

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.07.009  
文章编号: 1005-8982 (2023) 07-0055-05

综述

## 慢性应激与心血管疾病的研现状\*

陈焱<sup>1</sup>, 陈胜岳<sup>1</sup>, 吕志博<sup>1</sup>, 徐清<sup>1</sup>, 卢川<sup>1</sup>, 郑铭鑫<sup>2</sup>, 赵昕<sup>1</sup>

(1. 大连医科大学附属第二医院 心血管内科, 辽宁 大连 116023;  
2. 沈阳东软智能医疗科技研究院有限公司, 辽宁 沈阳 110170)

**摘要:** 人体在急性应激状态下, 某些激素水平急剧升高, 进而导致心血管事件的风险显著增加。而慢性应激所引起的不良后果表现得相对迟滞, 并非像急性应激那样以即刻的临床不良事件引人注目。值得注意的是, 近年来慢性应激被证明会导致更为严重的机体炎症反应与动脉粥样硬化, 因此作为心血管不良事件的危险因素也备受关注。该文综述慢性应激与心血管疾病的研现状。

**关键词:** 心血管疾病; 慢性应激; 动脉粥样硬化; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 减压疗法

**中图分类号:** R54

**文献标识码:** A

## Research status of chronic stress and cardiovascular disease\*

Chen Yan<sup>1</sup>, Chen Sheng-yue<sup>1</sup>, Lü Zhi-bo<sup>1</sup>, Xu Qing<sup>1</sup>, Lu Chuan<sup>1</sup>, Zheng Ming-xin<sup>2</sup>, Zhao Xin<sup>1</sup>

(1. The Second hospital of Dalian Medicial University, Dalian, Liaoning 116023, China; 2. Neusoft Research of Intelligent Healthcare Technology, Co. Ltd, Shenyang, Liaoning 110170, China)

**Abstract:** Acute stress can lead to a dramatic increase in levels of certain hormones in the human body, which in turn leads to a significant increase in the risk of cardiovascular events. The adverse consequences caused by chronic stress are always relatively delayed, and immediate clinical adverse events are not as striking as acute stress. However, it is worth noting that chronic stress has been shown to lead to more severe body inflammatory response and atherosclerosis in recent years, so it has also attracted much attention as a risk factor for cardiovascular adverse events. This article reviews the current research status of chronic stress and cardiovascular disease.

**Keywords:** chronic stress; cardiovascular disease; atherosclerosis; HPA axis; decompression therapy

随着经济的飞速发展, 当前我国正面临着人口老龄化及代谢危险因素流行的双重压力。《中国心血管健康与疾病报告2021》<sup>[1]</sup>显示, 我国心血管疾病的发病率和死亡率不断增加, 已经成为我国人口死亡的首要原因。尽管近年来医疗技术不断发展, 以及某些潜在致病机制的不断阐明, 临床通过控制心血管疾病患者的传统心血管疾病危险因素(肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常等), 已显著改善了心血管疾病患者的预后, 但是仍有一

些独立于这些传统危险因素的残余风险正影响着心血管疾病患者的临床预后。已有多项研究<sup>[2-4]</sup>证实慢性应激会通过增强炎症反应及动脉粥样硬化使心血管疾病的发生及复发风险显著增加。慢性应激引起的临床不良结局并非如急性应激那样即刻出现, 因此, 往往被临床工作者及患者忽视。本文旨在综述慢性应激与心血管疾病之间的研现状。

收稿日期: 2023-01-03

\* 基金项目: 科技部国家重点研发计划(No: 2020YFC2004701); 2022年辽宁省“揭榜挂帅”科技计划(重大)项目(No: 2022JH1/10400004)

