

精神压力对血管和代谢健康的影响研究进展

王晨曦, 高峰

延安大学附属医院心内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

随着2019年冠状病毒全球大流行及其相关的公共政策的制定, 研究精神压力作为心血管疾病和代谢性疾病潜在危险因素的重要性已凸显出来。社会心理压力或精神压力已成为与心血管事件和代谢性疾病发生率较高有关的重要风险因素, 尽管我们对这一广泛而有趣的现象的理解近年来有了很大的发展, 但关于它如何影响身体健康, 还有很多东西需要学习。在本综述中, 我们讨论压力可能介导心血管疾病的生理机制及作用, 描述应激在代谢性疾病进展中的机制及作用, 为早期干预精神压力和防治血管受损和代谢紊乱提供新的思路和方法。本文就精神压力对血管和代谢健康的影响及其研究进展作此综述, 为早期干预精神压力和防治血管受损和代谢紊乱提供新的思路和方法。

关键词

精神压力, 血管, 心血管疾病, 代谢性疾病

Research Progress on the Impact of Mental Stress on Vascular and Metabolic Health

Chenxi Wang, Feng Gao

Cardiology Department, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

Abstract

With the global COVID-19 pandemic in 2019 and its related public health policies, the importance of studying mental stress as a potential risk factor for cardiovascular and metabolic diseases has become prominent. Social psychological or mental stress has become an important risk factor associated with higher rates of cardiovascular events and metabolic diseases. Although our understanding of this broad and interesting phenomenon has greatly developed in recent years, there is still much to learn about how it affects physical health. In this review, we discuss the physiological

mechanisms and effects of stress that may mediate cardiovascular disease, describe the mechanisms and roles of stress in the progression of metabolic diseases, and provide new ideas and methods for early intervention of mental stress and prevention of vascular damage and metabolic disorders. This article provides a review of the effects and research progress of mental stress on vascular and metabolic health, providing new ideas and methods for early intervention of mental stress, prevention and treatment of vascular damage and metabolic disorders.

Keywords

Mental Stress, Blood Vessel, Cardiovascular Disease, Metabolic Disease

Copyright © 2024 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. 精神压力的定义

“精神压力”不是一个单一的概念,而被认为是一个涉及个体和环境因素、当前和过去事件、同种异物状态以及心理和生理反应之间相互作用的过程。各种压力源可能会引发截然不同的生物反应,导致各种生理、心理和行为变化以及与压力相关的躯体症状。压力被定义为生物体的顺势动态平衡受到威胁的状态[1]。因此压力反映了各种生物心理社会因素的综合。随着2019年冠状病毒病全球大流行及其当前的封锁和社交距离,了解与改变生活的事件和社会孤立相关的压力的潜在有害生物学影响变得更加重要。精神压力可能是急性的,持续数秒至数天甚至数周,也可能是慢性的,持续数月甚至数年[2]。急性应激源可以精确定位到特定实例。这些可能是个人的,包括家庭死亡[3],和裁员[4][5],或者是非个人的,与自然灾害(如地震)或人为灾难(如恐怖主义)有关,甚至来自观看世界杯足球赛。有意思的时候,阵发性高血压名词的提出,这是一种心身疾病,会出现反复、突然、无诱因、有症状和严重的血压升高,通常与既往创伤史或长期严重应激有关,抗抑郁药治疗是迄今为止唯一被证明可有效预防复发性阵发性高血压的药物干预,并且对大多数患者有效更说明了这一点[6]。慢性压力源可能是离散的和可识别的,慢性压力也可能是指较小且不太容易表征的微压力源,包括高峰时段的交通、做家务、社会调整和隔离(如COVID-19全球大流行)以及工作或个人目标和截止日期。据报道,与已婚者相比,离婚或分居者的压力水平更高[7][8]。具有挑战性的新生活环境不一定是令人不快的,但可能只是需要更多的关注和准备,这可能会带来更好的生活结果,例如在考试、体育比赛和工作面试中取得好成绩。因此,一些压力可能是有益的、必要的,甚至是健康的。因此,在得出关于压力潜在生物学后果的结论之前,必须始终在适当的背景下看待压力。

