

心理应激与冠状动脉微血管疾病的相关性研究进展

史青博 张智文 郭权 李恩 于浩森 李牧蔚

(郑州大学华中阜外医院 华中阜外医院 河南省人民医院心脏病中心, 河南 郑州 450000)

【摘要】许多心绞痛患者在接受冠状动脉造影时没有发现明显的阻塞性冠状动脉病变,其中超过 50% 的患者诊断为冠状动脉微血管疾病。冠状动脉微血管疾病严重影响了患者的生活质量,增加了主要不良心血管事件的发生风险,但其病因及发病机制尚不完全明确。心理应激是人体通过认识、评价而感受到应激原的刺激时引起的心理、生理机能改变的过程。近年来随着双心医学的提出以及生物-心理-社会医学模式的逐渐发展,心理应激与冠状动脉微血管疾病的发生、发展及预后的关系受到人们的高度关注。现总结既往研究,对心理应激与冠状动脉微血管疾病之间的相关性进行综述,旨在为冠状动脉微血管疾病的诊治提供帮助。

【关键词】冠状动脉微血管疾病;心理应激;双心医学

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.007

Correlation Between Psychological Stress and Coronary Microvascular Disease

SHI Qingbo, ZHANG Zhiwen, GUO Quan, LI En, YU Haosen, LI Muwei

(Central China Fuwai Hospital of Zhengzhou University, Central China Fuwai Hospital, Heart Center of Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China)

【Abstract】 Many angina patients undergo coronary angiography without significant obstructive coronary artery disease, and more than 50% of these patients are diagnosed with coronary microvascular disease. Coronary microvascular disease seriously affects the quality of life of patients and increases the risk of major adverse cardiovascular events. However, the etiology and mechanism of coronary microvascular disease are still unclear. Psychological stress is a process in which the body changes its psychological and physiological functions when it feels the stimulation of stressors through recognition and evaluation. In recent years, the relationship between psychological stress and the occurrence, development, prognosis of coronary microvascular diseases has attracted extensive attention with the proposal of psycho-cardiology and the gradual development of bio-psycho-social medical model. This article summarizes the previous studies and reviews the correlation between psychological stress and coronary microvascular disease, aiming to provide help for the diagnosis and treatment of coronary microvascular disease.

【Key words】 Coronary microvascular disease; Psychological stress; Psycho-cardiology

冠状动脉微循环系统由冠状动脉的前小动脉(直径 100 ~ 500 μm)和微小动脉(直径 < 100 μm)组成,其血容量占整个冠状动脉系统的 95% 以上,在心肌细胞供血中发挥重要作用。冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)是指微循环的结构或功能异常,心肌血流灌注不足,从而表现出一系列心肌缺血症状或存在心肌缺血客观证据的临床综合征^[1-2]。约 70% 的心绞痛和疑似心肌缺血患者接受冠状动脉造影时没有发现明显的阻塞性病变^[3],其中超过一半的患者都存在冠状动脉微血管问题。CMVD 严重降低患者的生活质量,增加了主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生风险^[4-5],逐渐受到了国内外专家学者的高度

关注。然而目前的成像技术仍然不能对微循环系统进行直接检测,只能间接评估其功能,CMVD 的相关研究仍处于初步阶段。

心理应激是人体通过认识、评价而感受到应激原的刺激时引起的心理、生理机能改变的过程,可以通过神经-体液-免疫调节机制影响心脑血管、呼吸、消化、神经精神等多个系统功能,并且是很多种致命性疾病的直接病因或诱因^[6],根据其发生发展时间跨度的不同可分为急性心理应激和慢性心理应激两种类型。近年来,急性和慢性心理应激对心血管系统疾病的影响逐渐受到了大家的重视^[7-8],越来越多的研究^[9]发现,心理应激与 CMVD 的发生、发展及预后密切相关。现从流行病学、发病关系、发病机制以及临

基金项目:河南省医学科技攻关省部共建重大项目(SBGJ202101006)

