

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01319

慢性缺血性心力衰竭患者抑郁障碍与血管内皮功能的评估分析

丁 茹, 陈金明*

第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨慢性缺血性心力衰竭伴发抑郁障碍患者血管内皮功能的状态。**方法** 对56例临床症状稳定的慢性缺血性心力衰竭患者 Zung 抑郁自评量表(SDS)进行抑郁障碍评估,根据 SDS 标准分为抑郁障碍组($n=20$)、非抑郁障碍组($n=36$),分别用超声检测肱动脉血流介导的血管舒张(FMD),同时检测血浆 NO、ET-1 水平,比较两组之间血管内皮功能的差异。**结果** 56例慢性缺血性心力衰竭患者中抑郁障碍发生率 35.7%;抑郁障碍组 FMD 参数即反应性充血后肱动脉内径变化率 $[(5.97 \pm 0.78)\%]$ 、血浆 NO 水平 $[(48.90 \pm 9.82) \mu\text{mol/L}]$ 低于非抑郁障碍组 $[(6.66 \pm 0.83)\%]$ 、 $[(55.13 \pm 10.32) \mu\text{mol/L}]$,均 $P < 0.05$,血浆 ET-1 水平 $[(83.35 \pm 13.39) \text{ng/L}]$ 高于非抑郁障碍组 $[(74.67 \pm 10.95) \text{ng/L}]$, $P < 0.05$ 。**结论** 慢性缺血性心力衰竭伴抑郁障碍者血管内皮功能受损程度较非抑郁障碍者更为严重。

[关键词] 抑郁;心力衰竭;血管内皮;冠心病

[中图分类号] R 541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2010)12-1319-04

Analysis of depression and endothelial function in patients with chronic ischemia heart failure

DING Ru, CHEN Jin-ming*

Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the endothelial function of chronic ischemia heart failure (CIHF) patients complicated with depression. **Methods** The depression statuses were evaluated by Self-rating Depression Scale (SDS) in 56 patients with documented stable chronic ischemia heart failure. The patients were assigned to depression group ($n=20$) or non-depression group ($n=36$) based on their standard SDS scores. The flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery was assessed by ultrasound in the two groups, and the plasma ET-1 and NO levels were determined so as to evaluate the endothelial function. **Results** The incidence of depression was 35.7% in the 56 patients. Patients in the depression group showed significantly lower FMD compared with the non-depression group ($[5.97 \pm 0.78]\%$ vs $[6.66 \pm 0.83]\%$, $P < 0.05$). Plasma NO level ($[48.90 \pm 9.82) \mu\text{mol/L}]$ vs $[55.13 \pm 10.32) \mu\text{mol/L}]$, $P < 0.05$) was lower and ET-1 level ($[83.35 \pm 13.39) \text{ng/L}]$ vs $[74.67 \pm 10.95) \text{ng/L}]$, $P < 0.05$) was higher in the depression group than in the non-depression group. **Conclusion** CIHF patients with depression have a more severe damage of endothelial function than those without depression.

[Key words] depression; heart failure; vascular endothelium; coronary disease

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(12):1319-1322]

心力衰竭是各种心脏疾病发展的终末阶段,是以高死亡率、高致残率为特点的临床综合征,冠心病导致的缺血性心力衰竭临床最为常见。近年来研究显示,心力衰竭不仅严重威胁患者的机体健康,还经常给患者带来严重的精神心理障碍如抑郁障碍等^[1-3],而精神心理的不健康又影响了心衰的进程,被认为是导致心血管事件发生的危险因素之一,但具体机制尚在探索阶段。本研究将针对伴或不伴抑郁障碍的慢性缺血性心力衰竭患者的血管内皮功能进行评估分析,以进一步探讨精神心理障碍与心力

衰竭的相互影响及机制。

1 材料和方法

1.1 研究对象 2009年9月至2010年5月我科门诊及病房诊治的确诊为慢性缺血性心力衰竭的患者56例,年龄42~78(61.7 ± 9.6)岁,男性30例,女性26例,均为小学以上文化程度,意识清楚,语言交流及理解无障碍。左室射血分数(LVEF)30%~50%, NYHA II~III级,冠心病病程1~10年,心衰病程1~5年,心衰阶段C。冠心病的诊断为满足以下任

[收稿日期] 2010-07-27

[接受日期] 2010-11-23

[作者简介] 丁茹,博士,主治医师, E-mail: drdr1@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81886294, E-mail: drchenjm@yahoo.com.cn

