

## نقش فرایندهای سایکونورواایمونولوژیکی در پاتوفیزیولوژی بیماری عروق کرونر

دکتر رضا باقریان سرارودی<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا عنادلیب<sup>۲</sup>

### خلاصه

نقش عوامل روان‌شناختی به عنوان ریسک فاکتورهای سندرم‌های کرونری حاد به خوبی تأیید شده است. همچنین در حالی که شواهد پژوهشی تأثیر عوامل روان‌شناختی بر سیستم ایمنی را نشان می‌دهد، نقش این سیستم در سیر بیماری عروق کرونر و تظاهرات بالینی آن تأیید شده است. به نظر می‌رسد بخشی از رابطه‌ی عوامل روان‌شناختی و سندرم‌های عروق کرونر به نقش میانجی سیستم ایمنی مربوط می‌شود. هدف این مطالعه‌ی مروری، توصیف فرایندهای سایکونورواایمونولوژیکی است که در پیشرفت بیماری کرونری دخالت دارد؛ همین‌طور نشان داده خواهد شد که استقرار بیماری کرونری تظاهرات بالینی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی دخیل در رابطه‌ی بین ریسک فاکتورهای روان‌شناختی، پارامترهای سیستم ایمنی و سندرم‌های کرونری حاد می‌باشد.

ریسک فاکتورهای روان‌شناختی بیماری عروق کرونر را می‌توان در سه طبقه‌ی اصلی در نظر گرفت. ریسک فاکتورهای مزمن روان‌شناختی که می‌تواند در مراحل اولیه‌ی بیماری دخالت داشته باشد، عوامل دوره‌ای که نقش آن‌ها در انتقال پلاک آترواسکروتیک پایدار به ناپایدار قابل توجه است و عوامل آشکار سازنده‌ی حاد روان‌شناختی که می‌تواند به ایجاد ایسکمی میوکاردیال و پارگی پلاک کمک نماید. در این مطالعه راه‌های سایکونورواایمونولوژیکی تأثیر هر سه نوع ریسک فاکتورهای روان‌شناختی در سندرم‌های حاد قلبی توصیف شده است.

**واژگان کلیدی:** سایکونورواایمونولوژی، بیماری عروق کرونر، ریسک فاکتور روان‌شناختی، پاتوفیزیولوژی، میانجی.

### مقدمه

پاسخ‌های سیستم ایمنی به شرایط روان‌شناختی به خوبی تأیید شده است. بررسی‌های مروری متعددی که عوامل سایکونورواایمونولوژیکی را به سندرم‌های کرونر قلبی ارتباط داده، اطلاعات مهمی را برای فهم سایکونورواایمونولوژی بیماری‌های قلبی فراهم آورده است. با این وجود، بررسی‌های مروری فرایندهای سایکونورواایمونولوژی سندرم‌های قلبی را با سه مرحله‌ی بیولوژیکی اساسی که در ادامه توصیف می‌گردد، تلفیق ننموده‌اند.

### حوزه‌ی سایکونورواایمونولوژی

از حدود ۲۵ سال پیش شواهدی به دست آمد که نشان می‌داد سیستم ایمنی در تعامل با سیستم اعصاب مرکزی و سیستم اندوکرین می‌باشد و از طرف دیگر

مطالعات بسیاری رابطه‌ی بین عوامل روان‌شناختی و شروع و پیشرفت سندرم‌های کرونر قلبی را نشان داده است (۱-۲). خصوصیت، که مؤلفه‌ی اصلی آسیب‌زای شخصیت تیپ A فرض شده بود، مستقل از ریسک فاکتورهای شناخته شده به طور معنی‌داری بروز بیماری قلبی را پیش‌بینی می‌کند (۳-۴، ۱). فرسودگی حیاتی که با خستگی مفرط، تحریک پذیری و احساس فقدان انرژی تعریف می‌شود، حملات قلبی را پیش‌بینی می‌نماید (۳). همچنین افسردگی (۵) و احساس درماندگی، شروع سندرم‌های کرونر قلبی و مرگ و میر پس از سکتته‌ی قلبی را پیش‌بینی می‌نماید (۶-۷). از طرف دیگر در پژوهش‌های مختلف

<sup>۱</sup> استادیار روان‌شناس بالینی و سلامت، گروه روان‌پزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار ایمونولوژیست، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر رضا باقریان سرارودی، استادیار روان‌شناس بالینی و سلامت، گروه روان‌پزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: bagherian@med.mui.ac.ir

