

# 双心医学开启心血管病诊治新模式

■本报记者 张思玮

胸闷、胸痛、头疼、失眠……已经折磨得老秦痛苦不堪。

“本以为下完支架，就没事儿了。哪儿成想非但没有治好病，还越治越坏了。”老秦总觉得，支架可能在血管里“跑”了，又堵在其他位置了。

为此，老秦前前后后十几次来到当地医院做各种检查，但均未发现心脏和身体有任何器质性的问题。老秦觉得医生没有理解他的处境与痛苦，而当地心内科医生也纳闷，检查结果都挺好，为啥老秦症状不轻反重呢？

最后，经朋友推荐，老秦来到北京安贞医院，找到了心内科主任医师刘梅颜，才有了答案：原来老秦是心脏支架后出现了焦虑症状。后经过刘梅颜团队的宣教、心理治疗以及药物治疗，老秦的不适症状逐渐减轻，生活也开始走向正轨。

“其实，像老秦这样的心血管病患者并不少，但了解并熟练应用双心医学的临床医生数量还有待提升。”6月19日，在中国医师协会心脏与心理（双心）健康诊疗技能提升培训班（以下简称培训班）上，刘梅颜表示，在实际临床工作中，心血管病患者的精神心理问题容易被忽视，“这就可能会导致患者花了很多钱，耽误了很多时间，吃了很多药，甚至出现药物不良反应，结果病却没有治好”。

而这就亟需提升临床医生的“双心”健康诊疗技能水平。

## 睡眠紊乱影响心血管健康

双心医学又称心理心脏病学，是心身医学的一个重要分支，也是研究并处理与心脏疾病相关的情绪、社会环境及行为问题的科学。

“双心医学的目的是将社会心理因素作为心脏病整体防治体系组成部分，立足于心血管疾病的学科体系，对心血管病受到社会心理因素的干扰或表现为类似心脏病症状的精神心理问题进行分析、恰当的识别和干预。”刘梅颜说。

此次培训班上，中国科学院院士陆林特别强调了睡眠与心血管系统的关系。他认为，长期的失眠会导致心理及躯体疾病患病风险增加。

“正常睡眠时，人的交感神经抑制，



刘梅颜（右一）正在与患者交流。

副交感神经兴奋，心率会减慢、血压降低、呼吸平稳、心脏负荷低，这样自然有利于维持心血管系统的稳定状态，缓解心血管病情。而反之，睡眠紊乱则会增加心血管病的风险。”陆林说，我国失眠患病率为15%，其中心血管病人的失眠尤其应该引起重视。

在挪威，一项纳入52610名被试者、持续11.4年的队列研究结果显示：入睡困难、睡眠维持困难以及醒后仍有疲惫感都是急性心梗的危险因素，且急性心梗的患病风险与睡眠障碍症状的严重程度，特别与入睡困难的严重程度呈剂量相关性。

“但也不是睡得越多越好。”陆林说，曾有研究表明，与每天7小时睡眠时间相比，每减少1小时，冠心病风险增加11%，每增加1小时，风险也会增加7%。

但现实中，心内科医生还是重点关注心内科相关症状。“这就需要培养更多的双心学术和临床骨干，让心血管医生和护士接受临床精神心理知识培训，提高对心理、睡眠问题的认识，加强临床诊断意识。同时，心内科要与精神心理科建立会诊、转诊机制，制定合理合作方案，特别重视基层医务人员的“双心”服务意识。”陆林期望。

这种培训班能够持续地举办，提升心内科医生的双心诊疗水平。

## 心脏是个智能器官

早在2008年，美国、加拿大及欧洲等心脏病学学会就冠心病合并抑郁问题，发布了相应的临床处理建议。国内双心医学概念提出始于1995年，由北京大学人民医院心内科教授胡大一提出。

