

冠心病合并抑郁患者脑源性神经营养因子与冠状动脉病变的关联研究

王星玉¹, 杨萌甜¹, 何 端¹, 王 丹¹, 潘军强²

¹延安大学医学院临床医学系, 陕西 延安

²西安市中心医院心内科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年9月7日; 录用日期: 2024年9月30日; 发布日期: 2024年10月9日

摘 要

抑郁症和冠心病(CHD)都是世界范围内非常普遍的疾病, 也是导致残疾和疾病负担的主要原因。抑郁症在冠心病的发病过程中起着举足轻重的作用, 其合并症导致冠心病患者的死亡率呈上升趋势。抑郁症患者患心血管疾病的风险增加。没有理由忽视它对人类健康的威胁。一种机制可能是“神经营养因子重叠”, 意味着相同神经营养因子参与CHD和抑郁症的发病机制。最近研究表明, 脑源性神经营养因子(BDNF)是假定的候选体液因子。研究BDNF与冠心病患者伴随抑郁症的关系, 可能揭示两者间的深层联系, 并促进对两病相互作用的理解, 从而帮助识别评估冠心病患者抑郁症状严重性的指标。本文将概述当前关于BDNF在冠心病患者中与抑郁症共存的研究动态。

关键词

抑郁症, 冠心病, 脑源性神经营养因子

Study on the Association between Coronary Heart Disease Combined with Depression Patients Brain-Derived Neurotrophic Factor and Coronary Artery Lesions

Xingyu Wang¹, Mengtian Yang¹, Duan He¹, Dan Wang¹, Junqiang Pan²

¹Department of Clinical Medicine, Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Cardiology, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 7th, 2024; accepted: Sep. 30th, 2024; published: Oct. 9th, 2024

文章引用: 王星玉, 杨萌甜, 何端, 王丹, 潘军强. 冠心病合并抑郁患者脑源性神经营养因子与冠状动脉病变的关联研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 211-216. DOI: 10.12677/acm.2024.14102642

Abstract

Depression and coronary heart disease (CHD) are both very common diseases worldwide and are major causes of disability and disease burden. Depression plays a pivotal role in the pathogenesis of coronary heart disease, and its comorbidities lead to an increasing mortality rate in patients with coronary heart disease. Patients with depression have an increased risk of cardiovascular disease. There is no reason to ignore its threat to human health. One mechanism may be “neurotrophic factor overlap”, meaning that the same neurotrophic factors are involved in the pathogenesis of CHD and depression. Recent studies have shown that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a putative candidate liquid factor. Studying the relationship between BDNF and depression in patients with coronary heart disease may reveal a deep connection between the two and promote an understanding of the interaction between the two diseases, thereby helping to identify indicators for assessing the severity of depressive symptoms in patients with coronary heart disease. This article will outline the current research dynamics on the coexistence of BDNF and depression in patients with coronary heart disease.

Keywords

Depression, Coronary Heart Disease, Brain-Derived Neurotrophic Factor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

最近的研究结果抑郁症的患病率似乎在一般人群中增加。在后 COVID-19 大流行时代，抑郁症可能会成为 CVD 患者的一个更大问题。抑郁症通常是由合并症引起的，如甲状腺疾病、糖尿病、心脏病和其他慢性疾病，并且可以独立于各种潜在混杂因素预测心血管疾病和全因死亡率。冠状动脉疾病，亦称作冠心病，是普遍存在的循环系统问题。其主要表现为冠状动脉——负责输送营养和氧气至心脏肌肉的通道——狭窄或闭塞，进而引发心肌缺血。这一现象大多由动脉粥样硬化所致，这是一种长期性疾病，表现为血管内壁上胆固醇、脂肪及其他成分的堆积，形成硬化的斑块，随时间推移逐步阻碍血液流通。抑郁是一种情绪障碍，其特征包括情绪持续低落、精力明显减退、精神运动性迟滞或激越，以及对日常活动丧失兴趣。这种状态可能伴有自我价值感降低、睡眠障碍、饮食问题等症状。随着年龄的增长，尤其是中老年人的生理和心理功能逐渐减弱；特别是参与心理活动的感觉器官和神经系统会发生退行性变化。神经系统的代谢和某些神经递质的改变是中老年抑郁症的病理生理基础。抑郁症患者在经历心脏事件后死亡的风险会增加 2~4 倍[1]。在心理应激下，下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴和交感神经系统被激活，包括神经营养因子(NTs)在内的多种神经体液因子受到动态调节。脑源性神经营养因子(BDNF)在调节血管发育和对损伤的反应中起着至关重要的作用[2]。BDNF 是神经营养因子(NTs)家族的一员，可促进外周和神经系统神经元的存活、分化和维持[3]。此外 BDNF 在动脉粥样硬化的冠状动脉中表达，优先定位于动脉粥样硬化内膜和外膜血管周围。在非动脉粥样硬化的冠状动脉中微量检测到 BDNF [4]，提示其可能在 CAD 的发病机制中发挥作用。