این شواهد بیانگر تأثیر عوامل روان‌شناختی بر این سیستم‌ها بود. این آگاهی منجر به یافته‌های علمی و رشد سریع حوزه‌ای تحت عنوان «سایکونوروایمونولوژی» به عنوان یک دانش بین رشته‌ای گردید (۸، ۳). حیات این حوزه با انتشار مجله‌ی مغز، رفتار و ایمنی در سال ۱۹۸۷ تبلور یافت (۳). حوزه‌ی سایکونوروایمونولوژی روابط متقابل بین عوامل روان‌شناختی، مکانیسم‌های ایمنی و نورواندوکرین، و کاربردهای یافته‌های مربوط به این ارتباطات را در سلامتی و بیماری بررسی می‌نماید (۸، ۳). همچنین در این حوزه تلاش می‌شود تصویری از روابط متقابل بین رفتار و ایمنی به منظور تبیین مکانیسم‌های سیستم اتونوم و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در مرتبط ساختن سیستم اعصاب مرکزی و پاسخ‌های ایمنی ارائه نماید (۸). در مطالعات مختلف رابطه‌ی بین عوامل روان‌شناختی و شاخص‌های عملکرد سیستم ایمنی از سرماخوردگی‌های معمول تا پاسخ ایمنی به واکنش‌های مشاهده شده است (۹). همچنین در مطالعات قبلی مشاهده شده است که حتی مداخلات روان‌شناختی نیز بر پارامترهای ایمنی تأثیر می‌گذارد (۱۰). به همین ترتیب، عوامل روان‌شناختی با فاکتورهایی از سیستم ایمنی ارتباط دارد که در سبب‌شناسی سندرم‌های کرونر قلبی نقش دارند (۱۱). مغز پاسخ‌های ایمنی را از طریق محور HPA تحت تأثیر قرار می‌دهد. این محور از طریق ترشح هورمون آزادسازی کورتیکوتروپین و آدرنوکورتیکوتروپین، به ترتیب از هیپوتالاموس و هیپوفیز، و سپس ترشح کورتیزول از آدرنال پاسخ‌های التهابی را تشدید یا سرکوب می‌کند (۳)؛ البته مسیرهای بین مغز و سیستم

ایمنی هنوز به خوبی شناخته نشده است (۳).  
**سایکونوروایمونولوژی بیماری‌های عروق کرونر**  
 فرآیندهای التهابی نقش مهمی در شکل‌گیری بیماری‌های آترواسکلروتیک (Atherosclerotic Diseases) بازی می‌نماید. از ابتدای دهه‌ی ۱۹۹۰، در نتیجه‌ی پیشرفت در سه موردی که به آن اشاره می‌شود، توجه به نقش عوامل ایمونولوژیک در بیماری‌های قلبی-عروقی به طور قابل توجهی افزایش یافت (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک سرم‌شناسی (Seroepidemiological) روابط بین میکروارگانیزم‌ها، نظیر سیتومگالوویروس‌ها (Cytomegalovirus)، و بیماری عروق کرونر (Coronary artery disease یا CAD) را مورد تأیید قرار داده است (۲). حضور لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها در پلاک‌های آترواسکلروتیک بسیار شایع است (۳) و شواهد متعددی روابط بین التهاب و فرآیندهای کوآگولاسیون (Co-agulation) و فیبرینولیتیک (Fibrinolytic) را مورد تأیید قرار می‌دهد (۱۲).

مجموعه‌ای از یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهد که عوامل مزمن و حاد روان‌شناختی با افزایش ریسک CAD و تظاهرات بالینی آن (نظیر انفارکتوس حاد میوکارد)، به عنوان سندرم‌های حاد قلبی، مرتبط است (۱۳، ۳). مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی که بین عوامل روان‌شناختی و پیشرفت CAD نقش دارند، می‌توانند به فرآیندهای ایمونولوژیکی مربوط شوند (۱۳). با این مقدمه در مورد رابطه‌ی بین رفتار، مغز و ایمنی، به بررسی روابط بین عوامل روان‌شناختی و فرآیندهای ایمونولوژیکی در مراحل مختلف پاتوفیزیولوژیکی CAD پرداخته می‌شود. یافته‌های پژوهشی اخیر نشان

این شواهد بیانگر تأثیر عوامل روان‌شناختی بر این سیستم‌ها بود. این آگاهی منجر به یافته‌های علمی و رشد سریع حوزه‌ای تحت عنوان «سایکونوروایمونولوژی» به عنوان یک دانش بین رشته‌ای گردید (۸، ۳). حیات این حوزه با انتشار مجله‌ی مغز، رفتار و ایمنی در سال ۱۹۸۷ تبلور یافت (۳). حوزه‌ی سایکونوروایمونولوژی روابط متقابل بین عوامل روان‌شناختی، مکانیسم‌های ایمنی و نورواندوکرین، و کاربردهای یافته‌های مربوط به این ارتباطات را در سلامتی و بیماری بررسی می‌نماید (۸، ۳). همچنین در این حوزه تلاش می‌شود تصویری از روابط متقابل بین رفتار و ایمنی به منظور تبیین مکانیسم‌های سیستم اتونوم و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در مرتبط ساختن سیستم اعصاب مرکزی و پاسخ‌های ایمنی ارائه نماید (۸). در مطالعات مختلف رابطه‌ی بین عوامل روان‌شناختی و شاخص‌های عملکرد سیستم ایمنی از سرماخوردگی‌های معمول تا پاسخ ایمنی به واکنش‌های مشاهده شده است (۹). همچنین در مطالعات قبلی مشاهده شده است که حتی مداخلات روان‌شناختی نیز بر پارامترهای ایمنی تأثیر می‌گذارد (۱۰). به همین ترتیب، عوامل روان‌شناختی با فاکتورهایی از سیستم ایمنی ارتباط دارد که در سبب‌شناسی سندرم‌های کرونر قلبی نقش دارند (۱۱). مغز پاسخ‌های ایمنی را از طریق محور HPA تحت تأثیر قرار می‌دهد. این محور از طریق ترشح هورمون آزادسازی کورتیکوتروپین و آدرنوکورتیکوتروپین، به ترتیب از هیپوتالاموس و هیپوفیز، و سپس ترشح کورتیزول از آدرنال پاسخ‌های التهابی را تشدید یا سرکوب می‌کند (۳)؛ البته مسیرهای بین مغز و سیستم

