

· 前沿进展 ·

慢性心力衰竭与抑郁症共同发病机制及药物治疗的研究进展



扫描二维码
查看原文

杨荣军, 史钰芳, 王庆海*

【摘要】 慢性心力衰竭 (CHF) 和抑郁症的共病率为 10%~79%, 二者的发病机制均涉及免疫炎症系统激活、胰岛素抵抗、肠道菌群失调等方面, 而其机制的调节亦是双向的、复杂的。现有的诊疗指南及临床实践中尚缺乏对二者同时有效的药物, 但有近期报道部分药物如沙库巴曲缬沙坦、新型抗抑郁药、参松养心胶囊和芪苈强心胶囊、肠道菌群调节剂等对二者均有一定的治疗作用。本文将对二者的共同发病机制及药物治疗的研究进展进行综述, 为 CHF 和抑郁症共病的临床诊断及治疗提供新的思路和依据。

【关键词】 心力衰竭; 抑郁症; 共病现象; 慢性病共病; 药物疗法; 综述

【中图分类号】 R 541.62 R 749.41 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.034

杨荣军, 史钰芳, 王庆海. 慢性心力衰竭与抑郁症共同发病机制及药物治疗的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (5): 625-630. [www.chinagp.net]

YANG R J, SHI Y F, WANG Q H. Advances in mechanism of coexistence and pharmaceutical treatment of chronic heart failure and depression [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (5): 625-630.

Advances in Mechanism of Coexistence and Pharmaceutical Treatment of Chronic Heart Failure and Depression

YANG Rongjun, SHI Yufang, WANG Qinghai*

Cardiovascular Department, the Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443000, China

*Corresponding author: WANG Qinghai, Chief physician; E-mail: 285858961@qq.com

【Abstract】 The coprevalence of chronic heart failure (CHF) and depression is 10%~79%, the pathogenesis of these two diseases is related to the activation of immune inflammatory system, insulin resistance and intestinal flora imbalance, and relevant regulation is bidirectional and complex. There is a lack of efficient drugs for both CHF and depression recommended by available diagnosis and treatment guidelines and present clinical practice. But it has recently been reported that some drugs (sacubitril/valsartan, new antidepressants, shensongyangxin and qiliqiangxin capsules, regulators of the intestinal flora) may be partially effective for CHF with depression. We reviewed the mechanism of coexistence and pharmaceutical treatment of CHF and depression, providing new ideas and evidence for clinical diagnosis and treatment of CHF and depression.

【Key words】 Heart failure; Depressive disorder; Comorbidity; Multiple chronic conditions; Drug therapy; Review

慢性心力衰竭 (CHF) 是各种心血管疾病发展的终末阶段, 其发病率、再入院率和死亡率高, 且呈逐年上升趋势^[1]。抑郁症是一种以显著而持久的情绪低落为特征的疾病, 该病在 CHF 中极为常见, 据统计 CHF 合并抑郁症的发病率为 10%~79%, 是正常人的 2~3 倍^[2-3]。二者共病可导致患者生活质量严重下降, 经济负担显著增加^[2]。CHF 被认为是抑郁症的高危人群, 抑郁症也被认为是 CHF 的一种独立危险因素^[2, 4], 二者的发病机制均涉及了免疫炎症系统激活、胰岛素抵抗、肠道菌群失调等方面, 且其相关机制的调节是双向的、复杂的。现有的诊疗指南及临床实践中还缺乏针对 CHF 及抑

郁症同时有效的药物, 但近期报道部分药物 (沙库巴曲缬沙坦、新型抗抑郁药、参松养心、胶囊芪苈强心胶囊、肠道菌群调节剂等) 对二者均有一定的疗效。本文将就二者的共同发病机制及药物治疗的研究进展作一综述。

1 CHF 与抑郁症的共病机制探讨

1.1 免疫炎症系统激活 20 世纪 90 年代初, 免疫炎症因子在 CHF 发生发展过程中的作用逐渐被重视。随后的研究发现, CHF 患者不仅存在 CD₄⁺T 淋巴细胞 (Th) 和 CD₈⁺T 淋巴细胞 (Tc) 细胞数量异常, 表现为 Th 细胞及其亚型 [Th (1、2、17)、调节性 T 淋巴细胞 (Treg)]、Tc 细胞数量增加, Th17/Treg 升高, Th1/Th2 降低; 还存在功能异常, 表现为 Th 分泌的干扰素- γ 、白介素 (IL)-17、IL-22 和 Tc 分泌的干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 、穿孔素和颗粒酶 B 水平升高, 而 IL-10、IL-35 水平降低; 以上表明 T 淋巴细胞活化在 CHF 发生发展过程中起着重要作用^[5]。研究表明, CHF 患者也存

基金项目: 湖北省宜昌市科技创新项目 (A18-301-21); 三峡大学研究生课程建设项目基金 (SDKC201917)

