

Tako-tsubo 心肌病研究进展

向仕钊 吴青青 张文斌 唐其柱

【摘要】 躯体性和情感性应激因素在心血管疾病的发生发展中有重要作用。Tako-tsubo 心肌病因其症状与急性冠脉综合征类似,而又缺少特异性的检测指标、统一的诊断和治疗标准,常致误诊误治。该文介绍 Tako-tsubo 心肌病发病特点、机制、特异性检测指标及临床管理等。

【关键词】 Tako-tsubo 心肌病;躯体性应激;情感性应激;儿茶酚胺

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.008

Tako-tsubo 心肌病于 1990 年由日本学者首次发现,又名心尖气球样变综合征、心碎综合征及神瓶心肌病等^[1]。伴随日益快速的生活节奏,躯体性和情感性应激因素在心血管疾病发生发展中有重要作用。Scantlebury 等^[2]研究发现,由躯体性和(或)情感性应激因素所导致的 Tako-tsubo 心肌病患者报告病例及在现有急性冠脉综合征患者中所占比例逐年增加。Brinjikji 等^[3]发现,Tako-tsubo 心肌病患者住院死亡率约 4.2%。

1 发病特点

Tako-tsubo 心肌病多发于绝经后妇女,占相关报告病例的 90%,平均发病年龄 58~75 岁^[4],但男性患者住院死亡率明显高于同年龄段女性患者^[3],发病以早上及夏季多见^[5]。

Tako-tsubo 心肌病患者常表现为胸痛、呼吸困难、心电图心肌缺血改变、心肌酶升高、左室一过性功能失调,而冠状动脉无病理性改变。超声心动图表现为心底部运动亢进,心尖部运动减弱^[6]。心室造影表现为左心室心尖部收缩力减弱,而心底部代偿性收缩增强,使左室在收缩末期呈圆底窄颈形态。患者若能度过急性期,其左心室功能可逆转,若治疗不及时可能导致致死性并发症如心律失常、全身性栓塞、心脏破裂、心源性休克等^[7-8]。

2 发病机制

2.1 神经激素儿茶酚胺过度分泌

本病发病机制未明,但趋于一致的看法是多与

情感性及躯体性应激刺激有关^[9-11],其中躯体性应激刺激尤为突出,如麻醉、外科手术以及不恰当的药物使用^[12-14]。研究发现,遭受躯体及心理应激刺激 1~2 d 后的 Tako-tsubo 心肌病患者其血液中儿茶酚胺水平远远超过因急性心肌梗死并发的肺水肿患者,7~9 d 后患者血液中儿茶酚胺水平仍高于急性心肌梗死患者^[15]。在予慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘患者 β_2 受体激动剂治疗时会诱发或者加重 Tako-tsubo 心肌病,从而进一步印证了这一假设^[12,16]。应激刺激对 β 受体和心室功能是一种沉重的打击,儿茶酚胺主要作用于心脏的 β 受体,其中与 β_1 受体的结合能力是 β_2 受体的 4 倍,此外尚可与激动性 G 蛋白(Gs)家族结合。 β_2 受体既可与 Gs 蛋白结合又可与抑制性 G 蛋白(Gi)结合,对 Gs 向 Gi 的转变起重要调控作用^[8]。“交替刺激理论”指出,刺激会触发 Gs 引起细胞凋亡,因此 Gi 具有抗细胞凋亡作用。对 Tako-tsubo 心肌病患者尸检发现心肌细胞结构紊乱、 β 受体分布异常,具有收缩功能的 β_1 受体分布于心底部而不具收缩功能的 β_2 受体却主要分布于心尖,这与儿茶酚胺触发的 Tako-tsubo 心肌病特点完全一致^[17]。

2.2 心肌能量代谢障碍

在 Tako-tsubo 心肌病早期,心肌脂肪代谢受损比心肌灌注受损更为严重,而随着病程的进展,这种脂代谢受损与心肌灌注受损的不一致会渐渐改善,但这种脂肪代谢受损常常在患者心功能好转后仍然持续存在。Shao 等^[18]在 SD 大鼠及人体进行的试验发现,鼠和人在 Tako-tsubo 心肌病急性期心尖部脂肪聚集过多而糖原含量却不足,经过恢复期后这种状态却可逆转,载脂蛋白 B 的过度表达会导

