应激性心肌病发病机制研究进展

李佳蕾　申　晶　杨璐梓　曹济民

摘　要　应激性心肌病是由应激诱发的一种可逆的急性心力衰竭综合征。该病多发于绝经期妇女,发病前多遭受过精神或躯体应激刺激。其临床表现多为胸痛、呼吸困难、左心室可逆性运动障碍及心电图异常等。该病的具体发病机制以及病理生理过程迄今尚未完全阐明,传统观点认为与脑 - 心轴及交感 - 肾上腺系统异常激活导致的血中儿茶酚胺急剧升高以及更年期雌激素缺乏有关。近年来研究显示,精神疾病、病原体感染和炎症也是重要的发病因素。本文简要综述了应激性心肌病发病机制的传统和新近认识,旨在为该病的防治提供理论参考。

关键词　应激性心肌病　脑心轴　雌激素　精神疾病感染　炎症

中图分类号　R3　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.004

应激性心肌病是 Stato 等发现的一种可逆的急性心力衰竭[1]。因心室造影显示冠状动脉无异常,仅有左心室心尖部膨出、基底段变窄,形似日本捕章鱼篓(takostubo),故称为章鱼篓综合征(Takostubo syndrome,TTS)。TTS 多数是情绪或躯体的应激引起的一过性左心室功能不全,因此又被称为应激性心肌病(stress cardiomyopathy)、心碎综合征(broken heart syndrome)、开心综合征(happy heart syndrome)等[2]。

在 2019 年底被发现的新型冠状病毒肺炎(COVID - 19)目前已形成全球大流行。COVID - 19 除典型的肺炎表现外,也可累及心血管系统,引起多种心血管系统并发症。随着 COVID - 19 感染病例数不断增多,全球报道了多例与 COVID - 19 相关的应激性心肌病病例[3~7]。COVID - 19 的大暴发造成了全球的焦虑与恐慌,这种焦虑恐慌情绪可能导致 TTS 的发生。Fried 等[6]和 Chadha 等[7]均报告了在 COVID - 19 流行的大背景下未感染新冠病毒而患 TTS 的案例。Meyer 等[4]研究指出,人类对 COVID - 19 的巨大情绪压力也可能是 TTS 的潜在诱因。此外,TTS 的发生也可无明显诱因[8]。

Templin 等[9]通过大样本量统计分析显示,在 1750 例 TTS 患者中女性占 89.8%,且平均年龄为 66.8 岁,这一统计结果与多项研究的报道一致,即应激性心肌病患者性别分布不均,女性多于男性。研究发现,儿童也可发生应激性心肌病,以情绪紧张为主要诱因,近 90% 的儿童患者可完全康复[10]。由此可见该病的发病人群分布越来越广泛,且其发生率在全球范围内有明显升高趋势。

TTS 的典型表现为胸痛、呼吸困难和晕厥。其心电图多见 ST 段抬高、T 波倒置和 QTc 延长等。多数 TTS 患者入院时左心室射血分数较低。前期的研究表明,该病在消除诱因并进行一定积极治疗后,左心室射血分数和心肌局部运动障碍在数天至数周内可恢复。近年来超声心动图报告表明,左心室整体纵向应变在急性发作后几个月内仍持续下降[11]。左心室射血分数的特征性自发恢复误导了科学界预测该病的快速和良性解决,仍需对该病保持高度重视。

一、脑 - 心轴和交感 - 肾上腺系统异常激活

传统观点认为,应激性心肌病发病的主要机制是脑 - 心轴和交感 - 肾上腺系统异常激活和由此导致的血中儿茶酚胺一过性异常升高。中枢神经系统是应激反应的调控中心。早期的影像学研究揭示了大脑特定皮质和皮质下区域的激活与不同的情绪有关,参与情绪处理的大脑结构有杏仁核和海马等[12]。杏仁核是调节压力和心血管疾病相互作用的主要脑结构,它控制着交感神经系统对应激刺激的反应[13]。众所周知,情绪刺激和躯体压力会激活蓝斑 - 交感神经 - 肾上腺髓质轴和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴[hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis]。当应激发生时,蓝斑神经元被激活,表现为血浆儿茶酚胺浓度迅速升高。HPA 轴激活后可促进肾上腺皮质合成皮质醇,后者是一种主要的应激激素。交感神经和皮质醇的联合作用可促进肾上腺髓质和外周交感神经

