



慢性心力衰竭合并焦虑抑郁神经内分泌研究进展

高永坤¹, 杨莺²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 焦虑抑郁症状是慢性心力衰竭发生时的伴随症状之一,在临床慢性心力衰竭患者中较为常见。文章探讨神经-内分泌系统是如何影响慢性心力衰竭合并焦虑抑郁患者的发病机制以及临床疗效。方法 通过研究近10年有关文献,国内外专家对神经-内分泌系统影响慢性心力衰竭的相关因素进行分析。结果 机体免疫系统的过度激活和机体分泌的5-羟色胺(5-HT)、皮质醇水平、PTA轴调节以及炎症反应与慢性心力衰竭的发生、发展以及预后有密切的关联。结论 给予患者中医药治疗的个性化方案,通过调整机体免疫系统以及内分泌系统的活跃水平,对慢性心力衰竭患者在临床上缓解焦虑抑郁状态有明显改善,患者的生活质量有明显提高。对治疗慢性心力衰竭合并焦虑抑郁患者提供了相应的研究资料。

关键词:慢性心力衰竭;焦虑抑郁;神经内分泌;双心医学;研究进展

中图分类号:R256.2

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)09-0025-04

Research Progress in Neuroendocrine of Chronic Heart Failure Complicated with Anxiety and Depression

GAO Yongkun¹, YANG Ying²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Objective Anxiety and depression is one of the accompanying symptoms of chronic heart failure, which is more common in clinical patients with chronic heart failure. This paper discussed how the neuroendocrine system affects the pathogenesis and clinical efficacy of patients with chronic heart failure complicated with anxiety and depression. Methods By studying the relevant literature in recent 10 years, the experts at home and abroad analyzed the related factors of neuroendocrine system affecting chronic heart failure. Results The over activation of immune system, the level of 5-hydroxytryptamine(5-HT) and cortisol secreted by the body, the regulation of PTA axis and inflammatory response were closely related to the occurrence, development and prognosis of chronic heart failure. Conclusion By adjusting the active level of the immune system and endocrine system, the personalized program of traditional Chinese medicine treatment for patients with chronic heart failure has significantly improved the clinical relief of anxiety and depression, and the quality of life of patients has significantly improved. This article provided the corresponding research data for the treatment of patients with chronic heart failure combined with anxiety and depression.

Keywords: chronic heart failure; anxiety and depression; neuroendocrine; bicardiac medicine; research progress

慢性心力衰竭(chronic hearth failure, CHF)是指因心脏射血功能受损、呼吸困难、活动耐力下降和体液潴留等原因导致患者的生活质量受到严重影响^[1]。《中国心血管病报告2018》中指出^[2],我国心血管疾病的患病率和病死率都在加速上升,预计在以后的十年间,心血管疾病患病人数将加速增长,心血管疾病已成为亟待解决的问题。2019年美国最新的心脑血管流行病学统计数据表明,心血管疾病尤其是慢性心力衰竭现在已经成为全球心脑血管疾病病死率升高的重要原因,与此同时慢性心力衰竭也越来越受到人们的重视^[3]。而焦虑抑郁等情

志因素逐渐成为慢性心力衰竭发生与进展的重要危险因素。

CHF患者时刻承受着躯体损伤以及精神心理压力。根据流行病学研究表明,焦虑抑郁等情绪因素在慢性心力衰竭的发生、发展和预后中都扮演了不可忽略的角色^[4]。正如胡大一^[5]院士所提出的“双心医学”理念那样:心脏疾病与焦虑抑郁有不可分割的关系。在临床观察研究中发现约21.5%的患者有焦虑抑郁的症状,这些患者在门诊以及住院人数中分别占比约11%~35%和35%~70%^[6-7]。JULIE ADAMS等^[8]对985例心衰患者随访发现有焦虑抑郁患者比没有此症状的患者病死率高约40%,与冠状动脉搭桥病史、糖尿病史相比,焦虑抑郁等情志因素是导致慢性心衰患者预后不良的独立预测因子。蔡旭等^[9]将65例心衰伴焦虑抑郁患者随机分组后分别给予常规心衰治疗和常规心衰治疗+抗焦虑或抗抑郁治疗,实验结果表明,双心治疗模式可以有效改善心衰患者的预后以及生活质量,对患者的病情有着积极的影响作用。慢性心衰患者通常在心脏疾病、心理疾病双重因素作用下,导致慢性心衰的发展加快,疗效降低,增加患者的再住院率,给患者及家庭带来了心理上以及经济上的双重打击,从而加重心衰的发展。现在