2. BDNF

BDNF 是一种神经营养因子，对神经元的存活和分化具有重要作用，特别是通过其与 TrkB 受体的结

合[5]。TrkB 受体是 BDNF 的高亲和力受体, 当 BDNF 与之结合时, 会引发受体的二聚化和磷酸化, 进而激活细胞内的信号传导级联反应。这一过程涉及多种信号转导途径, 包括 PLC 途径, 导致蛋白激酶 C 的激活; PI3K 通路, 激活 AKT 激酶; 以及 MAPK/ERK 途径, 激活多种下游效应物。这些信号通路的激活对于神经元的存活、分化和功能维持至关重要[6]。这些信号通路中的每一个都赋予 BDNF 对细胞的独特功能。快速突触和离子通道效应被认为依赖于 PLC 介导的细胞内钙储存的释放, 而涉及转录的更持久的效应被认为是 PI3K 和 MAPK 途径的下游 BDNF 是最广泛存在于中枢神经系统, 尤其是海马、新皮层和下丘脑。脑源性神经营养因子(BDNF)是中枢神经系统(CNS)中最常见的生长因子。它对中枢神经系统的发育和神经元的可塑性至关重要。BDNF 也可以从非神经元细胞群中合成和释放; 它尤其存在于血液中, 尤其是血小板中[7]。

3. 冠心病与抑郁

流行病学研究发现, 冠心病与抑郁关系密切。冠心病患者的抑郁症发病率远高于普通人群。一项来自 2011~2018 年中国健康与退休纵向研究的 10,722 名 45 岁以上社区居住成年人。采用 10 项流行病学研究中心抑郁量表(评分 ≥ 10)评估抑郁症状。在 7 年的随访中, 确定了 1080 例心脏病病例。与没有中枢性肥胖和抑郁症状的人相比, 有抑郁症状的人的多变量调整风险比(95%置信区间)为 1.44 (95%CI: 1.18~1.77) [8]。一项前瞻性队列研究包括 2010 年至 2020 年中国贵州的 7735 名 18 岁或以上的成年人。患者健康问卷-9 (PHQ-9)用于测量抑郁症的患病率。采用 Cox 比例风险模型估计抑郁和心血管疾病发生率的风险比(HR)和 95%置信区间(95%CI)。在平均 7.07 年的随访期内, 共识别出 215 名 CVD 患者(含 28 例 AMI 及 197 例卒中)。在经过多变量分析后, 发现基线时的 PHQ-9 评分与 CVD、AMI 及卒中的发生显著关联。对于心血管疾病, 每提升一个标准差的 PHQ-9 评分, 其发生率比(HR)为 1.14 (95%置信区间: 1.03 至 1.26), 对于 AMI, HR 为 1.26 (95%CI: 1.01 至 1.57), 而卒中的 HR 则为 1.12 (95%CI: 1.01 至 1.25)。与没有抑郁症的参与者相比, 患有轻度或更严重抑郁症的参与者发生心血管疾病(HR: 1.69, 95%CI: 1.08, 2.64)和 AMI (HR: 3.36, 95%CI: 1.17, 10.56)的风险更高[9]。这些结果再次强调, 冠心病患者的抑郁症不仅本身是一种使人衰弱的疾病, 而且本身仍然是一种疾病的信号, 而且仍然是心血管事件和死亡率风险增加的信号。

4. BDNF 与冠心病

为了明确 NT 在冠状动脉疾病发病机制中的作用, Ejiri [4]检测了不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛和非冠状动脉疾病患者主动脉、冠状窦和外周静脉中 NT 的血浆水平。此外, 在尸检病例和心绞痛患者中, 通过定向冠状动脉粥样硬化切除术检测了冠状动脉中 BDNF 的区域表达[4]。不稳定型心绞痛组与稳定型心绞痛组和非冠状动脉疾病组相比, 冠状窦和主动脉之间 BDNF 水平的差异明显更大。冠状动脉巨噬细胞和平滑肌细胞中 BDNF 表达增强。重组 BDNF 刺激可显著提高培养的人冠状动脉平滑肌细胞 NAD(P)H 氧化酶活性和活性氧的产生, 表明 BDNF 可能通过激活 NAD(P)H 氧化酶在动脉粥样硬化和斑块不稳定中起重要作用。其受体在动脉粥样硬化血管、内皮细胞和平滑肌细胞中均有表达, 提示 BDNF 可能影响血管发育调节。