[通信作者] 赵昕, E-mail: zx81830@163.com

## 1 慢性应激

慢性应激泛指人们在生活中可能遇到的来自工作、学习、社交、婚姻、家庭、经济等多方面的、持续存在的不顺或压力<sup>[5]</sup>。慢性应激不像临床指标那样存在统一的标准能够被评价或界定,容易受到多种已知心血管疾病危险因素的影响,导致无法直观地评估其与某些临床事件之间的关系。但是近些年来的一些研究揭示了慢性应激与多种疾病相关,例如癌症、抑郁症、冠心病等。慢性应激与癌症和抑郁症的关系容易明确,因为癌症患者本身就承受着巨大的身体和精神压力,而抑郁症多与生活中的持续性刺激有关。但是对心血管疾病而言,慢性应激总是与一些传统的心血管危险因素例如年龄、肥胖、吸烟、糖尿病相关。有研究<sup>[6]</sup>表明,慢性应激会诱导人们产生不健康的饮食习惯,以及对不健康食物的偏好增加。同时,慢性应激还会导致人体高血压加剧和血糖水平升高,这与人们平时的日常锻炼强度和饮食习惯无关<sup>[7]</sup>。此外,慢性应激的人群通常有更高的吸烟率。尽管肥胖、吸烟、高血压、高血糖等因素已是公认的心血管疾病的危险因素,这使得评估慢性应激与心血管疾病之间的因果关系较为困难,但已有研究<sup>[8]</sup>表明经过校正上述危险因素及其他混杂因素后发现,慢性应激对心血管疾病的影响仍是独立的。

## 2 慢性应激的评价与诊断

### 2.1 基于调查问卷评估慢性应激

目前临床最常用的评估慢性应激的方法是压力调查问卷。因其价格低廉、简单易于实施,受到临床工作者的欢迎。不同国家及不同地区对于慢性压力评估的调查问卷可能存在一些细节上的差异,但大多都包括了以下几个方面:与工作压力相关的调查问卷、与婚姻状况相关的调查问卷、与早期生活事件相关的调查问卷及与社会压力相关的调查问卷。在大多数研究中,慢性应激源多作为单独的实体研究进行。也有研究采用与适应负荷理论相似的方法来综合反映导致应激源出现的生活变量,通过将不同的慢性应激源因素以统计学方法合为一个指标得到一个综合的慢性应激测量指标<sup>[9]</sup>。值得注意的是,尽管通过调查问卷的方式可以以较低的成本获得慢性应激的评

价结果,但是其存在一定的局限性。首先,调查问卷只能反映患者在慢性应激过程中的情绪状态和变化,难以呈现患者在慢性应激影响下的精神、神经、身体及行为状态上的反馈;其次,每个人的生长环境与心理承受能力不同,这导致了不同人对于同种逆境或压力的处理方式或态度存在差异,这也会影响调查问卷对慢性应激的评估结果。

### 2.2 基于血液指标测量对慢性应激的评估

慢性应激反应是通过下丘脑-垂体-肾上腺轴来进行的,进而引起人体一系列激素分泌的变化。因此,临床可以通过测量血液、尿液或唾液中的激素水平来评估慢性应激;其次基于交感神经和副交感神经系统对慢性应激的改变也可以通过测量皮肤电导反应和心率变异性来评估<sup>[10]</sup>。有研究表明,静息状态下较低的心率变异性性和心率变异性增加的人群在慢性应激状态下特别容易出现睡眠较差的情况,进而使其发生抑郁症的风险增加。尽管这些指标更为直观地反映了处于慢性应激状态下人体体内激素代谢水平或生理活动的变化,但是这些指标并非是针对压力感知的特异性指标,而且也容易受到其他因素的影响<sup>[11-12]</sup>。

### 2.3 基于影像学手段对慢性应激的评估

随着医学影像技术的飞速发展,通过功能磁共振成像(fMRI)可以直观地评估神经活动 and 大脑区域之间的连通性,还可以瞬间测量出人们对于快速变化刺激的情绪反应。<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT可以测量人体各组织的静息代谢活动。但是上述这些检查手段均较为昂贵,极少用于临床慢性应激的普遍筛查,大多都是用于慢性应激与炎症反应或动脉粥样硬化之间的机制研究<sup>[13-14]</sup>。