2. 精神压力对心血管疾病和代谢性疾病的影响

精神压力被认为是与许多慢性疾病发展相关的重要触发因素之一,包括心血管疾病、精神障碍、恶性肿瘤、糖尿病、肥胖、代谢综合征、炎症和自身免疫性疾病以及其他疾病。社会心理压力与高血压和心血管事件风险增加有关[9][10]。在这个过程中区分急性和慢性应激是很有必要的,因为急性应激源往往会引发已确诊的心血管疾病患者的急性心血管疾病事件,而慢性应激源会导致疾病进展和更差的长期结果[11]。较长时间的压力或多次单独的应激事件可能会累积并导致疾病风险随时间增加的累积负担。有心理困扰的患者可能会出现血压突然升高,但当情绪缓解时,血压通常会恢复正常[10]。有研究表明,与

创伤后应激障碍相关的患者发生高血压的风险增加, 且药物依从性差[12] [13]。在冠心病患者中, 尤其是有心肌梗死病史的患者中, 较高水平的社会心理困扰与发生精神应激诱发的心肌缺血的倾向较高有关。这些发现表明了一种重要的机制, 即慢性应激可能影响冠心病患者的后续风险。有研究表明, 经济压力可能会增加心血管疾病和全因死亡的风险, 尤其是在男性中。此外, 这些风险在单身家庭的男性和没有现金利润的女性中可能更大[14]。在 2016 年欧洲预防 CVD 的临床指南中, 精神压力被认为是导致疾病发展和进展的潜在因素, 建议采用有针对性的而非通用的管理策略。精神压力作为心血管疾病危险因素的证据被评为 IIa 级, 表明证据的权重有利于疗效, 因此应该考虑将压力管理为危险因素。

同时压力也会影响代谢紊乱, 啮齿动物的发现表明, 压力会影响代谢功能障碍的特征, 如胰岛素抵抗、葡萄糖和脂质稳态, 以及细胞衰老和端粒长度缩短等基本衰老过程。在代谢紊乱患者中, 压力可能会使疾病预后恶化。观察证据表明, 生活压力是代谢疾病的重要预后因素, 对疾病进程产生不利影响。部分研究表明, 生活压力不仅会增加首次代谢疾病的风险, 而且还会导致随后的多病共存[15]。其次, 几项大规模研究表明, 有生活压力的人患临床代谢紊乱的风险增加, 包括肥胖、2 型糖尿病和脂肪肝。超大疾病风险并非代谢病理所特有, 还与其他非传染性疾病和严重感染有关, 生活压力与心血管和精神障碍之间的联系略强于糖尿病。就效应大小而言, 横向比较表明, 生活压力是代谢疾病的中等大小风险因素。与压力类似, 衰老与代谢功能受损有关, 包括胰岛素抵抗增加、不受限制的肝脏糖原和脂肪脂肪生成受损, 以及骨骼肌中糖原合成和葡萄糖摄取的缺陷越来越严重[25]。根据应力-加速衰老假说, 生活压力是加速生物衰老的因素之一[16] [17]。与工作相关的压力与健康员工的总死亡率无关, 但在患有心脏代谢疾病(糖尿病、心肌梗死或中风)的压力男性中观察到死亡风险增加了 1.6 倍, 压力的贡献具有临床意义, 并且独立于常规危险因素及其治疗。在另一项针对超过 485,000 名参与全国健康访谈调查的成年人的大规模研究中也观察到了类似的相互作用。在 8 年的随访期间, 严重的心理困扰与糖尿病患者死亡风险增加 2 倍相关, 但非糖尿病患者的风险仅增加 1.5 倍, 而心血管死亡的相应相对风险分别为 2.0 倍和 1.4 倍。在其他研究中, 心理困扰与心血管疾病风险、全因死亡率和肝病死亡率 144 增加 1.4 至 1.8 倍有关。因此精神压力对血管和代谢的影响显得十分重要, 关于其可能的机制将会在后续章节详细阐述。