“可以说，我们一直在进行艰难的探索，近年来双心医学也获得了较大发展。”北京大学人民医院心内科主任医师陈琦玲表示，目前，国内多个大城市的综合医院陆续开设了双心门诊和双心病房，强调在治疗患者躯体上存在的心血管疾病的同时，也关注患者的精神心理问题，尊重患者的主观感受，倡导真正意义上的全面身心健康，即身心健康的全面和谐统一。

事实上，心理疾病是一个渐进的过程，早期临床症状并不明显，患者常以胸闷、气促、心悸等症状就诊于心内科，特别是慢性病患者，如高血压、冠心病、心律失常等常常出现焦虑、抑郁情绪。

“有的患者因为对新技术不了解，反而更担忧，造成反复入院，根本问题就是患者的心理障碍。”刘梅颜表示，在过去40多年，60多项研究及大量的荟萃分析均证实，抑郁和心血管病发病率及死亡率密切相关。而针对冠心病合并抑郁患者的抗

抑郁治疗亦可改善其长期预后。

研究显示，普通人群中患有抑郁症的人发生冠心病的概率是没有患抑郁症者的1.5~2.0倍，而在冠心病患者中，合并抑郁症的人群远期发生心血管事件的危险度是未合并者的2.0~2.5倍。

“精神心理问题引发的心肌损伤比我们设想的要多得多。”陈琦玲表示，心脏不仅是一个机械压力泵，更是一个智能器官，它有自己的“语言”，比如通过压力、抑郁、愤怒、悲伤等情绪表达自身的问题。

## 重在培养“双心”医生

那么，一旦怀疑心血管疾病患者伴有精神心理问题，该怎么办呢？

刘梅颜表示，首先，要详细了解病史，细致进行体格检查、必要的实验室和物理检查，明确患者疾病为心源性或非心源性或合并存在，避免漏诊漏治心血管病。“最好不要给出抑郁症、焦虑症诊断，而是给予抑郁状态、焦虑状态的诊断，这样便于患者及时进行治疗。”

事实上，多数精神障碍的患者往往有大量主诉，在漫长的就医过程中，做了许多检查，用了很多药物进行治疗，但患者的病情仍然得不到很好缓解。同时，患者常常会感到自己的病症得不到医生的重视和家人的理解，心生怨言。

“我们医生要对患者的病情表示理解，对患者病痛表示同情，耐心倾听和接受患者对疾病的描述，特别要尽可能详细询问患者有无其他不适主诉，比如睡眠问题等。”刘梅颜建议，临床可以通过常用量表评估、精神科诊断、精神科访谈等方式评估患者的病情。

而一旦患者需要药物治疗的话，刘梅颜表示，一定要遵守药物治疗原则，选择有安全证据用于心血管病患者的抗抑郁焦虑药物，还要坚持分型处理，从低剂量开始。此外，运动治疗、放松训练以及生物反馈训练也能减少心血管事件再发，促进病情恢复。

采访中，刘梅颜告诉记者，目前双心医学学科建设的关键问题是如何培养“双心”医生。“国内目前针对双心疾病诊治方面已经有了相关的共识与指南，最重要的还是要有专业的医生能在工作中运用”。

## 新发现

# 青少年特发性脊柱侧凸重要致病机制被锁定

近日，记者从北京协和医院骨科团队获悉，该院骨科团队历时12年系列研究深入攻关，在国际上率先提出并证实青少年特发性脊柱侧凸(AIS)患者髓间充质干细胞异常可能是疾病发生的核心机制，锁定长链非编码RNA——“LncAIS”在该疾病发生发展中的作用，可期为青少年特发性脊柱侧凸的早期诊断及遗传咨询等提供理论依据。

青少年特发性脊柱侧凸，发病率约占青少年的2%~3%。AIS患者脊柱的每一个单独椎体都发育正常，但拼装起来脊柱就呈现出神秘的螺旋样排列方式，严重危害青少年的身心健康。北京协和医院骨科早在21世纪初就在世界范围内首次提出了全面适合脊柱畸形特点的协和(PUMC)分型。2006年，在中国工程院院土、北京协和医院骨科教授邱贵兴与中国科学院院土、北京协和医学院教授沈建国的指导下，在骨科教授仇建君支持下，骨科副教授庄乾宇进一步开展AIS发病机制的临床与基础研究系列研究。