Donovan [7]对发育中的心脏中缺乏 BDNF 表达或过表达 BDNF 的小鼠进行了分析, 结果表明: 尽管胚胎血管系统可以重构为动脉、毛细血管和静脉, 但 BDNF 表达不足会损害出生后早期心内动脉和毛细血管内皮细胞的存活。BDNF 缺乏导致内皮细胞-细胞接触减少和内皮细胞凋亡, 导致脑室壁出血、心脏收缩力下降和产后早期死亡。血管出血局限于心脏血管, 反映了 BDNF 和 TrkB 在该血管床的毛细血管和小动脉的局部表达。相反, 妊娠中期小鼠心脏异位 BDNF 过表达导致毛细血管密度增加。此外, BDNF

激活内源性 TrkB 受体支持新生小鼠培养的心脏微血管内皮细胞的存活。这些结果表明, BDNF 通过对内皮细胞的直接血管生成作用, 在维持心脏血管稳定性方面发挥了重要作用。Bahls [10]进一步调查 BDNF 与超声心动图参数和 NTproBNP ($n=2976$, 中位年龄 48 岁; 45% 的男性) 的关系。所有受试者均行经胸超声心动图检查, ELISA 法测定 BDNF。排除严重肾功能不全、既往心肌梗死和左室射血分数 $<40\%$ 的研究参与者。对线性回归模型进行年龄、性别、瘦肉质量、脂肪质量、当前吸烟、收缩压和抑郁等因素的调整。低 BDNF 与高 NTproBNP 相关。1 万 pg/ml BDNF 降低与 2.5 g 升高相关(95% 可信区间[CI]: 0.2~4.9; $p=0.036$)左室肿块, 0.01 cm 后壁厚度(0.003~0.022; $p=0.007$)和 0.02 E/A 比(0.003~0.042, $p=0.026$)。研究表明, 低 BDNF 与较高水平的心力衰竭生物标志物 NTproBNP 和不良左心室心脏重构有关。126 例 ACS 患者(中位年龄 68.00, 四分位间距[IQR] 59.75~75.25 岁)中, 男性 74.6%, NSTEMI-ACS 71 例(56.3%), STEMI 55 例(43.7%)。与 NSTEMI-ACS 相比, STEMI 患者的 BDNF 水平更高。53 例(42.1%)患者进行了 OCT 评估。与没有 MØI 的患者相比, MØI 患者($n=27$)的 BDNF 水平更高。此外, 斑块愈合的患者($n=13$)的 BDNF 水平低于斑块未愈合的患者。在多元回归分析中, BDNF 水平独立预测 MØI 的存在(比值比[OR]=2.856; 95% 可信区间[CI] [1.151~7.090], $p=0.024$)和无愈合斑块(OR=0.438, 95%CI [0.185~0.992], $p=0.050$) [11]。在 ACS 患者中, 急性心肌梗死患者的 BDNF 水平较高。此外, BDNF 水平与 MØI 和罪魁祸首血管上愈合斑块的缺失独立相关, 这表明 BDNF 可能在促进斑块炎症、不稳定和闭塞性血栓形成中发挥作用。

BDNF 不仅在心力衰竭中, 而且在明显心脏病之前的亚临床心功能障碍和重塑过程中发挥作用提供了证据。心脏肥大伴随着交感神经激活增加, 导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)上调[12]。脑 RAAS 和慢性过度活跃的 RAAS 通过正生物反馈相互作用, 协同维持病变状态[12]。BDNF 可能是对抗心肌梗死后急性 RAAS 激活不良反应的内部机制[13]。虽然, 在普通人群中而不是在临床环境中, 这项研究有助于 BDNF 作为早期和亚临床心脏重构中心脏神经元损伤的生物标志物的新证据。

5. BDNF 与抑郁

对成人脑中 BDNF 信号缺失的研究发现了 BDNF 在行为调节中的更多作用。除了它在学习中的重要性[14], BDNF 与多种神经精神疾病的研究广泛, 涵盖重度抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍、成瘾、Rett 综合征和饮食失调等。遗传因素在重度抑郁症中占比约 50%, 揭示了环境因素在疾病发展中的关键作用。早期生活创伤和急性压力源与重度抑郁症的关联显著。BDNF 似乎是应激的分子底物, 因为数据表明 BDNF 的表达会因应激而减少, 应激是 MDD 的一个重要危险因素[15]。此外, 抗抑郁治疗对 BDNF 水平的影响与压力或抑郁相反[16]。在应激和重度抑郁症中, BDNF 表达降低; 使用抗抑郁药物后, 其表达增加, 并在服用这些药物的患者中恢复至正常水平。

