

焦虑与冠状动脉痉挛:不容忽视的风险

董天慧 周力 陈晖

(首都医科大学附属北京友谊医院心内科, 北京 100050)

【摘要】 焦虑作为现代社会的一种心理疾病,已在人群中普遍存在。焦虑不仅会影响患者的生活质量,还会增加冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病风险,需引起临床医生的关注。由冠状动脉痉挛(CAS)引起的变异型心绞痛临床上也并不少见。目前已有多项研究发现焦虑与CAS之间存在相互作用。抗焦虑及抗CAS治疗分别有效改善患者焦虑症状及减少CAS发作。现就焦虑与CAS之间的影响、作用机制以及治疗方面进行综述。

【关键词】 焦虑;心理疾病;冠状动脉痉挛;变异型心绞痛

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.004

Anxiety and Coronary Artery Spasm: A Risk Not To Be Ignored

DONG Tianhui, ZHOU Li, CHEN Hui

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Anxiety, as a kind of mental illness in modern society, has been ubiquitous among people. Anxiety not only affects patients' quality of life, but also increases the risk of coronary atherosclerotic heart disease, which needs to be paid attention to by clinicians. Variant angina pectoris caused by coronary artery spasm is not uncommon in clinic. At present, a number of studies have found the interaction between anxiety and coronary artery spasm. Anti-anxiety and anti-coronary artery spasm therapy can respectively improve the anxiety and reduce the onset of coronary artery spasm. This paper reviews the relationship, mechanism of action and treatment between anxiety and coronary artery spasm.

【Key words】 Anxiety; Mental illness; Coronary artery spasm; Variant angina pectoris

随着社会的发展,现代人心理疾病越来越多,影响着人们的日常生活,甚至带来不良后果。van Dijk等^[1]发现焦虑会增加患者经皮冠状动脉介入治疗术后10年内全因死亡风险($HR = 1.50, 95\% CI 1.14 \sim 1.98$),需引起临床医师关注。笔者在临床工作中也发现较多有焦虑情绪的患者自觉心绞痛发作强烈,但行冠状动脉造影检查未见明显狭窄,多考虑为冠状动脉痉挛(coronary artery spasm, CAS)引起的变异型心绞痛可能。同时反复发作的心绞痛会再一次增加患者的焦虑情绪,二者相互影响,形成恶性循环。因此,了解焦虑与CAS之间的影响机制及临床表现并予早期治疗,对改善患者预后具有重要意义。现就焦虑与CAS之间的影响、作用机制以及治疗方面进行综述。

1 焦虑与CAS

焦虑是人们身处压力环境时的适当反应,当这种情绪难以控制时,就被认为是一种病理性疾病。包括焦虑情绪、焦虑状态、焦虑障碍,后二者可伴多种躯体

症状,如肌肉紧张、头部不适、口干、出汗、易怒、不安、易疲劳、失眠、注意力难以集中和坐立不安等。长期患有焦虑状态或焦虑障碍的人群不仅工作效率降低,甚至严重影响日常生活而需积极处理^[2-3]。焦虑障碍中较为常见的一种分型为广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD),指至少6个月不明原因的持续过度焦虑,对日常事件的反复担忧。焦虑障碍在美国的年患病率为21.3%,在全球范围的年患病率为11.6%^[4]。国内多中心、大样本调查显示,焦虑障碍患病率在综合医院就诊患者中占8%,远高于一般人群患病率^[5]。Roest等^[6]对焦虑与冠心病发病风险之间的关系做了一项meta分析,发现焦虑是冠心病及心源性死亡的独立危险因素($HR = 1.26, 95\% CI 1.15 \sim 1.38, P < 0.0001$; $HR = 1.48, 95\% CI 1.14 \sim 1.92, P = 0.003$)。de Hert等^[7]也发现焦虑可能与冠心病风险的增加独立相关($RR = 1.41, 95\% CI 1.23 \sim 1.61, P < 0.0001$)。还有多篇文献表明焦虑在新发冠心病、心

