

· 综述 ·

老年心血管疾病与抑郁的相关性研究进展

何洁琼, 陈军*

(深圳市宝安区人民医院心血管内科, 广东 深圳 518100)

【摘要】 近年来,老年心血管疾病及抑郁症的患病率快速上升。老年心血管疾病患者的抑郁症普遍存在但较为隐匿、病程长、难治愈,与心血管疾病的发病、进展及预后相关。两种疾病可能通过下丘脑-垂体-肾上腺轴/自主神经调节失衡、内皮细胞功能障碍、血小板活化、炎症反应等机制相互作用。尽管老年心血管疾病患者抗抑郁治疗的证据有限,但针对抑郁的药物或非药物治疗策略仍带来获益。

【关键词】 老年人;心血管疾病;抑郁;血小板;炎症

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.09.151

Research progress in relationship between cardiovascular disease and depression in the elderly

He Jieqiong, Chen Jun*

(Department of Cardiology, People's Hospital of Shenzhen Baoan District, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China)

【Abstract】 A rapid rise in the prevalence of cardiovascular disease and depression has been seen in the elderly in recent years. Depression in elderly patients with cardiovascular disease is common, but features insidious occurrence, a long course, and difficulty to cure. Depression has been linked to the onset, progression, and outcome of cardiovascular disease in the elderly. The two conditions may interact through mechanisms such as disruption of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis/autonomic nervous system, endothelial cell dysfunction, platelet activation, and inflammation. Despite limited evidence for antidepressant treatment in the elderly patients with cardiovascular disease, pharmacologic or nonpharmacological strategies for depression confer benefits.

【Key words】 aged; cardiovascular disease; depression; platelet; inflammation

This work was supported by Basic Research Fund of Science and Technology Innovation Commission of Shenzhen Municipality (Free Exploration JCYJ20180305123652076) and Basic Research Fund of Science and Technology Bureau of Baoan District of Shenzhen Municipality [(2019)-20].

Corresponding author: He Jieqiong, E-mail: hejieqionghagong@163.com

心血管疾病是全球发病率以及致死率最高的疾病之一,心血管疾病的发病率与年龄成正比,老年人群是心血管疾病的重灾区。心血管疾病是心身疾病,心理因素在其发生、发展中起重要作用^[1]。抑郁是最常见的心理疾病之一,近年来老年人群的抑郁发病率不断上升,但仍未引起足够的重视;而当抑郁与心血管疾病共发病时,两者可能通过多种机制相互促进,陷入一种恶性循环^[2]。同时,老年心血管人群的抑郁有异于其他人群的特点,针对这种差异,我们需要制定更加周全的治疗策略。

1 老年心血管疾病患者抑郁的特点

1.1 不同程度的抑郁症普遍存在

抑郁是一种情绪障碍,其特征是无精打采、思维

迟钝,可伴有精神运动障碍症状,包括对正常活动失去兴趣、伤心、空虚及易怒等。随着年龄的增长,老年人的生理和心理功能逐渐减弱,神经系统代谢减慢,部分神经递质改变;此外,社会角色、社会环境改变(如新型冠状病毒感染大流行),以及诸如躯体疾病和配偶死亡等生活事件,使老年人容易罹患抑郁症^[3]。根据美国疾病控制和预防中心 2017 年的报告,生活在社区的老年人的抑郁发病率为 1%~5%,但住院老年患者的抑郁发病率为 11.5%,住院老年心血管疾病患者抑郁发病率则上升到 20%~30%^[4]。Calvey 等^[5]对 26 520 例 50 岁及以上的欧洲老年人群进行 12 年的随访观察发现,健康状况不乐观的老年人更易出现抑郁症状,老年心血管疾病患者多存在活动后气促、胸闷、心悸等症状,对健康状况普遍

收稿日期: 2022-10-24; 接受日期: 2023-02-17

基金项目: 深圳市科创委基础研究基金(自由探索 JCYJ20180305123652076);深圳市宝安区科技局基础研究基金[(2019)-20]

