

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.02.023

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.02.023>

## 应激性心肌病病理生理机制研究进展

伍松柏 综述 吕爱莲 审校

(长沙市第一医院重症医学科, 长沙 410005)

**[摘要]** 应激性心肌病是一种好发于围绝经期后女性患者, 与心理或躯体应激相关, 具有短暂性左心室收缩功能障碍特征的获得性心肌病。该病病理生理机制尚未完全阐明, 可能的机制主要包括: 雌激素缺乏, 冠状动脉结构及微血管功能障碍, 遗传易患性, 儿茶酚胺过负荷等, 研究其病理生理学机制有助于应激性心肌病的诊断及治疗方案的选择。

**[关键词]** 应激性心肌病; 心尖球囊样综合征; 雌激素; 冠状动脉; 儿茶酚胺

## Current research on pathogenesis of stress cardiomyopathy

WU Songbai, LV Ailian

(Intensive Care Unit, First Hospital of ChangSha, ChangSha 410005, China)

**Abstract** Stress cardiomyopathy (SC) occurs more often in postmenopausal women, is characterized by a transient hypokinesis of the left ventricular (LV) apex, and is associated with emotional or physical stress. Its pathophysiology is not clearly understood. It has been suggested that lack of estrogen, coronary structure and microvascular dysfunction, genetic susceptibility and catecholamine overload might contribute to the pathogenesis of SC. The study of pathophysiology related to SC is significant for the understanding of disease diagnosis and treatment options.

**Key words** stress cardiomyopathy (SC); apical ballooning syndrome; estrogen; coronary artery; catecholamine

应激性心肌病又名“tako-tsubo”心肌病、心尖球囊样综合征(apical ballooning syndrome)、心碎综合征(broke heart syndrome)等, 是指多继发于急性心理或躯体应激后, 具有短暂可逆性心室局部收缩功能障碍特征, 而冠状动脉造影未见显著狭窄的一种获得性心肌病。目前, 应激性心肌病的病理生理机制尚不明确, 近年来在不断的研究过程中提出了多个观点, 主要包括: 1) 雌激素缺

乏, 2) 冠状动脉结构及功能障碍, 3) 遗传易患性, 4) 交感神经功能亢进及儿茶酚胺过负荷等, 其中雌激素缺乏、冠脉结构及功能障碍、遗传易患性可能是其发病前的病理生理基础、而应激诱发下的交感神经功能亢进及儿茶酚胺过负荷是发病后病理生理改变的核心机制。本文就其可能的主要病理生理机制作一综述。

收稿日期 (Date of reception): 2014-10-13

通信作者 (Corresponding author): 吕爱莲, Email: ailianlv@sina.com

## 1 雌激素缺乏

应激性心肌病好发于中老年,特别是围绝经期后女性,新近的一份流行病学研究资料显示,总体应激性心肌病患者平均年龄在 $68\pm 13$ 岁之间,其中女性占96%,多因心理及躯体应激事件诱发(89%)<sup>[1]</sup>。雌激素缺乏是围绝经期后女性的共同特征,故认为雌激素缺乏可能是应激性心肌病发病的重要因素之一。动物实验同样验证了这一观点,Ueyama等<sup>[2-3]</sup>针对卵巢切除应激性心肌病雌鼠模型进行一系列研究,给予相同压力下进行左心室造影发现,未补充雌激素雌鼠的左心室收缩力明显下降,而补充雌激素的雌鼠左心室收缩力却无明显改变,说明缺乏雌激素容易出现心理压力导致的心脏损害。进一步的研究显示,雌激素对儿茶酚胺过负荷下心肌保护主要通过降低应激诱导的c-fos基因在下丘脑室旁核、肾上腺及左心室的早期表达,减少肾上腺素从下丘脑交感肾上腺轴向靶器官流出,并能促进心脏保护性物质如心房利钠肽、热休克蛋白70的转录,因而对抗儿茶酚胺的心脏毒性。雌激素缺乏是围绝经期后女性出现应激性心肌病的重要机制,但雌激素替代治疗并不一定能阻止应激性心肌病的发生。Patel等<sup>[4]</sup>观察研究发现15例进行雌激素替代治疗的老年女性出现了应激性心肌病,提示围绝经期后女性发生应激性心肌病应该存在多种病理生理学基础。Martin等<sup>[5]</sup>通过对既往患有应激性心肌病的女性与曾患有心肌梗死及健康对照组比较发现,在面对心理应激时具有更强的交感神经兴奋性、过度的血管收缩及外周内皮依赖性血管舒张受损。说明应激性心肌病女性患者还存在交感神经易激惹、血管及内皮功能障碍等其他因素。

