

应激性心肌病的研究进展

唐琛¹ 史宏志² 韩红亚³ 刘晓丽³ 赵亦骢¹ 王琛茜¹ 张佳宜¹

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 解放军总医院第一医学中心普通外科医学部, 北京 100853; 3. 首都医科大学附属北京安贞医院老年心血管病中心, 北京 100029)

【摘要】 应激性心肌病是以可逆性室壁运动异常为特征的一种心血管综合征, 临床表现与急性冠脉综合征相似, 但冠状动脉造影显示冠状动脉解剖正常。应激性心肌病的发病机制尚未完全明确, 临床诊断不易, 标准治疗药物存在争议, 因并发症和复发风险导致预后不佳。现总结应激性心肌病的流行病学、发病机制、诊断和治疗方面的最新进展, 以期改善疾病的预后提供思路。

【关键词】 应激性心肌病; 儿茶酚胺; 嗜铬细胞瘤; β 肾上腺素受体阻滞剂

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 07. 005

Stress-Induced Cardiomyopathy

TANG Chen¹, SHI Hongzhi², HAN Hongya³, LIU Xiaoli³, ZHAO Yicong¹, WANG Chenxi¹, ZHANG Jiayi¹

(1. Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of General Surgery, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Geriatric Cardiovascular Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Stress-induced cardiomyopathy, a cardiovascular syndrome characterized by reversible abnormal ventricular wall motion, mimics an acute coronary syndrome, but reveals normal coronary angiography. The underlying mechanism of stress-induced cardiomyopathy remains elusive, the diagnosis is often challenging and the pharmacotherapy is controversial. Due to fatal complications and high risk of recurrence, stress-induced cardiomyopathy has a poor prognosis. The article reviews the latest progress in the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of stress-induced cardiomyopathy, in order to provide ideas for improving the prognosis of the disease.

【Keywords】 Stress-induced cardiomyopathy; Catecholamine; Pheochromocytoma; β -adrenergic receptor blocker

应激性心肌病 (stress-induced cardiomyopathy, SIC) 是显著的心理或躯体应激导致的一种心血管综合征, 又被称为 Takotsubo 心肌病或心碎综合征^[1]。该病自 1990 年被识别以来, 在临床上逐渐受到重视, 主要临床表现为胸痛、心电图 ST 段异常、心肌酶水平升高及室壁异常运动, 极易与急性冠脉综合征相混淆, 需通过冠状动脉造影排除冠状动脉解剖异常以鉴别。SIC 的发病率近几十年有明显上升趋势, 现总结 SIC 的流行病学特征和发病机制的研究进展, 以及临床上较为关注的危险因素、有关诊断和治疗的研究成果, 并将其梳理概括于图 1, 以期探究改善疾病转归的新思路。