443000 湖北省宜昌市, 三峡大学第二人民医院心内科

*通信作者: 王庆海, 主任医师; E-mail: 285858961@qq.com

本文数字出版日期: 2021-12-20

在促炎因子与抗炎因子水平失衡,表现为血浆促炎因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IL-17、IL-18 等水平升高,而抗炎因子如 IL-5、IL-7、IL-33 等水平降低,且促炎因子增加或抗炎因子减少程度与 CHF 严重程度和预后呈正相关^[6]。

此外, KOWALCZYK 等^[7]研究发现, T 淋巴细胞的活化在抑郁症的发生发展中发挥着重要作用。抑郁症患者血浆 IL-6、C 反应蛋白等促炎因子升高程度^[8]和 IL-4、IL-13 等抗炎因子降低程度^[9]均与抑郁症的严重程度呈正相关。重度抑郁症患者通过降低促炎因子(如肿瘤坏死因子)水平^[10]或升高抗炎因子(如 IL-4)水平^[9]可在一定程度上缓解抑郁症状。

研究还发现, CHF 患者外周促炎因子水平升高、谷氨酸传递失衡和下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,会促进中枢神经系统多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺(5-HT)等神经递质的释放、代谢失调及炎症反应增加,最终导致抑郁症发生^[11]。抑郁症患者本身也存在持续的慢性炎症,而持续的慢性炎症会导致动脉管壁损害和 T 淋巴细胞活性增加,最终引发或加重 CHF 患者的炎症反应^[8]。以上研究结果表明, CHF 与抑郁症的关系在免疫炎症方面是双向的。因此可以推断,免疫促炎因子水平上调或抗炎因子下调以及 T 淋巴细胞的活化可能是 CHF 与抑郁症共病的机制之一。

1.2 胰岛素抵抗(IR) IR 是胰岛素介导的靶组织或靶细胞对葡萄糖的摄取率下降。CHF 患者普遍合并 IR 以及胰岛素代谢信号通路异常,表现为 IR 可通过抑制胰岛素磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/内皮型 NO 合酶/NO(PI3K/Akt/eNOS/NO)信号通路和激活 Ras/丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)(Ras/MAPK)信号通路引起抗炎和舒血管作用减弱、线粒体功能和心脏收缩功能障碍、促炎和缩血管作用增强,最终导致缺血性心脏病和 CHF 的发生发展,提示 IR 与 CHF 的发生发展密切相关^[12-13]。

抑郁症患者也普遍存在 IR,且 IR 与抑郁症严重程度呈正相关^[14]。IR 相关的胰岛素信号通路(PI3K/Akt 和 Ras/MAPK)异常可导致下丘脑-垂体-肾上腺轴、糖原合成酶激酶 3- β 及 5-HT 合成酶激活,脑源性神经营养因子(BDNF)水平降低,这些均与抑郁症发生发展密切相关^[15]。

此外,IR 的发生还和机体免疫炎症与氧化应激、线粒体功能障碍、经典心血管疾病危险因素(高血脂、高尿酸、高血压等)、遗传因素、肠道菌群失调以及营养素缺乏等多种因素有关,而这些也是 CHF 和抑郁症的危险因素^[12, 16]。由此推测 IR 可能是 CHF 和抑郁症共同的发病机制之一。

1.3 肠道菌群失调 近年来研究发现,肠道菌群及其代谢产物失调与多种疾病(CHF、抑郁症等)的发生发展密切相关^[17-19]。CHF 患者存在肠道菌群及代谢产物失调,常伴发肠黏膜屏障功能受损,肠道内致病细菌和内毒素移位,神经递质(5-HT、多巴胺、去甲肾上腺素)的释放以及胃肠激素(Ghrelin、瘦素、胰高血糖素样肽-1)等肠道微生物信号物质的增多,从而导致免疫炎症失调和神经-肠内分泌激素紊乱,进而引起全身免疫炎症反应,加重 CHF 并导致预后不良,有学者命名为“心衰肠道学说”^[17-18]。此外,肠道菌群及代谢产物失调还可以通过多种途径(包括三甲胺/三甲胺 N-氧

化物、短链脂肪酸、胆汁酸和尿毒症毒素等途径)与宿主相互作用,参与 CHF 的发生发展^[18-19]。

抑郁症患者也存在肠道菌群及代谢产物失调。有学者提出了“菌群-肠-脑轴”学说,肠道菌群通过影响神经-免疫-内分泌网络(由神经系统、免疫炎症系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴等共同构成)引发单胺类神经递质(5-HT)和神经营养因子(BDNF)失衡、GABA 信号通路激活、炎症细胞因子增加、下丘脑-垂体-肾上腺轴激活、IR 等,并与大脑相互作用促进了抑郁症的发生发展;相反,抑郁症也可以引起肠道菌群变化^[20-21]。由此推测肠道菌群失调可能是 CHF 与抑郁症共病的中间环节之一。