## 2 冠状动脉血管结构异常及微血管功能障碍

### 2.1 冠状动脉血管结构异常

应激性心肌病患者的冠状动脉前降支大多绕过心尖,在心脏的膈面走行一段较长的距离。前降支从心尖至其终末点的一段称为“旋段”,旋段占整个前降支长度的比例成为旋段指数,当旋段指数 $> 16\%$ 时,应激性心肌病的发生率大为增加<sup>[6]</sup>。Stiermaier等的最新研究支持这一观点,同样发现应激性心肌病患者的前降支旋段检出率显著大于非应激性心肌病对照组(55.6% vs. 35.4%,  $P < 0.001$ )<sup>[7]</sup>。心肌桥可能是另一种导致应激性心肌病发生的解剖异常。新近一项研究通过冠状动脉

造影(coronary angiography, CA)及计算机断层扫描血管成像(computed tomography angiography, CTA)检测应激性心肌病患者及健康对照组,同样显示应激性心肌病患者具有很高的前降支中段心肌桥的检出率,与对照组比较具有显著差异(CA 40% vs. 8%,  $P < 0.001$ ; CTA 76% vs. 31%,  $P < 0.001$ )<sup>[8]</sup>。因此,前降支旋段及心肌桥可能是应激性心肌病发病的解剖结构基础,推测可能与应激诱发儿茶酚胺亢进导致细长的前降支旋段痉挛及心肌收缩增强心肌桥对冠状动脉的压迫,导致局部供血区域缺血有关。

### 2.2 冠状动脉微血管功能障碍

在应激性心肌病的急性期,给予冠状动脉内注射腺苷,患者灌注对比积分指数(CSI)、室壁运动积分指数(WMSL)、室壁运动异常长度(WMDL)均明显下降,而左心室射血分数(LVEF)显著上升,提示微血管功能障碍暂时恢复正常,心功能也恢复正常,这些证据说明冠状动脉微血管功能障碍可能是应激性心肌病重要的发病机制之一<sup>[9]</sup>。近期Patel等<sup>[10]</sup>对10例既往有应激性心肌病的女性患者进行冠状动脉内注射乙酰胆碱,发现与内皮功能正常者相比,冠状动脉内血液峰流速增加的比率及冠状动脉血流储备功能明显降低,70%的患者同时存在心外膜和冠状动脉微循环血管功能障碍,90%的患者单一存在心外膜或冠状动脉微循环血管功能障碍,并且这种现象在左心室功能恢复正常后仍存在。说明应激性心肌病患者存在微血管功能障碍,但微血管功能障碍是应激性心肌病发病的原因还是结果,尚缺乏前瞻性研究证据支持,有待进一步研究证实。

## 3 遗传易感性

近十年来,多个报道显示在直系亲属中相继发生应激性心肌病。Kumar等<sup>[11]</sup>新近发现一对母女在不同应激因素下相继发生应激性心肌病,提示可能具有遗传易感性。为证实应激性心肌病的遗传相关性,近年来进行了基因方向研究,Vriz等<sup>[12]</sup>比较了61例应激性心肌病患者和109例非应激性心肌病患者的 $\beta 1$ 肾上腺素受体和 $\beta 2$ 肾上腺素受体多态性,发现 $\beta 1$ 肾上腺素受体第389位氨基酸等位基因和 $\beta 2$ 肾上腺素受体第27位氨基酸等位基因的频率在两组间有明显差异,推测 $\beta$ 肾上腺素受体基因多态性可能在该病发生中有一定的作用。另外,Novo等<sup>[13]</sup>发现应激性心肌病中G蛋白偶联受体激

酶5等位基因 L41 的频率显著高于非应激性心肌病对照组(40% vs. 8%,  $P < 0.05$ )。但基因突变及多态性在应激性心肌病发病机制中的作用仍缺乏确切研究证据, 还需进一步研究。

#### 4 交感神经亢进及儿茶酚胺过负荷

应激性心肌病多因心理或(和)躯体应激诱发, 而应激反应关键病理生理改变在于应激源诱发肾上腺轴等神经内分泌的激活。既往多数研究显示应激性心肌病患者存在超生理剂量的血浆儿茶酚胺浓度, 近年来发现在应激后心脏本身同样产生过量的肾上腺素分泌<sup>[14]</sup>。以上提示儿茶酚胺过负荷是应激性心肌病病理生理机制的关键因素。外源性及内源性儿茶酚胺超负荷诱导应激性心肌病的发生在一定程度上验证了这一观点。Abraham<sup>[15]</sup>等综合分析了13例静脉注射肾上腺素及多巴酚丁胺诱发的应激性心肌病患者, 发现13例患者均具有典型应激性心肌病的常见特点, 包括心脏收缩期心尖部膨隆的影像学改变、心肌酶学升高、QT间期的延长及快速可逆的心脏功能障碍。Park等<sup>[16]</sup>在研究嗜铬细胞瘤(主要分泌儿茶酚胺)左心室功能障碍发生率时通过超声心动图同样观察到一部分患者出现短暂可逆的左心室功能障碍。另外, 近年来多见中枢神经系统疾病(如蛛网膜下腔出血、癫痫、脑外伤、脑炎等)继发神经源性应激性心肌病的报道, 其机制同样涉及到自主神经功能紊乱及脑功能障碍诱发交感风暴、儿茶酚胺过负荷导致心脏损害<sup>[17]</sup>。进一步的研究发现儿茶酚胺过负荷可能通过产生负性肌力作用、直接心肌毒性及影响心肌代谢及冠状动脉血管痉挛等最终导致局部的心肌损伤及心肌顿抑, 形成应激性心肌病可逆性心室局部功能障碍典型特征。