1 流行病学

流行病学研究^[2] 数据表明, SIC 大多发生在 58 ~

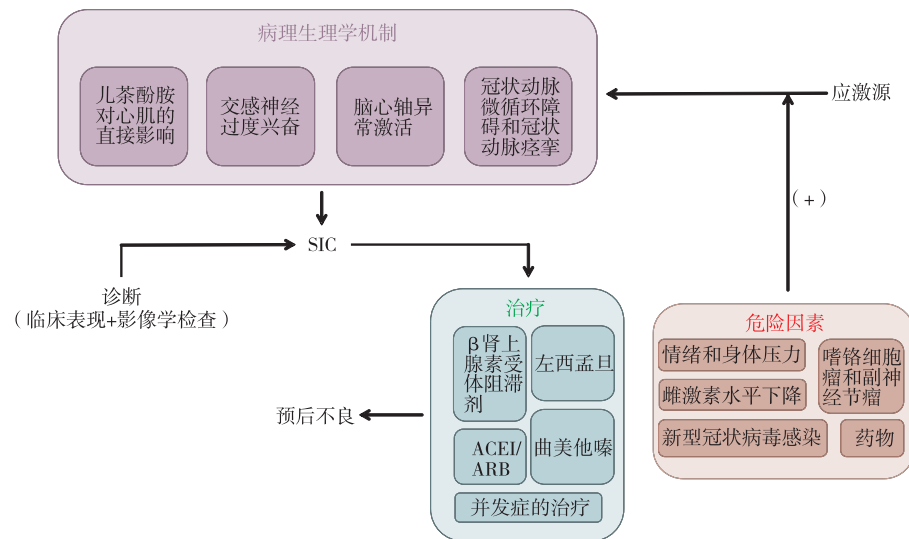
75 岁的成年人, 而 SIC 国际专家共识^[3] 指出, 约 90% 的 SIC 患者为年龄 67 ~ 79 岁的女性, 提示 SIC 的发生可能与绝经期女性的雌激素水平降低有关^[4]。SIC 在儿童中的发病率较低, 一项针对 2012 年和 2016 年儿童住院患者的回顾性研究^[5] 显示, 每 10 000 例出院的 12 ~ 20 岁的年轻患者中有 3.1 例患有 SIC。由于尚无明确的诊断标准, 因此 SIC 患病率并不完全准确。

2 发病机制

SIC 的发病机制尚未完全明确, 其中儿茶酚胺浓度过高导致心肌顿抑的假说目前最为广泛被接受。人体受到显著的外源性刺激使交感神经异常激活, 或躯体疾病导致儿茶酚胺分泌过多, 产生心肌顿抑和心脏重构的毒性作用, 诱发 SIC。

基金项目: 国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对”重点专项 (2022YFC3602502); 北京市高层次公共卫生技术人才建设项目资助 (学科骨干-02-01, 学科带头人-03-24); 首都医科大学“本科生科研创新”项目 (XSKY2023322)

通信作者: 韩红亚, E-mail: hanhongya@ccmu.edu.cn; 刘晓丽, E-mail: liuxiaoli@ccmu.edu.cn



注:ACEI,血管紧张素转化酶抑制剂;ARB,血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;(+)表示增加患病风险。

图1 SIC的发病机制和诊疗手段

2.1 危险因素

2.1.1 情绪和身体压力

情绪和身体压力被认为是 SIC 重要的诱发因素,如突然听到悲惨消息或剧烈运动等^[6]。急性精神因素可通过交感神经系统诱发 SIC。根据 Baker IDI 心脏与糖尿病研究所的监测研究结果^[7],惊恐发作会伴随交感神经系统兴奋、儿茶酚胺过量生成和释放,增加 SIC 的患病风险。而急性应激一旦缓解,左心室功能往往会迅速正常化^[8]。在慢性因素中,慢性精神压力被认为与心血管疾病密切相关,而抑郁和焦虑障碍与 SIC 的关系不明。Oliveri 等^[9]认为 SIC 的高发生率与抑郁症无关,而与焦虑有很强的病理生理联系,并表明这可能与焦虑症患者血清中的细胞因子浓度升高,导致交感神经过度兴奋有关。也有研究^[8]表明, SIC 与抑郁症和抗抑郁药的服用有关,而与焦虑障碍无明显关系。

2.1.2 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)和副神经节瘤(paraganglioma, PGL)是过量产生和释放儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤,二者合称为 PPGL。PCC 起源于肾上腺髓质内的嗜铬细胞,肿瘤位于肾上腺。PGL 起源于肾上腺外交感神经节,肿瘤位于胸、腹部和盆腔的脊椎旁交感神经链^[10-11]。

研究显示,PPGL 与 SIC 的发生有密切联系。尽管 PPGL 是一种罕见疾病,但继发 SIC 的比例并不低^[12],为 4%~18%^[13]。Louis 等^[14]发现,在罕见情况下, SIC 引起的心源性休克是 PCC 的首发症状。PCC 并发的 SIC 临床上有快速恶化的可能,如不及时处理,则会危及生命。

