

心理应激在心血管病发生中的病理生理机制

田英 综述, 傅明德 审校

(四川大学基础医学与法医学院生物化学与分子生物学教研室, 四川省成都市 610041)

[关键词] 病理学与病理生理学; 心理应激; 综述; 心血管疾病; 炎症; 激素

[摘要] 心理应激与心血管疾病发生的关系越来越受到关注。通过阐述应激对下丘脑-垂体-肾上腺轴、内皮和血管功能、血小板、凝血因子和纤溶作用以及细胞因子和巨噬细胞活化的影响, 综述了心理应激在心血管病发生中的病理生理机制的研究进展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

各种心理社会因素与心血管疾病如动脉粥样硬化的病因和发病机理相关, 而动脉粥样硬化现在也认为是慢性炎症过程所致^[1]。急性或慢性心理应激可诱导慢性炎症过程, 最终导致动脉粥样硬化的发生。应激可通过交感神经兴奋、下丘脑-垂体-肾上腺轴和肾素-血管紧张素系统引起各种应激激素如儿茶酚胺、皮质激素、胰高血糖素、肾素等的释放。本文就心理应激在心血管病发生中的病理生理机制的研究现状予以综述。

1 下丘脑-垂体-肾上腺轴

皮质醇的分泌是对心理应激的主要代谢反应之一。在抑郁、工作紧张等应激状态时^[2]的男性中, 皮质醇分泌过多。虽然皮质醇通常具有抗炎作用, 可能由于慢性过度分泌、抗药性的产生, 造成了反馈控制的损害。在肥胖和胰岛素抵抗的人群中其下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)功能障碍, 这种功能障碍是由于较高的应激状态所致^[3]。应激造成的很多有害的影响可能是通过交感神经系统和血液循环中的儿茶酚胺实现的。工作紧张、长期郁闷等均与血浆中肾上腺素浓度升高和慢性交感神经兴奋有关^[1]。而交感神经兴奋和血浆中儿茶酚胺水平的升高可使血小板活化、巨噬细胞活化、上调炎症分子如白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)的表达, 导致血管内皮功能异常, 高血压的发生等^[4]。

2 内皮和血管功能

有证据表明内皮功能紊乱是动脉粥样硬化发生最早期的信号之一。抑郁症患者常出现血管内皮功能损害, 通过抗抑郁治疗病情好转后, 这种损害仍然不会改变^[5,6]。在健康的个体, 急性心理应激能导致内皮功能可逆的损害^[7]。慢性交感神经的兴奋可导致内皮损伤^[8], 交感神经兴奋可升高血

压和心率, 血管内压力升高导致血管分枝处的切应力增强, 这些区域常常是动脉粥样硬化斑块形成的部位。因此, 血流的变化决定了内皮损害的部位, 而功能的变化可能在早期即已经发生。抑郁症患者其细胞间粘附分子 1 和 E-选择素水平升高^[5], 单核细胞中致炎性细胞因子的表达也增高^[9], 这些因子在内皮细胞浸润过程中具有重要的作用。慢性应激、工作紧张等可导致内皮功能障碍以及细胞粘附、迁移和细胞增殖的异常, 最终产生持续的致动脉粥样硬化的环境。 β_1 肾上腺素受体激活可能介导了心理应激对内皮功能的损害。因此, 血液中儿茶酚胺升高、血流的冲击、炎症诱导的自由基抑制了一氧化氮的合成, 血小板的激活等因素均可能造成内皮的损害。

3 血小板、凝血因子和纤维蛋白溶解

大量研究表明心理应激和儿茶酚胺能影响凝血功能。急性应激通过增加纤维蛋白原、血管假性血友病因子、凝血因子 I、III 以及纤溶酶原激活剂抑制因子 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)和组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)的活性影响凝血和纤溶作用^[10]。肾上腺素给药能引起血液凝固和纤溶作用的类似改变, 支持了应激能影响凝血功能的作用。精神抑郁者血小板激活增加, 其血小板因子 4 和 β 血小板球蛋白水平升高^[11], 增加血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体的激活, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)介导的血小板激活也增加^[12]。在社会经济状况较低的男性中发现^[13], 其血小板的聚集和激活均增强, 工作紧张也能导致纤维蛋白溶解作用受损(组织纤维蛋白溶酶原激活剂的降低和纤溶酶原活化因子抑制剂抗原水平的增加)^[10]。这些改变可能与肾上腺素^[14]、去甲肾上腺素^[15]影响血小板激活以及交感神经兴奋导致血栓素 A₂ 的产生有关。交感神经兴奋也能减少内皮细胞中前列腺环素的合成, 血小板聚集和凝血酶原的生成能被 β_2 肾上腺素受体阻滞剂抑制, 而前列腺环素合成的减少能被 β_1 肾上腺素受体阻滞剂抑制。在急性动脉血栓形成的动物模型中, 肾上腺素能促进血管的闭塞^[14]。心理应激能持续的增加致血栓形成的因素如凝血因子 III、血浆粘度和全血粘度^[16], 这可能是心理应激导致高冠心病

[收稿日期] 2005-02-03

[修回日期] 2005-03-18

[作者简介] 田英, 博士研究生, E-mail 为 tianying@nhu.edu.cn。傅明德, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail 为 fumingde@126.com。

