

- [14] Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4436. DOI: 10.1038/ncomms5436.
- [15] Liu QY, Yao YM. Inflammatory response and immune regulation of high mobility group box-1 protein in treatment of sepsis[J]. World J Emerg Med, 2010,1(2):93-98.
- [16] Shen L. Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation[J]. Ann N Y Acad Sci,2012, 1258: 9-18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06613.x.
- [17] 巩博, 江伟伟, 魏东坡, 等. 生大黄灭菌溶液对脓毒症大鼠的治疗作用及对炎症因子的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2017,26(5):544-548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.05.012.
- [18] Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome[J]. Crit Care Med, 2010,38(2 Suppl):S35-42. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c9e31d.
- [19] Valdes-Ferrer SI, Papoin J, Dancho ME, et al. HMGB1 mediates anemia of inflammation in murine sepsis survivors[J]. Mol Med,2015. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2119/molmed.2015.00243.
- [20] Li K, Yang J, Han X, Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 34: 114-128. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.021.
- [21] 潘赟, 钱进先, 崔妍, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠心肌缺血 - 再灌注损伤的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2016,25(7):864-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.005.
- [22] Chavan SS, Huerta PT, Robbiati S, et al. HMGB1 mediates cognitive impairment in sepsis survivors[J]. Mol Med, 2012, 18: 930-937. DOI: 10.2119/molmed.2012.00195.
- [23] Diener KR, Al-Dasooqi N, Lousberg EL, et al. The multifunctional alarmin HMGB1 with roles in the pathophysiology of sepsis and cancer[J]. Immunol Cell Biol, 2013, 91 (7): 443-450. DOI: 10.1038/icb.2013.25.
- [24] Gentile LF, Moldawer LL. HMGB1 as a therapeutic target for sepsis: it's all in the timing![J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18 (3): 243-245. DOI: 10.1517/14728222.2014.883380.
- [25] 任超, 李秀花, 许碧磊, 等. 中枢拮抗高迁移率族蛋白 B1 对脓毒症脑损伤的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2016,25(4):433-438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.04.008.
- [26] Huang W, Liu Y, Li L, et al. HMGB1 increases permeability of the endothelial cell monolayer via RAGE and Src family tyrosine kinase pathways[J]. Inflammation, 2012, 35 (1): 350-362. DOI: 10.1007/s10753-011-9325-5.

(收稿日期: 2017-11-23)

(本文编辑: 何小军)

儿童应激性心肌病的诊断与治疗

鲍益耀 叶璟 胡蕾 谈林华

应激性心肌病 (Stress cardiomyopathy) 目前指严重精神或躯体应激下出现一过性左心室功能障碍^[1-5]。起病凶险, 可导致严重心力衰竭、心律失常或猝死。但该病是可逆性的, 大部分患者心功能可在短期内完全恢复。目前国内外大多数的病例报道来自于成人, 儿童报道较少。本文对近期与应激性心肌病相关的文献进行检索和回顾, 总结该病的发病机制、临床表现、诊断及治疗进展。

1 发病机制

目前对其发病机制的认识尚未统一, 可能有以下几种。

1.1 交感神经系统和儿茶酚胺介导的心肌顿抑

目前认为交感神经系统和儿茶酚胺的心脏毒性和心肌

顿抑是主要的致病机制^[4]。心肌顿抑 (myocardial stunning) 是指心肌短暂缺血后无心肌坏死, 而缺血 - 再灌注后, 心肌机械功能障碍却需几小时、几天或几周才能恢复。

应激性心肌病患者中观察到儿茶酚胺水平是急性心肌梗死的 2 ~ 3 倍^[6]。相似心脏损害可见于其他高交感神经和显著儿茶酚胺释放的疾病, 如嗜铬细胞瘤和蛛网膜下腔出血。研究发现大量释放的儿茶酚胺通过增加细胞内钙离子和氧自由基直接损伤心肌细胞, 减低 AMP 超载心肌细胞的活力, 从而导致心肌顿抑。关于血中儿茶酚胺的过度增高的来源, 最初 Wittstein 等认为是由于交感神经的过度激活所致, 但有研究检测了 5 例应激性心肌病患者主动脉根部 and 冠状窦部位的儿茶酚胺浓度, 发现儿茶酚胺来源于心脏本身。

1.2 葡萄糖摄取下降

部分学者认为, SCM 是以心肌细胞代谢障碍为特点的一种疾病, 脂肪酸或葡萄糖代谢受损, 导致线粒体紊乱,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.027

基金项目: 国家自然科学基金 (81571475); 浙江省卫生厅科研项目 (2010KYA122)

