

- outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary PCI[J]. *Int Heart J*, 2019, 60:19-26.
- [10] Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2012, 308:998-1006.
- [11] Laukkanen JA, Kunutsor SK, Niemela M, et al. All-cause mortality and major cardiovascular outcomes comparing percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: a metaanalysis of short-term and long-term randomised trials[J]. *Open Heart*, 2017, 4:e000638.
- [12] Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1):

257-266.

- [13] Weinberg EO, Shimpo M, de Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2002, 106:2961-2966.
- [14] Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109:2186-2190.
- [15] He L, Peng J, Zheng X, et al. Correlation study between serum soluble ST2 level and the early clinical prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Chin Circ J*, 2017, 32:41-45.

收稿日期:2019-04-26

应激性心肌病患者临床特点及预后分析

王振伟 王涟 徐标

(南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科, 江苏 南京 210008)

【摘要】 目的 总结应激性心肌病患者的临床特点及预后情况。**方法** 收集本院 2010 年 1 月—2019 年 3 月应激性心肌病患者的住院资料,按照应激因素分为心理应激组(8 例)和非心理应激组(6 例),总结临床特点,定期随访记录预后情况,并进行统计分析。**结果** 共计 14 例患者入组,年龄(71.00 ± 7.92)岁,女性 12 例(85.71%),与心理应激组相比,非心理应激组患者的年龄及游离三碘甲状腺原氨酸水平更高,甘油三酯更低($P < 0.05$)。所有患者经治疗后白细胞计数、中性粒细胞比率、肺动脉收缩压、QT 间期、肌酸激酶 MB 同工酶、心肌肌钙蛋白 T 和脑钠肽降低,淋巴细胞比率和左室射血分数升高。随访时间为(35.36 ± 23.98)个月,随访至今无主要不良心脑血管事件。**结论** 应激性心肌病好发于绝经后女性患者,常伴有肌酸激酶 MB 同工酶及心肌肌钙蛋白 T 轻中度升高、脑钠肽明显增高、QT 间期延长,经积极对症治疗后可改善病情,整体短期预后良好。

【关键词】 应激性心肌病;压力性心肌病;临床特点;预后

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.041

Clinical Features and Prognosis of Patients with Takotsubo Cardiomyopathy

WANG Zhenwei, WANG Lian, XU Biao

(Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To summarize the clinical features and prognosis of patients with Takotsubo cardiomyopathy. **Method** We collected and summarized the hospitalization data of patients with Takotsubo cardiomyopathy in our hospital from January 2010 to March 2019, and divided them into psychological stress group (8 cases) and non-psychological stress group (6 cases) according to the stress factors. These clinical data were regularly analyzed. **Results** A total of 14 patients were enrolled including 12 females (85.71%). The age of onset was (71.00 ± 7.92) years. Compared with the psychological stress group, the age and level of free triiodothyronine were higher and the triglyceride was lower in the non-psychological stress group. White blood cell count, neutrophil ratio, pulmonary systolic pressure, QT interval, creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT), and brain natriuretic peptide (BNP) of all patients were

decreased after treatment, while lymphocyte ratio and left ventricular ejection fraction were increased. The follow-up time was (35.36 ± 23.98) months, and there were no major adverse cardiovascular and cerebrovascular events. **Conclusion** Takotsubo cardiomyopathy often occurs in postmenopausal women, often accompanied by mild moderate increase of CK-MB and cTnT, marked increase BNP, prolongation of QT interval, and the disease can be improved after treatment in short-term period.

【Key words】 Takotsubo cardiomyopathy; Stress cardiomyopathy; Clinical features; Prognosis