通信作者:李牧蔚, E-mail:lmw0207@163.com

床治疗等方面对心理应激与 CMVD 的相关性进行综述,旨在为二者的诊治提供帮助。

1 心理应激与 CMVD 的流行病学

研究^[10]显示,在欧美国家每年约有 400 万疑似冠心病的患者进行了侵入性冠状动脉造影检查,其中未发现心外膜大血管阻塞性病变的患者超过 50%。同时,有心绞痛症状但冠状动脉造影结果显示非阻塞性病变的患者中,CMVD 的发生率为 45%~60%^[11]。尽管 CMVD 的发病率很高,但是由于检测手段匮乏以及部分临床医师对疾病认识的不足,其检出率较低,并且存在大量漏诊或误诊的患者。另外,冠心病患者中焦虑抑郁等精神心理问题的发生率较高,近年来大量的专家共识已将焦虑、抑郁等心理应激作为心血管系统疾病的一个独立危险因素。荟萃分析^[12]结果表明,在稳定性冠心病患者中心理应激性心肌缺血的发生率为 70%。目前仍缺乏关于心理应激与 CMVD 的大样本流行病学调查数据,但是从小样本临床试验中可以发现,心理应激和 CMVD 的发病率较高,并且二者之间存在着密切联系。

2 心理应激与 CMVD 的发病关系

急性心理应激例如愤怒、紧张、恐惧、自然灾害、恐怖袭击等压力介质的突然激增与患者脆弱的心理相结合可以诱发心血管系统疾病。多项研究结果表明急性心理应激引起的冠状动脉微血管功能障碍与应激性心肌病的发病机制密切相关^[9,13-14],有应激性心肌病病史的女性患者再次受到急性心理刺激后,微血管会出现过度收缩及痉挛^[15-16],并且在应激性心肌病急性期静脉注射腺苷(微血管扩张剂)可显著改善患者的心肌血流灌注^[17]。另外,急性心理应激会影响血管内皮功能,增加冠状动脉硬化,并导致已确诊冠心病患者的微血管收缩^[18]。因此急性心理应激与冠状动脉血管相关疾病的发生关系密切。

慢性心理应激主要是指长时间的焦虑、抑郁等精神心理状态,这些持续的慢性心理刺激会干扰机体的生理和认知功能,从而对身体健康产生负面影响。大量的研究^[19]结果已经证实了焦虑、抑郁等慢性心理应激与较高的心血管疾病危险因素和心血管事件发生风险密切相关。Vermeltfoort 等^[20]评估了 20 例具有典型心绞痛症状但冠状动脉造影结果正常的 CMVD 患者焦虑程度与心肌缺血严重程度的关系,结果发现具有高特质性焦虑的患者发生心肌缺血的程度更重。还有研究结果表明 CMVD 患者的焦虑、抑郁评分和精神心理疾病患病率明显高于健康对照组^[21];并且与阻塞性冠心病患者相比,CMVD 患者存在更多的抑郁、焦虑和躯体化功能障碍等合并症,并且生活质量

更低^[22]。

值得注意的是,心理应激与 CMVD 之间的影响是相互的,心理应激可以增加 CMVD 的罹患风险,同时 CMVD 反过来又增加了心理应激的严重程度,二者互为因果,彼此互相影响,最终形成了恶性循环。

3 心理应激与 CMVD 发病机制的相关性

3.1 心理应激与冠状动脉微血管舒缩功能障碍

冠状动脉微血管的舒缩功能依靠血管内皮细胞、平滑肌细胞、局部血管活性物质及自主神经系统的共同调节,微血管舒缩功能障碍是 CMVD 发生的重要机制之一。心理应激可以通过炎症反应及神经内分泌功能紊乱两种途径影响冠状动脉微血管舒缩功能,诱发 CMVD^[23-24]。