基金项目:杨积武全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教发[2012]149);杨积武辽宁省中医大师传承工作室项目(辽中医药函[2021]1)

作者简介:高永坤(1993-),男,辽宁葫芦岛人,硕士在读,研究方向:中西医结合临床心血管。

通讯作者:杨莺(1976-),女,辽宁沈阳人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合临床心血管。E-mail: yy20170225@sina.com。



我们就从焦虑抑郁情绪对慢性心力衰竭患者的发生、发展以及预后的角度出发,探讨机体免疫系统过度激活以及机体内 5-羟色胺(5-HT)、 β -内啡肽等水平之间的相关性进行如下综述,为临床上治疗慢性心力衰竭合并焦虑抑郁提出相关的治疗依据。

1 心衰与焦虑抑郁相互影响的病理机制

根据流行病学研究表明,心理因素对心血管疾病能够造成很大的影响。负面情绪例如焦虑抑郁等都会增加心血管疾病的发生风险。随着研究人员对于焦虑抑郁等负面情绪和心血管疾病两者关系的研究,研究人员发现它们之间的生物学机制越来越清晰,心血管疾病和焦虑抑郁的情志因素在多个系统和机体调节途径中存在重叠^[10]。

1.1 炎性因子相互作用

科研人员发现,CHF 与焦虑抑郁两者与炎性反应有不可分割的关系。一方面,CHF 会引起机体的应激状态,激活炎性细胞,引起机体的正反馈调节;炎性反应通过发展也会导致心室重构的发生,加重 CHF。另一方面,抑郁焦虑的情绪状态也与炎性反应的发生相伴,进而加重心衰的进展^[11-13]。一项关于抑郁症与炎性因子的 Meta 分析显示,抑郁症患者体内 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1(IL-1)及白细胞介素-6(IL-6)水平均升高,且抑郁症与这些炎性因子之间存在显著的剂量-反应关系^[14]。

1.2 神经内分泌相互影响

1.2.1 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴 CHF 患者在发展过程中会引起容量负荷过重,进而导致肾脏功能发生紊乱,过度激活交感神经、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)轴。焦虑抑郁患者也以皮质醇、促肾上腺皮质激素等水平升高为主要表现,过度激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,作用原理可能是通过减少神经递质生成导致大脑特定区域的脑细胞萎缩,进而调节情绪变化^[15-17]。一项纳入 361 项研究的 Meta 分析表明,抑郁症患者有更多倾向的 HPA 轴功能增强,与健康的人群相比,抑郁症患者的血浆内皮质醇水平明显增高^[18]。

1.2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统 心衰合并抑郁焦虑导致的压力性应激状态下的交感神经系统和 HPA 轴的激活会引起血管收缩和心脏容积扩张。随着病程进展,影响肾脏的灌注,激活 RAS 系统,进一步恶化左心室功能。另外,抑郁症患者的皮质醇增多症可通过不同的细胞内途径增强炎性因子的转录,从而激活炎性轴,开启炎性级联反应。这些均提示心衰伴焦虑的神经内分泌调节与免疫炎性反应的激活存在机制上的联系。据有关研究表明,在一部分抑郁症患者的血浆等体液中检测到皮质醇增高,同时还伴有垂体以及肾上腺的增生^[19]。

1.2.3 5-HT 系统 心衰合并焦虑抑郁的患者在临床中也往往有 5-HT 反应增强的表现。有研究表明,在 CHF 小鼠的大脑皮质和海马体中均发现了 5-HT 和相应的受体,并且较正常浓度偏高;而升高的 5-HT 浓度能够进一步导致 RAS 系统的过度激活,进而引起心血管系统的改变、外周血管收缩、血压升高以及交感神经兴奋性增强等,从而加重 CHF 的症状。对于 CHF 的发生、发展以及预后都有很大的不利影响^[20]。此外,LIU M^[21]认为,微血管的收缩和舒张能够通过影响心脏微循环的稳态进而影响到 5-HT 水平的变化。目前临床上常用药是选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs),SSRIs 主要的功能是抑制突触前膜的 5-HT 能神经的传导,进而起到抗焦虑作用,并且引起心血管系统的不良反应较少。POMPEO-FARGNOLI A^[22]通过研究发现,在对 SSRIs 代表性药物帕罗西

汀的研究,发现一种特殊的靶蛋白表达水平被上调,通过负反馈调节降低 β 肾上腺素能过度激活的可能,经过一段时间后,能使心肌功能逐渐好转。因此 5-HT 系统的变化会明显影响心血管疾病的发生。