应激性心肌病又称为压力性心肌病、心尖气球样变综合征以及 Takotsubo 心肌病等^[1]。应激性心肌病常由心理性应激或躯体性应激因素所促发,也可无明显诱因,绝经后女性多见,临床常表现为突发胸闷、胸痛和呼吸困难、新发的心电图异常以及心脏生物标志物的突然升高,因此初诊与急性心肌梗死常无法区分^[2],但左室造影常可见心尖部气球样变,经积极对症治疗后可逆转病情^[3]。本研究拟通过回顾性分析在本院确诊为应激性心肌病患者的临床资料,并对患者进行定期随访及健康宣教,以防止该病的复发,并提高广大医务工作者对该病的认知和重视。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月—2019 年 3 月在南京鼓楼医院心血管内科住院并确诊为应激性心肌病的患者 14 例,对其临床资料进行回顾性分析。入院患者年龄 (71.00 ± 7.92) 岁,女性占 85.71% (12 例)。研究对象的诊断标准^[4]:(1)超声心动图提示急性暂时性左心室收缩功能障碍(运动功能减退、运动丧失或运动障碍);(2)冠状动脉造影提示无明显狭窄或阻塞性冠状动脉疾病,无血栓性病变或急性斑块破裂的证据;(3)新发的心电图异常(ST 段抬高、T 波倒置或 QT 间期延长等),或心肌损伤标志物轻度升高;(4)除外嗜铬细胞瘤或心肌炎等。本研究经南京鼓楼医院伦理委员会审核并通过。

1.2 分组方法

根据治疗先后把患者分成治疗前和治疗后两组,根据应激因素把患者分成心理应激组(8 例)和非心理应激组(6 例),比较不同组别之间的临床特征及预后情况。心理应激定义为心理或情绪性因素(如愤怒、悲伤等),非心理应激定义为生理或躯体性因素(如劳累、疾病、手术等)。

1.3 检查方法

超声心动图:采用美国飞利浦公司 IE33 型彩色多普勒心脏超声诊断系统,取标准心尖切面及胸骨旁图像并记录心脏观测值,采用双平面 Simpson 法测量左室射血分数(LVEF)。冠状动脉及左心室造影:由心脏科专业医师操作,常规经桡或股动脉路径,左右冠状动脉各至少投照 2~4 个体位,可加做其他体位,必要时同期行左心室造影,造影光碟由专科医师阅片。

1.4 临床资料的收集

从电子病历系统及病案室中收集患者的一般临床资料、实验室及辅助检查资料。

1.5 随访方法及研究终点

出院后对患者进行定期门诊或电话随访,所有患者随访至 2019 年 4 月,随访时间为 6~79 个月,平均随访 (35.36 ± 23.98) 个月,中位随访时间为 33.5 个月。设置主要不良心脑血管事件(main adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)为主要终点,MACCE 定义为:心源性死亡、症状加重再入院、复发、心力衰竭、心律失常及卒中等复合事件,心源性死亡定义为:恶性心律失常、心力衰竭等原因造成的呼吸、心跳停止。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后比较则采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率或构成比表示,组内前后比较采用非参数检验,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

所有患者年龄 (71.00 ± 7.92) 岁,女性 12 例(85.71%),住院天数 (9.93 ± 3.85) d。发病诱因包括:心理性应激 8 例(其中争吵 6 例,亲人去世 1 例,情绪低落 1 例),非心理性应激 6 例(其中劳累 3 例,恶心呕吐 1 例,起搏器植入术 1 例,无明显诱因 1 例),见表 1。

2.2 患者治疗前后基线资料的比较

经治疗患者出院时复查相关指标发现白细胞计数、中性粒细胞比率、QT 间期、肌酸激酶 MB 同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、脑钠肽(BNP)、肺动脉收缩压均较入院时降低(P 均 < 0.05),淋巴细胞比率和 LVEF 均较入院时升高(P 均 < 0.05)。其他实验室及超声心动图检查结果等指标自身前后比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 2。

2.3 两组患者临床资料的比较

与心理应激组相比,非心理应激组患者的年龄及游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平更高,甘油三酯更低,两组比较结果有临床指导意义(P 均 < 0.05)。两组患者其他临床特征差异均无统计学差异(P 均 > 0.05),见表 3。

表 1 14 例患者基线资料($\bar{x} \pm s$)

