

证据与思考

# 抑郁、焦虑状态与血栓形成

▲ 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 陈可冀 刘玥



陈可冀 院士

心脏病患者由于心理应激及存在较重的心理负担常伴发焦虑、紧张及抑郁等精神心理问题，而后者反过来又会增加患者主要心血管不良事件的发病率和死亡率。已有大量临床研究表明，精神心理异常（如抑郁、焦虑状态）与冠心病（CHD）的高发病率与死亡率密切相关。

2014年美国心脏病学会在《循环》上发布的声明中将抑郁状态纳入导致急性冠脉综合征（ACS）患者预后不良的独立危险因素之一。中国住院冠心病患者中约50%的患者并发不同程度的焦虑和（或）抑郁状态，其中女性和老年患者是高发人群。经皮冠脉介入治疗（PCI）已成为冠心病的主要治疗手段之一。我国目前每年完成的PCI例数约为50万且仍逐年递增，已一跃成为全球第二大介入国家。但PCI术后患者常常并发抑郁、焦虑等精神心理障碍，二者互相影响，严重影响了冠心病患者PCI术后的预后。

前期学者已发现一些与精神心理异常相关基因（如血清素、大麻素受体-1及糖皮质激素受体等）的多态性可能在心血管病的发展过程中扮演了重要角色，但具体机制尚不明确。

众所周知，动脉粥样硬化斑块进展继发血栓形成、破裂是导致冠心病患者发生急性心血管事件重要的病理机制，探寻抑郁、焦虑状态与血栓形成的相关性及其病理生理机制成为目前研究热点之一。

## 证据

2015年12月24日，在线发表于《欧洲心脏病学杂志》上的一篇题为“BDNF<sup>Val66Met</sup>基因多态性：抑郁状态导致血栓形成的一座可能桥梁”的研究论文对抑郁状态导致血栓形成的分子机制进行了相关研究。既往研究发现，脑源性神经生长因子（BDNF）基因上第196位核苷酸出现的单核苷酸多态性（SNP）可使第66位密码子编码的缬氨酸（Val）转变为蛋氨酸（Met）进而对BDNF的分泌效率产生影响并与人群抑郁状态的形成密切相关。

另外，研究发现，BDNF<sup>Val66Met</sup>的SNP被认为是心血管病发生的重要的遗传危险因素。

该研究通过建立携带BDNF<sup>Val66Met</sup>等位基因的具有人类精神异常相关症状的小鼠模型，在体观察这种异常基因SNP对其血栓形成的影响。研究发现，BDNF<sup>Met/Met</sup>基因小鼠具有临床抑郁样表现，同时发现其血液呈高凝及血小板高度活化状态；对BDNF<sup>Met/Met</sup>基因小鼠及野生型小鼠（WT）的主动脉进行蛋白质组学对比分析结果表明，两者主动脉的差异蛋白质主要涉及血栓及炎症通路的相关因子，且发现若将BDNF<sup>Met</sup>等位基因转染至WT细胞可诱发其促炎/促栓表型的出现。应用SIRT1激动剂白藜芦醇或CAY10591干预后能够明显激活SIRT1的

表达，对BDNF<sup>Met/Met</sup>小鼠及由其转染的WT细胞的血栓形成及血小板活化的相关指标具有较好的调控效应。相反地，若抑制SIRT1的激活可诱导WT鼠或细胞的促炎/促栓表型的出现。该研究还通过临床观察发现BDNF<sup>Met</sup>纯合子与急性心肌梗死发生风险的升高密切相关。

综上所述，该研究发现具有焦虑/抑郁状态的BDNF<sup>Met/Met</sup>基因小鼠出现血小板活化、致血栓形成通路及血管相关蛋白表达的异常变化的特征，此外，临床研究数据表明BDNF<sup>Val66Met</sup>基因多态性对急性心肌梗死相关的血栓形成具有重要影响（图1）。

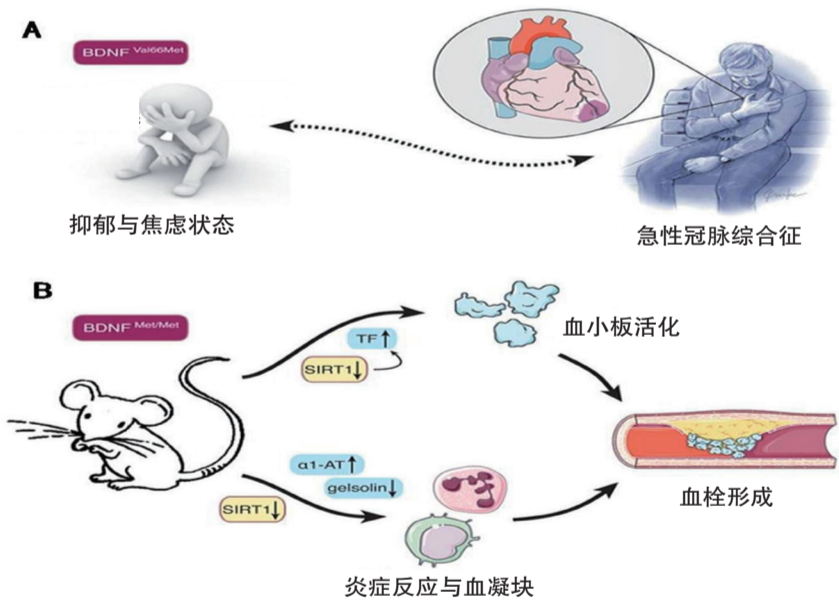


图1 BDNF<sup>Val66Met</sup>单核苷酸多态性在血栓形成中的可能机制图

注：本图译自（Eur Heart J, 2015），稍有修改。 $\alpha 1$ -AT： $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶；gelsolin：凝溶胶蛋白；SIRT1：去乙酰化酶-1；TF：组织因子

