological prescription for patients with cardiovascular disease (2020)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(10): 764-771.
- [44] Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(3): 247-259.
- [45] Kahl KG, Stapel B, Correll CU. Psychological and psychopharmacological interventions in psychocardiology[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 831359.
- [46] Song EJ, Lee MY. Effects of aromatherapy on stress responses, autonomic nervous system activity and blood pressure in the patients undergoing coronary angiography: a non-randomized controlled trial[J]. *J Korean Acad Nurs*, 2018, 48(1): 1-11.
- [47] Qiu Q, Yang L, He M, et al. The effects of forest therapy on the blood pressure and salivary cortisol levels of urban residents: a meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 20(1): 458.
- [48] Tu M, Jiang Y, Yu J, et al. Acupuncture for treating chronic stable angina pectoris associated anxiety and depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021, 45: 101484.
- [49] Wang XQ, Pi YL, Chen PJ, et al. Traditional Chinese exercise for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002562.
- [50] Zhang L, Bao Y, Tao S, et al. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106024.
- [51] Repova K, Aziriova S, Krajcovicova K, et al. Cardiovascular therapeutics: a new potential for anxiety treatment?[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(3): 1202-1245.
- [52] Liu Q, Wang M, Wang H, et al. Xinkeshu for coronary heart disease complicated with anxiety or depression: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116486.
- [53] Wu SH, Shi WQ, Li YH, et al. Effect of Guanxin Danshen dripping pills on coronary heart disease comorbid with depression or anxiety: the adecode-real world study[J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(5): 443-448.

(收稿日期:2024-05-22)

(本文编辑:陈霞)