

· 综 述 ·

ICU 中的应激性心肌病的常见病因及机制

周庆明 综述, 李栋梁 审核

(河北医科大学第一医院 ICU, 石家庄 050031)

关键词: 应激; 心肌疾病; 儿茶酚胺; 交感神经; 脓毒症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.19.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)19-2292-02

早在 1942 年即有学者开始注意到严重应激事件可以导致死亡, 20 世纪 90 年代, 首先由日本学者报道在绝经期妇女因严重的情感应激而发生可逆性心肌病, 从而使应激性心肌病得到广泛重视^[1]。在 ICU 中, 患者多存在严重疾病, 精神及躯体均处于不同程度的应激状态, 使得中枢神经系统以及自主神经系统功能发生改变或受损, 多表现为交感神经过度兴奋、内源性儿茶酚胺过度刺激心肌细胞(或称交感风暴), 从而对心血管系统产生不良影响, 可以导致应激性心肌病(stress-related cardiomyopathy, SRC)^[2-3]。按照常见病因可见于以下几类情况: Takotsubo 心肌病, 急性脑血管疾病, 嗜铬细胞瘤或外源性儿茶酚胺, 其他危重症如脓毒症等^[1-2], 其发生的核心机制都与交感神经系统的过度兴奋有关。本文对此常见病因及其病理生理机制作一简要综述, 以期引起足够重视。

1 神经系统对心血管系统影响

情感和躯体的应激可以导致边缘系统兴奋。杏仁核和海马回与情感、记忆有关, 对心血管系统起着主要的控制作用^[4]。其兴奋时刺激延髓自主神经中枢, 进而兴奋突触前后神经元, 最终导致去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)及神经元代谢产物释放, 同时肾上腺髓质激素释放引起肾上腺素(epinephrine, E)增加^[1]。心脏内源性及外源性 NE 以及肾上腺髓质释放的 E 到达心脏及血管肾上腺素能受体, 可以导致心肌细胞发生儿茶酚胺毒性反应^[1]。有研究对 SRC 及心肌梗死后 Killip III 级患者血浆儿茶酚胺水平进行了对比, 发现在 SRC 患者, 存在神经源性的过度放大的交感刺激, 其儿茶酚胺合成、神经元再摄取、神经元代谢都显著增高。一种储存于交感神经节后的神经肽 Y, 在 SRC 患者显著升高, 而非神经源性的儿茶酚胺代谢产物水平, 两组病例相似^[3]。这些发现提示心肌毒性更多是由通过神经末梢直接释放到心肌的儿茶酚胺所导致, 而不是通过血液循环到达心脏的儿茶酚胺引起。

继发于严重应激的全身交感风暴及其心肌毒性的机制可能有^[2-3, 5]: (1)多支冠状动脉血管痉挛, 但未得到血管造影证据的支持。(2)冠状动脉微血管损害导致心肌顿抑。(3)儿茶酚胺介导的心肌顿抑为其直接的心肌毒性所致, 此种观点最为广泛接受。通过环磷酸腺苷介导的钙超载和氧自由基、儿茶酚胺可以降低心肌细胞活力, 这种理论得到 SRC 患者心脏组织学证据支持。这些组织学改变与动物实验中接受大剂量儿茶酚胺注射后的改变相同, 收缩带坏死、中性粒细胞浸润、纤维化都反映细胞内钙超载, 与缺血性心肌坏死不同。(4)可能存在一定的基因易感性。有研究发现, β 受体基因多态性改变在 SRC 患者较对照组明显增加, 此种改变导致肾上腺素能 β 受体失敏, 在儿茶酚胺风暴反复冲击下, 易导致心肌病^[6]。

2 Takotsubo 心肌病

Takotsubo 心肌病最早由日本学者报道发生于严重情感

应激的绝经后妇女, 后来世界各地都有报道, 美国心脏病协会称其为一种可逆的心肌病^[1]。常见于绝经后妇女, 多有严重情感应激, 以急性冠脉综合征起病, 有典型胸痛和心电图异常, 1/3 病例可出现 Q 波和 T 波演变, 但肌钙蛋白升高非常有限, 心衰、心源性休克、室性心律失常较少发生^[1, 7]。超声或左室造影呈典型的心尖部或左室中部运动障碍、心底部运动增强, 可以发现收缩期二尖瓣前移导致左室流出道狭窄。无冠状动脉病变, 核素显像未发现心肌坏死, 18F 葡萄糖心肌代谢显像提示心肌细胞呈代谢抑制状态^[2]。除典型的心尖部运动障碍外, 其他部位的左室运动异常也有报道, 如心室中部、心底部等^[1]。这些室壁运动异常与冠脉分布不相关, 原因尚不明确, 常与心脏自主神经支配的差异和肾上腺素能激动有关^[2-3]。