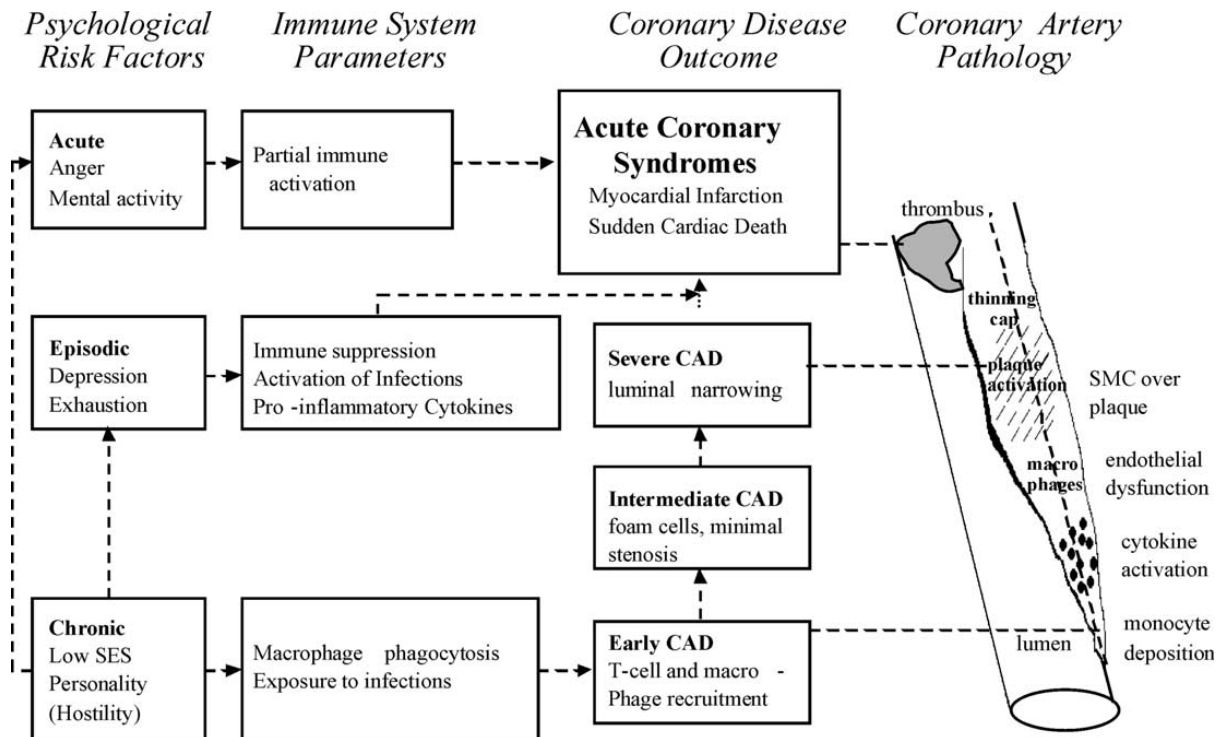
می‌دهد که CAD تظاهر بالینی مهمی از مکانیسم‌های سایکونورواایمونولوژی (Psychoneuroimmunology) در پیشرفت بیماری قلبی و سندرم‌های حاد قلبی است. Kop (۱۲) ریسک فاکتورهای روان‌شناختی CAD را بر اساس طول مدت، یعنی مداومت یا حضور موقت آن‌ها (۱)، به سه گروه طبقه‌بندی نموده است. عوامل آشکار ساز حاد (Acute triggers)، نظیر استرس روان‌شناختی و طغیان خشم (۲)، عوامل دوره‌ای (Episodic Factors) با طول مدت از چند هفته تا ۲ سال، نظیر افسردگی و فرسودگی (Exhaustion) (۳) و عوامل مزمن (Chronic Factors)، نظیر خصوصیات شخصیتی منفی (خصوصیت در تیپ شخصیتی A و تیپ شخصیتی D) و شرایط اجتماعی - اقتصادی پایین.

شکل ۱ (که از نظریه Kop اقتباس شده است) از چپ به راست، سه دسته ریسک فاکتورهای روان‌شناختی (حاد، دوره‌ای و مزمن)، پارامترهای سیستم ایمنی مرتبط با پیشرفت CAD، مراحل پیشرفت بیماری قلبی و تغییرات پاتولوژیک یا ضایعه در عروق کرونر را نشان می‌دهد (۱۲). همان‌گونه که در انتهای سمت راست تصویر دیده می‌شود، مراحل اولیه‌ی آترواسکلروز قلبی با رسوب منوسیت‌ها در دیواره‌ی عروق مشخص شده است که در این فرآیند مولکول‌های چسبان نقش مهمی بازی می‌کنند. در مراحل بعدی CAD، سائیتوکاین‌ها در فعال شدن سلول‌های T درگیر و تشکیل سلول‌های فوم حاوی ماکروفاژ نقش دارند. در این مرحله، عملکرد آندوتلیوم (Endothelial) دچار نقصان شده، در نتیجه خاصیت اتساعی و انقباضی آن در پاسخ به جریان خون و سایر محرک‌های اتساع عروق کاهش می‌یابد. به دنبال ضایعه‌ی اولیه‌ی عروقی، سلول‌های عضلات صاف تکثیر یافته، به سطح پلاک مهاجرت می‌کنند و در تشکیل پوشش فیروز