一条件:(1)有陈旧性心肌梗死史;(2)冠状动脉造影发现冠脉至少一支主要分支管径狭窄 $\geq 50\%$;(3)筛选前以下任一项检查结果提示心肌缺血:静息或症状发作时心电图、运动负荷心电图试验、动态心电图、超声负荷心动图、核素心肌显像、冠状动脉 CT 造影(冠脉至少一支主要分支管径狭窄 $\geq 50\%$),并不伴有重度主动脉瓣狭窄、关闭不全、主动脉炎、冠状动脉栓塞、原发性心肌病。患者均已根据我国慢性收缩性心力衰竭及冠心病治疗指南接受规范化治疗,心衰症状稳定 2 周以上,冠心病症状稳定 4 周以上,均未进行心脏再同步化治疗,均未进行抗抑郁治疗,近 3 个月内未行冠状动脉介入治疗、近 3 个月内未发生急性心肌梗死。

1.2 评价抑郁状态及分组 在心衰症状持续稳定的情况下,受试者分别于医院随访期间发给抑郁自评量表(SDS),经过培训的医务人员采用同一指导语对填表方法进行说明,由患者自行填写。对文化程度低的患者,由研究人员逐条解读,但不加任何指导,让患者独自做出评分。原始分按公式换算为标准分(标准分=原始分 $\times 1.25$ 后取整),SDS 标准分 ≥ 50 分为存在抑郁障碍。根据 SDS 标准分分为抑郁障碍组(SDS 标准分 ≥ 50 分)和非抑郁障碍组(SDS 标准分 < 50 分)。

1.3 评价内皮功能

1.3.1 血管超声检测血管内皮功能 在进行所有项目检测之前,低硝酸盐饮食 48 h,停用血管活性药物 24 h,禁烟、酒 12 h,禁食 8 h。参照 Celermajer 等^[4]的方法,检测前嘱患者平卧休息 15 min,利用高分辨超声诊断系统(ATI 公司 HDI5000,4~10 mHz 高频探头),于肘横纹上方 2~15 cm 范围内探测肱动脉,显示肱动脉的纵轴,使其前、后壁的内膜显示最清晰。于模拟 II 导联 R 波顶点时相,测得基础肱动脉内径,在 1 cm 范围内连续 3 次测量内径,取其均值。用气压止血带缚于前臂上端,充气至 280 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)并保持 5 min,随后迅速减压并在减压后 60 s 内测定反应性充血后肱动脉内径,方法以及部位同上。休息 10 min 后,于舌下含服 5 mg 硝酸甘油,3 min 后再次于原部位测得含服硝酸甘油后肱动脉内径。计算反应性充血前后肱动脉内径变化率(D_1)作为血流介导的血管舒张(FMD)参数, $D_1 = (\text{反应性充血后肱动脉内径} - \text{基础肱动脉内径}) / \text{基础肱动脉内径}$,计算含服硝酸甘油前后肱动脉内径变化率(D_2), $D_2 = (\text{含服硝酸甘油}$

后肱动脉内径 - 基础肱动脉内径) / 基础肱动脉内径, D_1 、 D_2 均以百分数表示。所有超声指标测量者为同一人,并且不知道本实验详情。

1.3.2 血浆一氧化氮(NO)与内皮素 1(ET-1)水平的检测 清晨空腹采集静脉血 4 ml,加入含 EDTA 及抑肽酶的抗凝管中,摇匀,30 min 内以 $1\ 500 \times g$ 离心 15 min,取上清液得血浆标本,置入 -80°C 冰箱保存,分批检测。采用放射免疫法测定 ET-1,试剂盒为南京聚力生物工程研究所生产;采用硝酸还原法测定 NO,试剂盒为南京建成生物工程研究所生产。检测步骤及操作严格按照试剂盒说明进行。

1.4 统计学处理 用 Microsoft Excel 软件建立数据库,录入量表数据,用 SPSS 13.0 软件包进行处理,各计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分率表示,两组基础资料比较采用两样本 t 检验或 χ^2 检验,抑郁状态对肱动脉 FMD 影响的两组间比较,以基础肱动脉内径为协变量进行协方差分析,两组间血浆 NO、ET-1 水平及 NO/ET-1 的比较采用两样本 t 检验。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组基础资料 两组患者在年龄、性别、体质指数(BMI)、病程、NYHA 分级、伴随疾病(高血压、糖尿病)、药物治疗(ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、利尿剂、他汀类药物、硝酸酯类、钙拮抗剂类)等方面并无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 SDS 评分结果 56 例患者平均 SDS 标准分为(49.8 \pm 17.3)分。SDS 标准分 ≥ 50 分即有抑郁症状者为抑郁障碍组,共 20 例,占 35.7%,SDS 标准分为(69.6 \pm 12.2)分;SDS 标准分 < 50 分者为非抑郁障碍组,共 36 例,SDS 标准分为(38.8 \pm 6.46)分。