通信作者: 何洁琼, E-mail: hejieqionghagong@163.com

感到悲观,因此常常存在程度不一的抑郁症状。此外,在因急性冠脉综合征住院且合并抑郁症的患者中,有50%~70%的患者在其心血管事件之前就有抑郁病史^[6]。由此可见,抑郁在老年心血管疾病患者中是普遍存在的,与心血管事件发病相关。

1.2 症状隐匿

年轻人群的抑郁多表现为外在生活方式的改变,如暴饮暴食、药物滥用、离群索居、易怒等,因此Singh等^[7]认为可通过吸烟、形单影只、受虐待、无父母监管等特征来筛选青少年抑郁的高危人群。但老年人群的抑郁常常是静默的,较为隐匿,难以发现。社交退缩,或对日常活动失去兴趣,是老年抑郁症的常见表现^[8]。老年人群,特别是老年男性,倾向否认抑郁症状,或者归因于躯体疾病。此外,无心血管疾病的抑郁及无抑郁的心血管疾病患者都可以表现为乏力、胃口差、难以入睡等,症状重叠,增加了诊断的难度。在抑郁症患者人群中,65岁以下的老年人更容易接受抑郁的诊断,而65岁及以上的老年人多数否认或忽视自身抑郁症状^[9]。老年人的抑郁表现往往被身体的病痛掩盖,早期抑郁症不易被发现,直到抑郁达到非常严重的程度才可能被诊断。因此,不能通过揭示机体原因来解释的躯体症状,特别是弥漫性的、非特异性的、或慢性的症状,通常是潜在抑郁症的表现。

1.3 病程长难治愈

相较年轻群体,老年人群的抑郁症病程更长,更难痊愈。有研究对18~65岁的抑郁人群进行2年的随访,发现80%的患者可以完全缓解;而另一个类似的研究对65岁及以上的抑郁人群进行2年随访发现,完全缓解率仅为36.8%^[10,11]。因此,相较于年轻人群,老年人群的抑郁症更容易转化成慢性发作或者反复发作的状态,迁延不愈;即使心血管疾病缓解,抑郁症状往往继续存在于心血管疾病患者中。老年抑郁患者即使接受药物治疗也仅有不到五分之一达到完全缓解,其中大于一半的患者仍间断出现抑郁症状^[1]。相较年轻群体,老年抑郁患者不管对药物或者心理治疗效果都是相对较差的,尤其在老年心血管疾病患者中,年龄是一个掣肘,疾病缠身,除了心血管疾病还可能合并糖尿病、慢性肾病、慢性阻塞性肺病等其他慢性病,难以完全缓解,因此针对老年群体的抗抑郁的治疗方案仍需更深入的研究。

2 老年心血管疾病与抑郁症共病的流行病学

超过1/6老年人患有一种或多种心血管疾病,心血管疾病也是65岁及以上老年人死亡的主要原因。在55岁及以上的人群中,20%经历过焦虑抑郁等心理健康问题,其中抑郁是最为常见的,但各国老年人群的发病率存在着较大的差异,日本的老年人

抑郁发病率高达33.5%,英美的发病率约为17%,我国的发病率大约为10%^[12]。不同类型的心血管疾病中抑郁发病率不一,20%的心血管疾病患者存在亚临床抑郁症状,19.8%的急性心肌梗死患者罹患重度抑郁,31.1%的陈旧心肌梗死患者存在临床显著的抑郁,约15%~20%的缺血心脏病患者存在重度抑郁,20%~50%的慢性心力衰竭患者存在不同程度的抑郁。高血压患者抑郁患病率高达40.1%,其中男性和女性的发病率分别为36.6%和63.4%^[13]。抑郁症状与老年心血管疾病发病率的增加有关,可能影响老年人群心血管疾病的药物疗效及转归。Qin等^[14]对2382例45岁及以上的中老年人高血压人群进行观察,发现合并抑郁的患者血压达标率更低,可能与药物依从性差相关。抑郁是心肌梗死后6~18个月心血管疾病死亡的独立危险因素,在急性心肌梗死患者中,老年人群常出现抑郁症状,而抑郁与复发性非致死性心肌梗死事件和心源性死亡事件等不良结局显著相关^[15],且合并抑郁的充血性心力衰竭患者预后更差^[16]。