项目	全部患者(14 例)	心理应激组(8 例)	非心理应激组(6 例)
年龄(岁)	71.00 ± 7.92	66.88 ± 7.51	76.50 ± 4.55
性别[女,例(%)]	12(85.71)	6(75.00)	6(100)
住院天数(d)	9.93 ± 3.85	8.50 ± 4.07	11.83 ± 2.79
初诊收缩压(mm Hg)	127.64 ± 21.74	119.75 ± 22.98	138.17 ± 16.04
初诊舒张压(mm Hg)	76.00 ± 14.83	76.50 ± 18.78	75.33 ± 8.78
初诊心率(次/min)	86.14 ± 34.68	90.88 ± 43.98	79.83 ± 18.33
触发因素[例(%)]			
躯体性因素	5(35.72)	0(0)	5(83.33)
情绪性因素	8(57.14)	8(100)	0(0)
无明确触发因素	1(7.14)	0(0)	1(16.67)
初诊误诊[例(%)]			
STEMI	10(71.43)	5(62.50)	5(83.33)
NSTEMI	4(28.57)	3(37.50)	1(16.67)
既往史[例(%)]			
高血压病	10(71.43)	4(50)	6(100)
糖尿病	4(28.57)	3(37.50)	1(16.67)
心房颤动	2(14.28)	1(12.50)	1(16.67)
消化道出血	2(14.28)	1(12.50)	1(16.67)
冠心病	2(14.28)	1(12.50)	1(16.67)
慢性肾脏病	1(7.14)	1(12.50)	0(0)
脑卒中	3(21.43)	1(12.50)	2(33.33)
并发症[例(%)]			
急性心功能不全	7(50)	4(50)	3(50)
心源性休克	1(7.14)	1(12.50)	0(0)
临床表现[例(%)]			
胸闷/胸痛	10(71.43)	6(75.00)	4(66.66)
头晕/晕厥	3(21.43)	2(25.00)	1(16.67)
恶心/呕吐	1(7.14)	0(0)	1(16.67)
应激性心肌病亚型[例(%)]			
经典型	13(92.86)	7(87.50)	6(100)
非经典型	1(7.14)	1(12.50)	0(0)

注:STEMI:急性 ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI:急性非 ST 段抬高型心肌梗死。1 mm Hg=0.133 3 kPa。

表 2 14 例患者治疗前后基线数据比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	<i>P</i> 值
WBC(× 10 ⁹ /L)	9.77 ± 3.64	5.84 ± 1.80	0.003
NE(%)	82.84 ± 6.88	64.18 ± 5.75	0.000
LY(%)	14.25 ± 8.03	26.78 ± 7.32	0.010
QT 间期(ms)	486.3 ± 49.9	417.3 ± 16.4	0.004
CK-MB(U/L)	38.00 ± 9.66	13.62 ± 6.46	0.001
cTnT(μg/L)	0.57 ± 0.43	0.27 ± 0.50	0.012
NT-proBNP (pg/mL)	1 334.50 ± 571.29	308.38 ± 304.26	0.033
IVSTD(cm)	0.85 ± 0.14	0.87 ± 0.13	0.285
LVDd(cm)	5.02 ± 0.56	5.02 ± 0.46	0.984
LVPWTD(cm)	0.86 ± 0.12	0.86 ± 0.12	0.663

续表

项目	治疗前	治疗后	<i>P</i> 值
LAD(cm)	3.84 ± 0.54	3.80 ± 0.53	0.496
LVEF(%)	43.33 ± 4.87	52.92 ± 5.87	0.001
SPAP(mm Hg)	35.67 ± 8.33	29.00 ± 8.41	0.011

注:WBC:白细胞计数;NE:中性粒细胞比率;LY:淋巴细胞比率;
IVSTD:室间隔舒张末期厚度;LVDd:左室舒张末期内径;LVPWTD:左
室舒张末后壁厚度;LAD:左房内径;SPAP:肺动脉收缩压。

2.4 随访结果

所有患者随访至 2019 年 4 月,随访时间为(35.36 ± 23.98)个月,无 MACCE。

3 讨论

应激性心肌病与急性 ST 段抬高型心肌梗死

(STEMI) 发病特点很相似, 都可表现出 ST 段抬高、T 波倒置、QT 间期延长等特征, 故而鉴别诊断很重要^[5]。该疾病患者几乎都会出现心肌坏死标志物升高, 但与 STEMI 相比, cTnT 及 CK-MB 轻中度升高, 而 BNP 明显升高, 并且室壁运动受损的程度大大超过心肌坏死标志物升高程度, 这可能反映了该病受损的心肌是可逆的^[6]。

