

心理应激性心肌缺血的研究进展

张泽武*, 周 静, 刘卫生#

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年12月18日; 录用日期: 2022年1月7日; 发布日期: 2022年1月24日

摘 要

心血管疾病对人类生命和健康造成严重威胁, 预防和治疗心血管疾病的重要性愈发凸显。近年来的研究认为精神因素与心血管疾病密切相关, 由精神压力导致的心肌缺血被称为心理应激性心肌缺血(mental stress-induced myocardial ischemia, MSIMI), 其对冠心病的预后影响严重, 且在临床中极易误诊、漏诊。因此, 提高对MSIMI的认识, 加强相关研究, 完善MSIMI的诊疗十分重要。这篇文章将从心理应激性心肌缺血的流行病学、发病机制、与各种负面情绪关系以及治疗等方面进行综述。

关键词

心理应激性心肌缺血, 负面情绪, 综述

Research Progress about the Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia

Zewu Zhang*, Jing Zhou, Weisheng Liu#

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 18th, 2021; accepted: Jan. 7th, 2022; published: Jan. 24th, 2022

Abstract

Cardiovascular diseases pose a serious threat to human life and health. Prevention and treatment of cardiovascular diseases are becoming more and more important. Recent studies have suggested that mental factors are closely related to cardiovascular diseases. Myocardial ischemia caused by mental stress is called mental stress-induced myocardial ischemia (MSIMI), which has a serious influence on the prognosis of coronary heart disease. It is easy to misdiagnose and miss diagnosis

*第一作者。

#通讯作者。

in clinic. Therefore, it is very important to improve the understanding of MSIMI, strengthen relevant research and improve the diagnosis and treatment of MISMI. This article will review the epidemiology, pathogenesis, relationship with various negative emotions and treatment of psychological stress myocardial ischemia.

Keywords

MSIMI, Negative Emotion, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

心血管疾病是全球范围内最常见的疾病,在我国,随着社会经济的发展,心血管疾病的发病率也逐年升高。截至 2019 年,心血管疾病成为我国居民总死亡的首要原因[1]。心血管疾病还为社会带来严重经济负担,自上世纪八十年代以来,中国心血管疾病患者不断增加,住院费用也在不断上涨,2016 年,心血管疾病出院患者 1002.63 万人次,急性心肌梗死的住院总费用高达 190.85 亿元[2]。心血管疾病成为重大的社会公共问题。因此,对于心血管疾病,及早发现、及早预防显得尤为重要。血压升高、总胆固醇升高、血糖升高,超重或肥胖,以及吸烟、饮酒、不健康膳食、缺乏体育锻炼等是我国城乡居民心血管疾病的主要危险因素[3]。及早预防并治疗这些危险因素对降低心血管疾病的发病率及死亡率作用巨大。然而,相关文献早已发现,心血管事件不仅会出现在有危险因素的人群中,在完全没有危险因素的人群中也会发生[4]。

1984 年,Deanfield 等指出精神活动与心肌缺血之间的存在关联,并且可以解释冠心病患者的许多短暂性和无症状心电图改变[5]。随后的研究表明,患者的精神压力,如焦虑、抑郁、愤怒、敌意、A 型性格和社交压力与冠心病(coronary artery disease, CAD)密切相关。心理应激被认为是新的心血管危险因素[6]。2003 年,Strike 和 Steptoe 详细介绍了精神压力导致的心肌缺血,并指出心理压力在三分之一至二分之一的冠心病患者中引起短暂性心肌缺血[7]。这种由心理应激引起的心肌缺血被称为心理应激性心肌缺血,其不仅会影响患者的生活质量,而且会导致患者的预后恶化。

本文将对心理应激性心肌缺血的流行病学特点、发病机制以及各种负面情绪与心肌缺血的关系等进行阐述,以提高医护人员对心理应激性心肌缺血的认识,改善患者的治疗及预后情况。

