

· 综 述 ·

应激性心肌病的研究进展

谢 亮, 刘挺松 综述, 宫剑滨 审校

〔摘要〕 应激性心肌病是强烈精神刺激或躯体应激引发的心脏综合征, 近年来已成为备受关注的急性心血管疾病。应激性心肌病可导致急性心脏衰竭、致命性室性心律失常和心室破裂。确切的发病机制仍在研究中, 目前认为儿茶酚胺的心脏毒性和神经性顿抑心肌是主要的致病机制。文中综述应激性心肌病的最新研究进展。

〔关键词〕 心肌病; 心功能; 应激; 儿茶酚胺

〔中图分类号〕 R542.2 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.01.023

应激性心肌病又称为 Tako-Tsubo 综合征、Tako-Tsubo 心肌病、心尖部气球样变综合征, 是独特的心脏综合征。临床表现以一过性左心室功能障碍, 但无明显冠状动脉阻塞为特点^[1-4]。Cebelin 和 Hirsch 早在 1980 年就提出了“应激性心肌病”的概念, 1990 年日本学者 Sato 等首先将其描述为“takotsubo 样左室功能障碍”, “takotsubo”原指日本渔民捕捉章鱼的鱼篓, 被用来描述心尖球囊样变。由于大部分患者发病前均遭受严重的精神刺激或躯体应激, 且血浆儿茶酚胺水平明显增高, 故又称该病为应激性心肌病。近年来应激性心肌病逐渐受到关注。

1 流行病学

应激性心肌病的确切发病率尚未明确。该病有显著的女性主导性, 90% 发生于 60 ~ 75 岁的绝经后妇女中。男性发病的年龄范围更小, 并且只占总发病人数的 4% ~ 15%。90% 以上的患者年龄高于 50 岁, 儿童患病非常罕见^[5-7]。

2 临床表现

2.1 病因学 应激性心肌病特有的收缩异常发病机制尚存在争议。在大多数应激性心肌病患者中, 急性应激源可以导致血浆中儿茶酚胺水平显著升高^[3]。严重应激源主要分为情绪应激和躯体应激。情绪应激包括: 意外伤害、亲人去世或严重疾病、地震、财产严重损失、激烈争吵等; 躯体应激包括: 自杀未遂、吸毒、非心脏的手术、麻醉恢复期、严重疾病或疼痛、甲状腺毒症等。

2.2 实验室检查 在多数应激性心肌病患者中, 血清心肌酶(CK 和 CK-MB)、肌钙蛋白水平升高, 并与器官功能障碍, 如广泛的节段性运动障碍/运动功能减退程度成比例。血浆利尿钠肽(NT-proBNP)水平、血浆儿茶酚胺、神经肽 Y、5 羟色胺浓度均会升高^[3]。血清脑利尿钠肽水平是评估心肌退化和恢复的有价值的指标。对于诊断为应激性心肌病的患者, 入院时 NT-proBNP 低水平是预后良好的可靠指标^[8]。有学者认为, 最初数天内心肌坏死标记物轻微升高伴 NT-proBNP 急剧升高。脑利尿钠肽/肌钙蛋白比值可以作为心源性标志物来与急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)区分^[9]。

2.3 心电图 大多数应激性心肌病患者诊断时都存在心电图异常。包括 ST 段抬高、ST 段压低、病理性 Q 波、T 波倒置, 这些都很难与 ACS 鉴别。但是, 迄今尚无诊断应激性心肌病的心电图特异性表现。虽然应激性心肌病和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的心电图有些细微的差异, 但通过心电图来鉴别是不可靠的。如患者前壁 ST 段抬高疑似急性心肌梗死(STEMI)。无 ST 段压低或下壁导联 ST 段抬高, 则提示应激性心肌病。常见的心电图表现是 QT 间期短暂延长, 并在恢复期变为正常。QT 间期延长通常比较明显(>500 ms)。冠状动脉闭塞引起的真正的 STEMI 患者很少会出现这种表现, 如果出现此种表现应怀疑应激性心肌病可能。

2.4 超声心动图 超声心动图是最有用的检测应激性心肌病患者室壁运动异常的主要手段。在应激性心肌病的诊断评估中具有关键意义, 在临床实践中有助于提高检出率^[10]。在急性期经胸壁超声心动图可以检测到大面积功能紊乱的心肌, 这部分心肌通常扩展到多个冠状动脉分布的区域。此外室壁

基金项目: 中国博士后科学基金特别资助(2012T50897)