髓间充质干细胞是哺乳动物骨髓基质中一种具有分化成骨、成软骨、成脂肪作用的细胞亚群。AIS的骨量减低、生长发育异常等特点符合髓间充质干细胞功能异常导致骨骼发育不平衡的表现。协和骨科团队结合多年临床经验，提出髓间充质干细胞异常

(张思玮 王璐 陈明雁)

# 重启心肌细胞生长过程或可修复心脏损伤

最近，英国研究人员在猪的心脏中发现，注射心肌细胞生长的基因，或许可以修复心脏病发作时受损的组织。这或将为人类带来一种治疗心力衰竭的新方案。

心脏病发作会给心脏留下疤痕，这些疤痕会永远存在，并可能导致心力衰竭甚至最终致人死亡。对此，科学家们一直未能找到方法来恢复或移除这些坏死组织，使心脏恢复正常工作。而此次研究却发现通过重新启动在婴儿时期就已经结束的一个生长过程，或许能够推动心脏进行自我重建，并在几周内恢复健康。

英国伦敦大学国王学院的研究人员称，将这种基因注入猪的心脏中，结果发现它们的心脏功能在发病一个月后恢复了正常。由于猪和人类心脏存在相似之处，科学家们希望在十年内能对人类使用同样的治疗方法。

该研究的首席研究员 Mauro Giacca 称：“对于这一领域来说，这是一个非常令人激动的时刻。在尝试使用干细胞再生心脏的研究遭遇多次失败之后，我们第一次看到了修复大型动物心脏损伤的希望。”

心力衰竭是一种致命的疾病，全世界有2300多万人受其影响。英国超过90万人患有这种疾病。此次研究中，研究人员成功地将一种名为人类 mi-croRNA-199a 的基因注入心

脏病发作后的猪心脏中。他们发现这种基因通过重新启动心肌细胞的生长来刺激心脏完成自我修复。事实上，心肌细胞几乎全部都是在胎儿时期发育的，只在出生后还会有进一步的生长，这些细胞会持续一生。

到目前为止，科学家们还没有找到方法能够成功促使成熟的心肌细胞再生，从而使心脏得到修复。在 mi-croRNA-199a 基因被注射到猪体内几周后，它们的心脏功能恢复正常。然而，研究过程中也出现了一个致命的问题——科学家们无法阻止心肌细胞复制，猪的心脏产生了非常多的新细胞，但大多数猪却已经死了。对此，研究小组希望测试一种能够在两周后关闭的新基因版本。

英国心脏基金会主席 Ajay Shah 称：“找到能够在心脏病发作后促使心脏自我修复的治疗方法一直都是心脏病学家的梦想。这项研究首次证明心脏自我修复或许是可行的，而不仅仅是我们的一个梦想。”

Giacca 声称：“未来还需要进行更多的测试和研发，但我有信心这种疗法可以在10年内应用于人们。我们还需要一段时间才能进行临床试验。虽然这种方法在老鼠身上很有效，但我们仍然需要了解如何在大型动物以及病人体内以合成分子的形式管理 RNA。” (邱港)



科学家们对猪的心脏进行了测试，发现注入一种名为 mi-croRNA-199a 的特殊基因，可以重新启动通常在婴儿期就停止的心肌细胞生长过程。

## 院士专家谈整合医学③

# “抗癌战”重在六个整合

■汤钊猷

百余年来，抗癌战已取得一些成绩，但尚未攻克，原因之一是仅关注了抗癌利器，忽视了战略战术。医学界一切努力旨在消灭癌，但是癌不同于传染病“外敌入侵”的机制，而是机体“内乱”所致。