3.1.1 炎症反应

炎症反应在心理应激诱发的冠状动脉微血管舒缩功能障碍中起到至关重要的作用。既往研究^[25-26]表明,心理应激与 C 反应蛋白、白细胞介素-1 和白细胞介素-6 等炎症因子的升高密切相关,并且存在剂量反应关系,病情越重,体内炎症因子水平越高。升高的炎症因子能够激活心肌组织细胞的炎性状态,同时炎症诱发的氧化应激反应会造成内皮细胞损伤及功能障碍,影响冠状动脉的舒缩功能^[27]。另一方面,炎症还会降低内皮依赖性血管舒张因子的生物学活性,同时抑制内皮细胞一氧化氮合酶的活性,使得一氧化氮合成减少,微血管舒张功能障碍;同时一氧化氮活性降低会引起内皮素-1 的分泌增加,导致微血管的异常收缩^[28-29]。由此可见,炎症是心理应激和 CMVD 共同的病理生理基础,心理应激可以通过炎症反应介导的冠状动脉微血管舒缩功能障碍引起 CMVD。

3.1.2 神经内分泌功能紊乱

神经内分泌功能紊乱是心理应激诱发冠状动脉微血管舒缩功能障碍的另一个重要机制。急性或慢性心理应激作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统,导致糖皮质激素和儿茶酚胺的合成及分泌异常,持续异常分泌的糖皮质激素会增加冠心病相关危险因素的发生风险,儿茶酚胺则可作用于 α 肾上腺素能受体引起冠状动脉的异常收缩。同时在心理应激状态下,心肌细胞自身产生及释放的儿茶酚胺类物质也会有所增加,进一步诱发心肌细胞和冠状动脉血管的异常收缩,减少心肌血流灌注^[30]。还有研究证实,冠心病患者受到急性心理应激刺激时冠状动脉微血管的收缩明显强于心外膜大血管^[31],而且 α 肾上腺素能受体阻滞剂能够显著改善合并心理应激冠心病患者的微血管舒张功能^[32]。因此,心理应激主要通过神经内分泌途径诱发冠状动脉微血管的舒缩功能障碍。

3.2 心理应激与冠状动脉微血管结构异常

冠状动脉微血管远端血栓栓塞、周围组织水肿、管壁平滑肌细胞增生肥大以及斑块形成等均可导致微血管结构异常,从而诱发 CMVD。一项前瞻性研究^[33]结果表明,血小板的数量和活性受到急性和慢性心理应激的影响,心理应激与血小板数量增加及生物活性的增强密切相关。由此可以推测心理应激能够增加血管内血小板血栓的形成风险,造成微血管血栓栓塞。急性心理应激能够诱发机体内炎症因子的大量释放,从而导致机体出现“炎症风暴”^[34],同时神经内分泌功能紊乱会引起血流动力学改变、血压升高和心率加快^[22],炎症因子和血流动力学改变引起的组织水肿及内皮细胞损伤会导致微血管结构的破坏,影响心肌细胞的血流灌注。另外慢性心理应激能够促进冠状动脉斑块的形成并加重高血压和心室肥厚^[35],进一步导致微血管管腔狭窄,降低冠状动脉血流储备,增加微循环阻力。

3.3 心理应激与冠状动脉微血管痉挛

冠状动脉微血管痉挛是引起严重微血管相关疾病的重要机制之一^[36]。Ong 等^[37]观察到,与原发性心外膜大血管痉挛患者相比,微血管痉挛患者出现缺血性心电图改变的频率更高。既往研究^[38]发现,冠状动脉血管痉挛患者的焦虑抑郁患病率明显高于正常人及阻塞性冠心病患者,并提出精神心理应激可能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途径引起血管痉挛。机体在应激状态下交感神经过度激活,去甲肾上腺素、肾上腺素等激素的合成和释放均显著增加。有研究指出,应激性心肌病患者急性期的血浆儿茶酚胺浓度比心肌梗死患者高出数倍^[39],交感神经的过度兴奋及儿茶酚胺的大量释放可能是导致血管痉挛的直接原因。虽然没有证据直接说明心理应激可以引起微血管痉挛,但是研究^[40]结果显示,心外膜大血管痉挛和微血管痉挛都是由 Rho 激酶介导的。