## 3 慢性应激加剧心血管疾病的发生风险

### 3.1 既往研究结果

INTERHEART是一项用于评估可改变危险因素与冠状动脉疾病关系的大型病例对照研究,在校正了已知的心血管疾病危险因素后,研究者发现,前一年的社会心理压力增加与患者心肌梗死风险上升存在相关性,而且这种关系是独立于社会经济地位、年龄、性别、种族、地域等因素的<sup>[8]</sup>。此外,慢性应激的某些结局如抑郁,也会使得冠心病患者的预后更差。精神压力诱导的心肌缺血

(mental stress-induced myocardial ischemia, MSIMI)是慢性应激导致心血管疾病的直观表现,在冠心病患者中MSIMI的存在与不良心血管事件的发生率显著相关<sup>[15]</sup>;此外,MSIMI还可以提示冠心病患者的预后情况,有研究表明存在MSIMI的冠心病患者和运动试验阳性的患者5年内的死亡风险增加3倍<sup>[16]</sup>。MALIK等<sup>[9]</sup>构建了一种预测冠心病患者慢性应激风险的模型,其中主要包括当前是否吸烟(吸烟往往预示着遭受较高的慢性应激)、年龄、性别、与医疗保健相关的经济负担、社会经济地位的评估、社会支持与特定疾病健康状况等,最终其模型经外部验证后的C统计量为0.77,提示上述6个因素是冠心病患者慢性应激源。

### 3.2 慢性应激导致心血管疾病风险增加的机制

慢性应激导致心血管疾病风险增加的机制可能与慢性应激状态下机体炎症反应增加及血管动脉粥样硬化的进展有关。慢性应激导致人体免疫系统失调、炎症反应增加及动脉粥样硬化发生的机制包括以下几个方面:①一些应激刺激在激活相关通路(下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统)后会影响免疫反应的基因转录,例如由NF- $\kappa$ B所控制的Toll样受体<sup>[17]</sup>;②应激刺激还可以通过增加去甲肾上腺素及巨噬细胞上的 $\beta_3$ -肾上腺素能受体导致白细胞生成增加及白细胞介素-6等细胞因子的释放增加,而它们则可以通过前馈的形式促进炎症基因的表达及促炎因子的释放增加。此外,增加的去甲肾上腺素还可以借助于 $\beta_3$ 肾上腺素能受体与骨髓基质细胞结合以减弱CXC趋化因子配体12(CXCL12)的产生。CXCL12可以使白细胞保留在骨髓中,因此,CXCL12生成减少就会使白细胞大量释放,进而加剧动脉炎症,导致动脉粥样硬化<sup>[18-21]</sup>;③微血管内皮功能障碍与心外膜冠状动脉粥样硬化存在密切的相互作用。慢性应激导致微血管内皮功能障碍后会引引起壁面剪切应力(wall shear stress, WSS)下降,这是由于内皮细胞上面具有特定的受体以感受血流的运行模式,当微血管内皮细胞功能受损时,WSS会明显下降进而减少NO生成,最终导致局灶性炎症和动脉粥样硬化<sup>[22]</sup>。而临床上微血管内皮功能障碍占无明显狭窄(冠状动脉狭窄程度<50%)心肌缺血的75%以上。④伴随着人体皮质醇和去甲肾上腺素等激素的释放还可以

直接导致人体出现胰岛素抵抗、血压升高、心脏代谢活动变化等增加心血管疾病风险的危险因素<sup>[23]</sup>。

## 4 慢性应激的缓解及治疗

### 4.1 减压行为

减压行为(如正念冥想、瑜伽、健身等)已被证实是能够降低人体压力感的重要手段<sup>[24]</sup>。不仅如此,减压行为还可以改善人体血压和不良行为(吸烟、暴食)、减轻全身炎症反应、削弱促炎途径(如NF- $\kappa$ B途径),这种减压行为的作用在冠心病患者中效果更为明显<sup>[25-27]</sup>。除此之外,减压行为也可以改善动脉粥样硬化的进展,例如减压行为后可以加速颈动脉斑块消退以及降低不良心血管事件的发生风险<sup>[28]</sup>。

