

# 应激性心肌病诊治进展

丁晓彤 张欣 左海奇 孙雨萌 贾赫 刘宏伟 孙鑫 孙延明 王岚峰 王姝

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 应激性心肌病, 是以心力衰竭为显著特征的可逆性心肌病, 随着人们对它认识的加深, 诊断率逐年提高。其临床症状及心电图表现在发病初期与急性冠脉综合征类似, 容易误诊, 但因为二者在发病机制及预后方面存在一定差异, 早期诊断、优化治疗措施是改善患者预后的关键。现针对应激性心肌病的诊断、治疗等方面的研究进展做一综述。

**【关键词】** 应激性心肌病; 急性冠脉综合征

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.028

## Diagnosis and Treatment of Takotsubo Syndrome

DING Xiaotong, ZHANG Xin, ZUO Haiqi, SUN Yumeng, JIA He, LIU Hongwei, SUN Xin, SUN Yanming, WANG Lanfeng, WANG Shu

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Takotsubo syndrome is a reversible cardiomyopathy characterized by heart failure. The diagnostic rate has increased year by year with the deep understanding about it. As the clinical symptoms and electrocardiogram manifestations are similar to acute coronary syndrome in the early stage of onset, which is easy to be misdiagnosed. However, there are some differences between the two in pathogenesis and prognosis. Early diagnosis and optimal treatment are the key to improve the prognosis of patients. This article reviews the research progress in diagnosis and treatment of Takotsubo syndrome.

**【Key words】** Takotsubo syndrome; Acute coronary syndrome

应激性心肌病又被称为 Takotsubo 综合征(TTS)、心碎综合征和心尖球形综合征, 其中应激性心肌病的名称被广泛使用。TTS 是由未知原因导致短暂性左室心尖球样囊性扩张, 症状类似于急性冠脉综合征(ACS), 但冠状动脉造影显示阴性。TTS 大多为在情感(伤心、压力)或躯体因素(蛛网膜下腔出血、手术)等诱因的作用下发生的一种可逆性心肌病。随着时间的推移, TTS 的诊断率逐年提高, 但仍未被重视并且常常被误诊, 针对 TTS 的治疗目前争议较大, 本文就 TTS 的诊断及治疗的研究进展做一综述。

### 1 TTS 的诊断

#### 1.1 TTS 临床表现

TTS 临床表现与 ACS 相似, 主要表现为胸痛、呼

吸困难、晕厥、心悸; 有些患者表现为非特异性症状, 如虚弱、咳嗽和发烧; 有些患者可无症状; 有些患者的症状可能与并发症有关, 如左心室流出道梗阻、二尖瓣反流、心源性休克、心律失常、血栓形成、心室壁破裂、右心室受累等<sup>[1-2]</sup>。

#### 1.2 辅助检查

##### 1.2.1 心电图

TTS 急性期(<12 h)心电图可表现为异常 ST 段抬高、ST 段压低、新的左束支传导阻滞、深而广泛的 T 波倒置。在发病 24~48 h 明显的 QT 间期延长经常出现(>500 s), 更容易发生尖端扭转型室性心动过速和心室颤动<sup>[3]</sup>, 心肌梗死很少引起尖端扭转型室性心动过速。TTS 可有  $V_{4-6}/V_{1-3} \geq 1$ , ST 段抬高集中于胸

前导联  $V_2 \sim V_5$  和肢体导联 II 和导联 aVR,而在急性 ST 段抬高型心肌梗死中,胸前导联 ST 段抬高集中于  $V_1 \sim V_4$ 、肢体导联 I 和 aVL<sup>[4]</sup>;TTS 很少出现  $V_1$  导联 ST 段抬高,下壁导联(II、III、aVF)ST 段抬高在 TTS 中不常见;有的没有明显心电图变化<sup>[5]</sup>。

1.2.2 生物标志物

脑利钠肽和 N 端前脑钠肽:可能升高 3~5 倍<sup>[6]</sup>;心肌酶:如肌钙蛋白 T 和肌酸激酶同工酶,在 TTS 略有增加,增高水平低于急性心肌梗死。血浆肾上腺素和去甲肾上腺素的水平在 TTS 患者明显增加;TTS 与急性心肌梗死相比白介素-6 水平较高,白介素-7 水平更高<sup>[7]</sup>。在 TTS 中 miR-16 及 miR-26a 升高,已知二者与应激和情感障碍有关<sup>[8]</sup>。