3.4 心理应激与 CMVD 相关危险因素

CMVD 与阻塞性冠心病具有相似的危险因素,如高脂血症、高血压、糖尿病等。大量的研究^[41]表明,心理应激与高脂血症、高血压、糖尿病等代谢综合征的发生关系十分密切。急、慢性的心理应激均可以引起体内脂质代谢功能紊乱,尤其是持续性的慢性心理应激刺激糖皮质激素的合成及分泌,导致血脂水平异常。精神心理因素是高血压发病的重要危险因素,愤怒、紧张、焦虑和抑郁等急、慢性心理应激可促进肾上腺素释放,从而导致血压升高^[42]。同时,心理应激引起糖皮质激素和儿茶酚胺浓度升高,增加胰岛素需求

和胰岛素抵抗,导致 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的发生^[43]。另外长期处于慢性心理应激的患者还会养成吸烟、酗酒、暴饮暴食等不良的生活习惯,它们同样也是 CMVD 及其他心血管疾病的危险因素。所以心理应激可以促进 CMVD 相关危险因素的发生,从而增加 CMVD 患病风险。

3.5 性别和遗传因素

性别和遗传因素在 CMVD 和心理应激的发生、发展中也起着重要作用。有研究^[44]表明女性患者中 CMVD 的发病率明显高于男性,尤其是绝经后的女性。同时患有 CMVD 的女性焦虑、抑郁评分明显高于男性,这可能是由于女性在精神压力下更容易出现内皮功能障碍及微血管调节异常^[45]。还有研究表明抑郁症的遗传性女性约为 42%,男性约为 29%^[46],心理应激和 CMVD 的发生在女性中更常归因于遗传因素。

4 CMVD 合并心理应激的双心治疗

随着医疗技术水平的快速发展,尤其是心脏介入手术的不断成熟,阻塞性冠心病患者能够得到及时有效的治疗,然而对 CMVD 患者仅能给予一些药物或者物理辅助治疗。尼可地尔、 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂等是目前针对 CMVD 的一线治疗药物,它们能够扩张冠状动脉阻力血管,同时降低心脏前后负荷,进而增加冠状动脉血流量,改善心肌血流灌注^[2]。针对合并心理应激的 CMVD 患者,除了进行抗心肌缺血治疗外,还要注重解决患者的精神心理问题,做到身心同治。特别是合并焦虑抑郁的 CMVD 患者,联合应用抗焦虑抑郁及镇静催眠等精神类药物不仅能够有效缓解患者的焦虑抑郁状态,减轻患者心绞痛症状,还能够降低 MACE 发生风险^[47-48]。

5-羟色胺选择性重摄取抑制剂 (serotonin-selective reuptake inhibitor, SSRI) 是目前治疗焦虑抑郁的一线药物,同时它还能够降低血小板活性并抑制血管内皮细胞的激活,改善合并心理应激的冠心病患者的临床预后。一项随机、双盲、对照试验^[49]结果显示,与安慰剂组相比艾司西酞普兰能够有效缓解患者的焦虑抑郁状态,同时显著改善冠心病患者的心理应激性心肌缺血以及心理应激所导致的血流动力学改变。苯二氮草类药物除了具有镇静催眠、抗惊厥等作用外,还具有很强的抗焦虑作用,以焦虑症状为主的 CMVD 患者可以联合应用苯二氮草类药物。另外,5-羟色胺受体激动剂也具有抗焦虑抑郁作用,并且和 SSRI 联用可以在增强药物治疗效果的同时减轻药物不良反应^[50]。

其他一些治疗手段对合并心理应激的 CMVD 患者也有一定的疗效。减压治疗不仅可以显著缓解焦虑、抑郁状态,改善躯体化程度,降低负性心理应激反

应,还可以降低非致命性心肌梗死发生率和心血管疾病死亡率^[47]。另外作为中华文明的一个瑰宝,许多中药同时具有益气通脉、宁心安神的功效,可以做到心身同治^[8]。然而,这些治疗方法仍缺乏循证医学证据,还需要在同质群体中进行前瞻性、随机临床试验,以证实其临床效果。