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81670313)

作者单位:030001　太原,山西医科大学生理学系、细胞生理学教育部重点实验室、细胞生理学山西省重点实验室

通讯作者:曹济民,教授,博士生导师,电子信箱:caojimin@126.com

末梢去甲肾上腺素的释放。由此可见,在 TTS 的发生、发展过程中,脑 - 心脏相互作用起到了不可或缺的作用。

Suzuki 等[14]应用单光子发射计算机断层扫描技术(single photon emission computed tomography, SPECT)测量应激性心肌病患者的脑血流量(cerebral blood flow, CBF,一个公认的脑活动指数)为 TTS 的脑激活状态提供了直接证据。Klein 等[15]在 TTS 患者的大脑区域发现了与控制心脏功能相关的特殊同质解剖和神经生理学特征。Hiestand 等[16]利用磁共振成像揭示了 TTS 患者和健康受试者大脑中边缘系统的网络结构和连接差异,即 TTS 患者边缘区域的与自主神经系统活动有关的区域包括杏仁核和海马等的连接明显减少。近年来发表的一项研究也报告了 TTS 患者的脑边缘系统功能连接相对于健康人出现减少的情况[13]。以上均是应激致脑激活强有力的证据。

在生理情况下,交感神经和肾上腺髓质合成和释放的儿茶酚胺作用于心室肌细胞上的 β 肾上腺素能受体(β1AR 和 β2AR)。β 肾上腺素能受体与 Gs 蛋白家族偶联,Gs 蛋白通过腺苷酸环化酶增加细胞内环腺苷酸水平,环腺苷酸浓度升高激活蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)。PKA 磷酸化下游的细胞内靶点蛋白,导致心肌收缩反应增强。机体处于静息状态时,肾上腺素和去甲肾上腺素在血浆中的量级为数十和数百皮克(pg)[17]。在某些诱因存在或外源性静脉注射儿茶酚胺的情况下,血浆儿茶酚胺水平会在几秒内迅速上升到峰值水平。在应激情况下,循环儿茶酚胺主要是肾上腺素。Lyon 等[18]研究认为,高水平的循环肾上腺素会触发心室肌细胞内信号转导从 Gs 蛋白通过与之亲和力较高的 β2 肾上腺素受体向 Gi 蛋白信号转导。β2 肾上腺素受体受体与 Gi 蛋白偶联后会产生与 Gs 蛋白相反的效应,即负性肌力作用。由于心尖部 β 肾上腺素受体密度及敏感度均高于基底部,故出现心尖部室壁运动减弱而基底部运动增强,导致心脏收缩时心尖部呈气球样膨出,整个心脏形态表现为章鱼篓样改变。随着应激事件的结束或经过一定治疗,循环中肾上腺素浓度下降,与 β2 肾上腺素受体偶联的 Gi 蛋白通过转换回偶联 Gs 蛋白或直接内化降解,使心肌细胞恢复其肌力功能。这可解释应激性心肌病的可逆性特点。

二、雌激素水平低下

雌激素水平低下是应激性心肌病的一个重要发病因素。应激性心肌病的绝大多数患者为绝经期女性,正常情况下,女性的基础血浆肾上腺素水平低于男性,这也就意味着女性有更多潜在的肾上腺素可被突然释放,因此女性更易因儿茶酚胺激增而罹患 TTS。女性体内的雌激素通过雌激素受体(ERα 和 ERβ)作用于血管和心肌细胞发挥心血管保护作用,降低心脏对儿茶酚胺的敏感度[19]。更年期女性的雌激素水平明显下降,雌激素水平的降低削弱了副交感神经的稳定性,增加了交感神经的反应性。综上所述,更年期女性在雌激素缺乏的情况下更易患 TTS。