1.2.4 肽类 研究表明,心脏疾病和精神心理同病的潜在共通靶点可能是神经内分泌肽或者利尿肽,作用的原理可能是通过氧化应激改变精神阈值进而调节心血管疾病的疾病进展^[23-24]。此外,FANGAUF SV 等^[25]认为,CHF 合并焦虑患者的临床表现可能与生长素释放肽和生长刺激表达基因 2 水平改变有密切的关系。

1.3 心率变异性降低

焦虑抑郁患者被证明有明显的心率变异性下降,心律失常增多,而心率变异性减少是 CHF 神经自主调节能力失衡的标志。心率变异性下降不但是 CHF 合并焦虑患者的独立影响因素,更是加重焦虑表现和影响 CHF 预后的重要危险因素。

1.4 其他

CHF 导致的脑组织灌注不足、脑内局灶炎性反应等都可能引起脑组织结构与功能发生改变进而影响精神情志的改变;而焦虑所引起的纤维标志物血清改变、血小板反应性增高和内皮功能的改变,都有可能是 CHF 加重的原因之一^[25];CHF 患者肠道内微生物种群改变可能与焦虑等情绪变化存在一定的联系^[26];王陀^[27]研究发现,心脏疾病与焦虑抑郁的患者血清中 ω -3 脂肪酸含量较低;有临床试验结果表明,部分患者通过补充 ω -3 脂肪酸能够有效提高 CHF 伴焦虑抑郁患者的生存率,有效降低病死率和再次住院率,对于焦虑抑郁的临床表现也有明显的改善作用^[28]。另外,ANGERMANN CE 等^[29]发现患者的个人生活环境以及生活的社会心理因素都会导致患者的预后不良以及遭受更多的损失;CHF 和焦虑抑郁都可能受到遗传因素的影响;近几年,AMARE AT 等^[30]通过大量的基因组关联研究分析表明,焦虑抑郁和心脏某些疾病的代谢功能障碍发病机制有相似之处,其中大量参与心血管专一功能调节与疾病发生风险预警有关的基因和情绪因素有更加广泛的联系。

2 中医学与神经内分泌之间的联系

在古代中医学中对于心衰病伴有焦虑抑郁状态并没有规定具体的命名,但是根据疾病的临床表现,可归属于“脏躁”“郁证”“心水”等疾病范畴。在中医学中认为,心主宰人一身之血脉,主宰人的神明。《素问·痿论篇》中有:“心主身之血脉”的论述;《灵枢·邪客》也有:“心者,五脏六腑之大主,精神之所舍也”的描述。主要是说明心主宰血脉以及神明,两者是互为一体,心通过对血脉和神明的主宰来调控机体的一切生命活动。七情所伤,神明躁动,则心失所养。由此可以表明,中医学中所说的“心”高度概括了现代双心医学的中心特点。在现代中医学研究中,心功能不全合并焦虑抑郁等症状有 7 个主要的病证因素:分别为气血阴阳虚以及气郁、火热和痰浊,主要病位在肝心脾肾^[25]。正如朱丹溪强调:“血气冲和,百病不生;一经郁滞,诸病生焉。”因此,在临床上要把疏肝解郁、调和气血以及安神贯穿始终。

人类接收来自内外部环境的各种各样的刺激最后都会引起人脑皮层功能或者结构出现相应的改变,而大脑皮层的改变表现为情志的变化,因此肝主疏泄而调节情志这一过程也存在大脑中枢神经生物学的相关机制。近几年的研究表明,人体大脑的中枢神经生物学机制总体上与 HPA 轴的调节密切相关,主要作用在下丘脑、海马体和杏仁核等部位,主要是对应激反应的调节与控制^[31]。而 5-HT 水平的变化与中枢神经的活