2.1.3 雌激素水平低下

雌激素在 SIC 的发生发展过程中起到预防和保护作用,雌激素水平下降会导致患病风险增加。雌激素通过与雌激素受体 α 、雌激素受体 β 和 G 蛋白偶联雌激素受体结合,增加心脏保护性热激蛋白 70 和心房钠尿肽的表达,降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的表达,同时减少活性氧的产生,进而发挥心脏保护作用。研究^[4]表明,绝经前女性的心脏病发病率低于男性,而与绝经前女性相比,绝经后女性的心脏病发病率明显增加。Waqar 等^[4]建议,对于出现心脏病发作的典型症状和体征的患者,应将雌激素水平的评估纳入初始检查中。

2.1.4 药物

在临床实践中直接使用儿茶酚胺或促使儿茶酚胺激增的药物,有诱发药源性 SIC 的风险。Campana 等^[15]发现医源性使用儿茶酚胺会导致患者术后出现室壁异常运动且在较短时间内完全缓解,而血管造影显示冠状动脉解剖未见异常。有研究^[16]对 157 例药物导致的 SIC 病例做了识别和统计,结果显示,68.2% 的 SIC 与儿茶酚胺有关,其中 57 例(36.3%) SIC 患者的发病与外源性儿茶酚胺给药直接相关。

2.1.5 新型冠状病毒感染

在新型冠状病毒感染的急性期,应激所诱发的 SIC 病例有所增加^[17]。虽然并发的 SIC 总体病程与普通情况相似,但由于限制常规成像方法,急性感染情况下的诊断更具挑战性。如进行经胸超声心动图和冠状动脉造影检查时,需尽量减少医患接触,直至患者新型冠状病毒的核酸检测恢复阴性。

2.2 病理生理

可逆性局部左心室壁运动异常是 SIC 的特征性标志,被称为“运动不能”。典型的室壁运动异常表现为心尖部运动不能,而心底部收缩保留。临床上心尖收缩保留,而基底或中心部心肌运动不能的病例也很常见。

2.2.1 儿茶酚胺对心肌的影响

室壁运动异常与肾上腺素能亢进有很大关系,儿茶酚胺在其中发挥着关键作用。内源性儿茶酚胺包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺,它们通过与相应受体结合,激活腺苷酸环化酶和调节冠状动脉微循环,在心脏收缩和代谢的调节中发挥重要作用。儿茶酚胺与 α 肾上腺素受体结合,介导血管收缩;与 β 肾上腺素受体结合,介导血管舒张和兴奋心肌细胞。 β 肾上腺素受体的亚型在心肌细胞的分布中存在梯度差异,左心室基底部以 β_1 肾上腺素受体分布为主,心尖部以 β_2 肾上腺素受体分布为主,同时,心尖部的 β 肾上腺素受体分布密度整体高于左心室基底部^[18],对儿茶酚胺的刺激更敏感,这或许是室壁运动异常往往出现在心尖部的原因。有学者^[2]发现,在 SIC 患者中,循环中儿茶酚胺和应激激素水平升高;也有学者^[19]发现,高水平的儿茶酚胺和应激激素可能是继发于低心排血量和低血压的代偿机制。

2.2.2 交感神经过度兴奋

交感神经过度兴奋后,除释放儿茶酚胺产生心脏毒性外,还可释放神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY),其作为儿茶酚胺的共存递质对 SIC 的发生发展产生影响。在心血管效应方面,NPY 可介导血管收缩和抑制迷走神经,对离体心脏产生负性肌力和负性变时作用。已有研究^[20]表明,在急性心肌梗死、肥厚型心肌病和动脉粥样硬化的患者体内,NPY 的水平均有升高。Arai 等^[21]通过给大鼠注射盐酸毛果芸香碱,诱导癫痫持续状态,建立新型 SIC 的动物模型,证明上游交感神经兴奋可引起心脏交感神经末梢过量释放 NPY,引发相应的心脏功能障碍,导致 SIC。