1.2.3 超声心动图

典型的超声心动图表现为左室气球样变,包括左室心尖段和/或中段运动功能减退或运动障碍,基底段运动正常或运动亢进;功能失调心肌超出单支冠状动脉的范围;心尖段运动异常为 TTS 的特征性表现;TTS 常会有左室流出道梗阻、瓣膜病变和肺动脉高压等<sup>[9-10]</sup>。

1.2.4 其他

TTS 典型心脏磁共振表现包括典型的节段性室壁运动异常、水肿、缺乏不可逆组织损伤的证据。冠状动脉造影主要应用于心电图出现 ST 段抬高;或非 ST 段抬高,Inter TAK(表 1)诊断评分 $\leq 70$  分;或非 ST 段抬高 Inter TAK 诊断评分 $>70$  分的心尖部、中央区或基底段球状扩张的患者前降支的血流评估。冠状动脉 CT 血管成像主要应用于患者不能行冠状动脉造影检查(如终末状态败血症等),疑似复发性 TTS 患者和从前做过冠状动脉造影、病情稳定、ACS 可能性低的患者。声学造影在 TTS 发病早期,心肌灌注缺损区表现为心肌透过度下降<sup>[11]</sup>。心脏磁共振成像,即单光子发射计算机断层扫描也可用于 TTS 的灌注、代谢和神经支配评估。代谢显像,在 TTS 中,用<sup>201</sup>钼 CLORDE 揭示了 18F 氟脱氧葡萄糖摄取顶点的严重降低。心内膜活检对于 TTS 的诊断具有一定的帮助<sup>[12]</sup>。

1.3 国际 TTS 诊断标准<sup>[13]</sup>

目前国际 TTS 诊断标准如下:左室功能障碍(运动减退、运动不能、运动障碍)表现为心尖部气球样、心室中部、基底部、局灶性运动异常,右室运动异常,所有类型之间转换可以共存,局部室壁运动异常经常超过单根心外膜血管的分布;情感、身体或者两者皆有的刺激触发 TTS,但并不是必须具备的;神经性疾病(例如蛛网膜下腔出血、卒中或者癫痫)<sup>[14]</sup>,嗜铬细胞

瘤<sup>[15]</sup>均可触发 TTS;心电图异常表现为(ST 段抬高、ST 段压低、T 波倒置、QT 间期延长),心电图无变化很少见;大多数病例中心肌标志物水平(心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶)升高,脑利钠肽也普遍存在升高;冠状动脉疾病与 TTS 并不矛盾(TTS 可以与冠状动脉疾病共存,ACS 本身可以触发 TTS);患者无感染性心肌炎的证据;绝经期后女性受影响显著。

表 1 Inter TAK 诊断评分	单位:分
女性	25
情感压力	24
物理应激	13
无 ST 段压低	12
精神障碍	11
神经系统疾病	9
QT 间期延长	6

2 治疗管理

2.1 一般治疗

如果患者左室射血分数 $>45\%$ 且无并发症,可考虑尽早出院,在出院前,应检查是否有抗血小板药物和他汀类药物的适应证,因为许多患者在冠状动脉造影前已开始接受 ACS 治疗。如果左室射血分数为 $35\% \sim 45\%$ 且无并发症,除非有禁忌证[(1)对本制剂的成分有过敏史的患者;(2)妊娠或可能妊娠的妇女;(3)严重肝、肾功能不全;(4)肾动脉狭窄;(5)高血钾等]都应考虑使用 $\beta$ 受体阻滞剂。在临床前研究中,美托洛尔和卡维地洛是相对有益的,出院后应随访 3~6 个月<sup>[2]</sup>。