动状态有密切的关系,其中对于情绪以及下丘脑内分泌调节关系更为密切。海马体是对于情绪以及记忆相关涉及的最多的脑区,杏仁核对于情绪的产生、情绪的调节以及情绪的分析处理有重要作用,并且也能够一定程度上反应出人类情感^[32]。在中医学的角度来看,慢性心力衰竭合并焦虑抑郁等症的主要病因在心肝脾肾,心主神明,肝主疏泄功能的失调是导致此病发生的主要原因。治疗过程中主要是通过调控肝的疏泄功能来调控情志与气机,主要是体现出了肝主疏泄功能是人体生命活动的基础之一,以进一步反映出“疏泄”和下丘脑分泌的 5-HT 水平变化有不可分割的关系。有研究表明,中医运用以疏肝解郁为主的中药方剂能够有效改善 CHF 合并焦虑抑郁患者的临床症状,主要体现在降低汉密尔顿抑郁量表积分、抑郁自评量表积分和焦虑自评量表积分等,在中医证候积分以及生存率等方面皆有较大改善与提高。最主要的是能够缓解 CHF 的临床症状,改善心功能,降低患者住院率以及病死率^[33-34]。临床表现指标的改善主要表现在心悸、气短、水肿等,心功能指标的改善主要集中表现在每搏输出量(SV)以及心室左室的射血分数等方面。另有研究表明,中医药能够有效调控集体激素水平,对于激素水平的稳态有积极作用。通过中医药的治疗,CHF 合并焦虑抑郁患者的血浆脑钠肽(BNP)水平降低明显好于常规西药治疗组,血管紧张素Ⅱ(Ah γ Ⅱ)和 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平有较大幅度好转^[35-38]。中医药对于全身炎性状态的治疗也十分有效。经过中医药治疗后,CHF 合并焦虑抑郁患者的血液中超敏 CRP、IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化因子-1 等炎性反应相关因子都有明显改变,这些改变都明显优于常规西药治疗组。另一方面,贤明华^[39]通过研究发现,CHF 患者的海马血脑屏障可能发生异常,而通过一段时间的益心舒治疗后能够明显减低炎性因子的表达进而降低海马组织的炎性反应。通过以上的研究进一步说明了中医药治疗能够对于机体产生多中心、多靶点的优点,通过各种机制的调节,最终作用于心脏与大脑,改善心功能,调节情志,进而发挥整体疗效。

3 讨论

心血管疾病主要是由于心脏和其血管病变而引起的循环系统疾病。目前是世界上主要死亡原因之一^[3]。而目前通过科学实验研究发现,心理健康对于心血管疾病的预防与治疗有明显的优势。评价一个人是否健康,不仅仅是指没有身体的疾病,应重点关注心理健康问题^[40]。CHF 合并焦虑抑郁是一个全身系统共同作用疾病,CHF 患者的心理健康在研究中更是需要关注的。通常在生物学方面考虑治疗系统、组织、器官等病理因素,但在关注心衰患者心理健康时需要更加强调以人为中心的生物-心理-社会模式。当前的研究表明,双心医学所倡导的躯体、心理同治的跨学科治疗方式,已经受到越来越多的人的关注。虽然西医对于心脏的解剖以及治疗技术在不断发展,但是在精神神经系统上对于心脏的认识还是建立在躯体健康情况的改善之上^[21]。在常规临床医疗过程中,运用生物-心理-社会模式干预治疗所产生有证据的进展相对缓慢,我认为其中原因主要有两方面,一个原因是在临床医疗中医务人员往往优先考虑保证患者的躯体健康,对于患者的心理健康问题不够重视。另一个原因是心脏疾病与精神疾病的分科也在某种程度上导致双心疾病同时治疗的不便,同时也给患者增加了精神、时间、经济等负担^[10]。

随着社会模式的转变,生物-心理-社会医学模式越来越成为探讨临床疾病与体内外神经内分泌因素之间关系的热点话题。当外界应激物产生的神经冲动被大脑神经中枢系统接

收到后,中枢神经递质 5-HT 水平会发生改变,具体表现在患者的临床症状,也就是说这些表现均源于心衰合并焦虑抑郁,患者此时期体内各系统的调节出现紊乱。HPA 轴的调节、炎性反应以及激素水平的改变都与此有一定的相关性。但是大脑中神经中枢系统 5-HT 的含量才是导致情绪发生改变的主要因素。5-HT 水平在人体产生焦虑、抑郁情绪中起到了主要的作用,同时也是在治疗时引起大家广泛关注。这是因为人类 5-HT 转运基因过度激活和细胞外 5-HT 的低水平呈正相关关系。换句话说,就是转运体基因通过某种原因增加了自身的表达,可以使传递过程的 5-HT 减少,进而导致患者产生焦虑、抑郁的状态。DEAKIN 和 GRAEFF^[41]通过实验研究发现,5-HT 可以有效缓解应激反应,原理是通过促进海马 5-HT γ 1A 介导的神经递质传递而起作用,从而改善焦虑抑郁患者的临床症状。研究表明,抑郁症与心血管疾病之间有高度相似的共病关系。一些生物学因素像炎性途径、HPA 轴以及神经内分泌因素等都可能是很重要的因素。同时很多治疗抑郁焦虑的方法在针对心衰合并焦虑抑郁治疗的过程中也对心衰的治疗产生了良性的效果。尽管对于心衰与焦虑抑郁的关系研究有很多,但是现有证据还是不够充分,对于心力衰竭合并焦虑抑郁患者的治疗还有一定的瓶颈亟待解决,尤其是西医在治疗双心疾病方面的证据还有待增强,因此,中医药为 CHF 合并焦虑抑郁患者的治疗提供了新的方法与可能。