致 Tako-tsubo 心肌病心室收缩功能障碍。Tako-tsubo 心肌病的病理生理过程由多种因素参与,其中应激刺激导致机体氧化应激反应起着关键作用,该过程产生的过多氧自由基不仅可引起细胞炎症因子及凋亡信号的激活^[19-20],还可对作为心肌组织主要能量来源的线粒体产生毒性作用,进而加剧 Tako-tsubo 心肌病患者病程恶性进展^[21-23]。

2.3 血管及内皮功能病变

在对 Tako-tsubo 心肌病患者行冠脉造影时约 28% 的激发试验会引起冠脉痉挛,就其原因多归咎于斑块破裂^[24],同时发现存在不同程度微血管病变。Uchida 等^[25]发现,Tako-tsubo 心肌病患者冠脉微血管内皮细胞的广泛凋亡是导致心肌坏死、左室心尖气球样变部分血流灌注延迟及血液中儿茶酚胺水平升高的重要原因,提示躯体性及心理性应激刺激可通过促进冠脉微血管内皮细胞凋亡,导致 Tako-tsubo 心肌病。

3 特异性检测指标

特异性生物指标的检测在心血管疾病的风险评估及治疗决策方面倍受青睐,起病急性阶段在与缺血性冠脉综合征相鉴别时多数学者侧重应激激素 B 型尿钠肽(BNP)水平及心肌坏死标志物的检测。研究发现,血清 BNP 水平在 Tako-tsubo 心肌病发病急性阶段升高,BNP 与肌钙蛋白 T 的比值被认为可用于对 ST 段抬高的急性冠脉综合征患者的有效鉴别^[26]。来自转录生长因子 β 超家族的生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 可作为应激反应中心血管疾病风险评估的预测指标,GDF-15 是 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)和非 ST 段抬高型心肌梗死患者死亡的强烈预测因子。除心肌细胞外 GDF-15 还可产生于巨噬细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞及脂肪细胞,在健康状态下表达较少,在病理状态如炎症、组织损伤、重塑等情况下表达量较高^[27]。Stiermaier 等^[28]研究发现,GDF-15 与 Tako-tsubo 心肌病患者及 STEMI 患者的心功能 Killip 分级直接相关,入院时 Tako-tsubo 心肌病患者 GDF-15 水平高于 STEMI 患者。与 STEMI 患者相比,Tako-tsubo 心肌病患者 GDF-15 水平更高,同时 GDF-15 高于均值的 Tako-tsubo 心肌病患者主要不良心血管事件发生率也更高。除 GDF-15 外,尚有一些处于研究阶段的生物监测指标如肽素、内皮素-1、血清胆碱浓度、血管内皮细胞超家族等。

4 临床管理

目前,对该病的诊断标准主要来自美国的梅奥诊所及日本的循环协会^[29-30],国际上尤其偏重梅奥诊所的诊断标准。起病急性阶段可通过症状、心电图及心脏超声诊断。明确收缩功能障碍、流出道梗阻是否是导致心源性休克及心力衰竭的原因是极其关键的。如对存在收缩功能障碍的患者使用儿茶酚胺,则会导致左室流出道梗阻。对左室流出道梗阻患者缺乏有效治疗手段,无血流动力学障碍患者可静脉内使用短效 β 受体阻滞剂兰地洛尔,发病早期尽早使用 β 受体阻滞剂是预防心脏破裂及心肌梗死的有效手段,休克患者可考虑使用 α_1 受体激动剂肾上腺素。钙离子增敏剂左西孟旦对部分患者有效,但在日本不主张使用;而磷酸二酯酶抑制剂米力农在日本却主张静脉使用。高凝状态是引起全身血栓形成的主要原因,故在疾病早期阶段需进行有效地抗凝治疗^[31]。

5 结语

当今快速的生活节奏使人们承受巨大的压力,躯体性及情感性应激伴随人们生活,所致的心血管疾病发病率增长较快。Tako-tsubo 心肌病因某些方面与急性冠脉综合征极其相似,常致误诊误治,提高对该病发病特点、机理、特异性检测手段及临床管理的认识具有重要的现实意义。