脏不良事件的发生以及年轻患者的急、慢性心血管疾病发展过程中均起到一定作用^[8-10]。因此焦虑在冠心病患者中的风险不容忽视。

CAS 是一种缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD), 其通过血管收缩使正常或动脉粥样硬化的冠状动脉管腔变窄, 减少心肌血流, 在缺血性心脏病的发病机制中起着重要作用^[11-12]。由 CAS 引起的胸痛又可称为血管痉挛型心绞痛或冠状动脉痉挛型心绞痛, 其临床表现为夜间或凌晨发作心绞痛, 为静息痛, 有时伴有冷汗、恶心甚至晕厥, 心电图常表现为一过性的 ST 段抬高或压低、T 波振幅增加和负向 U 波^[11-12]。已证实, 氧化应激、内皮功能障碍、慢性炎症反应和自主神经系统失衡在 CAS 的发生中起着重要作用, 其通过增加冠状动脉平滑肌细胞 Ca^{2+} 敏感性引起冠状动脉过度收缩^[12-16]。

2 焦虑促进 CAS 的发生

有文献报道焦虑可促进 CAS 的发生。Hung 等^[17]将研究对象分为 CAS 组、新发阻塞性 CAD 组及控制对照组 (既无 CAS 亦无冠状动脉狭窄病变的普通人群), 对 CAS 组与新发阻塞性 CAD 组、CAS 组与控制对照组分别作倾向得分匹配后发现, 新发 CAS 组患者的焦虑患病率明显高于新发阻塞性 CAD 组患者和控制对照组患者 (38.7% vs 22.6%, $P < 0.001$; 38.6% vs 10.1%, $P < 0.001$)。与新发阻塞性 CAD 组及控制对照组相比, 焦虑具有更高的发展成 CAS 的风险 (与新发阻塞性 CAD 组比较: $OR = 2.29$, 95% CI 2.14 ~ 2.45, $P < 0.001$; 与控制对照组比较: $OR = 5.20$, 95% CI 4.72 ~ 5.74, $P < 0.001$)。因此该文章提出和普通人群或新发阻塞性 CAD 患者相比, 焦虑更是 CAS 的独立危险因素。Mehta 等^[18]依据以上研究讨论了 CAS 与情绪压力 (如焦虑状态) 之间的关系, 认为情绪压力通过交感神经系统激活、炎症、氧化应激、内皮功能障碍和平滑肌细胞失调等引起 CAS。在中国, 霍燕飞^[19]研究了焦虑和冠状动脉慢血流 (coronary slow flow, CSF) 的关系, 该研究通过汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 来评估患者是否处于焦虑状态, 随后进行冠状动脉造影检查并将其分为非慢血流组 (对照组) 及慢血流组 (试验组), 对比发现对照组 HAMA 评分低于试验组 [(4.32 ± 0.48) 分 vs (5.57 ± 0.65) 分], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此认为焦虑状态是 CSF 的相关危险因素。国外也有研究表明焦虑与 CSF 相关, 且其严重程度与焦虑严重程度显著相关^[20]。而 CSF 可能通过减少冠状动脉血供引起 CAS。

2.1 焦虑引起内皮功能障碍促进 CAS 发生

血管内皮功能障碍是冠心病患者血管病变的重

要原因及始因。上述已提及 CAS 与血管内皮功能障碍有关。而焦虑可能通过不同方面引起血管内皮损伤。Santos 等^[21]研究发现同年龄、性别、种族的人群中, 焦虑症状越多或者诊断 GAD 的患者越多, 颈动脉内膜增厚值越高 ($\beta = 0.010$, $P = 0.049$)。还有文献^[22]研究焦虑对老年高血压患者血压变异性、内皮素-1 与一氧化氮 (NO) 的影响, 发现焦虑程度越明显, 患者血压变异性越大 [(10 ± 3) mg Hg vs (14 ± 3) mg Hg, $P < 0.001$] (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 血清内皮素-1 水平越高 [(58.39 ± 25.23) ng/L vs (95.38 ± 21.73) ng/L, $P < 0.001$], NO 水平越低 [(80.86 ± 5.62) $\mu\text{mol/L}$ vs (66.99 ± 4.12) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$], 从而引起并加重患者血管内皮损伤, 出现一系列心血管疾病, 如冠状动脉粥样硬化斑块形成和 CAS 等^[23]。