5 总结与展望

综上所述,CMVD 是一种心身疾病,心理应激在 CMVD 的发生、发展、康复和预后各个环节都发挥重要作用,二者互为因果。截至目前,对 CMVD 的研究尚处于初步阶段,国际上仍缺乏公认的针对 CMVD 诊断及治疗的指南和共识,心理应激与 CMVD 的相关性仍缺少大规模的流行病学调查数据和病理生理学机制相关的基础研究。但是在临床诊疗过程中,要重视心理应激与 CMVD 的相关性,同时结合生物-心理-社会医学模式做到二病同治,制定个体化治疗方案,改善患者临床症状,提高患者生活质量,减少 MACE 的发生。

参考文献

- [1] Taqueti VR, di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options; JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21):2625-2641.
- [2] 张运,陈韵岱,傅向华,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5):421-430.
- [3] Reeh J, Therning CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(18):1426-1435.
- [4] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade [J]. *Circulation*, 2017, 135(11):1075-1092.
- [5] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6):734-744.
- [6] Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2005, 1:607-628.
- [7] Lagrauw HM, Kuiper J, Bot I. Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50:18-30.
- [8] 段小春,刘梅颜. 心理应激性心肌缺血的早期诊断与治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(10):921-924.
- [9] van der Meer RE, Maas AH. The role of mental stress in ischaemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders [J]. *Eur Cardiol*, 2021, 16:e37.
- [10] Ford TJ, Berry C. How to diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial [J]. *Interv Cardiol*, 2019, 14(2):76-82.
- [11] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17):1101-1111.
- [12] Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(8):690-703.
- [13] Collste O, Tornvall P, Alam M, et al. Coronary flow reserve during dobutamine stress in Takotsubo stress cardiomyopathy [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(7):e007671.
- [14] Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with Takotsubo-like left ventricular dysfunction [J]. *Circ J*, 2005, 69(8):934-939.
- [15] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10):929-938.
- [16] Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, et al. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy) [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2(2):147-152.
- [17] Galiuto L, de Caterina AR, Porfida A, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(11):1319-1327.
- [18] Hammadah M, Alkhoder A, Al Mheid I, et al. Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: determinants of myocardial ischemia during mental stress [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:47-53.
- [19] Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases [J]. *Annu Rev Public Health*, 2005, 26:469-500.
- [20] Vermeltfoort IA, Rajmakers PG, Odekerken DA, et al. Association between anxiety disorder and the extent of ischemia observed in cardiac syndrome X [J]. *J Nucl Cardiol*, 2009, 16(3):405-410.
- [21] Cekirdekci EI, Bugan B. Level of anxiety and depression in cardiac syndrome X [J]. *Med Princ Pract*, 2019, 28(1):82-86.
- [22] Altintas E, Yigit F, Taskintuna N. The impact of psychiatric disorders with cardiac syndrome X on quality of life: 3 months prospective study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10):3520-3527.
- [23] Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation [J]. *Circulation*, 1995, 92(3):518-525.
- [24] Pepine CJ, Petersen JW, Bairey Merz CN. A microvascular-myocardial diastolic dysfunctional state and risk for mental stress ischemia: a revised concept of ischemia during daily life [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(4):362-365.
- [25] Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies [J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(3):736-744.
- [26] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis [J]. *Psychosom Med*, 2009, 71(2):171-186.
- [27] 郭瑾,王哲,秦纲,等. 焦虑合并抑郁与内皮细胞功能的关系 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(20):2340-2343.
- [28] Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, et al. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(6):1286-1293.
- [29] 赵波,秦纲. 抑郁与冠状动脉微血管疾病相关性研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(18):2156-2160.
- [30] Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction [J]. *Circ J*, 2008, 72(1):106-108.
- [31] Arrighi J, Burg M, Cohen I, et al. Myocardial blood-flow response during mental stress in patients with coronary artery disease [J]. *Lancet*, 2000, 356(9226):310-311.
- [32] Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76(3):125-130.