##### 4.1 负性肌力作用

应激性心肌病典型表现为心尖部室壁运动减弱而基底部运动增加, 导致心尖部球形样改变。为解释儿茶酚胺过负荷是否能诱导这一特征性表现, 进行了一系列的基础研究。研究发现, 心尖部 $\beta_2$ 肾上腺素受体/ $\beta_1$ 肾上腺素受体密度比高于基底部, 且心尖部肾上腺素受体对肾上腺的敏感性比基底部更高, 在人类心脏中,  $\beta_2$ 肾上腺素受体与 $\beta_1$ 肾上腺素受体的比值更大, 而心尖部与基底部肾上腺素受体分布及敏感性差异是应激性心肌病出现心室收缩不协调的基础。进一步研究显示, 低浓度肾上腺素激活 $\beta_2$ 肾上腺素受体后, 通过细

胞内兴奋性G蛋白( $G_s$ )信号通路产生正性肌力作用, 而超生理剂量肾上腺素作用下细胞内 $G_s$ 信号通路转换为抑制性G蛋白( $G_i$ )信号通路, 产生负性肌力作用。另外, 细胞内信号通路转换为 $G_i$ 后, 对心肌具有一定的保护和抗凋亡作用, 可避免急性期儿茶酚胺超负荷对心肌的过度损伤<sup>[18]</sup>。由此可解释肾上腺素过负荷后出现的心室局部收缩功能障碍现象, 并能一定程度上解释心室运动障碍的短暂可逆。

##### 4.2 直接心肌毒性

应激性心肌病患者急性期心肌活检显示收缩带的坏死、炎症细胞的浸润及局部纤维化, 认为可能是过量的儿茶酚胺的直接心肌毒性作用<sup>[19]</sup>。其机制认为通过环磷腺苷介导的 $Ca^{2+}$ 超载和氧自由基释放降低心肌细胞的活力, 氧自由基的释放导致大量 $Ca^{2+}$ 内流,  $Ca^{2+}$ 超载致使心肌细胞损伤。另一个小鼠应激性心肌病模型中发现过量的儿茶酚胺可通过蛋白激酶A(PKA)介导内质网钙通道蛋白(RyR2)暂时性过度磷酸化, 导致内质网 $Ca^{2+}$ 泄露, 致使心肌细胞的损伤及死亡<sup>[20]</sup>。

##### 4.3 心肌代谢障碍

Kurisu等(2003)对14例应激性心肌病患者进行了同位素铊-201( $^{201}Tl$ )和 $^{123}I$ - $\beta$ 甲基碘苯脂十五烷酸( $^{123}I$ -BMIPP)双核素心肌单光子发射计算机断层显像(SPECT)试验来显示受损心肌的游离脂肪酸代谢, 观察到在应激性心肌病的早期, 心肌脂肪酸代谢受损比心肌灌注受损更为严重, 而随着病程的进展, 这种脂肪代谢受损与心肌灌注受损的不一致会渐渐改善, 但是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。正电子发射断层成像技术观察到在左心室的心尖部及中部存在葡萄糖吸收障碍, Dorfman等<sup>[21]</sup>报道了类似的代谢异常, 并认为儿茶酚胺通过直接刺激肾上腺受体或间接产生胰岛素抵抗而影响心肌细胞葡萄糖的吸收。

##### 4.4 冠状动脉血管痉挛

儿茶酚胺过负荷可诱发冠状动脉多支血管痉挛, 同时因交感神经亢进引起交感神经末梢神经肽Y释放增多, 神经肽Y也可诱发血管痉挛。Kurisu等(2002)对30例55~83岁的应激性心肌病患者作了急诊冠状动脉造影及冠状动脉痉挛激发试验。结果发现, 3例患者有自发多支冠状动脉痉挛, 麦角或乙酰胆碱诱发出单支冠状动脉痉挛4例, 多支

冠状动脉痉挛6例。故认为多支心外膜冠状动脉或微冠状动脉痉挛可能与应激性心肌病发病有关。Abe等(2003)也报道, 在冠状动脉造影过程中进行激发试验, 可在高达71%的患者中诱发冠状动脉痉挛, 其中57%的患者可以诱发多支冠状动脉痉挛。