癌细胞是由正常细胞突变产生，不能单靠消灭，需消灭与改造并举。因此，“抗癌战”宜改为“控癌战”。“控癌战”以预防为主，是结合早诊早治和综合治疗的“消灭加改造的持久战”，需强调六个整合。

## 消灭战略与改造战略的整合

近年来，研究发现，直接杀灭肝癌的疗法(切除、放疗、化疗、肝动脉结扎、射频消融和抗血管生成剂等)均可通过缺氧、炎症、免疫抑制等，导致上皮间质转化而使残癌转移。如索拉非尼虽抑制肿瘤延长生存期，但下调抑癌基因(HTATIP2)可促进肿瘤播散。有研究报道，新辅助化疗的保乳手术局部复发较多。

但有研究提示，免疫治疗适于较小的肿瘤负荷，实际上支持“消灭与改造并举”，即先消灭肿瘤，再用改造疗法(如免疫治疗)控制残癌。在基本消灭肿瘤后，已出现一系列有助于调控残癌的“改造疗法”，如改造残癌(三氧化二砷的分化诱导)；改造微环境(通过抗缺氧来控制癌转移)；改造微环境(通过抗缺氧来控制癌转移)已成为研究新方向；我所在的研究团队近年来发现，丹参酮 II A 可通过血管正常化改善缺氧而抑制癌转移；阿司匹林可改善炎症，有助于降低前列腺癌死亡率；改造机体(包括神经、免疫、内分泌和代谢等)受到关注。神经系统，尤为关注交感神经作用，去神经则可抑制癌细胞的生长与转移。因此，癌细胞的神经生物学亟需关注。儿茶酚胺因增强交感神经而促进腺癌发展。

前瞻性研究也提示，β受体阻滞剂(抑制交感神经)有助于预防黑色素瘤的复发，抗扰剂有助于抑制前列腺癌的骨转移。新一代免疫治疗备受关注，但免疫治疗需要较好的全身免疫状态，提示关键是保持患者较好的免疫状态，并且免疫治疗需要关注其毒性与限度。

内分泌的干预治疗仍需重视。对雌激素受体阳性乳腺癌的随访结果证实，10年的内分泌治疗有效，提示此类“改造”治疗需长期应用和随访，与“消灭”疗法立竿见影的疗效不同。

代谢干预疗法近些年来也成为研究热点，精氨酸可调控T细胞代谢，增强其抗肿瘤能力，而减少饮食中丝氨酸和甘氨酸，可抑制肿瘤生长，提高疗效，酸中毒通过自吞噬和免疫抑制而促进癌发展，提示又一个干预代谢的靶点。

## 单兵作战与综合治疗的整合

现代医学治疗属于一病一方对抗性治疗，有研究发现，结直肠癌单细胞水平的多样性，导致同一个肿瘤内不同癌细胞对抗癌药反应各异；肿瘤内的异质性提示需综合靶向；同时靶向癌变与炎症通路可增效；嵌合抗原受体修饰的T淋巴细胞(CAR-T)疗法也认为双通路(JAK-STAT)有望提高疗效并减少毒性。鉴于癌症为多基因参与、多阶段形成的全身性、慢性和动态变化的疾病，综合治疗为长远战略方向。

我所在的研究团队发现一个含5味中药的小复方“松友饮”，具有分化诱导、抗炎、抗缺氧和提高免疫的微弱作用，提示中医治疗自身即为一种综合治疗，但须长期应用与观察。

## 战役速决与战略持久的整合

现代医学侧重于疗效立竿见影的治疗。1986年，1例45岁女性患者，其乙型肝炎表面抗原和甲胎蛋白均为阳性，超声检查发现肝内有多个直径较大的肿瘤，手术见肿瘤分别为9cm×8cm、6cm×5cm，以及直径为1~3cm的肿瘤7个。预估该例患者的生存期仅为半年，但随访发现患者已生存30余年。