(coronary artery disease, CAD) 风险的机制。

4 细胞因子和巨噬细胞活化

有很多证据表明冠心病是一种炎症性疾病。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 和血浆中 IL-6 的水平可预测无症状人群中冠脉事件的发生。各种不同的心理应激因素能诱导 CRP^[17]、IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 等促炎症反应细胞因子的分泌^[18]。肾上腺素与应激诱导的 TNF- α 和 IL-6 生成有关, 在离体灌注的鼠肝脏和巨噬细胞的实验中都得到了相似的结果。当巨噬细胞被活化时能快速释放细胞因子, 儿茶酚胺类激素使巨噬细胞活化可能是导致细胞因子产生的一个关键因素, 增加胆固醇和交感神经激动剂也可导致巨噬细胞活化, 同时也增强了几茶酚胺对巨噬细胞的活化作用。特别是与清道夫受体结合的氧化修饰的低密度脂蛋白导致巨噬细胞的活化作用究竟是不依赖儿茶酚胺还是两者的协同作用结果, 其机理尚不清楚。巨噬细胞活化在动脉粥样硬化的病理生理学过程中具有重要的作用, 应激—儿茶酚胺—巨噬细胞相互作用有可能促进巨噬细胞的活化。

动脉的结构改变与血管对应激的反应性增加有关, 反复发生的急性应激或者慢性应激能引起和促进动脉粥样硬化过程。应激引起细胞因子和主要的皮质甾类、儿茶酚胺类等应激激素的分泌使血流量和血压改变, 导致内皮损伤和血小板粘附。细胞因子、皮质甾类和其他因素引起粘附分子在内皮改变, 从而导致单核细胞聚集、淋巴细胞粘附并转移至动脉壁。反复的或慢性应激以及急性期反应物, 能活化巨噬细胞、促进自由基的形成、脂质修饰、泡沫细胞形成和促进血栓形成等事件最终导致动脉粥样硬化斑块的形成。精神应激导致细胞功能失调并最终导致脉管疾病的更多的下游信号仍然大部分都未知, Bierhaus 等^[19]证实, 去甲依赖性肾上腺素能刺激可导致核因子 κ B 的激活, 进而导致对心理应激的神经内分泌反应并改变神经内分泌轴对细胞反应的效能, 这对心理社会应激信号转化为单核细胞活化的特异性通路提供了强有力的证据。可能为更深入地研究应激和心血管疾病之间的连接机制提供了新的视野。

[参考文献]

- [1] Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factor on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, 1999, **99** (16): 2 192-217

- [2] Steptoe A, Kunz-Ebrecht S, Owen N, Feldman PJ, Willemsen G, Kirschbaum C, et al. Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. *Psychosom Med*, 2003, **65** (3): 461-470
- [3] Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev*, 2001, **2** (2): 73-86
- [4] Williams JE, Nieto FJ, Sanford CP, Tyroler HA. Effects of an angry temperament on coronary heart disease risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*, 2001, **154** (3): 230-235
- [5] Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol*, 2001, **88** (2): 196-198
- [6] Broadley AJ, Korszun A, Jones CJ, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*, 2000, **88** (5): 521-523
- [7] Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 2000, **102** (20): 2 473-478
- [8] Manuck SB, Adams MR, McCaffery JM, et al. Behaviorally elicited heart rate reactivity and atherosclerosis in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (9): 1 774-779
- [9] Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med*, 2003, **65** (3): 362-368
- [10] Vrijkotte TG, van Doornen LJ, de Geus EJ. Work stress and metabolic and hemostatic risk factors. *Psychosom Med*, 1999, **61** (6): 796-805
- [11] Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J*, 2000, **140** (4 Suppl): 57-62
- [12] Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JJ, Reddy S, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2002, **89** (3): 331-333
- [13] Steptoe A, Magid K, Edwards S, Brydon L, Hong Y, Erusalimsky J. The influence of psychological stress and socioeconomic status on platelet activation in men. *Atherosclerosis*, 2003, **168** (1): 57-63
- [14] Hjendahl P, Chronos NA, Wilson DJ, Bouloux P, Goodall AH. Epinephrine sensitizes human platelets in vivo and in vitro as studied by fibrinogen binding and P-selectin expression. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14** (1): 77-84
- [15] Larsson PT, Wallen NH, Hjendahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation*, 1994, **89** (5): 1 951-957
- [16] Steptoe A, Kunz-Ebrecht S, Rumley A, Lowe GD. Prolonged elevations in haemostatic and rheological responses following psychological stress in low socioeconomic status men and women. *Thromb Haemost*, 2003, **89** (1): 83-90
- [17] Owen N, Poulton T, Hay FC, Mohamed Ali V, Steptoe A. Socioeconomic status, C-reactive protein, immune factors, and responses to acute mental stress. *Brain Behav Immun*, 2003, **17** (4): 286-295
- [18] Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, De Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med*, 2000, **62** (5): 601-605
- [19] Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *PNAS*, 2003, **100** (4): 1 920-925

(此文编辑 胡必利)

•读者•作者•编者•

作者声明

刊发在《中国动脉硬化杂志》第 13 卷第 1 期第 29~ 33 页的文章中, 第二作者凌亦凌教授应为该文的通讯作者, 特此声明。

邢邯英

2005. 3. 20