表 3 心理应激组与非心理应激组患者基线数据比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	心理应激组	非心理应激组	P 值
年龄(岁)	66.88 ± 7.51	76.50 ± 4.55	0.017
甘油三酯 (mmol/L)	1.75 ± 1.03	0.83 ± 0.19	0.041
FT3(pmol/L)	3.26 ± 0.41	4.56 ± 0.62	0.009
治疗前			
LVDd(cm)	4.91 ± 0.60	5.01 ± 0.42	0.515
LAD(cm)	3.78 ± 0.48	3.96 ± 0.56	0.542
LVEF(%)	45 ± 8.26	45 ± 3.63	1.000
SPAP (mm Hg)	31.75 ± 8.70	36.67 ± 9.31	0.330
治疗后			
LVDd(cm)	4.97 ± 0.53	5.07 ± 0.42	0.733
LAD(cm)	3.70 ± 0.50	3.87 ± 0.58	0.571
LVEF(%)	53.83 ± 3.76	52.00 ± 7.72	0.612
SPAP (mm Hg)	27.33 ± 8.89	30.67 ± 8.36	0.519
冠状动脉造影 [例(%)]			
冠状动脉 狭窄 ≥ 50%	1(12.50)	1(16.67)	0.825
冠状动脉 狭窄 < 50%	5(62.50)	4(66.66)	0.872
无狭窄	2(25.00)	1(16.67)	0.707
左心室造影 [例(%)]			
经典型	7(87.50)	6(100)	0.369
局限倒置型	1(12.5)	0(0)	0.369

既往研究发现约 90% 为年龄 67 ~ 70 岁的女性, 约 80% 的女性超过 50 岁^[7], 本研究与之基本相符。研究发现患者白细胞计数一般偏高, 且白细胞计数与 BNP 同是院内心血管不良并发症的独立预测因子, 高水平的白细胞计数与患者预后不良有关^[8], 另一研究也表明白细胞计数是应激性心肌病患者总体死亡率的独立预测因子, 这可能是通过激活炎症机制进而影

响心血管结局^[9]。因本研究为单中心小样本研究, 随访时间短, 随访结果大多良好, 故而未分析高水平的白细胞计数及其他指标是否为患者预后不良的独立危险因素, 但也得到一个意想不到的结果, 即白细胞计数治疗前后比较差异有统计学意义 ($P = 0.003$)。

超声心动图为诊断心肌病最常用的辅助方法, 有助于早期发现节段性室壁运动异常、室壁瘤形成及瓣膜反流^[10]。最终还是需冠状动脉及左心室造影来明确诊断, 在 ST 段抬高时更需要以此与 STEMI 鉴别。当冠状动脉造影显示无明显狭窄及阻塞性病变时需加做左心室造影来发现是否存在室壁运动异常^[11]。研究发现有 20% 的应激性心肌病患者会发生左心室流出道梗阻, 因此建议行左室造影时对流出道压力梯度进行血流动力学评估^[12]。

既往研究发现其死亡率并不比冠心病患者低, 可达到所有应激性心肌病患者的 5.6%, 并且 MACCE 发生率为 9.9%^[13], 这表明应激性心肌病可能并不是一种良性疾病。经过积极治疗顺利度过急性期的患者预后大多良好, 但也有复发病例报道^[14], 5% 的患者在出院后 3 周 ~ 3.8 年会再次复发^[15]。

国外最新的研究发现该疾病与 STEMI 的 10 年死亡率无统计学差异, 说明应激性心肌病长期预后并不是想象的那么好, 也证实该疾病未必是一种良性疾病, 进一步研究发现该病心理应激组的 30 d 和 5 年的死亡率明显低于 STEMI, 而非心理应激组明显高于 STEMI^[16]。这种分型较为新颖, 既往研究都是通过解剖分型来指导预后。本研究也发现相对于非心理应激组, 心理应激组患者发病年龄及 FT3 更低, 甘油三酯水平更高, 目前尚无其他研究与之比较, 还需更多的大样本多中心回顾性研究进一步证实其中的差异。