作者单位: 210002 江苏南京, 南京大学医学院附属金陵医院/南京军区南京总医院心脏内科

通讯作者: 宫剑滨, E-mail: agong62@126.com

运动分析可以显示左室心肌收缩的典型特征:对称性的前壁、下壁和侧壁区域异常。这种“环形图案”是应激性心肌病的标志。

2.5 冠状动脉造影和左室造影 对于疑似应激性心肌病患者,冠状动脉造影可用于排除冠状动脉闭塞,建议在症状出现后 48 h 内进行造影检查。最常见的结果是冠状动脉正常或仅有 <50% 的轻至中度管腔狭窄。应激性心肌病患者的创伤性检查应该包括左室造影(如无禁忌证)以确认左室壁运动异常模式,并及时排除相关的二尖瓣返流(MR)。这通常是应激性心肌病确诊的依据。

2.6 磁共振 延迟增强磁共振对于区分应激性心肌病和 ACS 非常有用。多数应激性心肌病患者不显示延迟对比度增强,而伴有轻度心肌酶释放和病理学改变,同时可通过晚期钆增强来排除心肌梗死。

3 发病机制

应激性心肌病常出现各种形式的左室功能障碍,但确切致病因素尚未完全阐明。目前认为儿茶酚胺的心脏毒性和神经性心肌顿抑是最主要的致病机制。

3.1 儿茶酚胺的心脏毒性 Wittstein 等^[11]发现,有短暂左室心尖部气球样变的应激性心肌病患者血清中肾上腺素水平较急性缺血性心衰患者高 2~3 倍,表明下丘脑-垂体-肾上腺轴应激反应过度激活,过高的循环儿茶酚胺水平是应激性心肌病的主要致病因素^[12]。有研究认为,高血清儿茶酚胺浓度会产生心肌 β_2 受体介导的负性肌力作用,以心尖部最明显,并在去除儿茶酚胺刺激后完全可逆^[13-15]。

3.2 神经性顿抑心肌 近期研究认为,短暂性的多支冠状动脉痉挛引起心肌顿抑是应激性心肌病的发生机制。Nef 等^[16]认为多支血管同时痉挛或强烈应激使交感神经张力增加引发血管收缩,进而使得微血管功能障碍,而内皮细胞损伤也会引起血管过度收缩和舒张,减少心肌灌注,而微循环紊乱是主要机制还是继发现象仍未阐明。

3.3 左室流出道的梗阻 文献系统性回顾分析显示左室流出道梗阻的患者约有 25%,可能与患者心尖部压力增加加剧心肌耗氧量,进一步导致内膜下缺血和室壁运动障碍有关^[17]。左室流出道梗阻在应激性心肌病的发生率很低,该现象是应激性心肌病的结果还是病因目前尚不明确。

4 诊断

应激性心肌病的诊断标准尚未达成共识,目前

应激性心肌病临床上多以 Mayo 标准^[18]作为诊断依据:①短暂性的左心室中部,伴或不伴心尖部受累,运动减弱、消失或运动异常超出单一冠状动脉供血范围,多存在应激触发因素。②冠状动脉造影无明显狭窄性病变,也无急性斑块破裂的征象。③新出现的心电图异常[ST 段抬高和(或)T 波倒置]或血清肌钙蛋白轻度升高。④排除嗜铬细胞瘤、心肌炎,近期无头部外伤、颅内出血、阻塞性冠状动脉疾病、肥厚性心肌病等。

5 治疗

主要是支持性疗法和对症治疗,因为左室功能障碍通常在数周内便会恢复正常。通常对于临床稳定状态的患者仍给予少量心脏保护药物。如发生休克,可采用机械辅助装置用于维持循环血流动力。如果发生肺水肿,必须使用利尿剂。血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂和(或) β -受体阻滞剂应遵医嘱作为患者左室功能不全的常规治疗。应激性心肌病患者急性期是否可以服用 β -受体阻滞剂尚有不同观点,但是对于伴有心室中部梗阻的应激性心肌病患者推荐静脉注射 β -受体阻滞剂^[19]。由于左室血栓例数多见,而并发心脏破裂的报道很少,有必要在急性期使用肝素抗凝。

6 预后

应激性心肌病患者的总体预后良好。但是其致命性并发症如左室游离壁的破裂也有报道^[20]。最常见的临床并发症是心力衰竭伴有或不伴肺水肿。应激性心肌病的复发率报道很少,约为 10% 甚至更低^[21]。

【参考文献】

- [1] Bossone E, Savarese G, Ferrara F, et al. Takotsubo cardiomyopathy: overview [J]. Heart Fail Clin, 2013, 9(2): 249-266.
- [2] Reynolds HR. Mechanisms of myocardial infarction without obstructive coronary artery disease [J]. Trend Cardiovasc Med, 2014, 24(4): 170-176.
- [3] Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review [J]. Int J Cardiol, 2008, 124(3): 283-292.
- [4] Bossone E, Lyon A, Citro R, et al. Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(4): 366-377.
- [5] Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(4): 333-341.
- [6] Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy [J]. Int J

Cardiol, 2013, 166(3):584-588.