另外,对去卵巢大鼠补充雌激素可上调热血休克蛋白 70(Hsp70)和心房钠尿肽的表达。在正常情况下,Hsp70 在细胞胞质内呈基础低水平表达,当细胞遭受各种有害应激时,Hsp70 的合成速度显著增加并迅速转移入细胞核内包围核仁,以提高机体的抗应激能力。当应激源消除后,Hsp70 返回胞质并呈低水平表达,再次应激将重新返回胞核。心房钠尿肽主要是由心肌细胞合成、储存和释放,分布在心脏和肾上腺等一些组织和器官。它的作用机制主要是通过抑制 Ca^{2+} 内流以对抗去甲肾上腺素,起到保护心脏的作用。以上研究表明,补充雌激素可部分通过对神经系统的间接作用和对心脏的直接作用而抑制情绪应激引起的心血管反应。

三、精神疾病

由上述可知,应激刺激导致 TTS 与脑内结构和功能改变及交感神经兴奋有关。由于精神活动是脑的高级功能,精神性疾病有脑功能紊乱发生,因此合理推测精神性疾病也与 TTS 的发生有关。回顾性研究表明,直接受脑活动调控的精神活动异常是 TTS 发生的一个重要基质,如杏仁核除在心血管系统疾病中发挥作用外,在抑郁焦虑障碍中也起着关键作用[20]。因此,越来越多的研究证实精神疾病与应激性心肌病密切相关。

Templin 等[9]研究发现 TTS 患者多有神经或精神疾病的病史或急性发作。有病例报告描述应激性心肌病的发生与情绪障碍和焦虑障碍等有关[21]。一项超过 24000 例 TTS 患者的统计研究发现,多数患者有焦虑和情绪障碍倾向[22]。此外,年龄增加和女性是某些精神疾病的两个危险因素,而 TTS 的易患人群是绝经期女性,也验证了上述观点[23]。

应激性心肌病发病的最主要的一个发病机制是循环血中儿茶酚胺激增,而血清儿茶酚胺水平升高已在情绪和焦虑障碍患者中得到证实[23]。有研究指

出,首先,精神疾病患者血清儿茶酚胺水平较健康者高,在其基础儿茶酚胺水平较高的情况下,紧张的生活环境会增加这些精神疾病患者患 TTS 的风险[22]。其次,精神疾病患者对压力的耐受力较健康者低,因此,他们可能会面临更高的情绪或躯体压力事件风险。

有证据表明精神疾病的急性加重也会诱发应激性心肌病的发作,如焦虑、抑郁和精神疾病的恶化等,这些都可能是应激性心肌病发作的潜在原因[24]。除精神疾病和精神疾病加重会诱发应激性心肌病外,治疗精神性疾病的药物也被认为是应激性心肌病的潜在诱因[25]。如经典的抗抑郁症药托莫西汀被报道会触发应激性心肌病,该药物的作用机制正是通过阻断去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter)的作用,抑制神经元突触前膜对去甲肾上腺素的再摄取,导致细胞外液或循环血中去甲肾上腺素的浓度升高。此外,电休克疗法是一种治疗重度抑郁的有效方法,该方法利用电流诱发癫痫、重塑脑内神经递质或代谢从而达到治疗抑郁的目的。已知在用电流诱发癫痫发作期间会短暂而突然地升高血清儿茶酚胺水平,这也是儿茶酚胺在 TTS 发病中具有关键作用的一个有力证据[26]。

四、感 染

感染可被视为重大的应激事件,感染与 TTS 的发生密切相关。近期 COVID-19 在全球迅速蔓延,其患病人数和死亡人数仍在持续增加。COVID-19 患者除典型的呼吸系统症状外,其心血管系统并发症中的应激性心肌病也引起越来越多的报道和关注。除因事件恐慌引起 TTS 外,病毒感染也可能是 TTS 发生率有所上升的原因。有研究指出,新型冠状病毒可能会通过以下机制导致 TTS 发生[3]:①病毒损害血管的完整性,致冠状动脉内皮功能障碍及冠状动脉小血管收缩功能障碍,产生短暂的左心室心尖部收缩功能障碍;②病毒对心肌细胞有直接毒性作用;③心尖部心肌对由病毒肺炎间接引起的交感神经刺激的反应性增强;④患者可能因发热和感染引起的炎性反应而经历应激性儿茶酚胺释放。已知 COVID-19 患者如有心脏并发症则病死率较高,因此应进一步研究病毒感染在 TTS 的病理机制中的作用,以减少 COVID-19 患者发生 TTS 的可能性,以期达到早期诊断、改善预后、提高 COVID-19 患者生存率的目的。