1.4 5-HT 和血小板系统激活 5-HT 是一种单胺类神经递质,通过与心脏 5-HT_{2A} 受体结合,引起血小板内 Ca²⁺ 外流,介导血小板激活和聚集以及负性肌力作用进而影响心脏功能^[22-24]。CHF 患者血浆 5-HT 水平升高,且失代偿期血浆 5-HT 水平显著高于代偿期;血浆 5-HT 水平升高与 CHF 的严重程度和收缩功能障碍密切相关,提示 5-HT 可作为 CHF 患者失代偿的标志^[25]。同时 LIU 等^[26]研究发现,通过调节小鼠体内 5-HT 及 5-HT_{2AR} 水平能够改善心肌纤维化和心室重塑,延缓 CHF 发病进程。

众所周知,5-HT 也在抑郁症发生发展过程中起着重要作用。抑郁症患者 5-HT 系统激活、交感神经兴奋(应激引起)等可诱导血小板活化,最终导致心功能障碍^[24]。抑郁症患者血浆 5-HT 水平升高,可通过升高血小板第 4 因子、 β -血栓球蛋白和血小板糖蛋白 II b/III a 受体等血浆血小板活化标志物水平直接激活血小板;也可通过激活凝血酶、二磷酸腺苷、血栓烷 A₂ 等其他血小板激活剂间接激活血小板^[27]。SAMA 等^[24]研究发现,与心功能正常的抑郁症患者相比,心功能降低的抑郁症患者血小板 5-HT 反应(血小板 5-HT 受体密度、血小板聚集率明显升高)增强更显著。WILLIAMS 等^[23]研究发现,与正常组相比,抑郁症患者具有更高的 5-HT_{2A} 受体密度和血小板聚集率;与单纯抑郁症患者相比,抑郁症合并心血管疾病患者血清 5-HT 受体密度和血小板聚集率更高,且主要和次要心脏不良事件发生率更高。MAVRIDES 等^[28]也发现,CHF 与抑郁症共病组中血小板第 4 因子、 β -血栓球蛋白等水平较对照组和 CHF 组升高更显著。以上研究表明,抑郁症合并心血管疾病(如 CHF)在激活血小板方面具有协同作用。此外, KIM 等^[29]研究发现,5-HT 再摄取抑制剂抗抑郁药(如帕罗西汀)可通过降低抑郁症患者血浆血小板第 4 因子等的水平改变血小板功能,从侧面反映血小板活化在抑郁症发病中的重要作用。抑郁症还存在交感神经激活,一方面通过分泌和释放更多的儿茶酚胺,引起血小板活性增加,而活化的血小板会激活单核细胞,导致 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α 等一系列炎症因子增多;另一方面交感神经兴奋增高还可通过提高血管壁血流动力学的切应力和抑制血管花生四烯酸的合成促进凝血以及血栓形成,最终共同导致或加重 CHF。由此推测 5-HT 和血小板系统激活可能是 CHF 与抑郁症共病的中间环节之一。

1.5 自主神经系统功能障碍 CHF 和抑郁症与自主神经系统

功能障碍的关系已经得到广泛研究。自主神经系统功能障碍以交感神经系统功能亢进、副交感神经系统功能降低为特点。交感神经系统的活性升高会引起体内儿茶酚胺水平升高及中枢5-HT、去甲肾上腺素等神经递质减少，导致血压升高、血小板活性增强及炎性因子释放增多，这些均是CHF和抑郁症的危险因素。副交感神经的活性降低会导致乙酰胆碱释放减少、心率变异性(HRV)降低^[30]。而HRV被认为是反映心脑相互作用、血流动力学改变或存在其他生理干扰时自主神经系统改变心率能力的指标，可能有助于解释心血管疾病与抑郁症之间的联系^[30]。SESSA等^[31]研究发现，CHF患者存在自主神经功能障碍和HRV降低；与一般人群相比，HRV降低是CHF患者死亡率增加的独立预测指标，且HRV降低程度与CHF的严重程度呈正相关。抑郁症患者也存在自主神经系统功能障碍和HRV降低，HRV降低程度与抑郁症的严重程度呈负相关；大部分抗抑郁药（如5-HT再摄取抑制剂）引起的HRV降低随抑郁症状的改善逐渐恢复正常，但部分抗抑郁药（如三环类药物）却会引起HRV显著降低，停用抗抑郁药（如三环类药物）后心脏的自主神经调节作用可恢复，表明HRV降低仅与部分抑郁症状相关，抗抑郁药对HRV有显著影响而不是抑郁症本身，这种不利的作用是（至少部分）可逆的^[27, 32-35]。与单独抑郁症或CHF相比，CHF与抑郁症共病的患者HRV下降更明显，表明二者共病对HRV降低的影响具有协同效应^[36]。总之，自主神经系统功能障碍，特别是HRV改变在CHF和抑郁症中起到重要作用，但机制不清。