Takotsubo 心肌病诊断标准: 常采用“Mayo Clinic”4 项标准^[2]: (1)短暂的左室壁运动异常, 常累及心尖部和/或心室中部节段, 超出单支冠状动脉供血范围; (2)室壁运动异常不能用冠状动脉阻塞性疾病解释; (3)心电图异常, 如短暂的 ST 段抬高和/或广泛的 T 波倒置, 同时伴有轻度肌钙蛋白升高; (4)能够除外嗜铬细胞瘤和心肌炎。

治疗及预后: 怀疑或证实为 Takotsubo 心肌病时, 应尽量避免应用 β 受体激动剂和血管收缩药物。一旦心衰纠正, 尽早应用 β 阻滞剂。如果存在左室流出道狭窄, 避免应用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂或利尿剂。应用肝素抗凝预防左室附壁血栓形成。定期超声心动图检查观察到 1~3 个月后大部分患者室壁运动障碍恢复良好, 预后良好^[7]。

3 急性脑血管疾病相关的急性左室功能障碍

心电图异常和左室功能障碍经常继发于蛛网膜下腔出血, 也有发生于缺血性卒中和严重头部创伤后, 被称为神经源性应激性心肌病(NSC)^[2]。文献报告有 4 项独立的预测因子预测其发生: 严重神经系统损伤, 血浆肌钙蛋白升高, 脑利钠肽升高, 女性^[8]。NSC 可发生致命性心律失常, 脑血管痉挛的风险也明显增加, 约 2/3 的严重蛛网膜下腔出血可以观察到 QT 间期延长、ST 段抬高、T 波倒置并同时伴有肌钙蛋白升高^[2], 与急性心肌梗死鉴别困难。肌钙蛋白升高较轻、室壁运动障碍发生于正常冠脉供血区域提示 NSC。

超声心动图显示心室基底部和中部运动低下, 与 Takotsubo 心肌病典型的心尖部室壁运动障碍相反。两者的相似性在于, 都是由儿茶酚胺介导的, 提示两组疾病存在一定重叠^[2-3]。

4 嗜铬细胞瘤或外源性儿茶酚胺

嗜铬细胞瘤是一种位于肾上腺髓质的神经内分泌肿瘤, 可以产生和分泌儿茶酚胺, 特别是去甲肾上腺素。很多报道发现在儿茶酚胺危象时发生可逆的类似于神经源性 SRC 的左室功能障碍, 外科手术切除后通常得到解决^[9]。也有一些报告在重

症哮喘和支气管痉挛患者中,大剂量应用儿茶酚胺可引起短暂的类似于神经源性 SRC 表现。

5 其他危重症

危重症患者急性左室功能障碍很常见,常表现为全心室功能异常。此种功能异常是原因、结果还是碰巧发现需要定期评估。其发生机制部分与儿茶酚胺的心肌毒性有关^[10]。常发生于以下情况:如脓毒症、多器官功能不全、快速心律失常性心脏病、心肺复苏后综合征、高血压危象等,常可观察到肌钙蛋白升高,提示心肌损伤,而患者并不存在急性冠脉综合征。这种损伤与预后相关^[11]。

5.1 脓毒症 在严重的脓毒症和脓毒症休克患者常观察到短暂的左、右室功能不全,常伴有肌钙蛋白升高,可能与心肌细胞膜不完整有关,机制未明,可能与全身炎症反应释放心肌抑制因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6 等有关^[10]。另外,氧化应激、氧自由基均可促进儿茶酚胺转化为肾上腺素而失活,可以解释为何血管对内、外源性儿茶酚胺失去反应,也可部分解释其心肌毒性和肌钙蛋白升高^[11]。

也有观点认为,脓毒症引起的心肌抑制是一种适应性、保护性改变,是在心肌细胞水平的 β 受体下调、受体后信号通路抑制所致^[12]。这种类似于心肌冬眠的状态可能因心血管中枢神经元凋亡、继发于氧化应激的儿茶酚胺失活而进一步加重,而致力于提高氧输送的治疗策略如正性肌力药、血管收缩药物可能使其进一步恶化。