作者单位: 310052 杭州, 浙江大学医学院附属儿童医院外科重症监护室

通信作者: 谈林华, Email: chtlh@zju.edu.cn

最终导致心肌顿抑^[7]。放射性同位素检查显示心肌细胞脂肪酸和葡萄糖代谢降低,而葡萄糖代谢障碍可能与高浓度的儿茶酚胺诱发的胰岛素抵抗相关。急性期患者心肌活体光镜显示胞浆内大范围的糖原积聚^[7-8]。

1.3 微血管功能障碍

微血管功能障碍一直被认为是一过性心脏病的潜在病理生理机制。精神应激可能增加交感神经张力,通过电压依赖性钙通道钙离子快速内流的介导,引起无冠状动脉疾病患者的血管收缩^[8]。用于评估本机制的技术包括心肌灌注血管造影指数、对比超声心动图、核影像和经胸及冠脉内多普勒评价。但是,应用血管扩张剂多巴酚丁胺后发生应激性心脏病^[9]的报道,不支持微血管障碍理论。

2 常见诱因和临床表现

2.1 诱因

发病通常是由急性精神或生理应激、或长期重复积累的压力而触发^[10-11]。虽然儿童暴露于应激比成人少,但某些压力和应激可以在儿童时期比较显著,如父母离婚等剧烈的精神刺激、考试的精神压力、肥胖、外伤、手术等。在大儿童,还可通过呼吸道或消化道感染触发。

2.2 症状和体征

患儿面色苍白、痛苦表情、紧张、胸痛、心绞痛等症状,可出现心源性休克、严重心律失常或晕厥。左室血栓形成造成栓塞,甚至可有致命性的左室破裂出现。有的患儿出现呼吸衰竭,多由左心衰所致肺淤血引起。

2.3 心电图改变

最常见的心电图表现为 ST 段抬高、T 波倒置、QT 间期延长、肢体导联低电压及心律失常(室性、房性),也可见到异常 Q 波及新发传导阻滞。

2.4 心肌损伤的生物学标志

生物标志物如肌钙蛋白和肌酸激酶等的改变,在急性期与急性心肌梗死相似^[12]。肌钙蛋白升高的原因是细胞膜通透性增加^[13]。典型表现是严重的血流动力学障碍伴肌钙蛋白轻度升高。急性期心肌酶可以轻度升高。

2.5 超声心动图和其他影像学改变

2.5.1 超声心动图 在应激性心脏病发病的最初 72 h 内,通常发现左室心尖和(或)左室中部的运动异常或无运动,基底部心肌收缩功能代偿性增强。与急性冠脉综合征相比,应激性心脏病表现为较好的心脏舒张功能和较差的收缩功能^[14-15]。室壁运动异常的形态学变异较大,从经典的心尖气球样隆起到全左室运动功能减退。个别病例可见室壁中部低动力,和短暂全左室收缩功能下降,射血分数低于 25%。

大多数应激性心脏病的报道都集中在左室功能障碍然而也有一些病例主要累及右心室。一项研究显示 1/4 患者右心室壁运动异常,右心室受累患者常见胸腔积液^[16]。

2.5.2 心脏磁共振成像,心肌灌注显像、氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层摄影术 这些技术已经应用于成人,在儿童和青少年无任何经验的报告。

2.6 冠状动脉造影

诊断应激性心脏病的重要标志之一是没有冠状动脉阻塞性疾病,或急性斑块破裂的血管造影证据。该疾病特有的室壁运动异常范围累及三支冠状动脉供血区域^[2]。在儿童和年轻人,如果应激性心脏病或心肌炎的诊断标准不能完全满足,或者高度怀疑冠状动脉疾病,尤其是具有高危风险因素者,或者其他影像方法无法准确地显示冠状动脉等情况下,支持采用侵入性冠脉血管造影检查。

3 诊断标准

目前还没有普遍接受的用于应激性心脏病的诊断标准,最常用的是梅奥标准。尽管梅奥(Mayo)标准主要针对成人患者制定,但同样适用于儿童(表 1)^[17]。因为健康儿童发生急性胸痛与心肌酶升高、心室收缩功能不全的最常见病因是心肌炎,因此心肌炎是诊断应激性心脏病的最主要鉴别疾病。

表 1 临床诊断应激性心脏病的梅奥(Mayo)标准

项目	标准
1.	左心室心尖和中部区域一过性收缩减弱或无运动,心室壁运动异常区域超越单支冠状动脉供血范围;
2.	无冠状动脉阻塞性疾病或血管造影未显示急性斑块破裂的证据;
3.	新的心电图异常改变(ST 段抬高或 T 波倒置);
4.	排除: <ul style="list-style-type: none"> A. 近期严重头部外伤合并颅内出血; B. 嗜铬细胞瘤; C. 阻塞性冠状动脉疾病; D. 心肌炎; E. 肥厚性心脏病;

