

新型冠状病毒肺炎与Takotsubo综合征

周贇 李悦

【摘要】 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 感染诱发 Takotsubo 综合征的机制尚不清楚,可能与病毒侵犯机体,导致炎性因子风暴引起过度免疫反应、交感神经系统过度激活和微血管功能障碍有关。新型冠状病毒肺炎合并 Takotsubo 综合征无标准治疗方案,死亡率较高,部分患者出现严重并发症,长期预后不良。早期识别并实施有针对性的治疗措施对降低死亡率、改善预后至关重要。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; Takotsubo 综合征; 临床特点; 发病机制; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.007

目前,严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 及其相关新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 在全球传播和流行。SARS-CoV-2 除了影响呼吸系统外,还影响全身多个器官系统^[1],对心血管的损害主要包括急性心肌损伤、心律失常和心源性休克等^[2],合并心血管损伤的 COVID-19 患者疾病进展迅速,死亡率高。研究发现,在 COVID-19 流行期间,Takotsubo 综合征 (TTS) 发病率有所增加^[3]。

1 TTS概述

TTS 在 1990 年由日本学者首次报道,常见于绝经后妇女,累及多个冠状动脉供血区域,引发急性可逆性左室功能障碍,发病前普遍伴有较为强烈的情绪应激和(或)身体应激,发病时往往有类似急性冠脉综合征的症状,2% 的 TTS 患者有被误诊为急性心肌梗死的可能性^[4]。TTS 近年来采用欧洲心脏病学会心力衰竭(心衰)协会的诊断标准^[5],即超出单个心外膜血管分布范围的短暂心室节段性室壁运动异常,且无急性血栓形成、斑块破裂等,并出现新发心电图异常、血清利钠肽显著升高、与心肌功能障碍不成比例的肌钙蛋白水平升高,多于 3~6 个月内恢复正常。

欧洲心血管成像协会对 1 216 例 COVID-19 阳性患者进行超声心动图分析发现,2% 的 COVID-19 阳性患者被诊断为 TTS^[6];美国 1 项研究纳入 118 例 COVID-19 阳性患者,4.2% 的患者合并 TTS^[7],而既往 TTS 患者仅占美国住院患者的

0.02%。此外,非 COVID-19 患者发生 TTS 风险同样增加。1 项纳入 1 914 例初步诊断为急性冠脉综合征患者的研究发现,相较于其他时期,COVID-19 流行期间 TTS 确诊率增加约 3.3 倍,住院时间延长 1 倍^[8]。COVID-19 流行期间 SARS-CoV-2 直接引起的心血管损伤及疫情造成的社会心理压力,使 TTS 发病率上升。

2 COVID-19相关TTS的临床特点

情绪及生理应激是 TTS 主要诱发因素,占 TTS 患者的 72%^[9]。COVID-19 流行期间,仅少数 COVID-19 合并 TTS 患者有气管插管、重症感染、卒中或近亲死亡等诱发因素^[10-11]。COVID-19 合并 TTS 患者常见症状包括呼吸困难、发热和胸痛等,从出现症状到诊断为 TTS 约 6~8 d。此外,COVID-19 合并 TTS 的患者还存在不同程度的心功能减退、血清利钠肽水平升高、心肌损伤标志物升高以及心电图异常改变,超过 80% 的患者在住院期间出现并发症,如急性呼吸窘迫综合征、心源性或感染性休克、心包积液、急性肾损伤、低氧血症、心房颤动、心脏停搏、高血压危象、全心衰竭以及室上性心动过速等^[12-13]。

高血压、糖尿病、女性和年龄是导致 COVID-19 相关 TTS 发生的重要危险因素。高血压是 COVID-19 常见伴随疾病,与患者住院次数增加、疾病严重程度以及临床不良结局密切相关^[14-15]。高血压也是 COVID-19 相关 TTS 患者最常见的合并症,在 2 项包含 15 例和 22 例患者的回顾性队列研究中,分别有 66% 和 55% 的患者合并高血压^[16-17]。由于 TTS 的可靠预测因子不包

括心血管危险因素,高血压作为 TTS 的独立危险因素仍有争议^[18]。糖尿病是 COVID-19 相关 TTS 的另一个常见共病,37%~47% 的患者有糖尿病史。既往研究中 TTS 患者的糖尿病患病率为 21%。糖尿病与 TTS 患者的长期死亡率增加相关,并与 COVID-19 患者呼吸衰竭和不良预后有关^[19],可能成为 COVID-19 合并 TTS 不良结局的独立预测因子^[20]。在 COVID-19 阳性患者中,女性患者的 TTS 发生率更高,尤其是绝经后妇女^[12],这可能与绝经后女性失去雌激素交感作用、心肌和血管对 β -肾上腺素能受体反应增加有关。但由于 COVID-19 患者中男性患者较多,导致女性发生 TTS 比例较高。COVID-19 合并 TTS 患者年龄中位数偏高,提示老龄可能是 TTS 的独立危险因素^[21]。