## 思考

精神心理异常合并心血管病属于“双心医学”的研究范畴，为急性心血管事件的发生提供了较为直接的实证证据，亦为中医“情志致病”提供了科学依据。中医学历来重视情志致病因素，早在《黄帝内经》时期就形成了“心主神明论”、“五脏情志论”、“七情致病论”、“营卫睡眠论”等情志医学的理论观点，具有内容丰富的治疗原则和方法。中医学认为

七情（喜、怒、忧、思、悲、恐、惊）过激会成为致病因素。“瘀证”贯穿冠心病的发生发展，现代研究表明，“血瘀”状态与血小板活化、炎症反应及血栓形成关系密切。血瘀证的成因与多种因素相关，笔者曾将其归纳为慢瘀（久病多瘀）、热瘀（湿热病重必瘀）、伤瘀（创伤外证多瘀）、急证多瘀（急瘀、毒瘀）、老年多瘀（老瘀）、寒凝致瘀（寒瘀）等多个方面，

“情志致瘀”无疑也在冠心病血瘀证的成因中扮演了重要角色。传统中医采用疏肝活血法治疗冠心病体现了冠心病“情志致瘀”的病因病机。未来应关注合并精神心理异常的冠心病患者中医证候及辨治药物的研究，探索疏肝活血中药及复方的临床疗效及作用机制，为降低心血管病的死亡率、促进心脏康复作出具有中西医结合特色的贡献。

## 心肌梗死与活血化瘀

▲ 中日医院中医大内科 史载祥



史载祥 教授

20世纪70年代，陈可冀、廖家桢教授主持的以活血化瘀（抗心梗合剂）结合西医对症治疗，使急性心梗（AMI）死亡率降至15%（当时单纯西医治疗组死亡率约30%），这在理论层面上是对《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》的超越及发挥。因该篇7条9方中多集中于宣痹通阳，化痰开结，较少触及活血化瘀。

但随时间推移，PTCA、PCI及CABG等技术进步，再灌注时代

的到来，现代医学逆转原姑息、保守治疗，转为主动血运重建，已使AMI的死亡率下降至5%。

当下后再灌注时代，活血化瘀如何作为，值得我们思考。

## 祛瘀生新 活血复脉

活血化瘀治疗的更高层次应是“瘀血去而新血生，不伤正而正自复”。罪犯血管的开通、血运重建，也是更直观的“祛瘀化腐”的手段，但也不是“万事大吉”，比如无复流、再狭窄、再灌注损伤等。所以活血化瘀在AMI再灌注治疗围手术期中仍有很多空间，这方面张敏州教

授为首的广东省中医院团队已有多年的积累。

近年来活血化瘀对AMI无复流的防治、治疗性血管新生、介入治疗后狭窄防治已有许多可喜的嘉兆。如果结合AMI长期预后以及康复、生活质量的提高，或更能说明活血化瘀在“祛瘀生新、活血复脉”方面的特色及优势。

## 气血兼顾 调控保护

研究表明，即使进行了完全血运重建，仍有50%患者在术后1年内仍有心绞痛症状，介入治疗并没有完全解决在心肌组织、微循环水平恢复再灌注。

中医对心络（心肌微循环）瘀阻的认识，认为是整体、气血、脏腑经络功能障碍所致，也是微观的“阳微阴弦”。对AMI再灌注治疗应从只关注心外膜大血管的血运重建（仅占整个心脏血供的5%~10%）转移至兼顾对心络瘀阻的治疗研究。

活血化瘀从整体层面、多靶点优势出发，尤其注重气血相关。AMI辨证研究证实>60%为气虚血瘀证。选择有气虚血瘀证的活血化腐方药，诱导其内源性调控保护，是更积极主动走出活血化瘀治疗AMI目前困境的又一选择。缺血预处理是目前所知最好的心肌保护策略，笔者选活血化瘀中药大蒜（《本草纲目》

记载：“雍散结，蒜消癥病”、“通五脏，达诸窍、化癥积”。大蒜与薤白同属百合科葱属，《内经》记载“心病食薤”，瓜蒌、薤白是《金匱要略》治胸痹心痛的主要药物）并经实验证实，大蒜提取物可模拟早期及延迟保护作用，证实可减少心肌细胞损伤、死亡，比对照组明显缩小（约40%）心肌梗死范围，促进心功能恢复，减轻过氧化损伤，且在一定范围内呈剂量-效应关系。这种保护作用在预处理12h产生，24h作用最强，36h基本消失，其机制为大蒜素激活信号传导途径，通过PKC- $\epsilon$ -MAPKs通路（蛋白激酶C- $\epsilon$ ，分裂原激活的蛋白激酶超家族），促进热休克蛋白等表达上调，与蛋白合成加速有关。在另一研究中，已可重复对犬心肌梗死缺血再灌注损伤的保护作用。活血化瘀有望从内源性调控保护，改善AMI临床预后及康复。