3 心血管疾病与抑郁的相互作用机制

抑郁与心血管疾病之间的关系是多方面的、双向的,抑郁可能增加心血管疾病的风险,心血管事件也可能增加抑郁的风险,两者共发病的机制途径十分复杂,目前尚不能确定两者是否存在明确的因果关系,但两者存在许多共同的发病通路,可能通过这些共同的通路相互影响。尽管抑郁症被定义为一类精神疾病,但如若出现临床抑郁症,躯体生理状态会出现各种变化,包括下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)调节异常、交感神经过度兴奋、炎症反应、血小板高凝及内皮功能紊乱等,这些生理病理变化也是心血管系统疾病的部分致病机制。

3.1 HPA及自主神经调节异常

HPA是神经内分泌的重要通路,是一个精准的负反馈调节体系,下丘脑促进肾上腺释放肾上腺皮质激素(主要是糖皮质激素),在抑郁的病理生理过程发挥重要作用。多个研究发现抑郁症患者的皮质醇水平升高,抑郁患者HPA轴的负反馈调节被打破,过多的肾上腺皮质激素并不能抑制下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素,导致机体长期处于肾上腺皮质激素(糖皮质激素)过剩的状态^[17,18]。过量的糖皮质激素诱发光、盐、糖的代谢紊乱,导致钠水潴留、高血压、糖尿病,同时诱导脂肪代谢紊乱,引起高血脂,减弱机体抵抗力。众所周知,高血压、高血脂、糖尿病等是冠状动脉粥样硬化的高危因素,与急性冠脉综合征密切相关,因此在抑郁人群中观察

到急性冠状动脉事件的发生率明显高于对照人群^[6]。此外,HPA轴的过度激活导致儿茶酚胺(肾上腺释放)浓度升高,儿茶酚胺是自主神经系统主要的神经递质,促进血管收缩、心率加快、心肌耗氧量增加,交感神经过度激活,诱发高血压、心肌梗死甚至心源性猝死等心血管事件^[19,20]。

3.2 内皮功能障碍及血小板活化

内皮损伤可诱导血小板激活、黏附、聚集在损伤周围,吸引单核淋巴细胞黏附、释放选择素等炎症因子,这是动脉粥样硬化重要的病理机制之一^[21]。内皮功能障碍导致内皮损伤,过量脂质沉积在冠状动脉内膜下,形成斑块,促进冠状动脉粥样硬化的发病。抑郁是一种慢性应激源,可能通过细胞黏附、迁移、增殖功能的异常导致内皮功能障碍,有研究发现内皮损伤指标细胞间黏附因子-1、P选择素等在抑郁症患者中异常高表达,甚至有学者认为内皮功能障碍可能是抑郁的一个重要特征^[22]。内皮功能障碍促进了血小板的过度活化,在抑郁患者中观察到血小板表面受体-糖蛋白(glycoprotein, GP) IIb/IIIa受体过度激活、GPIIb及5-羟色胺受体表达水平升高,促进血小板的黏附聚集以及与白细胞的黏附,而这些变化使抑郁患者更易罹患心血管疾病,甚至使缺血性心脏病的患者预后更差^[23]。但目前的研究仅仅停留在小规模的相关性分析,尚不能证实抑郁及心血管疾病与内皮功能障碍及血小板活化的内在机制,故仍待更深入的探讨。