2.2 并发症治疗

如果患者合并有进展性心源性休克或多器官衰竭,钙离子增敏剂左西孟旦可以安全有效地用于 TTS 患者。尤其是在没有紧急的机械支持治疗情况下,左西孟旦可能会疗效更好,但仍需要进行前瞻性随机研究来评估左西孟旦治疗 TTS 合并急性心力衰竭患者的安全性和有效性<sup>[11,16]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂可用于血流动力学稳定,房性或室性快速性心律失常的 TTS 患者。在有血流动力学意义的左室流出道患者中(左室肥厚 $>40$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa),收缩压 $<110$  mm Hg),可用 $\beta$ 受体阻滞剂或选择性 $\alpha_1$ 激动剂(例如应考虑苯肾上腺素)治疗。如果没有禁忌证,短效静脉注射 $\beta$ 受体阻滞剂是首选。然而,由于间歇依赖性尖端扭转型室性心动过速的潜在风险, $\beta$ 受体阻滞剂应谨慎使用,特别是在心动过缓和 QT 间期 $>$

500 ms 的患者中。虽然证据尚未证实,但左室流出道梗阻的 TTS 患者应用  $I_f$  通道抑制剂伊伐布雷定也可能受益<sup>[17]</sup>。肺水肿患者可应用利尿剂。血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂可能有助于左心室功能的恢复。一些专家建议,包括血管紧张素转换酶抑制剂在内的血管活性药物应避免用于左室射血分数心排量正常的患者,因为一些 TTS 患者可能已经改变了周围交感神经活动,而这些活动与周围血管阻力低有关。硝酸甘油可用于降低急性心力衰竭时左心室和右心室充盈压和后负荷;然而,在左室流出道梗阻存在下,使用硝酸甘油会导致压力梯度恶化,因此应避免使用。重度左心室功能不全伴心尖气球样变导致左心室血栓和随后的全身系统性血栓栓塞。虽然缺乏证据,但应用肝素抗凝治疗似乎适用于此类患者,并且对某些患者可考虑进行个体化的口服抗凝或抗血小板治疗<sup>[2,12]</sup>。

### 2.3 机械辅助装置

由于左心室功能不全和心电图异常是可逆的,因此在经历恶性室性心律失常的 TTS 患者中植入心脏复律除颤器用于一级或二级预防的价值不确定<sup>[18]</sup>。如果 QT 间期过度延长或危及生命的室性心律失常(反复的尖端扭转性室性心动过速、心室颤动等),可以考虑穿戴式除颤器。临时静脉起搏器适用于血流动力学改变明显的心动过缓的患者<sup>[19]</sup>。主动脉内球囊反搏(IABP)用于治疗 TTS 引起的心源性休克。但有研究表明 IABP 可能会加重动态左室流出道梗阻,因此在存在左室流出道梗阻的 TTS 中应避免使用 IABP。如果 TTS 患者病情恶化、左室射血分数进一步降低、心源性休克或进展性多器官衰竭,体外膜肺氧合或左心室辅助装置作为治疗的补救措施,可增加心室功能完全恢复的可能性<sup>[2]</sup>。

### 2.4 其他

TTS 主要发生于绝经后妇女。在动物模型中,雌激素补充治疗部分地减轻了 TTS,而卵巢切除术后长期补充雌激素可以改善 TTS<sup>[20]</sup>。精神疾病在 TTS 患者中很常见,并且这些患者可能从心理-心脏康复中受益,抗抑郁药或其他精神病药物能否为这些患者提供临床受益尚有争议<sup>[21]</sup>。

文献报道在 TTS 患者中,应避免使用延长 QT 间期的药物,以及正性肌力药如多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、米力农和异丙肾上腺素等<sup>[22]</sup>,因为这些药物会激活儿茶酚胺受体及其下游分子通路可能促使临床状态恶化,并影响预后。QT 间期延长药物因为它们可能诱发尖端扭转型室性心

动过速,或室性心动过速和心室颤动,应谨慎使用<sup>[12]</sup>。

### 3 未来发展方向存在的问题及解决方法

近年来的研究表明,TTS 比以前认知的要更加复杂。最初认为 TTS 是一种良性疾病,但研究表明 TTS 的发病率和死亡率与 ACS 相当。TTS 并非只是心脏疾病,需要通过新的、跨学科的途径来增加包括心内科在内的多学科医生的认识,为进一步建立有效治疗 TTS 的循证策略,需要开展大型随机实验。