2.2 焦虑引起自主神经功能紊乱促进 CAS 发生

自主神经系统在心血管疾病中起着关键作用, 如高血压发病机制中, 交感神经活性升高分泌儿茶酚胺增多, 引起阻力小动脉收缩增强导致血压升高。前文已提及自主神经功能紊乱与 CAS 相关。通过牟艳丽等^[24]的研究发现伴有焦虑症的冠心病患者自主神经功能紊乱更严重。该研究将研究对象依据焦虑自评量表分成伴焦虑障碍组及单纯冠心病组, 对比患者心率变异性从而观察两组自主神经功能损害情况, 通过相邻 NN 之间 > 50 ms 的数量占总窦性心搏数量的百分比 (PNN50)、相邻 RR 间期差值均方根 (RMSSD) 等指标来反映心率变异性, 最后发现伴焦虑障碍组 PNN50、RMSSD 明显低于单纯冠心病组 [两组 PNN50、RMSSD 对比结果: (5.19 ± 3.08)% vs (7.76 ± 3.82)%, $P < 0.05$; (23.07 ± 6.85) ms vs (33.47 ± 9.73) ms, $P < 0.05$]。由此得出焦虑的冠心病患者心率变异性会明显降低, 提示自主神经功能严重损害。Fu 等^[25]研究了围绝经期和绝经后潮热妇女的焦虑症状和心脏自主神经功能之间的关系。该研究选择 40 ~ 59 岁的女性, 以焦虑调查问卷为标准纳入 121 例女性, 最后发现焦虑越重, 患者会有更高的心脏交感神经活性和更低水平的静息心脏副交感神经活性, 从而使自主神经活动紊乱, 最后可能导致心血管疾病的发生。Sakata 等^[26]曾研究 CAS 区域的交感神经活性与血管痉挛型心绞痛疾病活动之间的关系, 该实验通过碘-123 标记的间碘苄胍使心脏交感神经支配区域显像来评估交感神经活性。间碘苄胍是一种去甲肾上腺素类似物, 其摄取减少和/或释放增加都被认为是交感神经末梢支配障碍或去神经的结果。该研究发现与 CAS 稳定期患者相比, CAS 活动期患者前降支区域的交感神经间碘苄胍洗脱率明显降低, 即间碘苄胍

释放减少,提示在 CAS 活动期交感神经活性增高 [$(-4.5 \pm 7.1)\%$ vs $(5.6 \pm 8.1)\%$, $P < 0.01$]。通过以上分析可认为焦虑引起自主神经功能紊乱促使 CAS 发生。

2.3 焦虑引起炎症反应促进 CAS 发生

血管炎症反应是冠心病的又一发病因素。动脉壁的急性和慢性炎症反应是血管内皮功能障碍的机制之一^[23],从而引起血管内皮损伤,形成冠状动脉粥样硬化斑块或引发 CAS。Costello 等^[27]通过 meta 分析和系统评价研究了外周炎症细胞因子与 GAD 的关系,经分析发现在两项或多项研究中,与对照组相比,GAD 患者的 C 反应蛋白、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 水平显著升高,但只有 C 反应蛋白有足够的 meta 分析数据,结果提示 GAD 患者的血清 C 反应蛋白水平显著高于对照组 ($SD = 0.38$, 95% CI $0.06 \sim 0.69$; $Z = 2.36$, $P = 0.02$),该文章认为有初步证据表明 GAD 患者体内有炎症反应。还有学者^[28]分析焦虑障碍及抑郁障碍二者合并冠心病患者的血清 CA125 和 TNF- α 水平。该试验将研究对象分为冠心病伴焦虑抑郁障碍组(ADC 组)、冠心病不伴焦虑抑郁障碍组(NADC 组)以及对照组(同期进行健康体检者)。对比发现 ADC 组患者血清 CA125 和 TNF- α 水平明显升高,且 CA125 和 TNF- α 水平与冠心病合并焦虑抑郁障碍呈正相关[ADC 组与 NADC 组的 CA125 和 TNF- α 水平分别为: (43.41 ± 5.94) U/mL vs (37.23 ± 11.62) U/mL, $P < 0.05$; (43.68 ± 9.02) ng/L vs (34.38 ± 8.69) ng/L, $P < 0.05$ 。ADC 组与对照组的 CA125 和 TNF- α 水平分别为: (43.41 ± 5.94) U/mL vs (19.78 ± 3.92) U/mL, $P < 0.05$; (43.68 ± 9.02) ng/L vs (28.36 ± 7.86) ng/L, $P < 0.05$ 。CA125: $r = 0.31$, TNF- α : $r = 0.54$]。该研究认为焦虑抑郁障碍可能是通过上调血清 CA125 和 TNF- α 浓度进一步加重冠心病患者病情。另外还有文章报道高敏 C 反应蛋白是 CAS 的重要危险因素^[13,29]。综合以上分析考虑焦虑可能通过增加患者体内炎症反应,产生炎症细胞因子引起血管内皮功能障碍,促使 CAS 发生。