1.6 神经内分泌系统功能失调 CHF患者常存在下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴/甲状腺轴/性腺轴(HPA/HPT/HPG)等神经内分泌系统功能失调。CHF患者HPA轴活性增强，下丘脑合成、释放促肾上腺皮质激素增加，引起促肾上腺皮质激素和皮质醇合成与释放增多，而增多的皮质醇会引起内脏脂肪的重新分布，最终导致炎症反应、IR、高血压和高胆固醇血症等，这些均是CHF的危险因素^[8]。而抑郁症患者也存在HPA功能失调，通过引起交感神经系统亢进，导致儿茶酚胺和皮质醇水平增高，且在抗抑郁治疗后皮质醇水平降低及HPA相关指标得到显著改善^[37]。以上表明HPA功能失调可能是CHF与抑郁症之间的中介机制之一。

CHF患者和抑郁症患者均存在HPA轴功能亢进和皮质醇水平升高，由于机体存在反馈机制，皮质醇水平升高可反馈抑制HPT和HPG轴的活性，引起下丘脑促甲状腺激素释放激素和促性腺激素释放激素，垂体促甲状腺激素、卵泡刺激素和黄体生成素，甲状腺激素、睾酮和雌二醇等水平降低^[38]。HPT是重要的心血管调节因子，心肌梗死后CHF伴左心室重构患者促甲状腺激素水平显著降低，促甲状腺激素水平与左心室重构独立相关^[39]。多项研究表明，亚临床甲状腺功能障碍（包括亚临床甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症）可使心血管疾病风险（CHF预后）、抑郁症风险及相关死亡率显著增加^[40-43]。男性抑郁症患者睾酮水平显著降低，而研究发现睾酮缺乏可能会对CHF患者的预后产生不良影响，这可能与心血管疾病患者的代谢异常有关^[44-45]。进一步研究发现，通过应用促肾上腺皮质激素释放激素拮抗剂或糖皮质激素受

体拮抗剂、甲状腺激素、性激素等调节HPA、HPT和HPG轴活性，能够发挥很好的抗抑郁作用^[38]。综上所述，HPA、HPT和HPG轴功能失调可能是CHF与抑郁症的共病机制之一。

1.7 血管内皮功能障碍和氧化应激 血管内皮功能障碍以内皮细胞依赖的血管舒缩功能障碍、氧化应激水平升高和氧化还原状态改变、选择素和黏附分子表达增加及血流动力学异常等为特点^[46]。研究表明，CHF患者存在血管内皮细胞损伤：舒血管因子如前列环素、NO等释放减少，缩血管因子如内皮素-1、血管性血友病因子等释放增加，引起血管舒缩功能障碍；内皮细胞结合黄嘌呤氧化酶活性升高，细胞外超氧化物歧化酶活性降低，会导致内皮细胞氧化应激水平升高及氧化还原状态改变；内皮细胞氧化应激水平升高会进一步加重全身炎症反应；内皮细胞炎症激活会导致选择素和黏附分子表达及单核细胞的活化增加；以上最终共同引起血管内皮细胞功能障碍、促进动脉粥样硬化和高血压的发生发展，均是CHF发生发展的危险因素。服用别嘌呤醇（黄嘌呤氧化酶抑制剂）和维生素C（还原剂）可改善CHF患者的内皮功能^[46-47]，表明内皮功能障碍在CHF的发生发展过程中起着重要作用。同样，抑郁症也常存在内皮功能障碍和氧化应激水平增加，一方面可能与内皮细胞释放舒血管因子减少、缩血管因子增多有关；另一方面可能与NO合酶活性降低使NO产生减少有关，故采用抗氧化措施或使用改善NO合酶活性的药物可能会对抑郁症有预防或治疗作用^[48-49]。所以，血管内皮功能障碍和氧化应激也可能是CHF与抑郁共病的机制之一。

1.8 遗传因素 研究表明，CHF与抑郁症发病的部分生理机制由同一组基因表达程控^[50-53]。5-HT转运体基因多态性的S等位基因和BDNF-Val166Met多态性与抑郁症的发生密切相关，这可能与编码5-HT转运体的基因SLC6A4减少和与大脑相关的BDNF亚型的外显子表达降低有关，同时发现S等位基因和BDNF-Val166Met与CHF的发生有关，但机制不明，其可能与心脏相关的BDNF亚型的外显子4和9表达降低有关^[8, 50-51]；进一步研究发现，抗抑郁治疗后，SLC6A4基因表达水平、BDNF-Val166Met多态性表达水平以及外周BDNF水平均升高，表明SLC6A4基因和BDNF-Val166Met多态性表达水平可被认为是抗抑郁症治疗效果的生物标志物。此外，G蛋白β3亚基C825T多态性的T等位基因也被认为是CHF发生的危险因素之一，可能与部分高血压患者左心室肥厚的发生发展有关^[52]，同时发现重度抑郁症的发生及其严重程度与G蛋白β3亚基C825T多态性的T等位基因密切相关，且携带C825T的T等位基因患者抗抑郁治疗效果更佳^[53]。故5-HT转运体基因多态性、BDNF-Val166Met多态性及G蛋白β3亚基C825T多态性等可能是CHF和抑郁症共病的机制之一。