中医药在治疗疾病中注重整体观念、辨证论治。在双心医学的发展中起到了重要作用,同时也发挥出了中医药的独特优势。尽管在目前阶段,由于高质量的临床研究较少,中医药的辨证论治的个体化治疗成为中医药推广的制约,进而造成中医药在治疗双心疾病的过程中发展、推广比较难,尤其是在国际社会的认可度不够。但是,近年来,随着中医药的发展,对于中医药在双心医学中的重要作用已经越来越突出。有研究表明,CHF 对于中枢神经系统的影响越来越受到重视,包括心力衰竭对于中央杏仁核小胶质细胞和星形胶质细胞的影响机制^[42],对于中枢神经系统的炎性改变以及代谢改变的发生调节等^[43]。

4 结语

综上所述,神经-内分泌学说对于 CHF 合并焦虑抑郁状态患者的治疗有密切关系,5-HT、皮质醇、PTA 轴以及炎性反应等因素都是导致心衰患者产生焦虑抑郁情绪以及导致心衰发生、发展、预后不良的诱因;同时抑郁症患者也可能因为体内各系统的不稳定导致引起心血管疾病的发生。尽管现有证据还不足以有效证明心衰与焦虑抑郁之间明确通过这些联系产生作用。但随着中医药事业的发展,随着医学的进步,对于 CHF 合并焦虑抑郁患者的发病机制会有更加明确的证据被发现。与此同时,中医药的治疗方法在双心疾病治疗方面有自己独特的优势,研究空间和研究价值巨大,我们中医药从业者应该抓住机遇,迎接挑战,促进中医药在双心疾病的预防、诊断以及治疗上再上一个新台阶。

参考文献

- [1] 王华,梁延春.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [3] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics - 2020 update: a report from the american heart association[J]. Circulation, 2020, 141(9): 139-596.
- [4] JORGE PALACIOS, MIZANUR KHONDOKER, ANTHONY MANN,