3 COVID-19相关TTS的发病机制

3.1 细胞因子风暴引起免疫反应过度活跃

感染 SARS-CoV-2 时,早期病毒快速复制可导致大量上皮细胞和内皮细胞凋亡以及血管渗漏,触发炎症因子[肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和铁蛋白等]释放,甚至引起细胞因子风暴^[22],影响心脏功能,导致心肌损伤,最终引起 TTS^[23]。1 例 COVID-19 合并 TTS 病例报告了患者的高炎症反应状态,应用 IL-6 受体抑制剂托珠单抗后血流动力学得到改善^[11]。

3.2 交感神经系统活动增加

COVID-19 患者发生细胞因子风暴后,交感神经系统活动也随之增加,儿茶酚胺过度释放诱导心肌顿抑,最终导致 TTS^[24]。1 项鼠模型研究发现,注入高浓度肾上腺素可引起 TTS 可逆性左室心尖球囊样扩张和基底过度收缩,提示儿茶酚胺和交感神经系统对 TTS 具有促进作用^[25]。有研究发现,1 例患者在 SARS-CoV-2 感染和缺血性卒中的双重应激下,交感神经活动增强,儿茶酚胺释放增多,最终发生 TTS^[26]。此外,对 COVID-19 疾病严重性的担忧、社会经济成本负担等情绪因素也可能导致中枢交感神经系统过度激活,诱发 TTS。

3.3 微血管功能障碍

COVID-19 患者的全身炎症反应以及高凝状态下微血栓形成可导致微血管功能障碍^[27]。急性期 TTS 患者在静脉注射腺苷后左室射血分数和心肌灌注明显改善,表明强烈的微血管收缩在 TTS 急性期发挥重要作用^[28]。

4 COVID-19相关TTS的治疗及预后

4.1 COVID-19相关TTS的治疗

目前 COVID-19 合并 TTS 患者尚无有效治疗方案,主要以抗病毒和对症治疗为主。早期研究推测,由于 SARS-CoV-2 通过病毒突刺蛋白与血管紧张素转化酶 2 的膜结合形式进入人体细胞,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)拮抗剂可能会上调血管紧张素转化酶 2 的表达,增加患者对病毒的易感性。1 项评估了既往使用过血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂或噻嗪类利尿剂的 COVID-19 阳性患者的研究发现,上述药物与 COVID-19 感染风险无关^[29]。但 RAAS 拮抗剂可改善患者 1 年生存率,降低复发风险^[30]。

β -受体阻滞剂可作为 COVID-19 的潜在治疗药物,通过降低血管紧张素转化酶 2 受体和细胞外基质金属蛋白酶诱导因子在体内各种细胞中的表达,减少 SARS-CoV-2 细胞的侵入,并可通过预防或减少急性呼吸窘迫综合征及其他并发症,降低 COVID-19 患者的发病率和死亡率^[31]。而在 COVID-19 合并 TTS 继发心衰的患者中,若存在左室流出道梗阻,伴有高血压的同时血液动力学稳定,可以使用 RAAS 拮抗剂和小剂量 β 受体阻滞剂来降低血压并改善左室流出道梗阻症状^[32]。

CRP、D-二聚体升高和左室功能受损的 TTS 患者发生血栓栓塞风险大,D-二聚体水平增加也与 COVID-19 死亡率呈正相关,相较于未接受肝素治疗的 COVID-19 患者,接受肝素治疗的患者 28 d 死亡率更低^[33]。COVID-19 合并 TTS 患者中约有半数接受抗凝治疗,如低分子肝素、磺达肝癸钠、利伐沙班和氯吡格雷等。

部分 COVID-19 患者在住院期间可能接受羟氯喹、阿奇霉素、利巴韦林和洛匹那韦等药物治疗,但由于 COVID-19 合并 TTS 的患者可能存在 QT 间期延长等心电图异常,而上述药物与 QT 间期延长有关,心肌损伤严重的 COVID-19 患者应谨慎使用^[34-35]。此外,所有接受 IL-6 抑制剂托珠单抗行免疫抑制治疗的患者,临床指标和实验室检查结果都有所改善。未来仍需更大规模的研究来评估托珠单抗对 COVID-19 合并心血管疾病患者、CRP 和 IL-6 等炎症标志物显著升高患者的益处。

4.2 COVID-19相关TTS的预后

大多 COVID 合并 TTS 患者可痊愈出院,但

少部分患者可出现心源性休克、心包填塞、心房颤动、室上性心动过速或全心衰竭等至少 1 项心脏并发症, 其中出现心源性休克的患者死亡率达 33%^[16]。COVID-19 患者 TTS 的预后取决于其诱发因素。在老年患者中, 由身体应激或医疗行为诱发的 TTS 预后差, 心肌损伤严重, 死亡率高, 由情绪因素诱发的 TTS 预后则较好^[36]。既往有心血管疾病但无 TTS 的 COVID-19 患者死亡率为 5.8%, 而合并 TTS 的 COVID-19 患者死亡率增加 1.5 倍, 这可能与 COVID-19 相关 TTS 患者大多是由应激诱发相关^[37]。