### 参考文献

- [1] Hurst RT, Prasad A, Rd AJ, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a unique cardiomyopathy with variable ventricular morphology [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(6): 641-649.
- [2] Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(1): 8-27.
- [3] Schneider B, Athanasiadis A, Stöllerger C, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(3): 584-588.
- [4] Frangieh AH, Obeid S, Ghadri J, et al. ECG criteria to differentiate between takotsubo (stress) cardiomyopathy and myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*, 2016, 5(6): e003418.
- [5] Tamura A, Watanabe T, Ishihara M, et al. A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(5): 630-633.
- [6] Budnik M, Kochanowski J, Piatkowski R, et al. Simple markers can distinguish Takotsubo cardiomyopathy from ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 219: 417-420.
- [7] Pirzer R, Elmas E, Haghi D, et al. Platelet and monocyte activity markers and mediators of inflammation in Takotsubo cardiomyopathy [J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(2): 186-192.
- [8] Dwivedi Y. Evidence demonstrating role of microRNAs in the etiopathology of major depression [J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 42(2): 142-156.
- [9] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 29(4): 277-314.
- [10] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233-270.
- [11] Christensen TE, Ahtarovski KA, Bang LE, et al. Basal hyperaemia is the primary abnormality of perfusion in Takotsubo cardiomyopathy: a quantitative cardiac perfusion positron emission tomography study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(10): 1162-1169.
- [12] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22): 2047-2062.
- [13] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria

- ria, and pathophysiology[J]. *Eur Heart J*,2018,39(22):2032-2046.
- [14] Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy[J]. *Epilepsia*,2011,52(11):e160-e167.
- [15] Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma[J]. *Heart*,2013,99(19):1438-1444.
- [16] Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in Takotsubo cardiomyopathy: a case series[J]. *Cardiovasc Ther*,2013,31(6):e133-e137.
- [17] Madias JE. If channel blocker ivabradine vs.  $\beta$ -blockers for sinus tachycardia in patients with Takotsubo syndrome[J]. *Int J Cardiol*,2016,223:877-878.
- [18] Stiermaier T, Rommel KP, Eitel C, et al. Management of arrhythmias in patients with Takotsubo cardiomyopathy: is the implantation of permanent devices necessary[J]. *Heart Rhythm*,2016,13(10):1979-1986.
- [19] Marra MP, Zorzi A, Corbetti F, et al. Apicobasal gradient of left ventricular myocardial edema underlies transient T-wave inversion and QT interval prolongation (Wellens' ECG pattern) in Tako-Tsubo cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*,2013,10(1):70-77.
- [20] Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart[J]. *Circ J*,2007,71(4):565.
- [21] Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in Takotsubo syndrome[J]. *Eur Heart J*,2016,37(37):2823-2829.
- [22] Redmond M, Knapp C, Salim M, et al. Use of vasopressors in Takotsubo cardiomyopathy: a cautionary tale[J]. *Br J Anaesth*,2013,110(3):487-488.

收稿日期:2018-12-10

## 脑钠肽、氨基末端脑钠肽前体检测在急性疾病中的应用进展

段永春 李芳 毛鹭 陶莉莉 许钰唯 廖睿 陈安宝  
(昆明医科大学第二附属医院急诊内科,云南 昆明 650101)

**【摘要】** 脑钠肽、氨基末端脑钠肽前体目前已广泛应用于多种急性疾病的诊断及病情监测中。现就脑钠肽、氨基末端脑钠肽前体在急性疾病中的应用及相关研究做一综述,旨在为临床及研究提供参考和依据。

**【关键词】** 脑钠肽;氨基末端脑钠肽前体;急性疾病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.029

## Application of Brain Natriuretic Peptide and N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Testing in Acute Diseases

DUAN Yongchun, LI Fang, MAO Lu, TAO Lili, XU Yuwei, LIAO Rui, CHEN Anbao  
(Emergency Health Science Center, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China)

**【Abstract】** Brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide, have been widely used in the diagnosis and monitoring of various acute disease. This article reviews the application of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute diseases and related research, aiming to provide reference and basis for clinical and research.

**【Key words】** Brain natriuretic peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Acute disease

1988 年 Sudoh 等<sup>[1]</sup>首次由猪脑中分离出一种钠尿肽激素——脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP), 随后的研究表明 BNP 前体裂解可生成氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-

**基金项目:** 云南省科技厅应用基础研究(昆明医科大学联合专项)(2017FE468);昆明医科大学第二附属人才培育计划(RCPYXM2017-3-04)

**通讯作者:** 陈安宝, E-mail: yieccab@sina.com