2.2.3 脑心轴异常激活

心脏和大脑之间存在着某种特殊的联系,被称为“脑心轴”,而应激会导致脑心轴异常激活,进而引发 SIC。脑心轴的病理生理机制十分复杂,涉及交感神经过度活跃、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的激活以及免疫和炎症途径。皮质醇的合成是 HPA 轴活动的下游结果,交感神经兴奋和皮质醇的存在可协同促进肾上腺髓质分泌肾上腺素和去甲肾上腺素,引发神经源性 SIC。HPA 轴也被称为边缘系统-下丘脑-垂体-肾上腺轴,边缘系统与情绪和交感神经的激活有关,研

究^[22]表明,SIC 患者脑内边缘系统的功能显著降低,这可能也与 SIC 的发生相关。

2.2.4 冠状动脉微循环障碍和冠状动脉痉挛

越来越多的研究表明,微血管功能障碍可能是 SIC 室壁运动异常的原因。然而,学者们尚未确定这种影响是全身性的还是仅局限于冠状动脉血管床。一项研究^[23]采用侧流暗视野成像技术对 22 例 SIC 患者、20 例心肌梗死患者和 20 例健康人的全身微血管功能进行评价,选取血管交叉数、灌注血管交叉数、灌注血管比例、总血管密度和灌注血管密度为评价参数,结果显示,3 组受试者的各项参数之间并无明显差异。因此,全身微循环障碍并不能被确认为 SIC 的病理生理机制,冠状动脉微循环局部效应的假设可能更为可靠。在冠状动脉微循环障碍的情况下,儿茶酚胺往往会触发单支或局灶性冠状动脉血管痉挛,导致心肌短暂缺血,进而引发心肌收缩功能障碍^[2]。如果这种缺血持续存在,即会造成“心肌顿抑”。

3 诊断

由于病因不明、临床表现轻重不一且与急性心肌梗死极为相似,SIC 的诊断极具挑战性。根据 2018 年最新制定的国际诊断标准(Inter TAK 诊断标准)^[3],SIC 的诊断主要依靠室壁运动异常和心电图异常显示,需特别注意与急性心肌梗死相鉴别,同时不能排除合并 PCC 和冠心病的情况。然而,该诊断标准仅是 SIC 的一个评分系统,诊断的金标准仍不明确。同时,由于需证明室壁异常运动的可逆性,SIC 通常不能在就诊时即作出诊断。

在 SIC 的诊断中,具有关键作用的是冠状动脉的影像学检查,它是排除病理性狭窄的必要手段^[24],具有重要的鉴别诊断价值。另外,经胸超声心动图作为早期评估左心室收缩和舒张功能的一种非侵入性成像方式,可根据室壁运动异常的定位,识别出左心室的形态特征。此外,随着斑点追踪超声心动图、心脏磁共振成像和放射性核素显像等前沿技术的开发和应用^[25],SIC 的诊断将会更加高效和准确。

4 治疗

SIC 的临床表现不典型,病程长短不一,目前尚无 SIC 的治疗指南,急性期主要采取对症治疗。轻型患者通常无需特殊治疗,症状多数可自行缓解,中或重型患者需采取相应的药物治疗或借助临时辅助装置。目前临床上常用的药物有 β 肾上腺素受体阻滞剂、非洋地黄类正性肌力药物(左西孟旦)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、曲美他嗪、抗凝剂和利尿剂等。

其中,β 肾上腺素受体阻滞剂联合 ACEI 是最常见的用药方案^[26],但有临床研究^[27]表明,二者联合治疗并不能减少 SIC 复发。

4.1 β 肾上腺素受体阻滞剂

除特定禁忌证(严重左心室功能障碍、低血压、心动过缓)以外^[28],β 肾上腺素受体阻滞剂均可用于 SIC 的治疗,尤其适用于存在严重左心室流出道梗阻的病例,可预防恶性心律失常和心脏破裂的发生。然而,一项回顾性队列研究^[29]显示,早期使用 β 肾上腺素受体阻滞剂与 SIC 患者住院死亡率之间并无显著相关性。基于儿茶酚胺诱导 SIC 的理论,相比于选用选择性 β 肾上腺素受体阻滞剂,联合使用 α 肾上腺素受体阻滞剂,或选择非选择性 β 肾上腺素受体阻滞剂,或许可更好地改善心血管功能。