3. 精神压力对血管的影响机制

精神压力的病理性心血管效应通过内皮功能障碍和血管炎症沿神经内分泌免疫轴转导到血管系统。内皮细胞是血管对急性精神压力反应的关键参与者[2]。内皮功能障碍通常被描述为动脉粥样硬化过程的第一步, 并且与不良 CVD 事件独立相关[18]。研究表明, 与具有正常外周内皮功能障碍(PED)的人相比, 具有最小传统 CVD 危险因素且具有外周内皮功能障碍(PED)的个体具有更高的 CVD 事件发生率[18] [19] [20]。内皮是通过血管舒张和血管收缩之间的平衡来维持血管张力, 这是通过从作用于血管平滑肌细胞的内皮细胞释放活性物质来实现的[21]。在动物研究中, 20 世纪前曾证明过急性和慢性精神压力与一氧化氮合酶 mRNA 表达水平较低相关, 还可能导致氧化应激和强效血管收缩剂的释放, 例如内皮素和血管紧张素 II 导致内皮功能障碍。都会导致内皮功能障碍。事实上, 在最近发表的一系列实验中, 内皮细胞似乎在对急性精神应激的病理生理反应, 这导致周围交感神经的刺激增加局部可用的去甲肾上腺素。去甲肾上腺素通过 α -肾上腺素受体对内皮细胞发挥主要作用, 导致粘附分子上调和趋化因子释放, 通过去甲肾上腺素与巨噬细胞和 VSMC 的表面受体结合, 这些作用次要增强, 这些受体释放趋化因子, 进一步刺激效应内皮细胞。这些作用共同导致白[22]细胞募集和粘附, 伴随的内皮功能障碍和内皮细胞通透性增加可能导致血管炎症、纤维帽变薄、斑块不稳定和随后的心血管事件。因此, 内皮可能是将 MS 的生理效应转导为可测量指标的部位。MS 诱导的副交感神经活动导致心脏、胃肠道等各种器官中乙酰胆碱的释放, 进一步导致促炎细胞因子的释放增强。压力还可以通过去甲肾上腺素激活巨噬细胞上的 β -3-肾上腺

素能受体, 导致骨髓白细胞生成增殖增加[23] [24] [25]。这些新释放的炎症细胞产生进一步的炎症细胞因子, 并在前馈环中表现出更大的免疫反应基因表达[26]。此外, 急性精神压力在小鼠模型中以 β -3-肾上腺素能受体依赖性方式诱导棕色脂肪细胞释放 IL-6 [27], 突出了棕色脂肪组织作为应激反应器官的潜在作用, 因此具有潜在靶点, 与动脉炎症和精神压力相关 CVD 有关。事实上, 血管炎症和内皮功能障碍紧密结合, 同时在长期压力水平升高的动物中观察到动脉粥样硬化的发生率增加[28]。鉴于内皮功能障碍是动脉粥样硬化的第一阶段, 并且与斑块进展和脆弱性有关, 因此, 反复或持续的精神压力可能导致动脉粥样硬化性心血管疾病的发生、加速和并发症。