2. 流行病学

由于不同研究中的样本量、人群特点、基础疾病状况以及刺激程序和心肌缺血特点的不同,MSIMI 的发病率差异较大,为 11%~75%。Pratik Pimple 等通过标准的公众演讲任务,及心肌灌注成像对 MSIMI 进行了评估,有 112 名(12%)的冠心病患者因出现心肌缺血[8]。Sun 等则在高达 70%的临床稳定的缺血性心脏病患者中发现了 MSIMI [9]。

此外,大多数的研究揭露,MSIMI 的发病率存在性别差异,与男性相比,女性更容易发生 MSIMI [8] [10]。而患有心肌梗死的女性与男性相比,MSIMI 的发病率几乎增加了一倍[10]。这种性别差异可能是由于妇女易受微血管功能障碍继发的缺血或交感神经介导的血管反应性的影响[10] [11]。

3. 发病机制

3.1. 血流动力学反应

1) 心率收缩压反应: 心理应激常伴随着血流动力学的改变, 主要体现为心率加快以及血压升高。Hammadah 等对 660 名 CAD 患者进行了压力测试, 发现在心理压力下, RPP (心率 \times 收缩压) 明显增加, 与没有 MSIMI 的患者相比, 患有 MSIMI 的患者具有更高的血液动力学反应[12]。Samaah 等在 678 位参与者中发现, 与没有 MSIMI 的男性相比, 患有 MSIMI 的男性在精神压力测试期间所有血液动力学参数的增加幅度更大, 而女性的血流动力学负荷无显著差异, RPP 也无差异[11]。2) 系统血管阻力: Ramadan 等通过多变量分析中发现, 外周动脉血压测量比是 MSIMI 的唯一独立预测因子($p = 0.009$), 表明 MSIMI 与微血管收缩的程度有关[13], 但并没有说明男女之间是否有差异。Samaah 等进一步研究认为与男性相比, 女性患者 MSIMI 的发病与外周微血管功能障碍明显相关[11]。这一机制可能与调节内皮的血管舒张和血管收缩因子的不平衡有关。

3.2. 交感神经活动

交感神经兴奋时引起的血管收缩和炎症反应与 MSIMI 相关。Samaah 等认为, 交感神经张力增高导致 α_1 肾上腺素能受体的活化从而引起血管收缩[11]。Liu 等发现冠心病患者中, MSIMI 阳性患者基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α) 水平的应答率高于 MSIMI 阴性患者[14]。此外, 多种炎症因子, 如 C 反应蛋白 (CRP), 白介素-1 β (IL-1 β), 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等与 MSIMI 密切相关。

3.3. 中枢神经系统因素

MSIMI 可能与中枢神经系统的活动有关。Moazzami 等发现精神压力引起的额叶下部激活与基线和随访期间的心绞痛独立相关。下额叶激活的每增加一倍, 则在随访期间心绞痛频率评分增加 11.6 个单位 [15]。

3.4. 其他

哈桑(Hassan)等人报道, 对精神压力的个体反应可能与 β_1 肾上腺素能受体(ADRB1)基因的多态性有关。他们通过心肌灌注成像检测证明, ADRB1 基因的 Ser49 等位基因纯合的患者发生 MSIMI 的可能性比携带其他等位基因的患者高三倍[16]。

Samad 等发现与男性相比, 休息时, 女性对 5-羟色胺($p = 0.007$)和肾上腺素($p = 0.004$)的血小板聚集反应增强, 且精神压力后, 与男性相比表现出更高的胶原蛋白刺激的血小板凝集反应($p = 0.04$) [17]。

Ersboll 等发现, 与非 MSIMI 的冠心病患者相比, MSIMI 阳性患者的心肌运动速度在收缩期(s') (7.0 ± 1.7 vs 7.5 ± 1.2 , $p = 0.016$)和舒张晚期(a') (8.9 ± 1.8 vs 10.0 ± 1.9 , $p < 0.001$)显著降低, 而在舒张早期(e')没有差异(6.5 ± 1.7 vs 6.5 ± 1.8 , $p = 0.85$)。此外, eas 指数[对心肌速度的综合测量, 其计算公式为 $e'/(a'*s')$]明显更高(0.11 ± 0.04 vs 0.09 ± 0.03 , $p < 0.0001$)。MSIMI 与已知的冠心病患者的心肌收缩期和舒张末期速度的静息异常以及 eas 指数的综合测量值独立相关[18]。