4.2 左西孟旦

左西孟旦被证明可缩短 SIC 患者的恢复期,包括加快心输出量和肌钙蛋白水平恢复正常,缩短患者的住院时间。左西孟旦是一种钙离子增敏剂,为非洋地黄类正性肌力药物,在急性心脏疾病的短期血流动力学治疗领域,其安全性优于任何一种同类药物^[30]。除左西孟旦外,其他正性肌力药物如多巴酚丁胺、米力农或多巴胺,也适用于无流出道梗阻的患者,可增加心输出量。

4.3 ACEI 和 ARB

ACEI 和 ARB,不仅可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、降低交感神经活性,还可作为直接或间接的抗氧化剂,提高血管内皮的耐受性,从而抑制冠状动脉痉挛,治疗心肌缺血。在理论上,ACEI 和 ARB 应对 SIC 有治疗效果,但目前尚未有足够的证据表明二者之间的确切关系。Santoro 等^[27]的一项 meta 分析结果显示,与对照组相比,服用 ACEI 或 ARB 的患者 SIC 的复发率无明显改善($OR = 0.83, 95\% CI 0.47 \sim 1.47, P = 0.52$)。

沙库巴曲缬沙坦是一种含有 ARB 的复合制剂,在临床上常用于治疗 SIC。其成分之一沙库巴曲属于脑啡肽酶抑制剂,通过抑制脑啡肽酶,提高利尿钠肽水平,起到减少水钠潴留的作用,有利于降低心脏后负荷。而缬沙坦作为一种 ARB,具有降低血压和改善心脏功能的作用。Zalewska-Adamiec 等^[31]发现,给予 SIC 患者沙库巴曲缬沙坦治疗后,其左心室收缩功能障碍可在短期内快速恢复。然而,到目前为止,沙库巴曲缬沙坦治疗 SIC 的有效性仅在实验模型中得到了证实,期待大规模临床研究的进一步结果。

4.4 曲美他嗪

曲美他嗪也是一种治疗 SIC 的临床常用药物。一

项随机、双盲的临床对照试验^[32]表明,曲美他嗪能有效改善血管内皮功能,减轻炎症反应。Fan 等^[33]对 1990—2018 年发表的有关曲美他嗪治疗心肌病的文献进行了一项 meta 分析,结果显示应用曲美他嗪可显著增加左室射血分数,降低左心室收缩和舒张末期容积,证明了曲美他嗪治疗心肌病的有效性。

4.5 并发症的治疗

国际 SIC 注册中心的一项研究^[34]表明,SIC 并发症的发生率为 20.0%~34.5%。对于并发肺淤血但无低血压或低心排量体征的患者,可使用利尿剂和静脉扩张剂,治疗旨在减少静脉回心血量。并发进行性循环衰竭的严重病例,必要时应及时给予机械通气和循环支持^[19]。1.3%~5.3% 的 SIC 患者可能并发左心室血栓形成^[35],因此,对于心肌大面积运动不能的患者,应考虑全身抗凝,并持续抗凝直至左心室射血量恢复正常。此外,他汀类药物可减少胆固醇的生物合成,改善血管内皮的功能,减少炎症,在 SIC 的治疗中也有一定的应用。