本研究发现 CK-MB、cTnT、BNP 及 LVEF 治疗前后比较差异有统计学意义, 这与大多数研究相符, 但与其他研究相比, 本研究也发现肺动脉收缩压、QT 间期、白细胞计数、中性粒细胞比率及淋巴细胞比率治疗前后比较差异也具有统计学意义, 这也表明在诊断这类患者时不但要关注已明确的心肌坏死标志物, 还要关注可能潜在的新型标志物。

本研究的局限性: (1) 本研究为单中心、小样本、回顾性研究, 结果可能有偏差; (2) 所有患者仅行冠状动脉造影 + 左心室造影, 可能遗漏局灶性室壁运动异常和右心室室壁运动异常患者; (3) 未能充分利用心脏磁共振成像优势, 不能更彻底地评估心肌损伤; (4) 因样本量少, 随访时间短, MACCE 发生率几乎为零, 故而缺失住院期间并发症及预后的统计学数据。

应激性心肌病的诊断通常具有挑战性,目前冠状动脉造影+左心室造影仍被认为是排除或确诊该疾病的金标准,因此无冠状动脉造影及左心室造影技术的医院往往会误诊并延误病情。目前还有许多问题需进一步研究:为什么女性易受到影响?为什么存在不同的表型?是否存在遗传倾向?

参 考 文 献

- [1] Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS, et al. Why not just call it tako-tsubo cardiomyopathy: a discussion of nomenclature[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(13): 1496-1497.
- [2] Dawson DK. Acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2018, 104(2): 96-102.
- [3] Luscher TF, Templin C. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards of a new definition [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(37): 2816-2820.
- [4] Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2014, 78(9): 2129-2139.
- [5] Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 297-303.
- [6] 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.
- [7] 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.

- [8] Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, et al. Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network[J]. *J Cardiol*, 2014, 63(4): 269-273.
- [9] Girardey M, Jesel L, Campia U, et al. Impact of malignancies in the early and late time course of Takotsubo cardiomyopathy [J]. *Circ J*, 2016, 80(10): 2192-2198.
- [10] 彭然, 彭佳, 李向平. 超声心动图在冠心病评价中的应用和进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5): 737-741.
- [11] Napp LC, Ghadri JR, Bauersachs J, et al. Acute coronary syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: the suspect may not always be the culprit[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 116-119.
- [12] de Backer O, Debonnaire P, Gevaert S, et al. Prevalence, associated factors and management implications of left ventricular outflow tract obstruction in Takotsubo cardiomyopathy: a two-year, two-center experience [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 147.
- [13] Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, et al. A case-control study of risk markers and mortality in Takotsubo stress cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(16): 1931-1936.
- [14] Zalewska-Adamiec M, Bachorzewska-Gajewska H, Tomaszuk-Kazberuk A, et al. Takotsubo cardiomyopathy: serious early complications and two-year mortality—a 101 case study[J]. *Neth Heart J*, 2016, 24(9): 511-519.
- [15] Zorzi A, Perazzolo Marra M, Migliore F, et al. Relationship between repolarization abnormalities and myocardial edema in atypical Tako-Tsubo syndrome [J]. *J Electrocardiol*, 2013, 46(4): 348-351.
- [16] Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-term prognosis of patients with Takotsubo syndrome[J]. *JACC*, 2018, 72(8): 874-882.

收稿日期: 2019-04-24

情况说明

1. 2018 年第 39 卷第 6 期, 页码为 911~915 的文章, 作者因为涉及版面费报销, 要求完善单位名称如下:

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路在心脏发育和重构中作用的研究进展

刘杰 综述 李景东 审校

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北 武汉 430022)

Research progress of mTOR signaling pathway effect in cardiac development and reconstruction

LIU Jie, LI Jingdong

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

2. 2018 年第 39 卷第 6 期, 页码为 911~915 的文章, 由于作者参考文献更改返回版本与出版版本不一致, 特此更正如下:

参考文献角码顺序有三处需要更正: (1) 角码顺序[24]后的第一个[26]改为[25], 见: 在出生后第 5 天或第 8 天显示出衰减^[25]。(2) 小标题“3.3 mTOR 通路和心律失常”下面内容里的: 角码[22]改为[21]; [30]改为[29]; 见: 心脏特异性抑制 SGK1 具有保护小鼠的作用^[21]。……心房颤动^[29], 其心房颤动的发生可能与心房肥大有关。