1.9 其他 最近研究发现，维生素D缺乏和/或omega-3脂肪酸代谢异常可能也是CHF和抑郁症共病的机制之一。维生素D和omega-3脂肪酸可通过调节5-HT、多巴胺和BDNF等来影响抑郁症；补充维生素D和/或omega-3脂肪酸可改善共病患者的症状及预后，这可能与维生素D和omega-3脂肪酸均具有抗炎抗氧化作用、能降低患者血清炎症标志物水平等有关^[8, 54-55]。众所周知，血脂水平升高与CHF发生发展

密切相关, 而又有研究证明抑郁症的发生发展与总胆固醇、低密度脂蛋白升高及三酰甘油降低有关^[56], 说明血脂代谢异常可能参与了共病的发生发展。有学者认为血液高凝状态也可能是 CHF 与抑郁症共病的病理生理机制之一, POPOVIC 等^[57]研究发现 CHF 患者存在血液高凝状态, 主要与内皮细胞损伤、血小板活化和凝血酶生成增加等密切相关, 抑郁症患者也存在血液高凝状态, 可能与凝血系统的激活、纤溶系统的功能抑制密切相关^[58]。以上研究结果表明, 维生素 D 缺乏、omega-3 脂肪酸代谢异常、血脂水平异常及血液高凝状态等可能也是共病的机制环节之一。

2 药物治疗研究进展

CHF 与抑郁症共病的治疗方法主要包括非药物治疗(认知行为疗法、运动疗法、生物反馈疗法等)和药物治疗。现有的诊疗指南及临床实践中还缺乏针对 CHF 及抑郁症同时有效的药物, 但近期报道部分药物有望对二者均有一定的疗效, 主要包括新型抗 CHF 药物(沙库巴曲缬沙坦)、新型抗抑郁药、中成药(芪苈强心胶囊和参松养心胶囊等)以及改善肠道菌群药物等。与非药物治疗相比, 同时对共病患者进行抗 CHF 和/或抗抑郁药物治疗起效快, 能迅速改善患者的症状及预后。沙库巴曲缬沙坦在传统抗 CHF 金三角药物的基础上进一步改善共病患者的心理症状(焦虑抑郁、恐慌恐惧等)和躯体症状(睡眠障碍、疲劳、四肢乏力、头晕、心悸、胸闷、呼吸困难、食欲不振和性欲减退等)以及预后(心功能改善、CHF 全因死亡率和再入院率降低等), 即使对于 CHF 晚期合并抑郁症的患者效果同样显著, 但机制尚不明确, 可能与抑制脑啡肽分解导致内源性脑啡肽增加、身体功能改善、交感神经活动减少以及全身炎症反应水平降低有关^[59-60]。三环类和单胺氧化酶抑制剂等经典抗抑郁药具有心脏毒性作用, 不予推荐, 而新型抗抑郁药艾司西酞普兰等引起的心脏不良反应较小且具有一定的抗炎、减少血小板聚集及部分改善心功能等作用, 已成为临床的首选药物。芪苈强心胶囊和参松养心胶囊等中成药也能改善共病患者的心理和躯体症状及预后(改善心功能), 这可能与患者的睡眠、微循环以及心肌细胞代谢、心脏自主神经功能、心肌供血等改善有关^[61-62]。多项研究发现, 通过膳食干预(高血压饮食、地中海饮食等)、益生菌群(双歧杆菌、酵母菌、乳酸杆菌等)、抗生素(万古霉素、多粘菌素 B 和妥布霉素等)、粪便微生物移植和微生物酶抑制剂等途径改善肠道菌群失调可能成为治疗共病患者的一种新方法, 但安全性和有效性尚需进一步证实^[18-19]。与单用抗抑郁药物相比, 抗抑郁药联合肠道菌群调节剂对患者的临床症状、不良行为、认知功能和社会功能的改善作用, 且起效快, 安全性好^[63]。上述药物对共病患者有一定的疗效, 但是否通过免疫调节、IR、菌群失调等途径产生作用尚不清楚。

3 结论与展望

目前提出了很多关于 CHF 与抑郁症共病机制的假说, 包括现在研究比较热门的肠道菌群失调和 IR 以及免疫炎症因子改变、自主神经功能失调等, 但大部分的研究为观察性研究, 涉及具体机制研究较少, 且多数研究集中在单个途径或最多两个途径上。目前尚不清楚共病患者中多种机制间是否同时