5 预后

SIC 过去被认为是一种预后良好的疾病。然而,在短期或长期的随访中,SIC 患者显现出发生不良心脏或非心脏事件的高风险^[36]。Sعالى 等^[37]的一项研究表明,SIC 患者在左心室功能恢复正常后,仍可能有持续的心力衰竭症状。据报道,SIC 的平均复发率为每年 2%~4%^[38],且存在反复发作的病例。在已知病例中,复发最早出现在痊愈后第 4 天^[39],最晚出现在痊愈后第 10 年^[40]。由于缺乏确切有效的治疗方法和长期管理指南,SIC 的预后并不乐观。除对症治疗外,注重对患者精神状况的评估,帮助患者调节情绪,也有助于改善预后、防止复发。

6 总结与展望

尽管 SIC 临床确诊的病例越来越多,大量的相关研究也已相继开展,但医学界对 SIC 的认知仍欠完整。儿茶酚胺诱导的心肌顿抑是最成熟可靠的病理生理学理论,但并不能解释 SIC 所有的临床症状和体征,更多机制仍需深入探索。在诊断方面,针对 SIC 的影像学检查正在趋向多模式、无创性,以期提高疾病诊断的灵敏度和准确度。在治疗方面,目前的治疗方法虽然在减轻症状上有一定作用,但疗效均未经过严格证实,且存在许多潜在的风险和未知项。SIC 的许多并发症未受到足够重视,在无明确诊断标准和治疗指南的情况下,建立对风险因素进行长期把控的管理方案显得尤为重要。医学界对 SIC 循证治疗方法的迫切需求亟需满足,这有赖于更多大型、多中心队列研究和随机对照试验的开展。