### 4.2 心理健康治疗

研究表明,A型性格、D型性格、原生家庭存在父母离异情况、社交朋友较少、精神分裂症、婚姻破裂、孤独的人群往往遭受长期慢性应激的困扰,因此,主动的心理健康咨询或课程对这部分人群的帮助是十分必要的;此外,环境噪音也是慢性应激的来源之一,居住在安静舒适的环境中也可以在一定程度上改善慢性应激状态<sup>[29]</sup>。

### 4.3 社会经济因素

较低的社会经济地位与较高的犯罪率和不良心血管事件的发生风险有关,其机制大概是由于较低的社会经济地位 $\rightarrow$ 杏仁核活性增加 $\rightarrow$ 白细胞生成增多 $\rightarrow$ 动脉粥样硬化进展 $\rightarrow$ 冠心病<sup>[30]</sup>。有研究<sup>[31]</sup>表明,相比于接受过职业教育的人而言,未接受职业教育的人群往往更容易遭受来源于工作的压力,因为其劳动付出与回报总是难以匹配,这也是慢性应激源之一。

## 5 慢性应激在不同人群中的作用差异

压力、早期创伤和压力相关疾病在女性中的患病率几乎翻倍,并且女性绝经后失去了雌激素的保护作用,其发生冠状动脉疾病的风险显著增加。DOEDEE等<sup>[32]</sup>的研究表明,女性冠心病患者因受慢性应激的影响,接受经皮冠脉介入术后疲劳的严重程度比男性更高;有趣的是,相对于老年冠心病患者而言,年轻冠心病患者在接受经皮冠脉介入术后

受慢性应激影响而导致的疲劳程度更为严重,这可能是由于年轻患者的生活经济压力要比老年患者的压力更大,这些压力可能源于婚姻、父母赡养、子女教育、工作裁员等方面,也有可能和年轻患者在经皮冠脉术后存在着更重的心理负担有关。

## 6 小结

慢性应激依托于加剧炎症反应和促进动脉粥样硬化已被认为是导致心血管疾病的重要危险因素之一,但相比于传统的心血管危险因素,慢性应激早期并不会显著导致人体不适或即刻引发不良后果,所以在日常生活和临床诊疗中时常被忽视。因此,无论是个人还是临床工作者都需要重视慢性应激在心血管疾病中的作用,并且采用较为合适的措施来改善慢性应激所产生的不良影响,尤其是要更多地关注女性及年轻人群在慢性应激中所受到的损害。最后,将多种不同的减压方式应用于临床治疗是当前改善慢性应激所带来不良后果的理想手段。