起作用或是否存在相互作用, 以及采取怎样的干预措施可更好地改善共病患者的预后。尽管上述药物对共病患者治疗有一定疗效, 但机制不清楚, 且临床上也面临精神专科医生严重不足、心血管医生与精神科联合诊疗有限等问题, 使共病患者的治疗缺乏一定的合理性及完整性。随着对共病机制研究的深入, 有望找到适用范围广、简单而有效的药物及方法。

作者贡献: 杨荣军进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析, 文献/资料的收集、整理, 撰写论文; 史钰芳进行论文的修改, 英文的校订; 王庆海负责文章的质量控制及审核, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略:

本文以“慢性心力衰竭”“抑郁症”“共病机制”“药物治疗”为中文关键词, 以“chronic heart failure”“depression”“comorbidity mechanism”“drug therapy”为英文关键词, 检索 PubMed、万方数据知识服务平台、中国知网等数据库, 检索时限为建库至 2021 年 1 月的相关文献。文献纳入标准:

- (1) 慢性心力衰竭与抑郁症可能的共病机制及药物治疗相关的文献;
- (2) 语种为中文或英文。文献排除标准: (1) 报道信息太少无法利用和提取数据; (2) 不能获取全文。

参考文献

- [1] MA L Y, CHEN W W, GAO R L, et al. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary [J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(1): 1-8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.001.
- [2] SOKORELI I, DE VRIES J J G, PAUWS S C, et al. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis [J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(1): 49-63. DOI: 10.1007/s10741-015-9517-4.
- [3] RUSTAD J K, STERN T A, HEBERT K A, et al. Diagnosis and treatment of depression in patients with congestive heart failure: a review of the literature [J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2013, 15(4): PCC.13r01511. DOI: 10.4088/PCC.13r01511.
- [4] CELIK E, CAY S, SENSOY B, et al. Heart failure functional class associated with depression severity but not anxiety severity [J]. Acta Cardiol Sin, 2016, 32(1): 55-61.
- [5] YU H W, DONG Y Y, DANG Y H. The modulatory activity of T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 on T lymphocytes in patients with chronic heart failure [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020, 100(17): 1315-1319. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190823-01876.
- [6] SEGIET O A, PIECUCH A, MIELANCZYK L, et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction [J]. Anatol J Cardiol, 2019, 22(6): 287-299. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.32748.
- [7] KOWALCZYK M, SZEMRAJ J, BLIZNIEWSKA K, et al. An immune gate of depression - Early neuroimmune development in the formation of the underlying depressive disorder [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(6): 1299-1307. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.05.022.