4. 负面情绪与心理应激性心肌缺血的关系

4.1. 抑郁

既往的研究表明, 抑郁症和 MSIMI 之间存在相关性, 抑郁症的增加导致不良心血管事件的增加[10]。

Wei 等发现心肌梗死患者的抑郁症状和总体差异评分与精神压力之间存在显著的正相关。在调整了

人口统计学和生活方式因素, 疾病严重程度和药物后, 每增加一种抑郁症状都会使总体差异评分升高 0.14。分别检查躯体和认知抑郁症状时, 躯体抑郁症状 $[\beta = 0.17, 95\% \text{ CI: } (0.04, 0.30), p = 0.01]$ 和认知抑郁症状 $[\beta = 0.31, 95\% \text{ CI: } (0.07, 0.56), p = 0.01]$ 与精神压力引起的缺血显著相关, 且与 MSIMI 无关[19]。

Burg 等则发现抑郁的冠心病患者在急性心理压力期间特别容易受到心肌灌注损害的影响, 并认为这与冠脉内皮功能障碍和冠状动脉血流储备障碍有关[20]。

4.2. 焦虑

虽然近年来已将焦虑作为心血管疾病的危险因素进行了研究, 但焦虑与心理应激性心肌缺血的关系仍不是十分明确。Boyle 与 Vaccarino 等在不同的研究中均认为焦虑与 MSIMI 无关[10] [21]。然而张丽军等通过对 178 例患者的研究则认为焦虑是冠心病患者 MSIMI 发生的危险因素[22]。

4.3. 愤怒

Jain 等发现愤怒回想导致左室收缩功能障碍的频率最高, 并且在 4 到 8 周后对 CAD 患者进行复测时, 它是最易重复的任务[23]。Boyle 等使用超声心动图诊断时却认为愤怒与 MSIMI 无关[21]。但之后 Pimple 等通过心肌灌注显像, 在调整了人口统计学因素, 吸烟, 冠状动脉疾病的严重程度, 抑郁和焦虑症状之后, 发现状态愤怒评分每增加 1 个四分位间距都会使缺血评分增加 0.36 单位, 并且这与运动或药物所致的缺血无关[24]。

4.4. 重要创伤后应激障碍

重要创伤后应激障碍(PTSD)是急性冠状动脉综合征幸存者普遍存在的心理疾病, 且与不良后果相关。Lima 等通过对 303 位 18 至 60 岁患者的研究, 发现与没有 PTSD 的患者相比, 患有 PTSD 的患者 MSIMI 的发生率更高(27.3%比 14.7%; $p = 0.04$), 并认为内皮功能低下可能是其潜在的机制[25]。

4.5. 社会心理压力

除此以外, Pimple 等在一项综合了抑郁, PTSD, 焦虑, 愤怒, 敌意和感知压力的综合量度与心理应激性心肌缺血之间关系的研究中发现, 较高的社会心理压力与女性的静息灌注异常有关, 这可能凸显了患有冠状动脉疾病的女性更容易受到压力对心血管系统的慢性影响[26]。

5. 治疗

自 Strike 和 Steptoe 于 2003 年对 MSIMI 进行回顾以来, 对其治疗的研究并不多见。

Jiang 等在一项 REMIT 研究中将 127 名冠心病合并 MSIMI 的患者随机分配到依他普仑组或安慰剂组中治疗 6 周。与安慰剂相比, 依他普仑在终点评估中使 MSIMI 复发减少了两倍以上(OR, 2.57, 95% CI 为 0.99~6.66, $p = 0.05$) [27]。