به نسبت ثابت بر روی ضایعه‌ی آترواسکلروتیک سهیم می‌گردند. در حالت CAD شدید، عوامل متعددی ممکن است سبب تحریک پلاک شده، منجر به ناپایداری ضایعه و نازک شدن پوشش فیروز شوند. پارگی پلاک سبب انسداد جزئی یا کامل عروق کرونر می‌شود که این عارضه اغلب ناشی از تشکیل ترومبوز حاصل از تماس خون با کلاژن (Collagen) است. انسداد ناگهانی عروق کرونر می‌تواند سبب ایسکمی قلبی و درد قفسه‌ی سینه گردد؛ در حالی که لخته شدن کامل و مستمر منجر به انفارکتوس میوکارد می‌شود (۱۵-۱۴). بررسی‌های دقیق‌تر این فرآیند پیچیده را می‌توان در یافته‌های پژوهش‌های متعددی دنبال نمود. ریسک فاکتورهای روان‌شناختی از طریق فرآیندهای ایمونولوژیک تمایز یافته در روند پاتوفیزیولوژیک قلب اثر خود را بر جا می‌گذارد. Kop (۱۲) در یک بررسی مروری شواهد متعددی در این زمینه را مورد بررسی قرار داده و خلاصه نموده است و همبسته‌های ایمونولوژیک مختلف این سه دسته ریسک فاکتور روان‌شناختی را بیان داشته که در ادامه به این موضوع پرداخته می‌شود.

#### ریسک فاکتورهای حاد روان‌شناختی

ریسک فاکتورهای حاد، نظیر طغیان خشم، می‌تواند به عنوان عوامل آشکار ساز انفارکتوس میوکارد از طریق ایجاد ایسکمی قلبی و افزایش پارگی پلاک در مراحل پیشرفته CAD عمل نماید (۱۷-۱۶). خشم ناگهانی، با افزایش بیش از دو برابر ریسک انفارکتوس میوکارد ارتباط دارد و استرس روان‌شناختی سبب ایسکمی قلبی در ۳۰ تا ۶۰ درصد بیماران CAD می‌شود (۱۸، ۱۲). مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک درگیر در استرس شامل افزایش کاتکول‌آمین‌ها به واسطه‌ی سیستم اعصاب سمپاتیك، افزایش ضربان قلب و فشار خون، کاهش حجم پلاسما و انقباض عروق کرونری است (۱۹).



شکل ۱. مدل روابط ریسک فاکتورهای روان‌شناختی مزمن، دوره‌ای و حاد با پارامترهای سیستم ایمنی درگیر در بیماری عروق کرونر (۱۲)

دخالت داشته باشند.

### ریسک فاکتورهای دوره‌ای روان‌شناختی

منظور از ریسک فاکتورهای دوره‌ای، عوامل گذرا (با طول مدت بیشتر از چند هفته تا دو سال)، نظیر اختلال افسردگی اساسی و فرسودگی، است. شواهد نشان می‌دهد اغلب ریسک فاکتورهای دوره‌ای با افزایش ریسک اولین حمله قلبی و یا حمله قلبی مجدد طی دو سال بعد ارتباط دارد (۲۳-۲۴). ارزش افسردگی، به عنوان متغیر پیش‌بینی‌کننده‌ی پیامدهای نامطلوب قلبی در دراز مدت، به ماهیت عودکننده‌ی آن مربوط می‌شود (۱۳، ۵). در افسردگی اساسی، تحریک ترشح سیستم هورمونی کورتیکوتروپین (CRH) و فعال شدن محور HPA به طور مکرر و به دنبال آن بی‌نظمی در این محور مشاهده شده است (۲۵، ۴-۵). به دلیل آن که ریسک فاکتورهای روان‌شناختی دوره‌ای ماهیت موقت

پاسخ‌های سیستم ایمنی به برانگیختگی حاد روان‌شناختی به طور بالقوه می‌تواند به تشکیل پلاک آترواسکلروتیک و پارگی پلاک کمک کند. اکثر مطالعات در حوزه‌ی سایکونوروایمونولوژی افزایش سلول‌های  $CD8^+$ ، کاهش  $CD4^+$ ، افزایش غلظت خون و تحریک سیستم ایمنی را در پاسخ به چالش‌های روان‌شناختی حاد نشان می‌دهد (۲۰، ۱۲). این پاسخ‌ها معادل واکنش فاز حاد هستند و به افزایش واکنش همودینامیک به استرس‌های حاد مربوط می‌شوند (۳). اهمیت تأثیر پاسخ‌های سیستم ایمنی ناشی از استرس در سندرم‌های کرونری حاد شناخته نشده است. تحقیقاتی که توسط Bosch و همکاران (۲۱)، Mills و همکاران (۲۲) و برخی دیگر از محققین گزارش شده است، فهم بیشتری را در مورد مکانیسم‌هایی فراهم می‌نماید که به طور بالقوه می‌تواند در رابطه‌ی عوامل آشکار سازنده و حملات قلبی