五、炎 症

现有研究表明,炎症在应激性心肌病中起重要作用。在 TTS 的急性期,CMR 检查可见心肌水肿[27]。TTS 的心肌水肿并不覆盖一个血管区域,它似乎会影响整个心肌。Scally 等[28]在对 TTS 的长期随访中发现,直到 TTS 发生 5 个月心肌水肿才开始消退。心肌活检证明心肌水肿可能有潜在的炎症过程。此外,在心肌组织切片中还观察到心肌局部收缩带坏死和间质间隙扩大。Oras 等[29]通过建立经典的儿茶酚胺诱导应激性心肌病大鼠实验模型,明确了儿茶酚胺诱导的心功能不全最终导致巨噬细胞极化 M1 型并促进炎性细胞浸润,提示炎症可能参与 TTS 的发病机制。

六、展 望

TTS 发病机制较为复杂,除了心-脑轴的参与、交感神经异常激活与儿茶酚胺激增外,与更年期雌激素缺乏、精神疾病、病原体感染、心肌炎症等都密切相关。然而,目前尚无确切证据证明上述因素是单独或联合导致 TTS 的原因,因而也缺乏 TTS 的针对性治疗措施。目前较为明确的是儿茶酚胺在 TTS 的发生、发展中起到了至关重要的作用,因此在 TTS 治疗中应避免使用外源性儿茶酚胺。此外,积极治疗新型冠状病毒或其他病原体感染,减少内源性或外源性儿茶酚胺暴露,也是降低感染患者 TTS 发生率和病死率的重要举措。

参考文献

1 Dote K, Sato H, Tateishi H, *et al*. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases [J]. Journal of Cardiology, 1991, 21(2): 203-214

2 Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, *et al*. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome [J]. Eur Heart J, 2016, 37(37): 2823-2829

3 Roca E, Lombardi C, Campana M, *et al*. Takotsubo syndrome associated with COVID-19 [J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2020, 7(5): 001665

4 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

5 Moderato L, Monello A, Lazzeroni D, *et al*. Takotsubo syndrome during SARS-CoV-2 pneumonia: a possible cardiovascular complication[J]. Giorna Ital Cardiol(2006), 2020, 21(6): 417-420

6 Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, *et al*. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19 [J]. Circulation, 2020, 141(23): 1930-1936

7 Chadha S. 'COVID-19 pandemic' anxiety-induced Takotsubo cardiomyopathy [J]. QJM-INT J MED, 2020, 113(7): 488-490

8 Kalra DK, Lichtenstein SJ, Bai C, *et al*. Takotsubo cardiomyopathy in a man with no trigger and multiple cardioembolic complications-A rare constellation [J]. Echocardiography (Mount Kisco, NY), 2019, 36(5): 975-979

9 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

10 Topal Y, Topal H, Dogan C, *et al*. Takotsubo (stress) cardiomyopathy in childhood [J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(4): 619 – 625

11 Neil CJ, Nguyen TH, Singh K, *et al*. Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(8): 1085 – 1089

12 Baur V, Hänggi J, Jäncke L. Volumetric associations between uncinate fasciculus, amygdala, and trait anxiety [J]. BMC Neuroscience, 2012, 13(4), Doi: 10.1186/1471 – 2202 – 13 – 4

13 Templin C, Hanggi J, Klein C, *et al*. Altered limbic and autonomic processing supports brain – heart axis in Takotsubo syndrome [J]. Eur Heart J, 2019, 40(15): 1183 – 1187

14 Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, *et al*. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy [J]. Circ J, 2014, 78(1): 256 – 258

15 Klein C, Hiestand T, Ghadri JR, *et al*. Takotsubo Syndrome – Predictable from brain imaging data [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5434