参 考 文 献

- [1] Palecek T, Kuchynka P, Linhart A. Treatment of Tako-tsubo cardiomyopathy [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16 (26): 2905-2909.
- [2] Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Circ J, 2014, 78(9):2129-2139.
- [3] Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with Tako-tsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009[J]. Am Heart J, 2012, 164(2):215-221.
- [4] Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism[J]. J Cardiol, 2012, 60(6):429-437.
- [5] Bossone E, Citro R, Eagle KA, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy: is there a preferred time of onset? [J]. Intern Emerg Med, 2011, 6(3):221-226.
- [6] Ungprasert P, Srivali N. Electrocardiogram changes and prognosis of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(5):724-725.
- [7] Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, et al. Natural history of Tako-tsubo cardiomyopathy [J]. Chest, 2011, 139 (4):

- 887-892.
- [8] Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, et al. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3): 1943-1950.
- [9] Summers MR, Prasad A. Tako-tsubo cardiomyopathy: definition and clinical profile[J]. Heart Fail Clin, 2013, 9(2): 111-122.
- [10] Chaudhary SC, Sawlani KK, Atam V, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. J Assoc Physicians India, 2014, 62(5): 427-429.
- [11] Alexakis LC, Arapi S, Stefanou I, et al. Transient reverse Tako-tsubo cardiomyopathy following a spider bite in Greece: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(5): e457.
- [12] Omar HR, Fairbairn J, Abdelmalak HD, et al. Postoperative Tako-tsubo cardiomyopathy: an illustration of the electrocardiographic features that raise suspicion for tako-tsubo[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013. [Epub ahead of print].
- [13] Bezgin T, Elveran A, Doğan C, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy after bisoprolol withdrawal and open appendectomy[J]. Herz, 2014, 39(3): 405-411.
- [14] Manfredini R, Fabbian F, Giorgi AD, et al. Heart and lung, a dangerous liaison-Tako-tsubo cardiomyopathy and respiratory diseases: A systematic review[J]. World J Cardiol, 2014, 26, 6(5): 338-344.
- [15] Paur H, Wright PT, Sikkell MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Circulation, 2012, 126(6): 697-706.
- [16] Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(15): 1320-1325.
- [17] Coupez E, Eschaliere R, Pereira B, et al. A single pathophysiological pathway in Tako-tsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(4): 245-252.
- [18] Shao Y, Redfors B, Ståhlman M, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(1): 9-22.
- [19] Uchida Y, Egami H, Uchida Y, et al. Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Clin Cardiol, 2010, 33(6): 371-377.
- [20] Citro R, d'Avenia M, De Marco M, et al. Polymorphisms of the antiapoptotic protein bag3 may play a role in the pathogenesis of tako-tsubocardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 1663-1665.
- [21] Finsterer J, Ohnsorge P. Influence of mitochondrion-toxic agents on the cardiovascular system [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2013, 67(3): 434-445.
- [22] 孟可, 李晓燕. 力竭运动时心肌线粒体解偶联蛋白 2 介导的心肌损伤[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(3): 162-164.
- [23] 熊普熹, 刘晓红, 韩林. 活性氧参与心血管钙化发病机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(5): 291-293.
- [24] Pilgrim TM, Wyss TR. Tako-tsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review[J]. Int J Cardiol, 2008, 124(3): 283-292.
- [25] Uchida Y, Egami H, Uchida Y, et al. Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Tako-tsubocardiomyopathy[J]. Clin Cardiol, 2010, 33(6): 371-377.
- [26] Ahmed KA, Madhavan M, Prasad A. Prasad, Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Tako-tsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction[J]. Coron. Artery Dis, 2012, 23(4): 259-264.
- [27] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(21): 11514-11519.
- [28] Stiermaier T, Adams V, Just M, et al. Growth differentiation factor-15 in Tako-tsubo cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value[J]. Int J Cardiol, 2014, 173(3): 424-429.
- [29] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction [J]. Am. Heart J, 2008, 155(3): 408-417.
- [30] Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of tako-tsubo (apical) cardiomyopathy[J]. Circ. J, 2007, 71(6): 990-992.
- [31] Yoshikawa T. Tako-tsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: Clinical features and pathophysiology[J]. Int J Cardiol, 2015, 182(2): 297-303.

(收稿: 2015-04-16 修回: 2015-05-28)

(本文编辑: 丁媛媛)