### ریسک فاکتورهای مزمن روان‌شناختی

شرایط پایدار، نظیر شخصیت خصمانه در الگوی رفتاری تیپ A یا شخصیت تیپ D (۴)، و شرایط اجتماعی-اقتصادی پایین (۲۹) در دراز مدت با افزایش ریسک اولین انفارکتوس میوکارد ارتباط دارد (۳۰). شواهد علمی مبنی بر توان پیش‌بینی ریسک فاکتورهای مزمن در تکرار حملات قلبی از ثبات کمتری برخوردارند (۳۰، ۱۲). فرآیندهای پرو-آتروژنیک (Pro-atherogenic)، که به واسطه‌ی سیستم اعصاب سمپاتیک موجب افزایش رسوب لیپید و فرآیندهای التهابی می‌شود، از جمله مسیرهای پاتوفیزیولوژیک مطرح در بین ریسک فاکتورهای مزمن و مراحل اولیه‌ی CAD است. خصومت، یکی از ریسک فاکتورهای مزمن روان‌شناختی CAD است که بیشترین بررسی و مطالعه روی آن انجام گرفته است و به نظر می‌رسد این متغیر روان‌شناختی با نقص عملکرد فاگوسیتی و ماکروفاژها ارتباط داشته باشد (۱۲).

شرایط اجتماعی-اقتصادی پایین با افزایش سایتوکاین‌های التهابی، آن گونه که Owen و همکاران (۲۹)، Alley همکاران (۳۱) و Koster و همکاران (۳۲) نشان داده‌اند، و افزایش مواجهه با پاتوژن‌ها همراه است (۲۹). همچنین عوامل روان‌شناختی مزمن در پیدایش ریسک فاکتورهای روان‌شناختی دوره‌ای نقش دارند؛ به عنوان مثال، تیپ D شخصیتی می‌تواند موجب افزایش شیوع فرسودگی یا افسردگی در افراد با این تیپ شخصیتی گردد. به همین ترتیب، این عوامل با افزایش واکنش به استرس‌های حاد نیز ارتباط می‌یابد (۴). بنابراین قدرت پیش‌بینی ریسک فاکتورهای روان‌شناختی مزمن تا حدی تحت تأثیر ارتباط آن‌ها با

و گذرا دارند، در اکثر مطالعات، همبستگی‌های معنی‌داری بین این عوامل و شدت CAD به دست نیامده است (۵). بنابراین فرآیندهایی که در انتقال پلاک‌های آترواسکلروتیک از حالت پایدار به ناپایدار درگیر هستند، عوامل احتمالی هستند که در ایجاد نقش پیش‌بینی‌کننده‌ی افسردگی و سایر عوامل دوره‌ای در سندرم‌های قلبی حاد دخالت دارند (۲۳، ۱۳، ۳).

همبسته‌های ایمنولوژیک افسردگی شامل افزایش لوکوسیت‌های خون محیطی (بیشتر نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها)، کاهش تعداد لنفوسیت‌ها، افزایش سایتوکین‌های خون (IL-6 و TNF- $\alpha$ )، کاهش شاخص‌های عملکردی سلول‌ها و افزایش آنتی‌بادی‌های ویروسی (مثل سیتومگالوویروس) می‌باشد (۲۳، ۱۲). مطالعات اخیر، افزایش سطح پروتئین فاز حاد (C- Reactive protein یا CRP) را بین افراد فرسوده‌ی سنین پایین‌تر از ۶۵ سال نشان داده است (۱۲، ۷). همچنین در این مورد میلر و همکاران (۲۶) و Ladwig و همکاران (۲۷) افزایش CRP را در افراد افسرده نیز نشان داده‌اند.

همبسته‌های نوروهورموناتل سندرم‌های مرتبط با افسردگی بسته به فنوتایپ آن‌ها ممکن است متفاوت باشد؛ ملانکولیک در مقابل افسردگی اتیپیکال (Atypical Depression) مثالی از این دست است. بر خلاف افسردگی ماژور، شواهد نشان می‌دهد که افسردگی اتیپیکال (با علائم پرخوری، پر خوابی و فرسودگی) با کاهش ترشح CRH مشخص می‌شود (۲۸، ۱۲). اما معلوم نیست که آیا این تفاوت‌ها پیامدهایی برای مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دارند که بتوان آن را به ریسک فاکتورهای دوره‌ای سندرم‌های حاد قلبی نسبت داد یا خیر.

ایمنی ناشی از استرس (ICAM) و بروز L-Selectin) در افراد با فشار خون بالا تشدید می‌شود. Fuligni و همکاران (۳۳) با در نظر گرفتن CRP به عنوان یکی از شاخص‌های التهابی نشانگر ریسک بیماری قلبی - عروقی افزایش سطح CRP را به دنبال افزایش تجربه‌ی استرس‌های روزانه نشان دادند. Benson و همکاران (۳۴) نشان دادند که استرس حاد منجر به افزایش معنی‌دار IL-6 و CRP در زنان چاق می‌شود. همچنین Steptoe و همکاران (۳۵) در یک مطالعه‌ی مروری در مورد مکانیسم‌های میانجی بین عوامل روان‌شناختی و ریسک بیماری قلبی عروقی نتیجه گرفتند که IL-6 و IL-1 به دنبال استرس حاد افزایش می‌یابد.