### 参 考 文 献 :

- [1] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2021》关于中国高血压流行和防治现状[J].中国全科医学,2022,25(30):3715-3720.
- [2] STRAHLER J, SKOLUDA N, ROHLEDER N, et al. Dysregulated stress signal sensitivity and inflammatory disinhibition as a pathophysiological mechanism of stress-related chronic fatigue[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 298-318.
- [3] 朱彩凤,张敏.慢性压力与冠心病的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(4):611-614.
- [4] 郭宁宁,白洁.慢性应激疾病及其分子机制[J].中国老年学杂志,2016,36(21):5453-5456.
- [5] OSBORNE M T, SHIN L M, MEHTA N N, et al. Disentangling the links between psychosocial stress and cardiovascular disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(8): e010931.
- [6] MORERA L P, MARCHIORI G N, MEDRANO L A, et al. Stress, dietary patterns and cardiovascular disease: a mini-review[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1226.
- [7] MARKOVITZ J H, MATTHEWS K A, WHOOLEY M, et al. Increases in job strain are associated with incident hypertension in the CARDIA study[J]. *Ann Behav Med*, 2004, 28(1): 4-9.
- [8] ROSENGREN A, HAWKEN S, OUNPUU S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study[J]. *Lancet*, 2004, 364(9438): 953-962.
- [9] MALIK A O, JONES P G, MENA-HURTADO C, et al. Derivation and validation of a predictive model for chronic stress in patients with cardiovascular disease[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0275729.
- [10] 孙丽芳,杨波,石少波,等.慢性应激对心脏交感神经和室性心律失常易感性的影响[J].中国循环杂志,2015,30(3):272-275.
- [11] DAR T, RADFAR A, ABOHASHEM S, et al. Psychosocial stress and cardiovascular disease[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(5): 23.
- [12] STEPTOE A, MARMOT M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(1): 13-25.
- [13] SHIN L M, LIBERZON I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 169-191.
- [14] SHIN L M, WRIGHT C I, CANNISTRARO P A, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(3): 273-281.
- [15] WEI J K, ROOKS C, RAMADAN R, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(2): 187-192.
- [16] SHEPS D S, MCMAHON R P, BECKER L, et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: results from the psychophysiological investigations of myocardial ischemia study[J]. *Circulation*, 2002, 105(15): 1780-1784.
- [17] DANTZER R, O'CONNOR J C, FREUND G G, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56.
- [18] DUTTA P, COURTIES G, WEI Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis[J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 325-329.
- [19] HODES G E, PFAU M L, LEBOEUF M, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16136-16141.
- [20] HEIDT T, SAGER H B, COURTIES G, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells[J]. *Nat Med*, 2014, 20(7): 754-758.
- [21] BERNBERG E, ULLERYD M A, JOHANSSON M E, et al. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 359-365.
- [22] SIASOS G, TSIGKOU V, ZAROMYTIDOU M, et al. Role of local coronary blood flow patterns and shear stress on the development of microvascular and epicardial endothelial dysfunction and coronary plaque[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(6): 638-644.

- [23] GIROD J P, BROTMAN D J. Does glucocorticoid dysregulation contribute to the link between cigarette smoking and insulin resistance?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(4): 771.
- [24] LEVINE G N, LANGE R A, BAIREY-MERZ C N, et al. Meditation and cardiovascular risk reduction: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e002218.
- [25] BHASIN M K, DUSEK J A, CHANG B H, et al. Relaxation response induces temporal transcriptome changes in energy metabolism, insulin secretion and inflammatory pathways[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62817.
- [26] CRESWELL J D, IRWIN M R, BURKLUND L J, et al. Mindfulness-based stress reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults: a small randomized controlled trial[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(7): 1095-1101.
- [27] CARLSON L E, SPECA M, FARIS P, et al. One year pre-post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(8): 1038-1049.
- [28] FIELDS J Z, WALTON K G, SCHNEIDER R H, et al. Effect of a multimodality natural medicine program on carotid atherosclerosis in older subjects: a pilot trial of Maharishi Vedic Medicine[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(8): 952-958.
- [29] OSBORNE M T, RADFAR A, HASSAN M Z O, et al. A neurobiological mechanism linking transportation noise to cardiovascular disease in humans[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(6): 772-782.
- [30] TAWAKOL A, OSBORNE M T, WANG Y, et al. Stress-associated neurobiological pathway linking socioeconomic disparities to cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(25): 3243-3255.
- [31] BARBARESCI G, SANDERMAN R, LEEGTE I L, et al. Educational level and the quality of life of heart failure patients: a longitudinal study[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(1): 47-53.
- [32] DOEDEE F, van den HOUDT S, WIDDERSHOVEN J, et al. Chronic stress exposure in men and women, and implications for the course of fatigue after percutaneous coronary intervention; the THORESCI study[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2021, 72: 45-52.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 陈焱, 陈胜岳, 吕志博, 等. 慢性应激与心血管疾病的研究现状[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(7): 55-59.

**Cite this article as:** CHEN Y, CHEN S Y, LU Z B, et al. Research status of chronic stress and cardiovascular disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(7): 55-59.