3 CAS 加重焦虑状态

焦虑患者常表现为难以控制的过度、持续担忧。CAS 反复发作引起的慢性疼痛会加重患者的焦虑情绪,不利于疾病的恢复。de Heer 等^[30]选取 803 例确诊冠心病的患者,通过医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)评估患者焦虑状态,Rose Angina 问卷评估有无胸痛症状。对患者每隔 6 个月进行一次焦虑及胸痛调查,时间共计 30 个月。

研究发现胸痛患者在基线后的所有时间点都有更严重的焦虑症状(胸痛与焦虑评估的关联性: $0.90 \sim 0.95$)。这一研究表明胸痛在很大程度上增加了焦虑风险,且认为临床上更严重的焦虑症状往往是疼痛的后果,而不是原因。Gerrits 等^[31]选取 614 例无焦虑症患者对其慢性疼痛进行等级评估并进行 4 年随访,结果有 7.8% 的参与者出现焦虑障碍且焦虑发作与疼痛程度有关 ($HR = 1.44$, 95% CI $1.03 \sim 2.02$, $P = 0.035$)。还有文章提及慢性疼痛是情绪障碍的首要决定因素之一,其中焦虑也是慢性疼痛患者经常诊断的情绪障碍之一^[32]。另外,也有研究发现冠心病会增加焦虑情绪甚至增加焦虑症患病率,考虑与更重的临床症状、更长的住院时间有关^[30,33]。

焦虑患者因以上各种机制引发 CAS,而 CAS 的发作也可能成为患者焦虑情绪产生的原因,严重者可发展为焦虑障碍,影响患者日常生活。故不论是焦虑还是 CAS,一旦发现需积极就诊,以免进一步加重病情。

4 焦虑合并 CAS 的治疗

焦虑通过各种机制促使 CAS 的发生,而患者因确诊为冠心病或经常发作胸痛会进一步加重焦虑情绪。此时有必要对焦虑合并 CAS 患者进行一定的治疗。仅有焦虑情绪的 CAS 患者可予心理指导或自我调节,而已发展为焦虑状态或焦虑障碍者,则需及时就诊。

4.1 抗焦虑治疗

4.1.1 认知行为疗法

认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)被认为是对焦虑患者的一线治疗方案,通过使其正确认识事情的本质,减少对负性事件的过于担忧而减轻患者的焦虑情绪,教导患者通过识别并自我调整导致焦虑状态思想和行为来监控自身情绪^[34]。Reavell 等^[34]做了一项研究,目的是评估 CBT 对心血管疾病患者焦虑的疗效如何,结果发现 CBT 组患者焦虑评分显著低于对照组 ($SD = -0.34$, 95% CI $-0.65 \sim -0.03$, $P = 0.03$, $I^2 = 71\%$),由此认为 CBT 能有效减轻心脏病患者的焦虑状态。多项研究也发现瑜伽或进行其他种类运动的人群能更好地维持躯体连贯性,减轻焦虑症状并改善患者的生活质量,强调焦虑患者的身心互动^[35-36]。

4.1.2 药物治疗

Chen 等^[37]对焦虑患者的药物治疗进行 meta 分析,发现去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂($SMD = -1.84$, 95% CI $-3.05 \sim -0.62$)、去甲肾上腺素能和特异性血清素能抗抑郁药($SMD = -0.91$, 95% CI $-1.62 \sim -0.20$)、褪黑素受体激动剂($SMD = -0.68$, 95% CI $-1.15 \sim -0.21$)、选择性 5-羟色胺再

摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) ($SMD = -0.67, 95\% CI -0.90 \sim -0.43$)、阿扎哌隆类抗焦虑药 ($SMD = -0.58, 95\% CI -1.00 \sim -0.17$)、抗惊厥药 ($SMD = -0.56, 95\% CI -0.85 \sim -0.28$)、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 ($SMD = -0.54, 95\% CI -0.79 \sim -0.30$) 和苯二氮卓类抗焦虑药 ($SMD = -0.40, 95\% CI -0.65 \sim -0.15$) 均比安慰剂组产生更大的作用,且发现大多数药物干预比心理干预的效果更好。这提示抗焦虑药物选择的必要性和广泛性。还有研究^[38]证实抗焦虑药物联合 CBT 治疗 GAD 效果更佳。该研究选取 65 例中重度 GAD 患者作为研究对象,以治疗后使用 HAMA 量表进行评分对比 CBT 联合 SSRIs 类药物治疗与单独使用 SSRIs 类药物治疗 GAD 的疗效差异,结果发现药物联合 CBT 的效果优于单纯使用药物治疗 (总有效率: 97% vs 84%, $P < 0.05$)。

4.2 抗 CAS 治疗

上述提及 CAS 是因冠状动脉平滑肌细胞 Ca^{2+} 敏感性增加而引起冠状动脉过度收缩,钙通道阻滞剂通过阻断 Ca^{2+} 进入平滑肌细胞内,对治疗 CAS 特别有效^[12],尤其非二氢吡啶类钙通道阻滞剂,能减少因 CAS 所致室性心律失常的发生^[39]。他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物也有助于减少 CAS 的发作^[12]。改善微循环的药物如硝酸酯类、尼可地尔等可能也会有效改善患者临床症状。同时也需减少 CAS 的诱因,如饮酒、剧烈运动、情绪激动、遇冷和服用易诱发 CAS 的药物 (如儿茶酚胺类药物) 等。

当 CAS 引起的心绞痛患者通过 HAMA、焦虑自评量表、HADS-A 量表或焦虑调查问卷等明确诊断 GAD 或处于焦虑状态时,笔者推测可通过 CBT 以及必要时加用抗焦虑药物治疗焦虑症状从而减少 CAS 发作,但这需进一步试验证实。又或是患者未达焦虑状态但有焦虑情绪时,这也提醒心内科医生需关注患者的心理健康并作出及时的心理疏导,必要时建议患者寻求心理医生。有效改善焦虑情绪,有助于心血管疾病恢复。

5 结语

通过以上分析,笔者认为焦虑通过内皮功能障碍、自主神经功能紊乱及炎症反应等机制促使 CAS 发生,并发现焦虑状态或焦虑障碍是 CAS 的相关危险因素。这强调了对焦虑合并 CAS 患者抗焦虑治疗的必要性。笔者推测抗焦虑治疗联合抗 CAS 药物治疗能有效改善患者预后,但目前此方面研究尚少。

心理疾病已逐渐成为现代人的普遍疾病,焦虑状态或焦虑障碍不仅会降低患者生活质量,还会对器质性疾病的进展产生一定影响,焦虑症状严重者甚至有自杀倾向^[40],为人们本就不易的生活加上隐形负担。这表明有必要关注患者心理健康及因其带来的躯体疾病,同时也提醒并呼吁临床医生在对患者治疗的过程中应注意患者身心健康,以生物-心理-社会医学模式更全面地救治患者。

参考文献

- [1] van Dijk MR, Utens EM, Dulfer K, et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(5): 552-558.
- [2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(8): 564-574.
- [3] DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized anxiety disorder [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(7): ITC49-ITC64.
- [4] Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(6): 502-514.
- [5] 汪凯, 朱春燕, 陈海波. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(12): 908-917.
- [6] Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(1): 38-46.
- [7] de Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(1): 31-40.
- [8] Liu H, Tian Y, Liu Y, et al. Relationship between major depressive disorder, generalized anxiety disorder and coronary artery disease in the US general population [J]. *J Psychosom Res*, 2019, 119: 8-13.
- [9] Mesa-Vieira C, Grolmund J, von Känel R, et al. Psychosocial risk factors in cardiac rehabilitation: time to screen beyond anxiety and depression [J]. *Glob Heart*, 2021, 16(1): 16.
- [10] Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute myocardial infarction in young individuals [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 136-156.
- [11] Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. Coronary artery spasm: new insights [J]. *J Interv Cardiol*, 2020, 2020: 5894586.
- [12] Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm—Clinical features, pathogenesis and treatment [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2019, 95(2): 53-66.
- [13] Itoh T, Mizuno Y, Harada E, et al. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation [J]. *Circ J*, 2007, 71(7): 1074-1078.
- [14] Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 955-963.
- [15] Miyao Y, Kugiyama K, Kawano H, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(2): 432-437.
- [16] Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(4): 414-425.
- [17] Hung MY, Mao CT, Hung MJ, et al. Coronary artery spasm as related to anxiety and depression: a nationwide population-based study [J]. *Psychosom Med*, 2019,