3.3 炎症反应

炎症是抑郁及心血管疾病的重要发病机制。一系列的研究发现抑郁与炎症状态相关,白细胞介素2、白细胞介素6、肿瘤坏死因子- α 、肿瘤坏死因子- γ 等多种促炎因子在抑郁症患者中表达升高,而白细胞介素4、白细胞介素6等抗炎因子水平下降,但这种改变是轻度的,机体处于一种慢性炎症状态,长期慢性的炎症状态可促进冠状动脉粥样硬化斑块的形成,甚至与粥样硬化斑块的破裂引起的急性心肌梗死事件相关^[24-26]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是临床中常用的炎症指标, von Känel等^[27]发现术前抑郁显著升高心脏手术患者术后CRP水平,而CRP是心血管疾病不良结局的预测指标。即使抑郁症患者的症状完全缓解,但若CRP水平仍未恢复,其心血管事件发生的风险远高于其他人群。由此可见,炎症因子CRP可作为抑郁与心血管疾病共发病的关键指标。炎症不仅在抑郁及心血管疾病的发病中发挥重要作用,在治疗上也是一个重要靶点。抗抑郁药物在炎症水平升高的抑郁患者中治疗效果不佳,而联合非甾体抗炎药与抗抑郁药物治疗抑郁合并心血管疾病效果显著优于单独的抗抑郁药物疗法,在冠状动脉介入治疗前应用小剂量的秋水仙

碱抗炎治疗可减轻冠心病患者心肌的损伤及炎症反应^[28]。但抗炎治疗究竟是否可以普适性地应用于所有的抑郁合并心血管疾病患者,还是仅仅针对部分炎症指标较高的人群,仍需大规模的临床试验证实。

4 治疗策略

心血管疾病合并抑郁的患者可采用多种多样的治疗方式,包括抗抑郁药物治疗、心理治疗(如认知行为疗法)、运动治疗及心脏康复治疗等,组合不同的治疗方式更容易取得满意的效果。成立一个由心血管专科医师、临床药剂师及心理医师组成的治疗小组,专门针对老年心血管疾病合并抑郁的患者进行心理评估以及治疗管理,使共病治疗更加专业、更安全,充分体现对心血管疾病及抑郁这种“心身疾病”的多管齐下的治疗特色。

抗抑郁药物治疗包括一线药物5-羟色胺重吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、二线用药5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)/二代抗精神病药物(second-generation antipsychotic, SGA)等。SSRIs用于老年心血管合并抑郁人群相对是安全的^[29],研究发现抗抑郁药可以降低老年抑郁患者的心绞痛程度及心血管风险,但对于非抑郁的老年男性则无此效果^[30]。欧洲心脏学会指南上,抗抑郁药物SSRIs/SNRIs及三环类抗抑郁药对于心力衰竭合并重度抑郁的患者都是III类推荐,因为它会增加心血管及全因死亡风险^[31],而且尽管SSRI(如西酞普兰/舍曲林)是安全性较高的抗抑郁药,它也可能引起轻微的QT间期延长、减少血小板/内皮细胞的活化从而增加出血风险,因此在出血高风险以及QT间期延长的患者中应慎用,使用中也需要严密监测相关风险。三环类抗抑郁药易引起体位性低血压及心动过速,SNRI可引起心动过速及高血压,因此在老年心血管疾病患者中更应慎用^[32]。

在制定对抗心血管疾病及抑郁的治疗方案时,医师需要充分考虑每个患者的心理、社会和环境背景。各种干预措施如生活回顾、运动疗法、音乐疗法、谈话疗法、压力释放等,都对老年人有益。鼓励家属充分参与到患者的治疗方案中来,有益于缓解患者的社交孤独,增强治疗的延续性,从而增加老年患者对治疗方案的依从性,降低心血管事件的发生及全因死亡风险。