2.3 血管内皮功能的检测结果 抑郁障碍组患者反应性充血前后肱动脉内径变化率 D_1 小于非抑郁障碍组患者($P < 0.05$),含服硝酸甘油前后肱动脉内径变化率 D_2 与非抑郁障碍组患者相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

2.4 血浆 NO、ET-1 的检测结果 抑郁障碍组患者血浆 NO 水平低于非抑郁障碍组($P < 0.05$),血浆 ET-1 水平高于非抑郁障碍组($P < 0.05$),抑郁障碍组患者 NO/ET-1 低于非抑郁障碍组($P < 0.01$),以上指标两组间比较差异均具有统计学意义。详见表 2。

表 1 两组间平均 SDS 标准分及 D₁、D₂ 的比较Tab 1 Comparison of standard SDS score, D₁ and D₂ between two groups

Group	N	SDS standard score	D ₁ (%)	D ₂ (%)
Depression	20	69.6 ± 12.2	5.97 ± 0.78	10.6 ± 0.61
Non-depression	36	38.8 ± 6.46*	6.66 ± 0.83*	10.8 ± 0.67

D₁: Rate of inner diameter change before and after reactive hyperemia; D₂: Rate of inner diameter change before and after nitroglycerin treatment. * P < 0.05 vs depression group

表 2 NO、ET-1、NO/ET-1 的两组间比较

Tab 2 Comparison of NO, ET-1, and NO/ET-1 between two groups

Group	N	NO c _B /(μmol · L ⁻¹)	ET-1 ρ _B /(ng · L ⁻¹)	NO/ET-1
Depression	20	48.90 ± 9.82	83.35 ± 13.39	0.60 ± 0.17
Non-depression	36	55.13 ± 10.32*	74.67 ± 10.95*	0.75 ± 0.16**

NO: Nitric oxide; ET-1: Endothelin-1; * P < 0.05, ** P < 0.01 vs depression group

3 讨论

慢性心力衰竭作为大多数心血管疾病的主要死因,导致机体出现神经功能紊乱、内分泌失调,引起的躯体症状重、活动耐量低、住院频率高,常伴有食欲减退、睡眠障碍、倦怠、疲乏,另外,患者社会角色的转换、社会交往的减少、对亲友照顾的依赖、对未来预期的悲观,以及长期大量药物的应用,一系列生物、社会、心理因素均使得抑郁症成为慢性心力衰竭患者较易罹患的心理疾病。

国内外多项临床调查显示慢性心力衰竭患者抑郁障碍发生率 21.6% ~ 37%^[1-3]。本研究显示,按照 SDS 评分,56 例 NYHA II ~ III 级的慢性缺血性心力衰竭患者中有抑郁障碍者 20 例,发生率为 35.7%,与现有报道相近。而 WHO 统计抑郁症在全世界的发病率为 11%,可见慢性缺血性心力衰竭患者中存在抑郁障碍者较一般人群普遍。通过 SDS 抑郁自评量表方法评价抑郁状态并不完全等同于精神病学意义上的抑郁症,抑郁症必须经由具备精神病专业资格的医生采用特殊诊断方法如 SCID 诊断才能确诊。然而,SDS 抑郁自评量表在 Zung 1965 年编制后,先后进行了多次测试,其信度和效度均较高,又因其操作简便而被广泛使用,有较高的临床应用价值,因此本研究选用 SDS 抑郁自评量表可在一定程度上反映患者的抑郁状态。