ریسک فاکتورهای روان‌شناختی دوره‌ای در تعداد قابل توجهی از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. Ladwig و همکاران (۲۷) و Miller و همکاران (۲۶) علاوه بر نشان دادن رابطه‌ی بین اختلالات افسردگی و مارکرهای التهابی، نشان دادند که این روابط فقط در افراد با اضافه وزن معنی‌دار هستند. Miller و همکاران (۲۶) روش مدل‌سازی معادلات ساختاری (Structural equation modeling) را برای تعیین نقش لپتین (Leptin) در رابطه‌ی افسردگی، چاقی و مارکرهای التهابی (IL6 و CRP) به کار بردند. گرچه متدولوژی مقطعی این مطالعه مانع از استنتاج علی می‌شود؛ اما جهت‌گیری‌های ارزشمندی را برای مطالعات آینده فراهم می‌نماید. von Kanel و همکاران (۳۶) نشان دادند که علائم فرسودگی به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای بیماری قلبی-عروقی افزایش سطح TNF- $\alpha$ ، کاهش IL-4 و افزایش نسبت TNF- $\alpha$  به IL-4 را پیش‌بینی می‌کند. همچنین Ranjit و همکاران (۳۷) در مطالعه‌ای در مورد ریسک فاکتورهای روانی-اجتماعی

سایر ریسک فاکتورهای روان‌شناختی دوره‌ای و حاد برای CAD می‌باشد.

Kop در مطالعه‌ی مروری خود (۱۲) به مطالعه‌ی مروری Fahdi و همکاران در مورد ارتباط فرآیندهای التهابی و عفونت‌ها و CAD اشاره می‌نماید و بیان می‌کند که گرچه نقش دقیق عوامل عفونی مشخص است اما شواهد اخیر نشان می‌دهد که تعداد زیادی از عفونت‌های قلبی با اختلال در عملکرد کرونری مرتبط است؛ این یافته‌ها حداقل بیانگر راه‌های غیر مستقیمی است که عفونت‌ها را به سندرم‌های قلبی حاد مرتبط می‌سازد. همچنین Kop در بررسی مروری خود (۱۲) به کار Jeron و همکاران اشاره می‌کند که با استفاده از یک مدل آزمایشگاهی نشان داده‌اند که نوروهورمون‌ها عوامل بالقوه‌ی تنظیم سایتوکاین میوکاردیال (IL-6) هستند.

#### مرور پژوهش‌ها

برای روشن‌تر نمودن بحث به نظر می‌رسد اشاره‌ی اجمالی به نتایج چند پژوهش مرتبط با ریسک فاکتورهای روان‌شناختی حاد، دوره‌ای و مزمن در CAD ضروری باشد. ریسک فاکتورهای روان‌شناختی حاد توسط چندین پژوهشگر مطرح شده است. بسیاری از مطالعات تغییرات در تعداد و نسبت سلول‌های T و B، تغییراتی در Natural killer cell (NKC) و سایتوکاین‌ها و نقص در پاسخ‌های عملکردی در نتیجه‌ی استرس‌های حاد روان‌شناختی را تأیید نموده‌اند. با این وجود، پژوهش‌های اخیر بیشتر بر رابطه‌ی استرس یا سایر عوامل روان‌شناختی و مارکرهای التهابی تمرکز کرده‌اند (۲۰). Bosch و همکاران (۲۱) میزان قابل توجهی از بروز گیرنده‌های کموکاینی توسط سلول‌های T در اثر استرس القایی را نشان دادند. Mills و همکاران (۲۲) به خوبی نشان دادند که پاسخ‌های

بیماری قلبی - عروقی رابطه‌ی مثبت بین شدت افسردگی و افزایش سطح IL-6 را نشان دادند.

ریسک فاکتورهای روان‌شناختی مزمن نیز در چند پژوهش بررسی شده است. Owen و همکاران (۲۹) افزایش CRP و کاهش لئوسیت‌ها میان افراد با شرایط اجتماعی-اقتصادی به نسبت پایین را نشان دادند. این مطالعه همچنین نشان داد که شرایط اجتماعی-اقتصادی نمی‌تواند میزان پاسخ سیستم ایمنی را به یک استرس روان‌شناختی پیش‌بینی نماید. Suarez (۳۸) رابطه‌ی خصومت و سایر شاخص‌های عواطف منفی را مورد بررسی قرار داد و نشانه‌هایی را پیدا کرد که کاربرد مولتی ویتامین، رابطه‌ی بین عواطف منفی و IL-6 را تشدید می‌کند. Denollet و همکاران (۳۹) تیپ شخصیتی D را برای ارزیابی عواطف منفی مزمن مطرح ساختند و شواهدی را در مورد افزایش TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مادرزادی با تیپ D در مقایسه با بیماران بدون تیپ شخصیتی D به دست آوردند. Gidron و همکاران (۴۰) شاخص‌های شیمیایی معمول خون را در بیماران پذیرش شده بدون سندرم‌های حاد قلبی مورد بررسی قرار دادند؛ مشاهده شد که ریسک فاکتورهای روان‌شناختی مزمن با افزایش شمارش گلبول‌های سفید خون و درصد لئوسیت‌ها ارتباط دارند. Alley و همکاران (۳۱) با در نظر گرفتن CRP به عنوان ریسک فاکتور بیماری قلبی - عروقی و مرگ و میر رابطه‌ی بین وضعیت اجتماعی-اقتصادی و CRP را نشان دادند. همچنین Koster و همکاران (۳۲) در مطالعه‌ی دیگری رابطه‌ی بین وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین و افزایش سطح معنی‌دار IL-6، CRP و TNF- $\alpha$  را مورد تأیید قرار دادند. در این مطالعه، وضعیت اجتماعی-اقتصادی با سه شاخص سطح