参 考 文 献

- [1] Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(10):1753-1766.
- [2] Gerstein NS, Venkataramani R, Goumas AM, et al. COVID-19-related cardiovascular disease and practical considerations for perioperative clinicians[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 24(4):293-303.
- [3] Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, et al. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19):1860.
- [4] Kashiura M, Amagasa S, Tamura H, et al. Tombstone ST elevation in Takotsubo cardiomyopathy[J]. *Acute Med Surg*, 2018, 6(1):87-88.
- [5] Medina DCH, Del BM, 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.
- [6] Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(9):949-958.
- [7] Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5):628-629.
- [8] Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7):e2014780.
- [9] Pelliccia F, Pasceri V, Patti G, et al. Long-term prognosis and outcome predictors in Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-regression study[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(2):143-154.
- [10] Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, et al. Cardiac tamponade secondary to COVID-19[J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(9):1326-1330.
- [11] Taza F, Zulty M, Kanwal A, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by SARS-CoV-2 infection in a critically ill patient[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(6):e236561.
- [12] Singh S, Desai R, Gandhi Z, et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases[J]. *SN Compr Clin Med*, 2020, 2(11):2102-2108.
- [13] Bernardi N, Calvi E, Cimino G, et al. COVID-19 pneumonia, Takotsubo syndrome, and left ventricle thrombi[J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(9):1359-1364.
- [14] Kulkarni S, Jenner BL, Wilkinson I. COVID-19 and hypertension[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2020, 21(2):1470320320927851.
- [15] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):e21.
- [16] Sharma K, Desai HD, Patoliya JV, et al. Takotsubo syndrome a rare entity in COVID-19: a systemic review-focus on biomarkers, imaging, treatment, and outcome[J]. *SN Compr Clin Med*, 2021, 3(1):62-72.
- [17] Shah RM, Shah M, Shah S, et al. Takotsubo syndrome and COVID-19: associations and implications[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3):100763.
- [18] Sharkey SW, Lesser JR, Maron BJ. Cardiology patient page. Takotsubo (stress) cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2011, 124(18):e460-e462.
- [19] Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus disease 2019-COVID-19[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(4):e00028-20.
- [20] Stiermaier T, Santoro F, El-Battrawy I, et al. Prevalence and prognostic impact of diabetes in Takotsubo syndrome: insights from the international, multicenter GEIST registry[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(5):1084-1088.
- [21] John K, Lal A, Mishra A. A review of the presentation and outcome of takotsubo cardiomyopathy in COVID-19[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2021, 91(3):1710.
- [22] Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):543-558.
- [23] Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, et al. Coronavirus disease 2019 and the myocardium[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 114(6):1051-1057.
- [24] Keramida K, Backs J, Bossone E, et al. Takotsubo syndrome in heart failure and world congress on acute heart failure 2019: highlights from the experts[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2):400-406.
- [25] Santoro F, Di Biase M, Brunetti ND. Effect of sex hormones in Takotsubo cardiomyopathy: Just matter of arrhythmias or also outcomes?[J]. *Int J Cardiol* 2018, 254:246-247.
- [26] Kariyanna PT, Chandrakumar HP, Jayarangaiah A, et al. Apical Takotsubo cardiomyopathy in a COVID-19 patient presenting with stroke: a case report and pathophysiologic insights[J]. *Am J Med Case Rep*, 2020, 8(10):350-357.
- [27] Montone RA, Iannaccone G, Meucci MC, et al. Myocardial and microvascular injury due to coronavirus disease 2019[J]. *Eur Cardiol*, 2020, 15:e52.
- [28] Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic

- mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo syndrome[J]. Eur Heart J, 2010, 31(11):1319-1327.
- [29] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19[J]. N Engl J Med, 2020, 382(25):2441-2448.
- [30] 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.
- [31] Vasanthakumar N. Beta-adrenergic blockers as a potential treatment for COVID-19 patients[J]. Bioessays, 2020, 42(11):e2000094.
- [31] Yoshioka T, Hashimoto A, Tsuchihashi K, et al. Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy)[J]. Am Heart J, 2008, 155(3):526.e1-e7.
- [33] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [34] Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes[J]. Heart Rhythm, 2020, 17(9):1456-1462.
- [35] Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database[J]. Circulation, 2020, 142(3):303-305.
- [36] Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical Takotsubo syndrome: data from the international Takotsubo registry[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(3):335-340.
- [37] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19[J]. N Engl J Med, 2020, 382(25):e102.
- (收稿:2021-11-15 修回:2022-08-16)
(本文编辑:程雪艳)