- et al. Depression and anxiety symptom trajectories in coronary heart disease: associations with measures of disability and impact on 3-year health care costs[J]. *J Psychosom Res*, 2018(104): 1-8.
- [5] 胡大一. 从“双心医学”到“五大处方”[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(11): 1061-1062.
- [6] ERIKA FRIEDMANN, SUE A. THOMAS, FANG LIU, et al. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality[J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5): 940-941, 948.
- [7] NANCY M. ALBERT, GREGG C. FONAROW, WILLIAM T. Abraham, et al. Depression and clinical outcomes in heart failure: an optimize-hf analysis[J]. *Am J Med*, 2008, 122(4): 366-373.
- [8] JULIE ADAMS, MARAGATHA KUCHIBHATLA, ERIC J. Christopher, et al. Association of depression and survival in patients with chronic heart failure over 12 years[J]. *Psychosomatics*, 2012, 53(4): 339-346.
- [9] 蔡旭, 杨震, 靳雨杉. 双心医疗模式治疗心衰焦虑抑郁共病预后研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(49): 81.
- [10] Jiang W. Neuropsychocardiography - evolution and advancement of the heart-mind field[J]. *Heart and Mind*, 2017, 1(2): 59.
- [11] CELANO C M, VILLEGAS A C, ALBANESE A M, et al. Depression and anxiety in heart failure: a review[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2018, 26(4): 175-184.
- [12] 邱会卿, 刘娜, 张立海, 等. 脑小血管病患者情绪与心脏自主神经功能变化的相互关系研究及其与体内物质代谢的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(5): 486-489.
- [13] REDWINE LS, PUNG MA, WILSON K, et al. An exploratory randomized substudy of light-to-moderate intensity exercise on cognitive function, depression symptoms and inflammation in older adults with heart failure[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2020(128): 109883.
- [14] HOWREN M B, LAMKIN D M, 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.
- [15] BELVEDERI MURRI M, PARIANTE C, MONDELLI V, et al. HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014(41): 46-62.
- [16] 朱铮, 蒋燕升, 魏黎刚. 焦虑症患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(3): 425-427, 434.
- [17] BELVEDERI MURRI M, PRESTIA D, MONDELLI V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016(63): 327-342.
- [18] STETLER C, MILLER G E. Depression and hypothalamic pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research[J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(2): 114-126.
- [19] NEMEROFF C B, VALE W W. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(S7): 5-13.
- [20] ZHANG L, LIU J, GE Y, et al. Ginkgo biloba extract reduces hippocampus inflammatory responses, improves cardiac functions and depressive behaviors in a heart failure mouse model[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019(15): 3041-3050.
- [21] LIU M. Heart and mind: A research update of heart disease caused by psychological factors[J]. *Heart and Mind*, 2017, 1(1): 4-7.
- [22] POMPEO FARGNOLI A. Intersections of counseling, psychiatry, cardiology, and pharmacology to assist in depression and cardiac function[J]. *Heart and Mind*, 2018, 2(4): 122-124.
- [23] LIU M, LIU J, ZHANG L, et al. Antidepressant-like effects of ginseng fruit saponin in myocardial infarction mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019(115): 108900.
- [24] HERRMANN LINGEN C. Chronische herzinsuffizienz und depression[J]. *Der Internist*, 2018, 59(5): 445-452.
- [25] FANGAUF SV, HERBECK BELNAP B, MEYER T, et al. Associations of NT-proBNP and parameters of mental health in depressed coronary artery disease patients[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018(96): 188-194.
- [26] SETH PERRY, JULIO LICINIO, WONG MALI. The depressed heart[J]. *Heart and Mind*, 2019, 3(2): 35-46.
- [27] 王陀. 慢性心力衰竭伴抑郁的中医证候特征研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [28] SU K, TSENG P, LIN P, et al. Association of use of omega-3 polyunsaturated fatty acids with changes in severity of anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA network open*, 2018, 1(5): 182327.
- [29] ANGERMANN CE, ERTL G. Depression, anxiety, and cognitive impairment[J]. *Current Heart Failure Reports*, 2018, 15(6): 398-410.
- [30] AMARE AT, SCHUBERT KO, KLINGLER HOFFMANN M, et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome-wide and candidate gene studies[J]. *Translational psychiatry*, 2017, 7(1): 1007.
- [31] 严灿, 徐志伟. 肝主疏泄调畅情志功能的中枢神经生物学机制探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(5): 459-462.
- [32] 高冬梅. 肝主疏泄条畅情志的中枢调控机制研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 9(5): 368-369.
- [33] 刘涵. 神安汤治疗心肾阳虚证 HF+EF 伴抑郁障碍患者临床疗效研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [34] 梁越凤, 崔燕, 俞瑞群, 等. 逍遥散对慢性心力衰竭合并抑郁患者心功能及近期预后的影响-附 38 例临床资料[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(6): 31-34.
- [35] 张秀娟. 冠心病 PCI 术后患者伴焦虑? 抑郁状态的中医证型及相关因素分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [36] 李淑欣, 张卫丽, 高晨, 等. 雷火灸鬼眼穴、督脉组穴治疗慢性心力衰竭合并抑郁的疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(7): 1304-1309.
- [37] 弋新. 子午流注择时五行音乐疗法对慢性心力衰竭患者焦虑症状的干预研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [38] 王公利, 唐可清, 季忠军, 等. 解郁颗粒治疗慢性充血性心力衰竭伴抑郁状态患者的临床研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(8): 990-992.
- [39] 贤明华. 基于“中药-网络-效应”整合的益心舒胶囊作用解析及策略拓展应用[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [40] LEVINE GN. The mind-heart-body connection[J]. *Circulation*, 2019, 140(17): 1363-1365.
- [41] JENNINGS K A, LODER M K, SHEWARD W J, et al. Increased expression of the 5-HT transporter confers a low-anxiety phenotype linked to decreased 5-HT transmission[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(35): 8955-8964.
- [42] ALTHAMMER F, FERREIRANETO HC, RUBAHARAN M, et al. Three-dimensional morphometric analysis reveals time-dependent structural changes in microglia and astrocytes in the central amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus of heart failure rats[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 221.
- [43] SU J, WANG J, MA Y, et al. Inflammation associated with chronic heart failure leads to enhanced susceptibility to depression[J]. *FEBS J*, 2019, 286(14): 2769-2786.