- [33] Koudouovoh-Tripp P, Hüfner K, Egeter J, et al. Stress enhances proinflammatory platelet activity: the impact of acute and chronic mental stress [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021, 16(2):500-512.
- [34] Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction; implications for health[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(3):243-251.
- [35] Matsuura N, Nagasawa K, Minagawa Y, et al. Restraint stress exacerbates cardiac and adipose tissue pathology via β -adrenergic signaling in rats with metabolic syndrome[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(10):H1275-H1286.
- [36] Ohba K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(5):e002485.
- [37] Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(7):655-662.
- [38] Mehta PK, Thobani A, Vaccarino V. Coronary artery spasm, coronary reactivity, and their psychological context[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(3):233-236.
- [39] Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo cardiomyopathy: a brief review[J]. *J Med Life*, 2020, 13(1):3-7.
- [40] Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(19):2350-2360.
- [41] 段晴晴, 李荣, 张文忠, 等. 抗精神类药物致冠状动脉微循环障碍发生反复晕厥和急性左心衰竭一例[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(4):389-391.
- [42] Psycho-cardiology Group, College of Cardiovascular Physicians of Chinese Medical Doctor Association; Hypertension Group of Chinese Society of Cardiology. [Expert consensus on diagnosis and treatment of adult mental stress induced hypertension][J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2021, 60(8):716-723.
- [43] Ingrosso DMF, Primavera M, Samvelyan S, et al. Stress and diabetes mellitus; pathogenetic mechanisms and clinical outcome[J]. *Horm Res Paediatr*, 2023, 96(1):34-43.
- [44] Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, et al. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):829-840.
- [45] Sullivan S, Hammadah M, Al Mheid I, et al. Sex differences in hemodynamic and microvascular mechanisms of myocardial ischemia induced by mental stress[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(2):473-480.
- [46] Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, et al. A Swedish national twin study of lifetime major depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1):109-114.
- [47] Levine GN, Cohen BE, Commodore-Mensah Y, et al. Psychological health, well-being, and the mind-heart-body connection: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(10):e763-e783.
- [48] 耿庆山, 郭继鸿, 胡大一, 等. 心理应激导致稳定性冠心病患者心肌缺血的治疗与专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(1):12-18.
- [49] Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the REMIT trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(20):2139-2149.
- [50] Nishikawa H, Inoue T, Izumi T, et al. Synergistic effects of tandospirone and selective serotonin reuptake inhibitors on the contextual conditioned fear stress response in rats[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(10):643-650.

收稿日期:2022-10-10

(上接第 509 页)

- [14] Maor E, Perry D, Mevorach D, et al. Vocal biomarker is associated with hospitalization and mortality among heart failure patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7):e013359.
- [15] Murton OM, Hillman RE, Mehta DD, et al. Acoustic speech analysis of patients with decompensated heart failure: a pilot study[J]. *J Acoust Soc Am*, 2017, 142(4):EL401.
- [16] Reddy MK, Helkkula P, Keerthana YM, et al. The automatic detection of heart failure using speech signals[J]. *Comput Speech Lang*, 2021, 69(3):101205.
- [17] Amir O, Anker SD, Gork I, et al. Feasibility of remote speech analysis in evaluation of dynamic fluid overload in heart failure patients undergoing haemodialysis treatment[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):2467-2472.
- [18] Amir O, Abraham WT, Azzam ZS, et al. Remote speech analysis in the evaluation of hospitalized patients with acute decompensated heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2022, 10(1):41-49.
- [19] Schöbi D, Zhang YP, Kehl J, et al. Evaluation of speech and pause alterations in patients with acute and chronic heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(21):e027023.
- [20] Sara JDS, Maor E, Borlaug B, et al. Non-invasive vocal biomarker is associated with pulmonary hypertension[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0231441.
- [21] Ankişhan H. Blood pressure prediction from speech recordings [J]. *Biomed Signal Process Control*, 2020, 58:101842.

收稿日期:2023-01-12