- [8] DICKENS C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms [J] . *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17 (10) : 1–10. DOI: 10.1007/s11886-015-0640-6.
- [9] MAO R Z, ZHANG C, CHEN J, et al. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression [J] . *J Affect Disord*, 2018, 237 (9) : 65–72.
- [10] MILLER A H, RAISON C L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [J] . *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (1) : 22–34.
- [11] SU J, WANG J H, MA Y Y, et al. Inflammation associated with chronic heart failure leads to enhanced susceptibility to depression [J] . *FEBS J*, 2019, 286 (14) : 2769–2786. DOI: 10.1111/febs.14839.
- [12] ZHANG H F, ZHANG X, GAO F. Insulin and cardiovascular protection: from bench to bedside [J] . *Acta Physiol Sin*, 2018, 70 (1) : 61–70.
- [13] ZHENG L L, LI B B, LIN S H, et al. Role and mechanism of cardiac insulin resistance in occurrence of heart failure caused by myocardial hypertrophy [J] . *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (16) : 6584–6590. DOI: 10.18632/aging.102212.
- [14] HAMER J A, TESTANI D, MANSUR R B, et al. Brain insulin resistance: a treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression [J] . *Exp Neurol*, 2019, 315: 1–8.
- [15] ZOU X H, SUN L H, YANG W, et al. Potential role of insulin on the pathogenesis of depression [J] . *Cell Prolif*, 2020, 53 (5) : E12806–12819. DOI: 10.1111/cpr.12806.
- [16] SOTO M, HERZOG C, PACHECO J A, et al. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism [J] . *Mol Psychiatry*, 2018, 23 (12) : 2287–2301. DOI: 10.1038/s41380-018-0086-5.
- [17] JIA Q J, LI H, ZHOU H, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure [J] . *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019 (11) : 5164298–5164309.
- [18] CHEN X, LI H Y, HU X M, et al. Current understanding of gut microbiota alterations and related therapeutic intervention strategies in heart failure [J] . *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132 (15) : 1843–1855. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000330.
- [19] SATA Y, MARQUES F Z, KAYE D M. The emerging role of gut dysbiosis in cardio-metabolic risk factors for heart failure [J] . *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22 (5) : 38–46. DOI: 10.1007/s11906-020-01046-0.
- [20] LIU R T, WALSH R F L, SHEEHAN A E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials [J] . *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102: 13–23. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
- [21] LIANG S, WU X L, HU X, et al. Recognizing depression from the Microbiota-Gut-Brain axis [J] . *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6) : E1592. DOI: 10.3390/ijms19061592.
- [22] AMADIO P, ZARÀ M, SANDRINI L, et al. Depression and cardiovascular disease: the viewpoint of platelets [J] . *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20) : E7560. DOI: 10.3390/ijms21207560.
- [23] WILLIAMS M S, ZIEGELSTEIN R C, MCCANN U D, et al. Platelet serotonin signaling in patients with cardiovascular disease and comorbid depression [J] . *Psychosom Med*, 2019, 81 (4) : 352–362. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000689.
- [24] SAMA J, VAIDYA D, MUKHERJEE M, et al. Effects of clinical depression on left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndrome [J] . *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51 (3) : 693–700. DOI: 10.1007/s11239-020-02268-4.
- [25] SELIM A M, SARSWAT N, KELESIDIS I, et al. Plasma serotonin in heart failure: possible marker and potential treatment target [J] . *Heart Lung Circ*, 2017, 26 (5) : 442–449.
- [26] LIU M Y, ZHANG L J. Role of Ginkgo biloba extract in regulating 5-hydroxytryptamine and its receptor in heart failure mice [J] . *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98 (25) : 2024–2029.
- [27] 曹娟, 刘习建, 龚婷, 等. 冠心病与抑郁症共病机制及治疗的研究进展 [J] . *生命的化学*, 2019, 39 (5) : 993–997. DOI: 10.13488/j.smhx.20190009.
- [28] MAVRIDES N, NEMEROFF C B. Treatment of affective disorders in cardiac disease [J] . *Dialogues Clin Neurosci*, 2015, 17 (2) : 127–140. DOI: 10.31887/DCNS.2015.17.2/nmavrides.
- [29] KIM Y K, NA K S, MYINT A M, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression [J] . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 277–284.
- [30] BROWN L, KARMAKAR C, GRAY R, et al. Heart rate variability alterations in late life depression: a meta-analysis [J] . *J Affect Disord*, 2018, 235 (1) : 456–466. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.071.
- [31] SESSA F, ANNA V, MESSINA G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death [J] . *Aging: Albany NY*, 2018, 10 (2) : 166–177. DOI: 10.18632/aging.101386.
- [32] HARTMANN R, SCHMIDT F M, SANDER C, et al. Heart rate variability as indicator of clinical state in depression [J] . *Front Psychiatry*, 2018, 9 (2) : 735–743.
- [33] BORRIONE L, BRUNONI A R, SAMPAIO-JUNIOR B, et al. Associations between symptoms of depression and heart rate variability: an exploratory study [J] . *Psychiatry Res*, 2018, 262 (4) : 482–487. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.028.
- [34] KIRCANSKI K, WILLIAMS L M, GOTLIB I H. Heart rate variability as a biomarker of anxious depression response to antidepressant medication [J] . *Depress Anxiety*, 2019, 36 (1) : 63–71. DOI: 10.1002/da.22843.
- [35] CHOI K W, JEON H J. Heart rate variability for the prediction of treatment response in major depressive disorder [J] . *Front Psychiatry*, 2020, 11: 607. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00607.
- [36] KOCH C, WILHELM M, SALZMANN S, et al. A meta-analysis of heart rate variability in major depression [J] . *Psychol Med*, 2019, 49 (12) : 1948–1957.
- [37] SCHERF-CLAVEL M, WURST C, NITSCHKE F, et al. Extent of cortisol suppression at baseline predicts improvement in HPA axis function during antidepressant treatment [J] . *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 114 (4) : 104590–104598.
- [38] DWYER J B, AFTAB A, RADHAKRISHNAN R, et al. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art [J] . *Am J Psychiatry*, 2020, 177 (8) : 686–705. DOI: 10.1176/appi.