6. BDNF 对于冠心病合并抑郁患者的临床指导价值

一项对冠心病患者的调查, 纳入住院期间的 225 例冠心病患者[17]。其中, $N=190$ (84%)可在 6 个月后随访。使用患者健康问卷(PHQ-9)在基线和 6 个月随访时评估抑郁症状。采用荧光酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 BDNF 浓度。结果: Logistic 回归模型显示, 低 BDNF 水平与持续抑郁症状相关, 即使在调整了年龄、性别、吸烟和潜在的医学混杂因素后也是如此。抑郁症状的发生与较低的 BDNF 水平无关。然而, 躯体共病(用 Charlson 共病指数测量)与抑郁症状的发生率显著相关。研究结果表明: BDNF 在冠心病和抑郁症状之间的联系中起作用。特别是, 低血清 BDNF 水平可以被认为是抑郁型冠心病患者抑郁症状持续的有价值的生物标志物。

进一步研究 BDNF val66met 基因多态性对冠心病合并抑郁患者的影响。一项[18]对 969 例基线时近期发生 ACS 的患者中, 711 例在随访 1 年后重新评估。根据 DSM-IV 标准在基线和随访时评估抑郁障碍

状态。基线患病率、随访发生率和抑郁症的持续性也被确定。在 378 名基线诊断为抑郁症的患者中, 255 名被随机分配到艾司西酞普兰的 24 周双盲安慰剂对照试验中; 其余 123 人接受了常规护理。采用 Logistic 回归模型研究 BDNF val66met 多态性与抑郁状态和治疗反应之间的关系。结果: 抑郁症的患病率和持续性与 BDNF 满足等位基因显著相关, 但与发病率无关。艾司西酞普兰组携带 met 等位基因的患者缓解率明显高于未携带 met 等位基因的患者。在仅接受安慰剂或药物治疗的患者中, 抑郁症倾向于持续 1 年, 特别是那些 BDNF 满足等位基因阳性的患者, 尽管差异没有统计学意义。表明: 与 BDNF 低分泌相关的 met 等位基因在冠心病发病机制中发挥作用, 并与 ACS 患者抑郁风险升高有关。抗抑郁治疗可能对这一亚组患者有效, 并可能防止抑郁症的持续。

7. 总结

冠心病(冠状动脉疾病)是全世界人类死亡的主要原因。许多因素会增加个人患心血管疾病的风险, 包括吸烟、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和肥胖。一些研究表明, 抑郁症可能对 CAD 有行为和直接的病理生理影响。血小板功能异常和内皮功能障碍已被确定为抑郁症和冠心病之间的可能联系。心血管疾病和抑郁症通常是合并症, 并且已经广泛证明这两种疾病在流行病学上是相关的。抑郁症的存在增加了心血管事件和死亡率的风险, 预示着治疗依从性差, 更频繁和更早的再入院。此外, 即使是亚临床水平的抑郁严重程度也与交感和副交感神经系统活动的变化以及血小板反应性的改变有关, 这为合理的生物学途径提供了支持[19]。

这些研究的数据提供了证据, 表明 BDNF 可能是理解抑郁症表型表达和血管关联的一个合理的神经体液因子。这一假设为发现抑郁症可能增加血管发病率和死亡率的遗传机制提供了前景。鉴于抑郁症与血管后果的关联可能是一个复杂的特征, 主要的挑战将是阐明 BDNF 对冠心病患者和冠心病合并抑郁患者的影响以及环境对这种关联表达的影响。通过选择适当的方法设计, 纳入多中心抑郁与血管病变关联研究, 以金标准冠脉造影评估冠状动脉情况, 并纳入适当的环境因素(个性)和其他遗传因素, 未来的研究可能会提供足够的资料, 从而对这个问题作出有意义的结论。获得的关于抑郁症相关血管后果增加的遗传机制的知识将使准确的风险预测和管理成为可能。

破译 BDNF 在冠心病合并抑郁患者中的作用, 可能为预防心血管风险提供新的定制方法。阐明抑郁症和 CHD 之间的机制联系的研究可能为设计对情绪和心血管疾病都有益的药物铺平道路。

