

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.08.014

基于“因郁致病”“因病致郁”探讨 冠心病与抑郁症的共病机理

韩慧莹, 刘寨华, 张华敏, 曹洪欣✉

中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京市东直门内南小街16号, 100700

[摘要] 从“因郁致病”“因病致郁”角度探析冠心病与抑郁症的共病机制, 认为“因郁致病”与“因病致郁”之间的纽带是“郁”, 气机阻滞是关键。中医学的心藏象涵盖了循环系统、精神神经系统的多数生理过程及部分内分泌系统功能, 心脑血管疾病和心理疾病与心藏象密切相关。基于中医学认识提出, 心阳郁阻导致“阳微”是冠心病即中医学胸痹的病机所在, 情志拂郁导致阳气结聚不得发越则胸痹加重, 反映了“因病致郁”过程; 随着疾病发展, 出现痰、瘀病邪, 可进一步加重病情, 反映了“因郁致病”过程。基于现代医学认识提出脂质、血小板、氧化产物、细胞因子等的异常聚集即“郁”的一种形式, 也是冠心病与抑郁症双心共病的物质基础, 这些物质促使情绪和认知区域的神经元损伤或凋亡, 诱导抑郁症的发病, 反映了“因病致郁”过程; 而不良情绪导致交感神经兴奋, 产生儿茶酚胺, 促进血小板聚集, 炎症标志物水平升高, 增加了冠心病的致病风险, 反映了“因郁致病”过程。

[关键词] 冠心病; 抑郁症; 双心疾病; 因郁致病; 因病致郁

双心疾病是指同时患有心脑血管疾病与心理疾病, 两者发病先后不定, 可由心脑血管疾病继发心理疾病, 也可由心理疾病诱发或加重心脑血管疾病^[1]。“因郁致病”“因病致郁”观点初见于明代《景岳全书》, 曰: “凡五气之郁, 则诸病皆有, 此因病而郁也, 至若情志之郁, 则总由乎心, 此因郁而病也”^[2]。我们认为, “因郁致病”有两层含义, 一指阻滞、壅积的病理状态发展为各种疾病, 二指情志之郁结引发他病; “因病致郁”亦有两层含义, 一指各种疾病的病理产物进一步造成阻滞、壅积, 二指疾病导致七情不舒、损耗心神而继发郁病。冠心病是常见心血管疾病, 属于中医学“胸痹”范畴; 抑郁症是心理疾病, 属于中医学“郁病”范畴。两者是双心疾病的常见组合, 也是“因郁致病”“因病致郁”的典型体现。现基于“因郁致病”与“因病致郁”对冠心病和抑郁症的“双心”共病机理进行探讨, 以期临床双心疾病的中医药研究

提供理论参考。

1 “因郁致病”与“因病致郁”

1.1 “郁”之内涵

“因郁致病”与“因病致郁”以“郁”为纽带。“郁”本义为茂盛繁多而蓄积蕴结, 也有因阻拦、压制而闭塞不通之意。自然界五气有郁, 人体藏象系统有郁, 精气血津液亦有郁, 且郁存在广义、狭义之分。广义之郁是功能失度的病理状态, 可作为发展过程、病理结果或致病因素, 即由于各种原因, 精微物质在固定位置聚集增多的过程; 累积物质未及时疏导, 造成其废而失用的病理结果; 堆积物堵塞要道, 影响其他物质运行, 成为致病因素干预机体功能。狭义之郁, 以情绪因素为主, 即情志之郁。情志包含喜、怒、忧、思、悲、恐、惊, 总由心调控而依托于“气”, 情志变化诱导“气”的运动变化, 又反馈于心神。如“思则心有所存, 神有所归, 正气留而不行”^{[3]65}, 深思、熟虑时气多汇聚, 故思虑过重易发为郁病。因此, 情志之郁亦是广义之郁的一种形式, 而广义之郁与情志之郁皆因闭塞不通。

基金项目: 北京市中医基础理论重点学科建设项目(KJX-202201); 中央研究院基本科研业务费专项资金(YZX-202326)

✉ 通讯作者: caohx898@163.com

1.2 气机阻滞是关键

《尔雅·释言》曰：“鬱，气也”^[4]，提示郁之根本在于气机阻滞。《证治汇补·郁证》云：“郁病虽多，皆因气不周流。法当顺气为先”^[5]；《医方论·越鞠丸》亦云：“凡郁病必先气病，气得流通，郁于何有”^[6]，均是对广义之郁与气机关系的深入诠释。《银海指南·七情总论》曰：“七气致病，虽本一气，而所以为气者，随症而变”^[7]；《临证指南医案·郁》云：“情志之郁，由于隐情曲意不伸，故气之升降开阖枢机不利”^[8]，则是对情志之郁与气机关系的深刻认识。