这一治疗结果是“消灭加改造、持久、综合治疗”的结果。既有“一榔头”的战役速决，更有30年“持久战”的战略思想，包括第2年的姑息性切除，第8年的肺转移切除和第28年的肝转移射频治疗；另有包括混合疫苗、多年攻补兼施中药、战略藐视(积极乐观)和战术重视(28年后能发现早期复发)的态度。

## 被动治疗与主动参与的整合

《黄帝内经》有医生要“上知天文，下知地理，中知人事”的要求，希腊医学家希波克拉底教授曾说“医生不仅医患，还应

医患者”(整体水平)；随着科学进步，1543年，布鲁塞外科医生韦萨里斯发表《人体结构》(器官水平)，1858年德国医学家菲尔绍发表《细胞病理学》(细胞水平)，1953年发现DNA双螺旋结构(分子水平)，医学由“整体”向“局部”深入，“治病”演化为“修理机器”。

曾经有1例肝癌手术切除患者，5年内复发4次，再切除和多次射频消融仍未能控制；而改用干扰素和游泳辅助治疗后即不再复发，生存期超过19年。这提示基本消灭肿瘤后，能否调动患者自身潜力，关系重大。

我所在的研究团队实验发现，适度游泳通过升高多巴胺，延长荷瘤鼠生存期，多巴胺可提高免疫功能抑制残癌；适度游泳加服用方剂“松友饮”效果更好。多巴胺还可抑制NLRP3炎症小体抑制炎症反应(炎症促癌)。此外，有研究报道，通过大脑“奖励系统”可调控抗癌免疫，而多巴胺在“奖励系统”中发挥重要作用。同时，癌细胞的生长发展为一个进化过程，该过程受到免疫微环境的相互影响。另外，适度运动可调控肿瘤微环境。

因此，患者的主动参与有助于防癌和抑制癌细胞转移，尤其是生存方式，如戒烟少酒、平衡饮食、劳逸适度、迈开双腿(适度运动)、心胸开阔、减少炎症和避免手机过度使用等。

## 高精尖新与多快好省的整合

“高精尖新”包括针对CTLA4/PD-1免疫治疗、CAR-T、各种分子靶向治疗和基因治疗等治疗方法。但是，高精尖新也要一分为二，如最新的免疫治疗也有1/3患者复发；美国已批准首个基因疗法，1次治疗费用为48万美元，一年复发率为64%。

40多年前，临床上缺乏先进疗法，但发现1例肝癌患者已成为百岁“寿星”，这提示多快好省的办法运用得当也可能有效，这包括大肝癌切除和4年后肺转移切除的“消灭疗法”，以及长达10年以上的“改造疗法”。也有研究提示，槐耳颗粒有助于预防肝癌根治性术后的肿瘤复发，属于多快好省的案例。

## 洋为中用与中国思维的整合

过去闭关自守使中国在科技上落后



汤钊猷

“癌细胞是由正常细胞突变产生，不能单靠消灭，需消灭与改造并举。因此，“抗癌战”宜改为“控癌战”。“控癌战”以预防为主，是结合早诊早治和综合治疗的“消灭加改造的持久战”，需强调六个整合。

于西方，未来洋为中用或将成为常态，而能否超越及如何超越或为亟需思考的问题。中国之所以能“站起来”和“富起来”，靠的非全盘西化，而是在中国思维基础上吸取西方有价值的东西。

中华文明的精髓，如古代老子的“柔克刚”、孔子的“和为贵”、孙子的“以奇胜”，《黄帝内经》等更是中华文明精髓在医学上的体现，均可为“控癌战”提供理论借鉴。

因此，“洋为中用”结合“中国思维”才是在“控癌战”上超越西方的关键。要从需求出发，结合中国特色，兼顾和谐包容。

(作者系中国工程院院土、复旦大学(中山医院)肝癌研究所所长，本报见习记者叶叶整理自《中国肿瘤临床》2019年第46卷第8期，原文有删减)