参 考 文 献

- [1] Mahajani V, Suratkal V. Broken heart syndrome[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(6): 60-63.
- [2] Lezzi P, Lupo R, Cimarelli N, et al. Clinical features of Takotsubo syndrome and its differential diagnostic criteria in clinical nursing practice: a review of the literature[J]. Curr Cardiol Rep, 2023, 25(8): 841-850.
- [3] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology[J]. Eur Heart J, 2018, 39(22): 2032-2046.
- [4] Waqar A, Jain A, Joseph C, et al. Cardioprotective role of estrogen in Takotsubo cardiomyopathy[J]. Cureus, 2022, 14(3): e22845.
- [5] Bairashevskaya AV, Belogubova SY, Kondratiuk MR, et al. Update of Takotsubo cardiomyopathy: present experience and outlook for the future[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2022, 39: 100990.
- [6] Swenson S, Bull J, Chen IB, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a discussion and case study[J]. J Am Assoc Nurse Pract, 2018, 30(7): 392-397.
- [7] Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 74(Pt B): 269-276.
- [8] Sancassiani F, Carta MG, Montisci R, et al. Takotsubo syndrome is associated with mood disorders and antidepressants use, not with anxiety and impairment of quality of life due to the psychiatric disorder[J]. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2018, 14: 26-32.
- [9] Oliveri F, Goud HK, Mohammed L, et al. Role of depression and anxiety disorders in Takotsubo syndrome: the psychiatric side of broken heart[J]. Cureus, 2020, 12(9): e10400.
- [10] 曾正陪. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750.
- [11] Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1204851.
- [12] Awadi FB, Sasmita BR, Huang B, et al. Takotsubo cardiomyopathy induced by pheochromocytoma: a case report[J]. Oxf Med Case Reports, 2023, 2023(2): omad011.
- [13] Cornu E, Motiejunaite J, Belmihoub I, et al. Acute stress cardiomyopathy: heart of pheochromocytoma[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2021, 82(3-4): 201-205.
- [14] Louis S, Selma H, Nicolas T. Pheochromocytoma-induced cardiogenic shock[J]. Acta Chir Belg, 2023, 123(5): 573-576.
- [15] Campana N, Gioi A, Marchetti MF, et al. Catecholamine-induced Takotsubo syndrome: a case series[J]. Eur Heart J Case Rep, 2023, 7(7): yta284.
- [16] Kido K, Guglin M. Drug-induced Takotsubo cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(6): 552-563.
- [17] Moady G, Atar S. Stress-induced cardiomyopathy—considerations for diagnosis and management during the COVID-19 pandemic[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(2): 192.
- [18] Land S, Niederer SA, Louch WE, et al. Computational modeling of Takotsubo cardiomyopathy: effect of spatially varying β -adrenergic stimulation in the rat left ventricle[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(10): H1487-H1496.
- [19] Medina de Chazal H, del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(16): 1955-1971.
- [20] Wang J, Hao D, Zeng L, et al. Neuropeptide Y mediates cardiac hypertrophy through microRNA-216b/FoxO4 signaling pathway[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(1): 18-28.
- [21] Arai T, Kanazawa H, Kimura K, et al. Upregulation of neuropeptide Y in cardiac sympathetic nerves induces stress (Takotsubo) cardiomyopathy[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1013712.
- [22] Ziaka M, Exadaktylos A. The heart is at risk: understanding stroke-heart-brain interactions with focus on neurogenic stress cardiomyopathy—A review[J]. J Stroke, 2023, 25(1): 39-54.
- [23] Möller C, Stiermaier T, Meusel M, et al. Microcirculation in patients with Takotsubo syndrome—The prospective CIRCUS-TTS study[J]. J Clin Med, 2021, 10(10): 2127.
- [24] Topf A, Mirza M, Paar V, et al. Differential diagnosis between Takotsubo syndrome and acute coronary syndrome—A prospective analysis of novel cardiovascular biomarkers for a more selective triage[J]. J Clin Med, 2022, 11(11): 2974.
- [25] Santoro F, Mallardi A, Leopizzi A, et al. Stepwise approach for diagnosis and management of Takotsubo syndrome with cardiac imaging tools[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2): 545-558.
- [26] Singh T, Khan H, Gamble DT, et al. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications[J]. Circulation, 2022, 145(13): 1002-1019.
- [27] Santoro F, Sharkey S, Citro R, et al. Beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for Takotsubo syndrome recurrence: a network meta-analysis[J]. Heart, 2024, 110(7): 476-481.
- [28] Aimò A, Pelliccia F, Panichella G, et al. Indications of beta-adrenoceptor blockers in Takotsubo syndrome and theoretical reasons to prefer agents with vasodilating activity[J]. Int J Cardiol, 2021, 333: 45-50.
- [29] Isogai T, Matsui H, Tanaka H, et al. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy[J]. Heart, 2016, 102(13): 1029-1035.
- [30] Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76(1): 4-22.
- [31] Zalewska-Adamiec M, Bachórzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. The use of sacubitril/valsartan in Takotsubo syndrome with severe impairment of left ventricular systolic function[J]. Pol Arch Intern Med, 2023, 133(9): 16545.
- [32] El-Khodary NM, Ghoneim AI, El-Tayaar AA, et al. The impact of trimetazidine on cardiac fibrosis, inflammation, and function in ischemic cardiomyopathy patients[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(5): 955-964.
- [33] Fan Q, Niu Z, Ma L. Meta-analysis of trimetazidine treatment for cardiomyopathy[J]. Biosci Rep, 2018, 38(3): BSR20171583.
- [34] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2015, 373(10): 929-938.
- [35] Stöllerberger C, Finsterer J, Schneider B. Left ventricular thrombi and embolic events in Takotsubo syndrome despite therapeutic anticoagulation[J]. Cardiology, 2020, 145(8): 504-510.
- [36] Santoro F, Mallardi A, Leopizzi A, et al. Current knowledge and future challenges in Takotsubo syndrome: part 2—treatment and prognosis[J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 468.
- [37] Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy[J]. Circulation, 2018, 137(10): 1039-1048.
- [38] Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(7): 387-397.
- [39] Xu Z, Li Q, Liu R, et al. Very early recurrence of Takotsubo syndrome[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2014, 19(1): 93-97.
- [40] Cerrito M, Caragliano A, Zema D, et al. Very late recurrence of Takotsubo syndrome[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2012, 17(1): 58-60.

收稿日期: 2023-12-17