气机是机体生理功能得以正常发挥的基础动力，以畅达为顺，以郁滞为逆。诸外邪或七情内伤侵袭人体，导致气机郁滞，阴阳失衡，精微物质化生、运行失常，产生各病理产物，又加剧气机郁滞，形成恶性循环。因此，气机阻滞是“因郁致病”与“因病致郁”的关键，气机失调也是疾病的根本病机。

2 双心疾病的理论内涵

“双心”的字面含义，一指心脏，二指心理。中医学基于整体观的藏象学说是体用协调的系统性理论，中医心藏象既包括实体又包括功能，远超解剖学范畴。心为君主之官，主血藏神。《荀子》言：“心者，形之君也，而神明之主也。”^[9]心乃五脏六腑之大主，是人体一切功能的最高统帅，在形骸主一身血脉，支配全身机能的发挥、合作；在精神主七情六欲，掌控意、志、思、虑、智的转化。心在体合脉，中医学之“心”除心脏以外还包括血管功能。心之功能“最要者能调节血液周全，润养全体之各神经，及纤微末梢等神经。其自然之力能生发智慧，发言语和哭笑”^[10]⁴⁴⁴。《孟子·告子上》曰：“心之官则思。”^[11]“思”本为脑和心的上下结构，“从心，凶声。凶顶门骨空，自凶至心，如丝相贯不绝”^[12]，故中医学之“心”与脑也密切相关。由此我们认为，中医心藏象涵盖了循环系统、精神神经系统的多数生理过程及部分内分泌系统功能，心脑血管疾病和心理疾病与心藏象密切相关，故被称为双心疾病。

3 从“因郁致病”“因病致郁”探讨冠心病与抑郁症“双心”共病机制

3.1 冠心病与抑郁症“双心”共病机制的中医学认识

胸痹的核心病机为“阳微阴弦”，以“阳微”

为根本。“阳微”一方面指心阳亏虚，是数量的绝对减少，为虚证；一方面指心阳失用，是功能的相对减弱，而“郁则气聚，聚则似有形而实无质”（《临证指南医案》），郁阻的心气、心阳失其推动、温煦功能，出现“阳微”，为虚实兼杂，此时当辨明病情阶段，注重以通为补，恢复心阳功能。综上，由阻滞、壅积的病理状态发展为冠心病，此即“因郁致病”的第一重含义。

心主血，为百脉之源。心阳作为心气中具有温煦、推动、兴奋作用的一部分，在血脉运行及周身代谢中占据重要地位。胸痹患者心阳郁结、功能失用，血脉运行和津液代谢动力不足，则生瘀、痰、毒邪，这些病理产物进一步加剧气机郁滞，虚、瘀、郁共存，使病情更为复杂。又有郁久化热，实则阳气分布不均，寒热错杂。阳气阻滞，无法周身流通，温煦之力骤减，患者可自觉恶寒或后背、四肢冷；阳气郁积处则呈现火热兼阴虚表象，甚至损伤脉络。此时治疗不可见热治热、滥用寒凉，宜散瘀、祛痰，疏通气机，“心气得助力，自能气回液布，虚火归原，不治热而热自退也”^[10]⁴⁴⁵。综上，疾病的病理产物进一步造成阻滞、壅积，此即“因病致郁”的第一重含义。

“阳气者，精则养神”^[3]⁴，心阳为一身阳气之主，也是心神功能之本。心阳郁结，心神失养，则调控情志功能失司。胸痹患者久病缠绵，七情过极，不良情绪累积，气机阻滞，发为郁病。故冠心病导致心神受损、七情不舒，可继发抑郁症，此即“因病致郁”的第二重含义，提示对于冠心病患者，应及时疏导情绪，避免继发抑郁加重病情。

《素问·阴阳别论篇》云：“静者为阴，动者为阳”，抑郁症患者心境低落、思维迟缓和悲观、意志活动减退的特征症状又会反过来影响阳气的生成与作用，使阳气无法充分发挥功能。“阳气者，若天与日，失其所，则折寿而不彰”^[3]⁴，长期怫郁不舒，阳气结聚不得发越，影响气血运行，增加罹患冠心病的风险。故情绪不佳、抑郁郁闷可引发或加重冠心病，此即“因郁致病”的第二重含义，提示临床应全面分析，多方兼顾，诊疗抑郁症时及时发现并干预冠心病倾向，诊疗冠心病时注重情绪调节亦有助于提高疗效。