## 5 其他可能机制

Pawłowski等<sup>[22]</sup>利用血管内超声以识别应激性心肌病患者冠状动脉内不稳定斑块, 发现50%患者存在斑块破裂。故部分临床医师认为应激性心肌病可能是急性冠状动脉综合征的一种变异改变, 机制可能涉及儿茶酚胺影响斑块稳定性, 左前降支斑块破裂导致的短暂缺血<sup>[23]</sup>。另外, 尚有少量病例报道发现应激性心肌病患者存在心肌病毒感染证据及局部炎症细胞浸润, 提出了病毒感染及局部心肌炎机制, 因尚缺乏足够的证据支持, 尚有待进一步研究证实。

## 6 结语

应激性心肌病在临床表现上酷似急性心肌梗死, 包括急性胸痛、ST段抬高及T波倒置的心电图改变, 轻度的心肌酶学增高, 其病理生理机制尚未完全阐明, 目前广泛认同的是雌激素缺乏、冠状动脉微血管功能障碍及应激下交感神经功能亢进、儿茶酚胺过负荷导致的负性肌力、心肌毒性等病理生理改变。但单一的机制并不能完全解释应激性心肌病的发病机制, 考虑其发病是多因素共同作用的结果。虽然应激性心肌病的病理改变是可逆的, 预后相对良好, 但临床上仍然观察到出现心源性休克及猝死等严重并发症, 目前尚无确切有效的防治方案。阐明其病理生理机制, 有助于早期诊断及治疗干预。

## 参考文献

1. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(4): 333-341.
2. 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): 565-573.
3. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Catecholamines and estrogen

are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1148: 479-485.

4. Patel SM, Chokka RG, Prasad K, et al. Distinctive clinical characteristics according to age and gender in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy): an analysis focusing on men and young women[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(5): 306-310.
5. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, et al. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(22): 1840-1846.
6. Ibáñez B, Navarro E, Farré J, et al. Tako-tsubo syndrome associated with a long course of the left anterior descending coronary artery along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2004, 57(3): 209-216.
7. Stiermaier T, Desch S, Blazek S, et al. Frequency and significance of myocardial bridging and recurrent segment of the left anterior descending coronary artery in patients with takotsubo cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(8): 1204-1209.
8. Migliore F, Maffei E, Perazzolo Marra M, et al. LAD coronary artery myocardial bridging and apical ballooning syndrome[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(1): 32-41.
9. 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.
10. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, et al. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy) [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2(2): 147-152.
11. Kumar G, Holmes DR Jr, Prasad A. "Familial" apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy) [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(3): 444-445.
12. Vríz O, Minisini R, Citro R, et al. Analysis of beta1 and beta2-adrenergic receptors polymorphism in patients with apical ballooning cardiomyopathy[J]. *Acta Cardiol*, 2011, 66(6): 787-790.
13. Novo G, Giambanco S, Guglielmo M, et al. G-protein-coupled receptor kinase 5 polymorphism and Takotsubo cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014. [Epub ahead of print].
14. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction[J]. *Circ J*, 2008, 72(1): 106-108.
15. 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.
16. Park JH, Kim KS, Sul JY, et al. Prevalence and patterns of left ventricular dysfunction in patients with pheochromocytoma[J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2011, 19(2): 76-82.

17. Porto I, Della Bona R, Leo A, et al. Stress cardiomyopathy (takotsubo) triggered by nervous system diseases: a systematic review of the reported cases[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2441-2448.
18. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a  $\beta$ 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2012, 126(6): 697-706.
19. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2456-2464.
20. Ellison GM, Torella D, Karakikes I, et al. Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 11397-11409.
21. Dorfman T, Aqel R, Allred J, et al. Takotsubo cardiomyopathy induced by treadmill exercise testing: an insight into the pathophysiology of transient left ventricular apical (or midventricular) ballooning in the absence of obstructive coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(11): 1223-1225.
22. Pawłowski T, Mintz GS, Kulawik T, et al. Virtual histology intravascular ultrasound evaluation of the left anterior descending coronary artery in patients with transient left ventricular ballooning syndrome[J]. *Kardiol Pol*, 2010, 68(10): 1093-1098.
23. Milinis K, Fisher M. Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology and treatment[J]. *Postgrad Med J*, 2012, 88(1043): 530-538.

**本文引用:** 伍松柏, 吕爱莲. 应激性心肌病病理生理机制研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(2): 267-271. doi:10.3978/j.issn.2095-6959.2014.02.023

**Cite this article as:** WU Songbai, LV Ailian. Current research on pathogenesis of stress cardiomyopathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(2): 267-271. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.02.023