近年来的研究发现,抑郁障碍是心血管不良事件的预示因子之一^[5]。Jiang 等^[6]对 374 名因充血性心衰而住院的患者进行了评估,大约有 35% 的患

者患有抑郁障碍,其 3 个月和 1 年的总死亡率显著高于无抑郁症患者,其中重度抑郁症患者 3 个月至 1 年内死亡或重新入院的可能性至少是无抑郁症患者的 2 倍。但抑郁障碍对心血管疾病的影响机制仍不清楚,有研究认为可能与血小板活化、炎症反应增强、神经内分泌激活、自主神经功能降低等环节有关^[7-10]。本研究主要探讨了血管舒张功能的异常。含服硝酸甘油通过提供外源性 NO 诱导肱动脉舒张,反映了非内皮依赖性血管舒张功能,影响非内皮依赖性血管舒张功能的主要因素包括血管壁结构的改变如血管纤维化、血管平滑肌对 NO 反应性的改变,如鸟苷酸环化酶活性降低等等。而 FMD 体现了血管内皮细胞在物理刺激下分泌内源性 NO 诱导血管舒张的过程即内皮依赖性的血管舒张功能,可以反映血管内皮功能的异常与否。本研究观察到抑郁障碍组内皮依赖性血管舒张功能受损程度较非抑郁障碍组更为严重,而两组非内皮依赖性血管舒张功能并无统计学差异,提示抑郁障碍可能与血管内皮功能存在相互影响而与血管壁的结构、血管平滑肌对 NO 反应性无关。同时,本研究发现与非抑郁患者相比,抑郁患者血浆 NO 水平更为低下,ET-1 水平增高,NO/ET-1 则明显降低。血管舒张因子 NO、缩血管物质 ET-1 是内皮细胞生成并分泌一对相互拮抗的血管活性物质,两者的动态平衡在血管舒缩功能的调节中具有重要作用。本研究结果提示抑郁障碍患者血管内皮功能异常可能与内皮细胞 NO 分泌减少,ET-1 相对或绝对增加,导致 NO/ET-1 比例失调致血管舒张功能障碍有关。目前认

为抑郁症患者普遍存在下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA)功能异常,而有研究提示,HPA轴的异常可能通过影响体内谷氨酸-N-甲基-D-天冬氨酸受体抑制内皮细胞的NO合成酶^[11],这可能是抑郁患者NO、ET-1比例失调的机制之一。

Cooper等^[12]报道即便轻度的抑郁等不良情绪也可以影响健康成年人的血管舒张功能。翁深宏等^[13]报道单纯抑郁患者血浆NO水平、ET-1水平较精神健康者显著升高。Sherwood等^[14]报道,在143例冠心病患者中,47例抑郁障碍患者肱动脉FMD显著低于96例非抑郁障碍患者,而抗抑郁治疗与FMD改善有关。本研究结果结合国内外研究现状提示抑郁障碍可能加重慢性缺血性心衰患者血管内皮功能的损伤,而血管内皮功能受损不仅是冠心病发生发展的重要环节,还通过增加外周血管阻力、促进心肌纤维化等机制诱导心功能恶化。

综上所述,本研究提示慢性缺血性心力衰竭患者较易产生抑郁障碍,而抑郁障碍又可能通过抑制血管内皮功能干预缺血性心力衰竭的疾病进程。因此,临床对这类患者进行治疗时,不仅要关注其躯体疾病,还要注重对其心理疾病的识别和干预。

[参考文献]

[1] Rutledge T, Reis V A, Linke S E, Greenberg B H, Mills P J. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1527-1537.

[2] Koenig H G. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 1998, 20: 29-43.

[3] 杜岗,边宁,潘广伟,麦海源,李自成. 89例慢性心力衰竭患者焦虑抑郁调查研究[J]. *中国实用医药*, 2009, 4: 10-11.

[4] Celermajer D S, Sorensen K E, Gooch V M, Spiegelhalter D J, Miller O I, Sullivan I D, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. *Lancet*, 1992, 340: 1111-1115.

[5] Sher Y, Lolak S, Maldonado J R. The impact of depression in heart disease[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12: 255-264.

[6] Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden L H, Cuffe M S, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 1849-1856.

[7] Szczepanska-Sadowska E, Cudnoch-Jedrzejewska A, Ufnal M, Zera T. Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 61: 509-521.

[8] Redwine L S, Wirtz P H, Hong S, Bosch J, Ziegler M G, Greenberg B, et al. Depression as a potential modulator of Beta-adrenergic-associated leukocyte mobilization in heart failure patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1720-1727.

[9] Kop W J, Stein P K, Tracy R P, Barzilay J I, Schulz R, Gottdiener J S. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression[J]. *Psychosom Med*, 2010, 72: 626-635.

[10] Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Bedetti G, Fontana F, Costa G M. Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212: 292-298.

[11] Siekmeier R, Grammer T, März W. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2008, 13: 279-297.

[12] Cooper D C, Milic M S, Tafur J R, Mills P J, Bardwell W A, Ziegler M G, et al. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation[J]. *Psychosom Med*, 2010, 72: 122-127.

[13] 翁深宏,王高华. 抑郁患者血浆内皮素和一氧化氮的水平变化[J]. *广东医学*, 2010, 31: 89.

[14] Sherwood A, Hinderliter A L, Watkins L L, Waugh R A, Blumenthal J A. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 656-659.

[本文编辑] 孙岩