- 81(3):237-245.
- [18] Mehta PK, Thobani A, Vaccarino V. Coronary artery spasm, coronary reactivity, and their psychological context[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(3):233-236.
- [19] 霍燕飞. 焦虑抑郁状态与冠状动脉慢血流现象的相关性探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(3):422-425.
- [20] Elamragy AA, Abdelhalim AA, Arafa ME, et al. Anxiety and depression relationship with coronary slow flow[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0221918.
- [21] Santos IS, Goulart AC, Brunoni AR, et al. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2):529-534.
- [22] 王树娟, 崔建国, 齐洁, 等. 焦虑对老年高血压患者血压变异性、内皮素-1、一氧化氮的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(34):4277-4282.
- [23] Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):620-636.
- [24] 牟艳丽, 李倩. 观察伴不同焦虑和(或)抑郁障碍冠心病患者以心率变异性(HRV)为代表的自主神经功能损害情况[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(30):118-119.
- [25] Fu P, Gibson CJ, Mendes WB, et al. Anxiety, depressive symptoms, and cardiac autonomic function in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a brief report[J]. *Menopause*, 2018, 25(12):1470-1475.
- [26] Sakata K, Yoshida H, Hoshino T, et al. Sympathetic nerve activity in the spasm-induced coronary artery region is associated with disease activity of vasospastic angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28(2):460-464.
- [27] Costello H, Gould RL, Abrol E, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7):e027925.
- [28] 刘永政, 郇琳, 王倩. 焦虑抑郁障碍对女性冠心病患者血清 CA125 和 TNF- α 表达的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(4):649-650.
- [29] Morita S, Mizuno Y, Harada E, et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis—Smoking, aging, inflammation, and blood pressure[J]. *Intern Med*, 2014, 53(23):2663-2670.
- [30] de Heer EW, Palacios JE, Adèr HJ, et al. Chest pain, depression and anxiety in coronary heart disease: consequence or cause? A prospective clinical study in primary care[J]. *J Psychosom Res*, 2020, 129:109891.
- [31] Gerrits MMJG, van Oppen P, van Marwijk HWJ, et al. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders[J]. *Pain*, 2014, 155(1):53-59.
- [32] Kremer M, Becker LJ, Barrot M, et al. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? [J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 53(1):236-270.
- [33] Lee C, Lee SC, Shin YS, et al. Severity, progress, and related factors of mood disorders in patients with coronary artery disease: a retrospective study [J]. *Healthcare (Basel)*, 2020, 8(4):568.
- [34] Reavell J, Hopkinson M, Clarkesmith D, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychosom Med*, 2018, 80(8):742-753.
- [35] Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Pailhez G, et al. Mind-body interactions in anxiety and somatic symptoms[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2016, 24(1):53-60.
- [36] Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, et al. Effects of mindfulness yoga vs stretching and resistance training exercises on anxiety and depression for people with Parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7):755-763.
- [37] Chen TR, Huang HC, Hsu JH, et al. Pharmacological and psychological interventions for generalized anxiety disorder in adults: a network meta-analysis [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 118:73-83.
- [38] 郝瑞军, 段俊芳, 康慧敏. 药物联合认知行为疗法治疗广泛性焦虑障碍患者的疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(16):2811-2812.
- [39] Rodríguez-Mañero M, Oloriz T, le Polain de Waroux JB, et al. Long-term prognosis of patients with life-threatening ventricular arrhythmias induced by coronary artery spasm[J]. *Europace*, 2018, 20(5):851-858.
- [40] Hoge EA, Ivkovic A, Fricchione GL. Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment[J]. *BMJ*, 2012, 345:e7500.

收稿日期:2021-05-14

(上接第 1063 页)

- [7] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996, 348(9038):1329-1339.
- [8] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16):1706-1717.
- [9] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19):1982-1988.
- [10] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045-1057.
- [11] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1791-1800.
- [12] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23):2732-2740.
- [13] Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5):489-496.
- [14] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23):2719-2728.
- [15] Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14):1309-1320.

收稿日期:2021-03-15