16 Hiestand T, Hänggi J, Klein C, *et al*. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system [J]. J Am College Cardiol, 2018, 71(7): 809 – 811

17 Krakoff LR, Dziedzic S, Mann SJ, *et al*. Plasma epinephrine concentration in healthy men: correlation with systolic pressure and rate – pressure product [J]. J Am College Cardiol, 1985, 5(2 Pt 1): 352 – 356

18 Lyon AR, Rees PS, Prasad S, *et al*. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine – induced acute myocardial stunning [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(1): 22 – 29

19 Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences [J]. Science (New York, NY), 2005, 308(5728): 1583 – 1587

20 Sabisz A, Treder N, Fijałkowska M, *et al*. Brain resting state functional magnetic resonance imaging in patients with takotsubo cardiomyopathy an inseparable pair of brain and heart [J]. Int J Cardiol, 2016, 224: 376 – 381

21 Nayeri A, Rafla – Yuan E, Farber – Eger E, *et al*. Pre – existing psychiatric illness is associated with increased risk of recurrent takotsubo cardiomyopathy [J]. Psychosomatics, 2017, 58(5): 527 – 532

22 El – Sayed AM, Brinjikji W, Salka S. Demographic and co – morbid predictors of stress (takotsubo) cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2012, 110(9): 1368 – 1372

23 Nayeri A, Rafla – Yuan E, Krishnan S, *et al*. Psychiatric illness in takotsubo (Stress) cardiomyopathy: a review [J]. Psychosomatics, 2018, 59(3): 220 – 226

24 Frank EC, Mary CK, Geetha J. Four cases of takotsubo cardiomyopathy linked with exacerbations of psychiatric illness [J]. Innov Clin Neurosci, 2011, 8(7): 50 – 53

25 Shams YH. Serotonin norepinephrine re – uptake inhibitor (SNRI) – , selective norepinephrine reuptake inhibitor (S – NRI) – , and exogenously administered norepinephrine – induced takotsubo syndrome: analysis of published cases [J]. Int J Crdiol, 2017, 231: 228 – 233

26 Nikisch G, Mathe AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy [J]. Eur Psychiatry, 2008, 23(5): 356 – 359

27 Ciutac AM, Dawson D. The role of inflammation in stress cardiomyopathy [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, Doi: 10.1016/j.tcm.2020.03.005

28 Scally C, Dawson DK. Response by scally and dawson to letters regarding article, "myocardial and systemic inflammation in acute stress – induced (takotsubo) cardiomyopathy" [J]. Circulation, 2019, 140(13): e698 – e699

29 Oras J, Redfors B, Ali A, *et al*. Anaesthetic – induced cardioprotection in an experimental model of the Takotsubo syndrome – isoflurane vs. propofol [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(3): 309 – 321

（收稿日期：2020 – 06 – 23）
（修回日期：2020 – 08 – 18）

（上接第 12 页）

21 Xing X, Li Z, Yang X, *et al*. Adipose – derived mesenchymal stem cells – derived exosome – mediated microRNA – 342 – 5p protects endothelial cells against atherosclerosis [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12: 3880 – 3898

22 Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC. The many faces of heart failure[J]. Card Electrophysiol Clin, 2019, 11: 11 – 20

23 Bang C, Batkai S, Dangwal S, *et al*. Cardiac fibroblast – derived microRNA passenger strand – enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2014, 124: 2136 – 2146

24 Bei Y, Chen T, Banciu DD, *et al*. Circulating exosomes in cardiovascular diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 998: 255 – 269

25 Qiao L, Hu S, Liu S, *et al*. microRNA – 21 – 5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. J Clin Invest, 2019, 129: 2237 – 2250

26 Du X, Pan Z, Li Q, *et al*. SMAD4 feedback regulates the canonical TGF – beta signaling pathway to control granulosa cell apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9: 151

27 Yang J, Yu X, Xue F, *et al*. Exosomes derived from cardiomyocytes promote cardiac fibrosis via myocyte – fibroblast cross – talk[J]. Am J Transl Res, 2018, 10: 4350 – 4366

（收稿日期：2020 – 09 – 15）
（修回日期：2020 – 10 – 13）