[7] Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, et al. Natural history of takotsubo cardiomyopathy[J]. Chest, 2011, 139(4):887-892.

[8] Zeb M, Sambu N, Scott P, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a diagnostic challenge[J]. Postgrad Med J, 2011, 87(1023):51-59.

[9] Frohlich GM, Schoch B, Schmid F, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2012, 154(3):328-332.

[10] Citro R, Piscione F, Parodi G, et al. Role of echocardiography in takotsubo cardiomyopathy[J]. Heart Fail Clin, 2013, 9(2):157-166.

[11] Wittstein IS, Thieman DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress[J]. N Engl J Med, 2005, 352(6):539-548.

[12] Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, et al. Sympathetic Overactivity in Hypertension and Cardiovascular Disease[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2014, 12(1):4-15.

[13] Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy[J]. Circulation, 2012, 126(6):697-706.

[14] Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning[J]. Nat Clin Pract

Cardiovasc Med, 2008, 5(1):22-29.

[15] Wybraniec M, Mizia-Stec K, Krzych L. Stress cardiomyopathy: yet another type of neurocardiogenic injury ‘stress cardiomyopathy’[J]. Cardiovasc Pathol, 2014, 23(3):113-120.

[16] Nef HM, Mollmann H, Akashi YJ, et al. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(4):187-193.

[17] Szardien S, Mollmann H, Willmer M, et al. Mechanisms of stress (takotsubo) cardiomyopathy[J]. Heart Fail Clin, 2013, 9(2):197-205.

[18] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2008, 155(3):408-417.

[19] Yoshioka T, Hashimoto A, Tsuchihashi K, et al. Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Takotsubo cardiomyopathy)[J]. Am Heart J, 2008, 155(3):521-527.

[20] Kumar S, Kaushik S, Nautiyal A, et al. Cardiac rupture in takotsubo cardiomyopathy: a systematic review[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(11):672-676.

[21] Xu ZL, Li Q, Liu RG, et al. Very early recurrence of takotsubo syndrome[J]. Ann Noninvas Electrocardiol, 2014, 19(1):93-97.

(收稿日期:2014-06-02;修回日期:2014-10-15)

(本文编辑:齐 名)

(上接第 31 页)

本实验通过采用 GSK-3 β 抑制剂 LiCl 证实, 卵巢癌细胞内 GSK-3 β (ser9) 磷酸化水平的升高, 尤其是细胞核内表达的增加可以提高紫杉醇耐药性。因此, 消除其磷酸化的抑制状态, 尤其是细胞核内 p-GSK-3 β (ser9) 的表达有望成为逆转卵巢癌细胞紫杉醇耐药性的方法之一。

【参考文献】

[1] Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Global cancer statistics[J]. Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.

[2] McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, et al. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(10):2881-2911.

[3] 吴岩印, 张明月, 丁 虹, 等. 喷他脒对人卵巢癌 CAOV3 细胞的抑制作用研究[J]. 东南国防医药, 2012, 14(1):27-28.

[4] Rask K, Nilsson A, Brannstrom M, et al. Wnt-signaling pathway in ovarian epithelial tumours; increased expression of beta-catenin and GSK3 beta[J]. Br J Cancer, 2003, 89(7):1298-1304.

[5] Stadler SC, Vincent CT, Fedorov VD, et al. Dysregulation of PAD4-mediated citrullination of nuclear GSK3 β activates TGF- β signaling and induces epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(29):11851-

11856.

[6] Hilliard TS, Gaisina IN, Muehlbauer AG, et al. Glycogen synthase kinase 3 β inhibitors induce apoptosis in ovarian cancer cells and inhibit in-vivo tumor growth[J]. Anticancer Drugs, 2011, 22(10):978-985.

[7] 廖 菁, 丁 冬, 杨宗元, 等. 氯化锂对卵巢癌细胞增殖凋亡影响及其机制探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(4):241-245.

[8] Vergara D, Simeone P, Toraldo D. Resveratrol downregulates Akt/GSK and ERK signalling pathways in OVCAR-3 ovarian cancer cells[J]. Mol Biosyst, 2012, 8(4):1078-1087.

[9] 魏 欣, 吕庆杰, 孙寒雪, 等. P-GSK3 β , P-Akt 在卵巢癌中的表达及与卵巢癌耐药关系的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(3):584-589.

[10] Suganthi M, Sangeetha G, Gayathri G, et al. Biphasic dose-dependent effect of lithium chloride on survival of human hormone-dependent breast cancer cells (MCF-7)[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 150(1-3):477-486.

[11] 宋晓红, 翁丹卉, 刑 辉, 等. 糖原合酶激酶-3 β 磷酸化抑制紫杉醇诱导卵巢癌细胞凋亡的实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(18):1383-1386.

(收稿日期:2014-08-24;修回日期:2014-09-12)

(本文编辑:齐 名; 英文编辑:王建东)