- ajp.2020.19080848.
- [39] REINDL M, FEISTRITZER H J, REINSTADLER S J, et al. Thyroid-stimulating hormone and adverse left ventricular remodeling following ST-segment elevation myocardial infarction [J] . Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2019, 8 (8) : 717-726.
- [40] FLORIANI C, GENCER B, COLLET T H, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update [J] . Eur Heart J, 2018, 39 (7) : 503-507.
- [41] LOH H H, LIM L L, YEE A, et al. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis [J] . BMC Psychiatry, 2019, 19 (1) : 12-22. DOI: 10.1186/s12888-018-2006-2.
- [42] YANG G D, WANG Y, MA A Q, et al. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction [J] . BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19 (1) : 83-94.
- [43] WILDISEN L, MOUTZOURI E, BEGLINGER S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms: protocol for a systematic review and individual participant data meta-analysis of prospective cohort studies [J] . BMJ Open, 2019, 9 (7) : e029716. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029716.
- [44] FISCHER S, EHLERT U, AMIEL CASTRO R. Hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in male depressive disorders - a systematic review and meta-analysis [J] . Front Neuroendocrinol, 2019, 55 (10) : 100792-100801.
- [45] GRANDE D, TERLIZZESE P, GIOIA M I, et al. New frontiers in the therapeutic approach of patients with cardiovascular and endocrine diseases [J] . Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19 (5) : 605-621.
- [46] ALEM M M. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets [J] . Int J Mol Sci, 2019, 20 (13) : 3198-3215. DOI: 10.3390/ijms20133198.
- [47] ZUCHI C, TRITTO I, CARLUCCIO E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure [J] . Heart Fail Rev, 2020, 25 (1) : 21-30. DOI: 10.1007/s10741-019-09881-3.
- [48] KOKRAS N, PAPADOPOULOU E, GEORGIPOULOS G, et al. The effect of treatment response on endothelial function and arterial stiffness in depression. A prospective study [J] . J Affect Disord, 2019, 252 (6) : 190-200. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.024.
- [49] GREANEY J L, SAUNDERS E F H, SANTHANAM L, et al. Oxidative stress contributes to microvascular endothelial dysfunction in men and women with major depressive disorder [J] . Circ Res, 2019, 124 (4) : 564-574. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313764.
- [50] HAN K M, CHOI S, KIM A, et al. The effects of 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on neurostructural changes in major depressive disorder [J] . Psychiatry Res Neuroimaging, 2018, 273 (3) : 25-34. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.01.005.
- [51] OZ M D, BASKAK B, UCKUN Z, et al. Association between serotonin 2A receptor (HTR2A), serotonin transporter (SLC6A4) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms and citalopram/sertraline induced sexual dysfunction in MDD patients [J] . Pharmacogenomics J, 2020, 20 (3) : 443-450. DOI: 10.1038/s41397-019-0127-8.
- [52] SOUSA A C, REIS R P D, PEREIRA A, et al. The genetic variant C825T of the beta 3 subunit of G protein is associated with hypertension in a Portuguese population [J] . Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2018, 37 (6) : 499-507. DOI: 10.1016/j.repc.2017.09.018.
- [53] NAM Y J, CHO C H, KIM L, et al. Association of G-protein β 3 subunit C825T polymorphism with seasonal variations in mood and behavior [J] . Psychiatry Investig, 2018, 15 (2) : 200-204.
- [54] SONG E K, WU J R, MOSER D K, et al. Vitamin D supplements reduce depressive symptoms and cardiac events in heart failure patients with moderate to severe depressive symptoms [J] . Eur J Cardiovasc Nurs, 2018, 17 (3) : 207-216.
- [55] DJOUSSÉ L, COOK N R, KIM E, et al. Supplementation with vitamin D and Omega-3 fatty acids and incidence of heart failure hospitalization: VITAL-heart failure [J] . Circulation, 2020, 141 (9) : 784-786. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044645.
- [56] ZHAO Q, LI J F, YANG J, et al. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure [J] . Medicine (Baltimore), 2017, 96 (9) : e6094. DOI: 10.1097/MD.0000000000006094.
- [57] POPOVIC B, ZANNAD F, LOUIS H, et al. Endothelial-driven increase in plasma thrombin generation characterising a new hypercoagulable phenotype in acute heart failure [J] . Int J Cardiol, 2019, 274 (1) : 195-201.
- [58] GEISER F, MEIER C, WEGENER I, et al. Association between anxiety and factors of coagulation and fibrinolysis [J] . Psychother Psychosom, 2008, 77 (6) : 377-383.
- [59] DERELI S, KILINÇEL O, ÇERIK I B, et al. Impact of sacubitril/valsartan treatment on depression and anxiety in heart failure with reduced ejection fraction [J] . Acta Cardiol, 2020, 75 (8) : 774-782. DOI: 10.1080/00015385.2020.1730577.
- [60] CACCIATORE F, AMARELLI C, MAIELLO C, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan in reducing depression in patients with advanced heart failure [J] . J Affect Disord, 2020, 272 (4) : 132-137. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.158.
- [61] LIX L, ZHANG J, HUANG J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili Qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J] . J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (12) : 1065-1072.
- [62] WANG X, HU D, DANG S, et al. Effects of traditional Chinese medicine shensong Yangxin capsules on heart rhythm and function in congestive heart failure patients with frequent ventricular premature complexes: a randomized, double-blind, multicenter clinical trial [J] . Chin Med J (Engl), 2017, 130 (14) : 1639-1647.
- [63] 刘岱岳, 郭文勇, 范鲁, 等. 探讨人类肠道菌群调节剂联合抗抑郁药物治疗抑郁症的临床疗效 [J] . 中国医学工程, 2019, 27 (11) : 1-6. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2019.11.001.

(收稿日期: 2021-06-15; 修回日期: 2021-09-25)

(本文编辑: 崔莎)