3.2 冠心病与抑郁症“双心”共病机制的现代研究

冠心病和抑郁症在现代医学中也被证实存在交互影响，在表观遗传学上具有相关性^[13-14]，两者共存常形成恶性循环，对病程及诊疗产生重大影

响^[15]。因此研究两者机制相关性,有助于深入了解两病的发病机理,为制定治疗策略奠定基础。

冠心病是猝死的常见病因,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)为其关键病理因素。AS形成之前主要由血管内皮功能障碍、脂质代谢异常两部分主导。吸烟、情绪刺激等不良因素引发氧化应激,造成血管内皮功能障碍;同时饮食、遗传因素或其他疾病均可引起脂质代谢失调,尤其是胆固醇异常,对AS形成产生重要影响^[16]。随着胆固醇及氧化修饰低密度脂蛋白增多、血液黏稠度增高、动脉血管内皮损伤并启动修复机制,炎症反应和血小板活化成为主要病理机制。此时平滑肌细胞增生、纤维斑块或附壁血栓形成,使管腔狭窄,循环受阻,心肌细胞缺血缺氧、组织坏死,导致冠心病的发生^[17]。以上机制反映了阻滞的病理状态发展为疾病的过程,即“因郁致病”的过程。

部分冠心病患者在疾病本身及疾病带来的心理负担的双重压力下,呈现悲观、低落情绪。调查显示,冠心病患者的抑郁发病率大约是健康人的三倍^[18]。AS是一种慢性炎症性病变,炎症中大量产生的细胞因子可能诱导出现社交退缩、冷漠、食欲减退等抑郁症状^[19-20]。另有研究发现,冠心病患者体内与血管内皮功能障碍和血小板聚集相关的基因变异可能诱发抑郁症^[21]。炎症反应及动脉粥样硬化斑块导致的血供不足导致情绪和认知区域的神经元损伤或凋亡,也是抑郁症的发病机制之一^[22]。以上机制反映了疾病的病理产物进一步造成阻滞、壅积,并继发郁病,即“因病致郁”过程。

此外,抑郁症也可能引发或加重冠心病等心血管疾病,是主要不良心血管事件的独立危险因素^[23],也是冠心病发病和患者生活质量下降的主要原因^[24]。抑郁症患者的不良生活习惯,如吸烟、酗酒、暴食、缺乏运动,均是氧化应激、血管内皮功能障碍的诱因^[25-26]。长期处于紧张不安的情绪环境下,交感神经兴奋,产生儿茶酚胺,促进血小板聚集,炎症标志物水平升高,更增加了冠心病的患病风险^[27-28]。这反映了情志郁结引发他病的过程,即“因郁致病”过程。

综上可知,冠心病与抑郁症的共病机理涉及免疫学、神经内分泌学,与氧化应激、炎症免疫、血管内皮功能障碍、抗凝血机制、自主神经机制等生理病理学过程有关,其中脂质沉积、氧化应激和免疫产物聚集、血管内皮功能障碍等病理过程皆符合“因郁致病”“因病致郁”的认识。

4 结语

“因郁致病”“因病致郁”是对疾病发生、发展、转归的高度总结,以气机阻滞作为关键要素,异常代谢过程、病理产物蓄积皆可被视为“郁”的范畴。“郁”虽有广义之郁、情志之郁之分,却不应割裂看待。“因郁致病”“因病致郁”各有两重含义,贯穿病程始终,治疗方案有从病论治、病郁同治的差异,临床交互兼杂,对病、症、证的分析应统筹兼顾、掌控全局。冠心病与抑郁症作为双心疾病的具体实例,两者发病过程与共病机理也是“因郁致病”“因病致郁”理论的体现。基于“因郁致病”“因病致郁”理论,冠心病与抑郁症共病患者的诊疗应以调理气机为本,辨证兼施补虚、祛瘀等治法,只有着眼整体,形神并重,洞见症结,切中肯綮,方能药到病除。

参考文献

- [1]赵维哲,王超,赵海滨,等.基于“以证统病”思路探讨双心疾病的辨治策略[J].中医杂志,2023,64(7):682-685.
- [2]张介宾.景岳全书[M].北京:中国中医药出版社,1994:244-245.
- [3]黄帝内经素问[M].戴铭,张淑贤,林怡,等,点校.南宁:广西科学技术出版社,2016.
- [4]尔雅[M].郭璞,注.杭州:浙江古籍出版社,2011:19.
- [5]李用粹.证治汇补[M].吴唯,校注.北京:中国中医药出版社,1999:84-85.
- [6]费伯雄.医方论[M].李铁君,点校.北京:中医古籍出版社,1987:38.
- [7]顾锡.银海指南[M].谭红兵,党思捷,校注.北京:中国中医药出版社,2017:18.
- [8]叶天士.临证指南医案[M].北京:中国中医药出版社,2008:301.
- [9]荀子[M].叶绍钧,选注.宛志文,校订.武汉:崇文书局,2014:109.
- [10]陆拯.近代中医珍本集:儿科分册[M].2版.杭州:浙江科学技术出版社,2003.
- [11]孟子.孟子[M].哈尔滨:北方文艺出版社,2019:231.
- [12]张玉书,陈廷敬.康熙字典[M].上海:上海书店出版社,1985:416.
- [13]KENDLER KS, GARDNER CO, FISKE A, et al. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity[J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(8):857-863.
- [14]DENNIS J, SEALOCK J, LEVINSON RT, et al. Genetic risk for major depressive disorder and loneliness in sex-specific associations with coronary artery disease[J].