4. 压力在代谢紊乱中的作用机制

在某些慢性应激条件下, 垂体的下丘脑激活从主要的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)主导的调节转变为精氨酸加压素(AVP)主导的调节, 并且皮质醇水平可能由于皮质醇代谢减少(此外 HPA 轴失调)而保持升高[29]。这些变化会导致血糖水平升高和胰岛素抵抗。应激相关激素分泌过多的状态, 如库欣综合征和嗜铬细胞瘤, 以及糖皮质激素的全身给药也会诱导胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗中, 对胰岛素敏感的代谢组织(例如骨骼肌、肝脏和白色脂肪组织)对胰岛素的敏感性降低, 从而增加患糖尿病和脂肪肝的风险[30]。这可能是将压力与代谢紊乱联系起来的主要途径之一。来自现实生活的观察性证据支持长期压力、免疫功能改变和代谢变化之间的关联。应激可能导致生物衰老加速。与压力类似, 衰老与代谢功能受损有关, 包括胰岛素抵抗增加、不受限制的肝脏糖异生和脂肪脂肪生成受损, 以及骨骼肌中糖原合成和葡萄糖摄取的缺陷越来越严重[31]。导致代谢疾病发展的与压力相关的病理生理机制也可能使疾病的结果恶化, 压力的其他影响也可能发挥作用。例如, 在一项针对 140 名糖尿病患者和 280 名匹配的非糖尿病参与者的实验研究中, 糖尿病患者压力暴露后表现出收缩压和舒张压、心率和胆固醇的应激后恢复受损[15]。在糖尿病组中, 应激诱导的皮质醇和 IL6 浓度升高在糖尿病组中尤为明显。因此, 精神压力在代谢紊乱中发挥了重要作用。

5. 展望

目前的证据表明, 慢性压力被认为是心血管疾病的重要危险因素, 社会心理压力在心血管疾病的发生、发病、进展和表现中起着重要作用。精神压力与血管和代谢紊乱有很大的关系, 可能会加速心血管疾病和代谢性疾病进展。尽管有证据表明压力与心血管疾病有关, 但也有批评者假设压力实际上可能是心血管疾病的标志物而不是机制。这一概念是基于缺乏支持机制假说的高质量有力证据。未来的精神压力研究应该更具推广性, 必须考虑在时间上远离应激源发生的生理变化, 并应开发包括重要的共存生物心理社会变量的机制模型。未来的研究需要确定潜在的机制, 并研究它在疾病中的作用和作为潜在的治疗靶点。并最终改善心血管及代谢性疾病结局。

参考文献

- [1] Chrousos, G.P. (2009) Stress and Disorders of the Stress System. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- [2] Sara, J., Toya, T., Ahmad, A., et al. (2022) Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clinic Proceedings*, **97**, 951-990. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.004>
- [3] Carey, I.M., Shah, S.M., De Wilde, S., et al. (2014) Increased Risk of Acute Cardiovascular Events after Partner Bereavement: A Matched Cohort Study. *JAMA Internal Medicine*, **174**, 598-605. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14558>
- [4] Vahtera, J., Kivimäki, M., Pentti, J., et al. (2004) Organisational Downsizing, Sickness Absence, and Mortality: 10-Town Prospective Cohort Study. *BMJ*, **328**, Article 555. <https://doi.org/10.1136/bmj.37972.496262.0D>
- [5] Smyth, A., O'Donnell, M., Lamelas, P., et al. (2016) Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of

- Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation*, **134**, 1059-1067. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142>
- [6] Mann, S.J. and Solanki, K.V. (2022) Clarifying the Cause and Treatment of Paroxysmal Hypertension (Pseudo-pheochromocytoma). *Current Hypertension Reports*, **24**, 353-359. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01198-1>
- [7] Papadopoulos, F.C. (2012) Suicide and Cardiovascular Death after a Cancer Diagnosis. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 276-277. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1205927>
- [8] Albert, M.A., Durazo, E.M., Slopen, N., *et al.* (2017) Cumulative Psychological Stress and Cardiovascular Disease Risk in Middle Aged and Older Women: Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *American Heart Journal*, **192**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.06.012>
- [9] Albus, C., Waller, C., Fritzsche, K., *et al.* (2019) Significance of Psychosocial Factors in Cardiology: Update 2018: Position Paper of the German Cardiac Society. *Clinical Research in Cardiology*, **108**, 1175-1196. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>
- [10] Liu, M.Y., Li, N., Li, W.A., *et al.* (2017) Association between Psychosocial Stress and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurological Research*, **39**, 573-580. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>
- [11] Kivimäki, M. and Steptoe, A. (2018) Effects of Stress on the Development and Progression of Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 215-229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>
- [12] Howard, J.T., Sosnov, J.A., Janak, J.C., *et al.* (2018) Associations of Initial Injury Severity and Posttraumatic Stress Disorder Diagnoses with Long-Term Hypertension Risk after Combat Injury. *Hypertension*, **71**, 824-832. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496>
- [13] Persu, A., Petit, G., Georges, C., *et al.* (2018) Hypertension, a Posttraumatic Stress Disorder? Time to Widen Our Perspective. *Hypertension*, **71**, 811-812. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10608>
- [14] Carlsson, A.C., Starrin, B., Gigante, B., *et al.* (2014) Financial Stress in Late Adulthood and Diverse Risks of Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Women and Men. *BMC Public Health*, **14**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-17>
- [15] Steptoe, A., Hackett, R.A., Lazzarino, A.I., *et al.* (2014) Disruption of Multisystem Responses to Stress in Type 2 Diabetes: Investigating the Dynamics of Allostatic Load. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 15693-15698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410401111>
- [16] Crimmins, E.M. (2020) Social Hallmarks of Aging: Suggestions for Geroscience Research. *Ageing Research Reviews*, **63**, Article 101136. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101136>
- [17] Epel, E.S. (2020) The Geroscience Agenda: Toxic Stress, Hormetic Stress, and the Rate of Aging. *Ageing Research Reviews*, **63**, Article 101167. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101167>
- [18] Bonetti, P.O., Lerman, L.O. and Lerman, A. (2003) Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **23**, 168-175. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC>
- [19] Flammer, A.J., Anderson, T., Celermajer, D.S., *et al.* (2012) The Assessment of Endothelial Function: From Research into Clinical Practice. *Circulation*, **126**, 753-767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
- [20] Matsuzawa, Y., Kwon, T.G., Lennon, R.J., *et al.* (2015) Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e002270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>
- [21] Beckman, J.A., Paneni, F., Cosentino, F., *et al.* (2013) Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part II. *European Heart Journal*, **34**, 2444-2452. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh142>
- [22] Sara, J., Lerman, L.O. and Lerman, A. (2021) The Endothelium Is a Key Player in the Vascular Response to Acute Mental Stress. *European Heart Journal*, **42**, 4089-4091. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab510>
- [23] Hodes, G.E., Pfau, M.L., Leboeuf, M., *et al.* (2014) Individual Differences in the Peripheral Immune System Promote Resilience versus Susceptibility to Social Stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 16136-16141. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>
- [24] Bernberg, E., Ulleryd, M.A., Johansson, M.E., *et al.* (2012) Social Disruption Stress Increases IL-6 Levels and Accelerates Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice. *Atherosclerosis*, **221**, 359-365. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.041>
- [25] Heidt, T., Sager, H.B., Courties, G., *et al.* (2014) Chronic Variable Stress Activates Hematopoietic Stem Cells. *Nature Medicine*, **20**, 754-758. <https://doi.org/10.1038/nm.3589>
- [26] Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., *et al.* (2008) From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- [27] Qing, H., Desrouleaux, R., Israni-Winger, K., *et al.* (2020) Origin and Function of Stress-Induced IL-6 in Murine

-
- Models. *Cell*, **182**, 1660. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.044>
- [28] Rozanski, A., Blumenthal, J.A. and Kaplan, J. (1999) Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*, **99**, 2192-2217. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.16.2192>
- [29] Russell, G. and Lightman, S. (2019) The Human Stress Response. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 525-534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- [30] Utzschneider, K.M. and Kahn, S.E. (2006) Review: The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 4753-4761. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0587>
- [31] Barzilai, N., Huffman, D.M., Muzumdar, R.H., *et al.* (2012) The Critical Role of Metabolic Pathways in Aging. *Diabetes*, **61**, 1315-1322. <https://doi.org/10.2337/db11-1300>