4 治疗和转归

4.1 治疗

对于确定诊断的患者,治疗均属对症处理和支持治疗,按照发病时的特征选择个体化治疗,应用标准的针对充血性心力衰竭的支持治疗,直到左室功能恢复正常^[18]。

鉴于儿童和青少年极低的冠状动脉疾病发生率,初始经验性治疗不应该聚焦于改善冠脉灌注^[19]。尽管在成人不首选使用正性肌力药,但正性肌力药在儿童的使用是安全的。米力农是可供选择的正性肌力药物,利尿用来改善肺水肿,利多卡因治疗急性期室性心动过速。

因丁丙诺非戒断而诱发的新生儿,除了治疗心力衰竭外,重新应用该药,缓慢停药。

服违禁药物和镇静剂者需要机械通气。

在左心室流出道梗阻和低血压患者,推荐补液和应用短效 β -受体阻滞剂如心得安。由于可能发生尖端扭转型室速,应避免使用导致 QT 间期延长的药物。

心室附壁血栓形成是比较明确的并发症。它可以发生在疾病的任何时期,但儿童少见报道。在严重左室收缩功能障碍的情况下可以考虑抗凝治疗。抗凝治疗是基于经验的,治疗方案还需要不断总结。

4.2 转归

心室收缩功能的完全恢复是确诊应激性心肌病所必须的。恢复时间有所不同,短至数天,长达数周。儿童病例报告最早的恢复发生在 2 d,最长的 4 个月,平均为 25 d。大约 1/10 的成人患者复发,而儿童未见复发的报道。

儿童应激性心疾病,除诱因外,具有与成人相似临床、心电图、影像学表现。心肌炎是最主要的鉴别诊断,特别是存在超声心动图心室壁异常运动的特征性改变和存在应激因素。冠状动脉血管造影只应用于高度怀疑涉及冠状动脉病变的患者。儿科医师应充分提高对应激性心肌病的认识,早期诊断、积极干预,以获得良好预后。

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]. J Cardiol, 1991, 21(2):203-214. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.11.040.
- [2] Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Hannam S et al. Takotsubo cardiomyopathy – the current stage of knowledge[J]. Int J Cardiol, 2010, 142(2): 120–125.
- [3] Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure[J]. Circulation, 2008; 118(25): 2754–2762. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012.
- [4] Abraham J, Mudd JO, Kapur N, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(15): 1320–1325. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.020.
- [5] 顾伟, 李春盛 Tako—Tsubo 心肌病 [J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 10 (12) : :1335-1336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.12.030.
- [6] Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress[J]. N Engl J Med, 2005, 352(6): 539–548. DOI: 10.1056/NEJMoa043046.
- [7] Nef HM, Mollmann 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl570.
- [8] Lacy CR, Contracta RJ, Robbins ML, et al. Coronary vasoconstriction induced by mental stress (simulated public speaking)[J]. Am J Cardiol, 1995, 75(7): 503–505.
- [9] Wittekind SG, Yanay O, Johnson EM, Gibbons EF. Two pediatric cases of variant neurogenic stress cardiomyopathy after intracranial hemorrhage[J]. Pediatrics, 2014,134(4):e1211-1217. DOI: 10.1542/peds.2013-1881.
- [10] Toce MS, Farias M, Bruccoleri R, et al. A Case Report of Reversible Takotsubo Cardiomyopathy after Amphetamine/Dextroamphetamine Ingestion in a 15-Year-Old Adolescent Girl[J]. J Pediatr, 2017, 182:385-388.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.038. [Epub ahead of print]
- [11] Hernandez LE, Martinez Y, Chan KC. Takotsubo cardiomyopathy: an unusual cardiomyopathy at an unusual age[J]. Cardiol Young, 2010,20(5): 577–579. DOI: 10.1017/S1047951110000831.
- [12] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(20): 2525-2538. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm355.
- [13] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.057.
- [14] 柏云娟, 汪利萍. 左心室心尖球形综合征二例 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017,26(3):341-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.021.
- [15] Park SM, Prasad A, Rihal C, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in patients with apical ballooning syndrome compare with patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction: a functional paradox[J]. Mayo Clin Proc, 2009,84(6): 514–521. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60583-1.
- [16] Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in takotsubo cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2006,27(20): 2433-2439. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl571.
- [17] Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Ann Int Med, 2004,141(11): 858–865.
- [18] Kono T, Sabbah HN. Takotsubo cardiomyopathy[J]. Heart Fail Rev, 2014,97(2):23-272 .DOI 10.1007/s10741-013-9404-93.
- [19] Kurowski V, Radke PW, Schunkert H, et al. Patient care in the acute phase of stress induced cardiomyopathy (Tako-tsubo cardiomyopathy) and thereafter?[J]. Herz, 2010, 35(4): 245–250. DOI: 10.1007/s00059-010-3349-8.

(收稿日期: 2017-10-13)

(本文编辑: 何小军)