参考文献

- [1] Penninx, B.W.J.H., Beekman, A.T.F., Honig, A., Deeg, D.J.H., Schoevers, R.A., van Eijk, J.T.M., *et al.* (2001) Depression and Cardiac Mortality. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 221-227. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.221>
- [2] Lewin, G.R. and Barde, Y.-A. (1996) Physiology of the Neurotrophins. *Annual Review of Neuroscience*, **19**, 289-317. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445>
- [3] Kermani, P. and Hempstead, B. (2007) Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Newly Described Mediator of Angiogenesis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **17**, 140-143. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.03.002>
- [4] Ejiri, J., Inoue, N., Kobayashi, S., Shiraki, R., Otsui, K., Honjo, T., *et al.* (2005) Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation*, **112**, 2114-2120. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.476903>
- [5] Levine, E.S., Crozier, R.A., Black, I.B. and Plummer, M.R. (1998) Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulates Hippocampal Synaptic Transmission by Increasing N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**, 10235-10239. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.17.10235>
- [6] Autry, A.E. and Monteggia, L.M. (2012) Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacological Reviews*, **64**, 238-258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>
- [7] Donovan, M.J., Lin, M.I., Wiegand, P., Ringstedt, T., Kraemer, R., Hahn, R., *et al.* (2000) Brain Derived Neurotrophic Factor Is an Endothelial Cell Survival Factor Required for Intramyocardial Vessel Stabilization. *Development*, **127**, 4531-

4540. <https://doi.org/10.1242/dev.127.21.4531>
- [8] Wang, X., Hu, Y., Qin, L. and Dong, J. (2022) Combined Association of Central Obesity and Depressive Symptoms with Risk of Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *Journal of Affective Disorders*, **297**, 360-365. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.096>
- [9] Yu, L., Chen, Y., Wang, N., Xu, K., Wu, C., Liu, T., *et al.* (2022) Association between Depression and Risk of Incident Cardiovascular Diseases and Its Sex and Age Modifications: A Prospective Cohort Study in Southwest China. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 765183. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.765183>
- [10] Bahls, M., Könnemann, S., Markus, M.R.P., Wenzel, K., Friedrich, N., Nauck, M., *et al.* (2019) Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Related with Adverse Cardiac Remodeling and High NTproBNP. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 15421. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51776-8>
- [11] Montone, R.A., Camilli, M., Del Buono, M.G., Russo, M., Rinaldi, R., Canonico, F., *et al.* (2021) Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Translational Research*, **231**, 39-54. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.11.006>
- [12] Campos, L.A., Bader, M. and Baltatu, O.C. (2012) Brain Renin-Angiotensin System in Hypertension, Cardiac Hypertrophy, and Heart Failure. *Frontiers in Physiology*, **2**, Article 115. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00115>
- [13] Leenen, F.H.H. and Tuana, B.S. (2012) Cardioprotective Brain Mechanisms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**, 1749-1750. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.252627>
- [14] Czubak, A., Nowakowska, E., Kus, K., Burda, K., Metelska, J., Baer-Dubowska, W., *et al.* (2009) Influences of Chronic Venlafaxine, Olanzapine and Nicotine on the Hippocampal and Cortical Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Pharmacological Reports*, **61**, 1017-1023. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(09\)70163-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70163-X)
- [15] Martinowich, K., Manji, H. and Lu, B. (2007) New Insights into BDNF Function in Depression and Anxiety. *Nature Neuroscience*, **10**, 1089-1093. <https://doi.org/10.1038/nn1971>
- [16] Castrén, E. and Rantamäki, T. (2010) The Role of BDNF and Its Receptors in Depression and Antidepressant Drug Action: Reactivation of Developmental Plasticity. *Developmental Neurobiology*, **70**, 289-297. <https://doi.org/10.1002/dneu.20758>
- [17] Kuhlmann, S.L., Tschorn, M., Arolt, V., Beer, K., Brandt, J., Grosse, L., *et al.* (2017) Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Stability of Depressive Symptoms in Coronary Heart Disease Patients: A Prospective Study. *Psychoneuroendocrinology*, **77**, 196-202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.015>
- [18] Kang, H., Bae, K., Kim, S., Shin, I., Hong, Y.J., Ahn, Y., *et al.* (2016) BDNF Val66met Polymorphism and Depressive Disorders in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of Affective Disorders*, **194**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.033>
- [19] Bozzini, S., Gambelli, P., Boiocchi, C., *et al.* (2009) Coronary Artery Disease and Depression: Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serotonin Transporter Gene Polymorphisms. *International Journal of Molecular Medicine*, **24**, 813-818. <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000297>