5 小结

综上,抑郁在老年心血管疾病人群中普遍存在但又容易被忽视,与心血管疾病的发病、进展及预后相关,因此在临床工作中需要得到充分的重视及全面的

评估。尽管目前已经发现心血管疾病与抑郁通过HPA轴/自主神经失衡、血小板/内皮功能失调及炎症反应等作用机制相互促进,但其内在的关系仍有待更深入的探讨。推荐采用个性化及多样化的抗抑郁的治疗策略治疗心血管合并抑郁的老年患者,帮助缓解心血管疾病的进展,提高老年生活的质量,增加社会幸福感与和谐度,减轻社会医疗经济的负担。

【参考文献】

- [1] Jiang W. Depression and cardiovascular disorders in the elderly[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(2): 211–219. DOI: 10.1016/j.cger. 2019. 11. 003.
- [2] Meng R, Yu C, Liu N, *et al.* Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(2): e1921043. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.
- [3] Bafail DA. Mental health issues associated with COVID-19 among the elderly population: a narrative review[J]. Cureus, 2022, 14(12): e33081. DOI: 10.7759/cureus.33081.
- [4] Herrman H, Patel V, Kieling C, *et al.* Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission[J]. Lancet, 2022, 399(10328): 957–1022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02141-3.
- [5] Calvey B, Maguire R, de Andrade Moral R, *et al.* Health asymmetry as a predictor of depressive symptomatology over time among older European adults: a growth curve analysis[J]. J Psychosom Res, 2023, 166: 111158. DOI: 10.1016/j.jpsychores. 2023. 111158.
- [6] Parker G, Bassett D, Boyce P, *et al.* Acute coronary syndrome-associated depression: getting to the heart of the data[J]. J Affect Disord, 2020, 15(269): 70–77. DOI: 10.1016/j.jad. 2020. 03. 008.
- [7] Singh S, Lai CH, Iderus NHM, *et al.* Prevalence and determinants of depressive symptoms among young adolescents in Malaysia: a cross-sectional study[J]. Children (Basel), 2023, 10(1): 141. DOI: 10.3390/children 10010141.
- [8] Hayajneh AA, Rababa M, Al-Nusour EA, *et al.* Predictors of depression amongst older adults with acute coronary syndrome seeking emergency care[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(7): e14203. DOI: 10.1111/ijcp. 14203.
- [9] Casey DA. Depression in older adults: a treatable medical condition[J]. Prim Care, 2017, 44(3): 499–510. DOI: 10.1016/j.pop. 2017. 04. 007.
- [10] Comijs HC, Nieuwesteeg J, Kok R, *et al.* The two-year course of late-life depression; results from the Netherlands study of depression in older persons[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 20. DOI: 10.1186/s12888-015-0401-5.
- [11] Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, *et al.* Association between depressive symptoms and incident cardiovascular diseases[J]. JAMA, 2020, 324(23): 2396–2405. DOI: 10.1001/jama. 2020. 23068.
- [12] Wang S, Lu T, Sun J, *et al.* Long-term trends in the incidence of depressive disorders in China, the United States, India and globally: a comparative study from 1990 to 2019[J]. Front Psychol, 2023, 17(13): 1066706. DOI: 10.3389/fpsyg. 2022. 1066706.
- [13] Riaz M, Shah G, Asif M, *et al.* Factors associated with hypertension in Pakistan: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0246085. DOI: 10.1371/journal. pone. 0246085.
- [14] Qin W, Xu L. Pathways linking relative deprivation to blood pressure control: the mediating role of depression and medication adherence among Chinese middle-aged and older hypertensive patients[J]. BMC Geriatr, 2023, 23(1): 57. DOI: 10.1186/s12877-023-03769-6.
- [15] Arzet A, Sibanda W, Naidoo DP, *et al.* The effect of lifestyle modification on depression among myocardial infarction patients after revascularisation[J]. Cardiovasc J Afr, 2021, 32(2): 70–77. DOI: 10.5830/CVJA-2020-030.