基于上述观点,有人提出在脓毒症患者应用 β 阻滞剂,使心脏的肾上腺素能刺激维持在最低水平,可能改善儿茶酚胺失敏^[12]。当然在血流动力学非常不稳定的阶段,找到一个非常恰当的 β 阻滞剂剂量是困难的,而一旦循环稳定,尽早给予 β 阻滞剂是可以考虑的,至少可以进行相关临床研究。有资料显示,应用 β 阻滞剂可以对脓毒症患者代谢、血糖、细胞因子表达产生有益作用,而之前应用过 β 阻滞剂的脓毒症患者预后更佳^[12]。

5.2 快速心律失常性心脏病 定义:继发于房性或室性快速心律失常,表现为左室弥漫性收缩功能障碍,心律控制后可以恢复^[13]。动物实验提示心功能障碍的程度及进展与心脏节律、持续时间、病因等有关。甲状腺功能异常、低钾、缺氧、 β 1 激动剂可使其加重,心律失常控制后数日到数周左室功能可恢复正常^[13]。

5.3 心肺复苏后心功能障碍 复苏后心功能障碍原因复杂,与原发病、血浆儿茶酚胺升高、再灌注损伤等众多因素有关,多因素分析显示血流动力学不稳定发生率与复苏中肾上腺素总量呈正相关,肾上腺素可使生存率下降,通过保护线粒体膜、抑制肿瘤坏死因子 α 等,可以促进心功能恢复、提高存活率^[14-15]。所以建议对肾上腺素作为复苏首选用药应当再评价。

6 诊断与防治对策

应激性心脏病的病因各异,病理生理机制不同,目前并无统一的诊断标准;但因其存在共同点,即交感神经系统过度激活,产生心血管系统毒性作用,突出表现为急性、可逆性的左室功能障碍,作者建议参考“Mayo Clinic”4 项标准结合病因进行诊断。治疗措施中需特别注意去除应激因素、减少或避免刺激交感神经,适时选用 β 阻滞剂可能有益。

应激性心脏病可以发生于急性躯体或情感应激之后,蛛网膜下腔出血、嗜铬细胞瘤或外源性儿茶酚胺、严重的脓毒症等

都可发生。即使存在着其他病理生理机制,心肌收缩带坏死提示儿茶酚胺介导为其重要机制。因其病因及机制复杂而未完全明了,需要进一步研究来确定其危险因素、治疗及预防策略。

参考文献:

- [1] Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure [J]. *Circulation*, 2008, 118: 2754-2762.
- [2] Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes [J]. *Circulation*, 2008, 118: 397-409.
- [3] Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 539-548.
- [4] Cheshire WP Jr, Saper CB. The insular cortex and cardiac response to stroke [J]. *Neurology*, 2006, 66: 1296-1297.
- [5] Samuels MA. The brain-heart connection [J]. *Circulation* 2007, 116: 77-84.
- [6] Vriz 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.
- [7] Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, et al. Natural history of tako-tsubo cardiomyopathy [J]. *Chest*, 2011, 39: 887-892.
- [8] Tung P, Kopelnik A, Banki N, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2004, 35: 548-551.
- [9] Kim S, Yu A, Filippone LA, et al. Inverted-Takotsubo pattern cardiomyopathy secondary to pheochromocytoma: a clinical case and literature review [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33: 200-205.
- [10] Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, et al. Acute left ventricular dysfunction in the critically ill [J]. *Chest*, 2010, 138: 198-207.
- [11] Maeder M, Fehr T, Rickli H, et al. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides [J]. *Chest*, 2006, 129: 1349-1366.
- [12] Rudiger A. Beta-block the septic heart [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38: S608-S612.
- [13] Jeong YH, Choi KJ, Song JM, et al. Diagnostic approach and treatment strategy in tachycardia-induced cardiomyopathy [J]. *Clin Cardiol*, 2008, 31: 172-178.
- [14] Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest [J]. *JAMA*, 2012, 307(11): 1161-1168.
- [15] Niemann JT, Youngquist ST, Shah AP, et al. TNF- α Blockade Improves Early Post-Resuscitation Survival and Hemodynamics in a Swine Model of Ischemic Ventricular Fibrillation [J]. *Resuscitation*, 2012, 7: 1.