- Mol Psychiatry, 2021, 26(8):4254-4264.
- [15] TANG B, YUAN S, XIONG Y, et al. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study[J]. Diabetologia, 2020, 63(7):1305-1311.
- [16] SHAYA GE, LEUCKER TM, JONES SR, et al. Coronary heart disease risk: low-density lipoprotein and beyond[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(4):181-194.
- [17] DU J, WU W, ZHU B, et al. Recent advances in regulating lipid metabolism to prevent coronary heart disease[J]. Chem Phys Lipids, 2023, 255: 105325. doi: 10.1016/j.chemphyslip. 2023. 105325.
- [18] THOMBS BD, BASS EB, FORD DE, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction[J]. J Gen Intern Med, 2006, 21(1):30-38.
- [19] TOUSOULIS D, DAVIES G, STEFANADIS C, et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis[J]. Heart, 2003, 89(9):993-997.
- [20] DANTZER R, WOLLMAN EE, YIRMIYA R. Cytokines and depression: an update[J]. Brain Behav Immun, 2002, 16(5):501-502.
- [21] BROADLEY AJ, KORSZUN A, JONES CJ, et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression[J]. Heart, 2002, 88(5):521-523.
- [22] FRASURE-SMITH N, LESPERANCE F. Reflections on depression as a cardiac risk factor[J]. Psychosom Med, 2005, 67 (Suppl 1):S19-S25.
- [23] SALIM Y, STEVEN H, ÔPSTEPHANIE, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study[J]. Lancet, 2004, 364(9438):937-952.
- [24] CORRELL CU, SOLMI M, VERONESE N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls[J]. World Psychiatry, 2017, 16(2):163-180.
- [25] GHIADONI L, DONALD AE, CROPLEY M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans[J]. Circulation, 2000, 102(20):2473-2478.
- [26] SPIEKER LE, HURLIMANN D, RUSCHITZKA F, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors[J]. Circulation, 2002, 105(24):2817-2820.
- [27] WIRTZ PH, VON KÄNEL R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(11):111.
- [28] HANNA A, FRANGOGIANNIS NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6):849-863.

Exploring the Comorbidity Mechanisms of Coronary Heart Disease and Depression Based on "Constraint Causing Disease" and "Disease Causing Constraint" Theories

HAN Huiying, LIU Zhaihua, ZHANG Huamin, CAO Hongxin

Institute of Basic Theory of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing. 100700

ABSTRACT This study explored the comorbidity mechanisms of coronary heart disease and depression from the perspectives of "constraint causing disease" and "disease causing constraint", for which "constraint" is the link, and the key lies in the stagnation of *qi*. The heart storing manifestations in traditional Chinese medicine (TCM) encompasses most physiological processes of the circulatory system, the mental nervous system, and some functions of the endocrine system, and cardiovascular diseases and psychological disorders are closely related to it. In TCM, it is proposed that the stagnation of heart *yang* leading to "yang deficiency" is the pathogenesis of chest tightness, and emotional disturbance leading to the stagnation of *yang qi* aggravates the chest tightness, reflecting the process of "disease causing constraint". As the disease progresses, the appearance of phlegm and stasis further worsens the condition, reflecting the process of "constraint causing disease". Based on modern medical understanding, the abnormal accumulation of lipids, platelets, oxidative products, cytokines, and other substances constitute a form of "constraint", which is also the material basis for the comorbidity of coronary heart disease and depression. These substances promote neuronal damage or apoptosis in the emotional and cognitive regions, inducing the onset of depression, reflecting the process of "disease causing constraint". Meanwhile, adverse emotions lead to sympathetic nerve excitement, resulting in the production of catecholamines, promoting platelet aggregation, elevating levels of inflammatory markers, and increasing the risk of coronary heart disease, reflecting the process of "disease causing constraint".

Keywords coronary heart disease; depression; psycho-cardiological disease; constraint causing disease; disease causing constraint

(收稿日期: 2023-09-08; 修回日期: 2023-11-22)

[编辑: 崔京艳]