تحصیلات، درآمد و مالکیت محل سکونت تعیین گردید. Mommersteeg و همکاران (۴۱) در یک مطالعه‌ی اخیر رابطه‌ی بین خصومت و خوشه‌های سایتوکاینی/کموکاینی را نشان دادند. این محققین در مطالعه‌ی خود نیز رابطه‌ی بین خصومت و افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضد التهابی را مورد تأیید قرار دادند. در نهایت Ranjit و همکاران (۳۵) در مطالعه در مورد ریسک فاکتورهای روانی-اجتماعی بیماری قلبی - عروقی رابطه‌ی سوء ظن مزمن و افزایش مارکرهای التهابی را نشان دادند. همین‌طور این پژوهشگران نشان دادند که استرس مزمن با افزایش تمرکز IL-6 و CRP ارتباط دارد.

### بحث

به طور کلی یافته‌های پژوهش‌های مورد اشاره در این مطالعه‌ی مروری، به قوت این فرضیه‌ها که فرایندهای سایکونورواپمونولوژیکی در بیماری قلبی عروقی نقش دارند را مورد تأیید قرار می‌دهند. رابطه‌ی بین پارامترهای سیستم ایمنی و عوامل روان‌شناختی در سیر و پیشرفت CAD یک موضوع مهم در تحقیقات امروزی است. مجموعه‌ای از این یافته‌ها که پیشتر نیز انتشار یافته است، مبتنی بر فرضیه‌هایی در مورد نقش بالقوه‌ی مسیرهای سایکونورواپمونولوژیکی در ایجاد بیماری قلبی - عروقی است. با این وجود، اکثر شاخص‌های آماری به دست آمده در مورد این روابط بزرگ نیست و دارای اندازه‌ی اثر خیلی کمی می‌باشد که احتمال می‌رود حاکی از نقش ریسک فاکتورهای مختلف در پیشرفت بیماری قلبی عروقی باشد؛ یعنی بیانگر این که پیشرفت این بیماری، چند عاملی بودن است. بنابراین لازم است پژوهش‌های بیشتری در مورد

انجام گردد. همچنین به منظور نشان دادن کاربرد کلینیکی روابط گزارش شده پیشنهاد می‌گردد، تحقیقات طولی در این مورد به عمل آید. تحقیقات اقدامات بالینی آینده در مورد یکپارچگی طب رفتاری قلب و عروق و سایکونوروایمونولوژی می‌تواند منجر به افزایش دقت طبقه‌بندی بیماران آسیب پذیر و همچنین به طور بالقوه منجر به بهبودی استراتژی‌های مداخله‌ای شود.

مکانیسم‌های سایکونوروایمونولوژیکی به همراه سایر ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی نظیر فشار خون، چاقی، مقاومت انسولین و سن انجام شود. مطالعات گوناگون در این مورد نشان می‌دهد که سایر ریسک فاکتورها به عنوان مداخله‌گرها در رابطه‌ی بین عوامل روان‌شناختی و پارامترهای سیستم ایمنی مرتبط با CAD عمل می‌کنند (۱۲). بنابراین به نظر می‌رسد لازم است پژوهش‌هایی با متدولوژی‌های پیشرفته، نظیر استفاده از مدل‌یابی معادلات ساختاری، در این زمینه

## References

- Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318(7196): 1460-7.
- Harris KF, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH. Associations between psychological traits and endothelial function in postmenopausal women. *Psychosom Med* 2003; 65(3): 402-9.
- Gidron Y, Gilutz H, Berger R, Huleihel M. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res* 2002; 56(1): 15-21.
- Bagherian Sararoodi R. Type D personality. *Journal of Research in Behavioural Sciences* 2009; 7(1).
- Bagherian R. An Exploratory Investigation of Predictors of Depression Following Myocardial Infarction. [PhD Thesis]. Tehran: Faculty of Psychology, University of Tehran; 2007.
- Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Cohen RD, Pukkala E, Tuomilehto J, et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med* 1996; 58(2): 113-21.
- Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(10): 993-1000.
- Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun* 2008; 22(2): 129-39.
- Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15(3): 199-226.
- Castes M, Hagel I, Palenque M, Canelones P, Corao A, Lynch NR. Immunological changes associated with clinical improvement of asthmatic children subjected to psychosocial intervention. *Brain Behav Immun* 1999; 13(1): 1-13.
- Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, De Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62(5): 601-5.
- Kop WJ. The integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: new developments based on converging research fields. *Brain Behav Immun* 2003; 17(4): 233-7.
- Bagherian Sararoudi R, Guilani B, Bahrami Ehsan H, Saneei H. Relationship between Post-Myocardial Infarction Depression and Left Ventricular Function. *Iranian journal of Psychiatry and Clinical Psychology* 2008; 13(4): 320-7.
- Andreoli TE, Cecil RF. Cecil essentials of medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004.
- von Kanel R, Hepp U, Traber R, Kraemer B, Mica L, Keel M, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2008; 158(3): 363-73.
- Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Murrin RP, Tofler GH, Jacobs SC, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* 1995; 92(7): 1720-5.
- Todaro JF, Con A, Niaura R, Spiro A, III, Ward KD, Roytberg A. Combined effect of the metabolic syndrome and hostility on the incidence of myocardial infarction (the Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 2005; 96(2): 221-6.



18. Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses* 2006; 67(4): 879-91.
19. Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter AL, Coleman RE, Waugh R, Blumenthal JA. Changes in plasma volume associated with mental stress ischemia in patients with coronary artery disease. *Int J Psychophysiol* 2006; 61(2): 143-8.
20. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007; 21(7): 901-12.
21. Bosch JA, Berntson GG, Cacioppo JT, Dhabhar FS, Marucha PT. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression: a potential pathway linking immunologic reactivity to cardiovascular disease. *Brain Behav Immun* 2003; 17(4): 251-9.
22. Mills PJ, Berry CC, Dimsdale JE, Ziegler MG, Nelesen RA, Kennedy BP. Lymphocyte subset redistribution in response to acute experimental stress: effects of gender, ethnicity, hypertension, and the sympathetic nervous system. *Brain Behav Immun* 1995; 9(1): 61-9.
23. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005; 67(Suppl 1): S37-S41.
24. Bagherian R, Saneei H, Bahrami Ehsan H. Demographic and Medical Predictors of The Onset Of Post-MI Depression. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2007; 3(2): 104-9.
25. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002; 53(4): 873-6.
26. Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun* 2003; 17(4): 276-85.
27. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Lowel H, Doring A, Koenig W. Influence of depressive mood on the association of CRP and obesity in 3205 middle aged healthy men. *Brain Behav Immun* 2003; 17(4): 268-75.
28. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (1). *N Engl J Med* 1988; 319(6): 348-53.
29. Owen N, Poulton T, Hay FC, Mohamed-Ali V, Steptoe A. Socioeconomic status, C-reactive protein, immune factors, and responses to acute mental stress. *Brain Behav Immun* 2003; 17(4): 286-95.
30. Lin TK, Weng CY, Wang WC, Chen CC, Lin IM, Lin CL. Hostility trait and vascular dilatory functions in healthy Taiwanese. *J Behav Med* 2008; 31(6): 517-24.
31. Alley DE, Seeman TE, Ki KJ, Karlamangla A, Hu P, Crimmins EM. Socioeconomic status and C-reactive protein levels in the US population: NHANES IV. *Brain Behav Immun* 2006; 20(5): 498-504.
32. Koster A, Bosma H, Penninx BW, Newman AB, Harris TB, van Eijk JT, et al. Association of inflammatory markers with socioeconomic status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(3): 284-90.
33. Fuligni AJ, Telzer EH, Bower J, Cole SW, Kiang L, Irwin MR. A preliminary study of daily interpersonal stress and C-reactive protein levels among adolescents from Latin American and European backgrounds. *Psychosom Med* 2009; 71(3): 329-33.
34. Benson S, Arck PC, Tan S, Mann K, Hahn S, Janssen OE, et al. Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(2): 181-9.
35. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007; 21(7): 901-12.
36. Von Kanel R, Bellingrath S, Kudielka BM. Association between burnout and circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in schoolteachers. *J Psychosom Res* 2008; 65(1): 51-9.
37. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Seeman T, Jackson SA, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2007; 167(2): 174-81.
38. Suarez EC. Joint effect of hostility and severity of depressive symptoms on plasma interleukin-6 concentration. *Psychosom Med* 2003; 65(4): 523-7.
39. Denollet J, Conraads VM, Brutsaert DL, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ. Cytokines and immune activation in systolic heart failure: the role of Type D personality. *Brain Behav Immun* 2003; 17(4): 304-9.
40. Gidron Y, Armon T, Gilutz H, Huleihel M. Psychological factors correlate meaningfully with percent-monocytes among acute coronary syndrome patients. *Brain Behav Immun* 2003; 17(4): 310-5.
41. Mommersteeg PM, Vermetten E, Kavelaars A, Geuze E, Heijnen CJ. Hostility is related to clusters of T-cell cytokines and chemokines in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33(8): 1041-50.

## The Role of Psychoneuroimmunological Processes in Pathogenesis of Coronary Artery Disease

Reza Bagherian PhD<sup>1</sup>, Alireza Andalib PhD<sup>2</sup>

### Abstract

It has been well-established that psychological factors can act as risk factors for acute coronary syndromes. While evidences indicate effects of psychological factors on immune system, the role of this system in progression of coronary artery disease (CAD) and its clinical manifestations was confirmed. Thus it seems that the association between psychological factors and CAD is mediated in part by immune system parameters. The purpose of this review is to explain the role of psychoneuroimmunological processes which may contribute to progression of established CAD and show that established CAD is a clinical manifestation of pathophysiological mechanisms accounting for the link between psychological risk factors, immune system factors, and acute coronary syndromes.

Psychological risk factors for coronary artery disease can be classified into three categories. Chronic psychological risk factors ... may be involved in early disease stages, episodic factors ... are considerable for the transition from stable to unstable atherosclerotic plaques, and acute psychological factors may promote myocardial ischemia and plaque rupture. This review describes the role of the psychoneuroimmunological mechanisms for each of three categories of psychological risk factors for acute coronary syndromes.

**Keywords:** Psychoneuroimmunology, Coronary artery disease, Psychological risk factors, Pathogenesis, Mediator.

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Reza Bagherian PhD, Email: bagherian@med.mui.ac.ir