另一项研究则将 134 例运动诱发的稳定缺血性心脏病患者(男 92 例, 女 42 例; 年龄 40~84 岁)随机分为常规治疗组, 常规治疗加有氧运动指导训练组, 常规治疗加管理培训组。与常规护理相比, 运动训练和压力管理训练在精神压力测试过程中均使 LVEF 降低较小(运动: $-0.54\% [0.44\%]$; 压力管理: $-0.34\% [0.45\%]$; 常规治疗: $1.69\% [0.46\%]$; $p = 0.03$)。且运动和压力管理可显著降低患者平均室壁运动异常评分[28]。

此外, 认知行为疗法、人际关系疗法被认为可以改善患者精神状况, 抗阻运动可改善患者应对精神压力时血管反应情况。

6. 总结

综上所述, MSIMI 的发病率较高, 目前的研究多从血流动力学、交感神经、微血管收缩等方面探讨 MSIMI 的潜在机制。此外, 多项研究表明 MSIMI 的机制存在性别差异, 与男性相比, 女性的发病率更高, 这可能与女性更易受到社会环境及人际交往的影响有关。此外, 相对于愤怒、焦虑、PTSD、慢性压力等, 抑郁症明确与 MSIMI 相关。

目前, MSIMI 的研究多来自于欧美, 且多集中于流行病学与机制, 对于诊断及治疗方案的研究则比较少。我国作为一个正处于社会经济转型期的发展中国家, 精神疾病处于中国疾病总负担排名的首位, 因此, 对 MSIMI 进行系统性研究十分有必要, 探索不同负面情绪对个人的影响, 了解 MSIMI 的机制及预测因子, 完善 MSIMI 的诊疗, 提高确诊率和治疗效果, 既有利于改善患者的生活质量, 又有利于降低社会负担。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2019[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(9): 1145-1162.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] 吴超群, 李希, 路甲鹏, 等. 中国居民心血管疾病危险因素分布报告[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(1): 4-13.
- [4] Greenland, P., Knoll, M.D., Stamler, J., *et al.* (2003) Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. *JAMA*, **290**, 891-897. <https://doi.org/10.1001/jama.290.7.891>
- [5] Deanfield, J.E., Shea, M.L., Kensett, M., *et al.* (1984) Silent Myocardial Ischaemia Due To mental Stress. *The Lancet*, **2**, 1001-1005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91106-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91106-1)
- [6] Sheps, D.S., McMahon, R.P., Becker, L., *et al.* (2002) Mental Stress-Induced Ischemia and All-Cause Mortality in Patients with Coronary Artery Disease: Results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study. *Circulation*, **105**, 1780-1784. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000014491.90666.06>
- [7] Strike, P.C. and Steptoe, A. (2003) Systematic Review of Mental Stress-Induced Myocardial Ischaemia. *European Heart Journal*, **24**, 690-703. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00615-2](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00615-2)
- [8] Pimple, P., Hammadah, M., Wilmot, K., *et al.* (2018) Chest Pain and Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia: Sex Differences. *American Journal of Medicine*, **131**, 540-547. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.026>
- [9] Sun, J.L., Boyle, S.H., Samad, Z., *et al.* (2018) Mental Stress-Induced Left Ventricular Dysfunction and Adverse Outcome in Ischemic Heart Disease Patients. *European Journal of Preventive Cardiology*, **24**, 591-599. <https://doi.org/10.1177/2047487316686435>
- [10] Vaccarino, L., Sullivan, S., Hammadah, M., *et al.* (2018) Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients with Recent Myocardial Infarction Sex Differences and Mechanisms. *Circulation*, **137**, 794-805. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030849>
- [11] Sullivan, S., Hammadah, M., Mheid, I.A., *et al.* (2018) Sex Differences in Hemodynamic and Microvascular Mechanisms of Myocardial Ischemia Induced by Mental Stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 473-480. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309535>
- [12] Hammadah, M., Alkholder, A., Mheid, I.A., *et al.* (2017) Hemodynamic, Catecholamine, Vasomotor and Vascular Responses: Determinants of Myocardial Ischemia during Mental Stress. *International Journal of Cardiology*, **243**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.093>
- [13] Ramadan, R., Sheps, D., Esteves, F., *et al.* (2013) Myocardial Ischemia during Mental Stress: Role of Coronary Artery Disease Burden and Vasomotion. *Journal of the American Heart Association*, **2**, e000321. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000321>
- [14] Liu, M., Liu, J., Zhang, L., *et al.* (2020) An Evidence of Brain-Heart Disorder: Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia Regulated by Inflammatory Cytokines. *Neurological Research*, **42**, 670-675. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1783879>
- [15] Moazzami, K., Wittbrodt, M.T., Alkhalaf, M., *et al.* (2020) Association between Mental Stress-Induced Inferior Frontal Cortex Activation and Angina in Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **13**, e010710. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010710>
- [16] Hassan, M., York, K.M., Li, H., *et al.* (2008) Association of β 1-Adrenergic Receptor Genetic Polymorphism with

- Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Patients with Coronary Artery Disease. *Archives of Internal Medicine*, **168**, 763-770. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.763>
- [17] Samad, Z., Boyle, S., Ersbol, M., *et al.* (2014) Sex Differences in Platelet Reactivity and Cardiovascular and Psychological Response to Mental Stress in Patients with Stable Ischemic Heart Disease Insights from the REMIT Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**, 1669-1678. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.087>
- [18] Ersboll, M., Enezi, F.A., Samad, Z., *et al.* (2014) Impaired Resting Myocardial Annular Velocities Are Independently Associated with Mental Stress-Induced Ischemia in Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **7**, 351-361. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.014>
- [19] Wei, J., Pimple, P., Shah, A.J., *et al.* (2014) Depressive Symptoms Are Associated with Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia after Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE*, **9**, e102986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102986>
- [20] Burg, M.M., Meadows, J., Shimbo, D., *et al.* (2014) Confluence of Depression and Acute Psychological Stress among Patients with Stable Coronary Heart Disease: Effects on Myocardial Perfusion. *Journal of the American Heart Association*, **3**, e000898. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000898>
- [21] Boyle, S.H., Samad, Z., Becker, R.C., *et al.* (2013) Depressive Symptoms and Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Patients with Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine*, **75**, 822-831. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182a893ae>
- [22] 张丽军, 何东方, 杨娅, 等. 稳定性冠心病伴抑郁焦虑患者的精神压力诱发心肌缺血临床研究[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(7): 494-499.
- [23] Jain, D., Joska, T., Lee, F.A., *et al.* (2001) Day-to-Day Reproducibility of Mental Stress-Induced Abnormal Left Ventricular Function Response in Patients with Coronary Artery Disease and Its Relationship to Autonomic Activation. *Journal of Nuclear Cardiology*, **8**, 347-355. <https://doi.org/10.1067/mnc.2001.113517>
- [24] Pimple, P., Shah, A., Rooks, C., *et al.* (2015) Association between Anger and Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *American Heart Journal*, **169**, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.031>
- [25] Lima, B.B., Hammadah, M., Pearce, B.D., *et al.* (2020) Association of Posttraumatic Stress Disorder with Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Adults after Myocardial Infarction. *JAMA Network Open*, **3**, e202734. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2734>
- [26] Pimple, P., Hammadah, M., Wilmot, K., *et al.* (2019) The Relation of Psychosocial Distress with Myocardial Perfusion and Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Psychosomatic Medicine*, **81**, 363-371. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000674>
- [27] Jiang, W., Velazquez, E.-J., Kuchibhatla, M., *et al.* (2013) Effect of Escitalopram on Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia Results of the REMIT Trial. *JAMA*, **309**, 2139-2149. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5566>
- [28] Blumenthal, J.-A., Sherwood, A., Babyak, M.A., *et al.* (2005) Effects of Exercise and Stress Management Training on Markers of Cardiovascular Risk in Patients with Ischemic Heart Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **293**, 1626-1634. <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1626>