- [16] Herrmann-Lingen C. Treating depression in patients with heart failure: what is (not) recommended? [J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(16): 2137–2139. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac092.
- [17] Chen S, Yin Y, Yue Y, *et al.* Integrating functional neuroimaging and serum proteins improves the diagnosis of major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2023, 325: 421–428. DOI: 10.1016/j.jad. 2023. 01. 034.
- [18] Freimer D, Yang TT, Ho TC, *et al.* The gut microbiota, HPA axis, and brain in adolescent-onset depression: *Probiotics* as a novel treatment [J]. Brain Behav Immun Health, 2022, 26: 100541. DOI: 10.1016/j.bbih. 2022. 100541.
- [19] onhajzerova I, Visnovcova Z, Ondrejka I, *et al.* Major depressive disorder at adolescent age is associated with impaired cardiovascular autonomic regulation and vasculature functioning[J]. Int J Psychophysiol, 2022, 181: 14–22. DOI: 10.1016/j.ijpsycho. 2022. 08. 004.
- [20] Gold PW, Wong ML. Re-assessing the catecholamine hypothesis of depression: the case of melancholic depression[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(11): 6121–6124. DOI: 10.1038/s41380-021-01133-x.
- [21] Xu S, Ilyas I, Little PJ, *et al.* Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(3): 924–967. DOI: 10.1124/pharmrev. 120. 000096.
- [22] Gacar G, Goomez SS, Halbutogullari ZS, *et al.* Resveratrol improves vascular endothelial dysfunction in the unpredictable chronic mild stress model of depression in rats by reducing inflammation[J]. Behav Brain Res, 2023, 438: 114186. DOI: 10.1016/j.bbr. 2022. 114186.
- [23] RS, Saharia GK, Patra S, *et al.* Flow cytometry based platelet activation markers and state of inflammation among subjects with type 2 diabetes with and without depression[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10039. DOI: 10.1038/s41598-022-13037-z.
- [24] Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, *et al.* Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls[J]. Brain Behav Immun, 2020, 87: 901–909. DOI: 10.1016/j.bbi. 2020. 02. 010.
- [25] Kuo CY, Lin CH, Lane HY. Molecular basis of late-life depression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7421. DOI: 10.3390/ijms22147421.
- [26] Shi R, Gwee X, Chua DQ, *et al.* Inflammatory markers and incident depression: evidence in a population-based prospective study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2022, 142: 105806. DOI: 10.1016/j.psyneuen. 2022. 105806.
- [27] von Känel R, Rosset K, Gessler K, *et al.* Preoperative depression and anxiety as predictors of postoperative C-reactive protein levels in patients undergoing cardiac surgery: a prospective observational study[J]. Swiss Med Wkly, 2022, 152: 40018. DOI: 10.57187/smw. 2022. 40018.
- [28] Cole J, Htun N, Lew R, *et al.* Colchicine to prevent periprocedural myocardial injury in percutaneous coronary intervention (COPE-PCI): coronary microvascular physiology pilot substudy[J]. J Interv Cardiol, 2022, 2022: 1098429. DOI: 10.1155/2022/1098429.
- [29] Fernandes N, Prada L, Rosa MM, *et al.* The impact of SSRIs on mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease and depression: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Res Cardiol, 2021, 110(2): 183–193. DOI: 10.1007/s00392-020-01697-8.
- [30] Pearce M, Garcia L, Abbas A, *et al.* Association between physical activity and risk of depression: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79(6): 550–559. DOI: 10.1001/jamapsychiatry. 2022. 0609.
- [31] Goldfarb M, De Hert M, Detraux J, *et al.* Severe mental illness and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(9): 918–933. DOI: 10.1016/j.jacc. 2022. 06. 017.
- [32] Pivato CA, Chandiramani R, Petrovic M, *et al.* Depression and ischemic heart disease[J]. Int J Cardiol, 2022, 364: 9–15. DOI: 10.1016/j.ijcard. 2022. 05. 056.