

· 专家论坛 ·



专家简介: 鹿庆华, 山东大学第二医院心血管内科主任, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师。主要从事冠状动脉慢性完全闭塞性病变、分叉病变、左主干病变等疑难复杂冠状动脉病变的诊断与介入治疗。美国冠状动脉影像与介入学会委员, 美国超声心动图学会委员, 山东省医学会心脏康复分会主任委员, 山东省医学会心血管病学分会副主任委员, 山东省医师协会心血管介入医师分会副主任委员, 山东省老年医学学会心血管病专业委员会主任委员, 山东省医师协会心电生理与起搏专业委员会副主任委员, 中国老年保健医学研究会老年心血管病专委会常委, 中国医师协会心血管病内科医师分会委员, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会委员, 中华人民共和国科技部评审专家。主持省部级科研项目8项, 获山东省科学技术进步奖二等奖1项, 获山东省教育厅三等奖1项; 发表SCI论文13篇, 单篇最高影响因子8.712分。

应激性心肌病诊断与治疗进展

贾志毅¹, 张浩¹, 李文静¹, 韩清梅¹, 孙蓉², 刘玉胜¹, 邝江莹¹, 鹿庆华¹



扫描二维码
查看原文

【摘要】 应激性心肌病(SC)是一种急性可逆性心力衰竭综合征, 好发于绝经期女性, 大多数患者在发病前遭受过心理或生理的应激刺激, 临床表现与急性冠脉综合征患者相似。目前该病确切的发病机制尚未明确, 可能由几个不同途径单独或协同作用导致。由于SC诊断率的逐年提升, 人们对该病的认识也不断深入, 本文就SC的流行病学、触发因素和易感因素、病理生理学、临床特征、诊断、治疗、预后进行综述, 以提高临床对该病的认识。

【关键词】 应激性心肌病; Takotsubo综合征; 临床特征; 病理生理学; 诊断; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 541 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.148

贾志毅, 张浩, 李文静, 等. 应激性心肌病诊断与治疗进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(6): 1-6. [www.syxnf.net]

JIA Z Y, ZHANG H, LI W J, et al. Progress in the diagnosis and treatment of stress cardiomyopathy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(6): 1-6.

Progress in the Diagnosis and Treatment of Stress Cardiomyopathy JIA Zhiyi¹, ZHANG Hao¹, LI Wenjing¹, HAN Qingmei¹, SUN Rong², LIU Yusheng¹, KUANG Jiangying¹, LU Qinghua¹

1. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

2. Institute of Basic Medical Sciences, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

Corresponding author: KUANG Jiangying, E-mail: 710887707@qq.com

LU Qinghua, E-mail: lqzhzy@163.com

【Abstract】 Stress cardiomyopathy (SC) is an acute reversible heart failure syndrome. It tends to occur in menopausal women, most patients have suffered psychological or physiological stress before onset, the clinical manifestations were similar to those of patients with acute coronary syndrome. At present, the exact pathogenesis of the disease is not clear, it may be caused by the single or synergistic action of several different pathophysiological pathways. As the diagnostic rate of SC increases year by year, people's understanding of the disease is also deepening. This paper reviews the epidemiology, trigger factors and susceptibility factors, pathophysiology, clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of SC, in order to improve the clinical understanding of the disease.

【Key words】 Stress cardiomyopathy; Takotsubo syndrome; Clinical features; Pathophysiology; Diagnosis; Treatment; Review

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2020MH042); 临床科学家菁英培训计划优秀临床研究方案基金 (20170703)

1.250033山东省济南市, 山东大学第二医院心血管内科 2.250033山东省济南市, 山东大学第二医院基础医学研究所

通信作者: 邝江莹, E-mail: 710887707@qq.com 鹿庆华, E-mail: lqzhzy@163.com

应激性心肌病 (stress cardiomyopathy, SC) 又称 Takotsubo 综合征, 首次在1990年由日本学者 SATO^[1] 提出, 是一种以典型的局部心肌室壁运动异常为特征, 在无阻塞性冠状动脉疾病的情况下导致急性心功能不全的急性心脏综合征^[2]。SC 好发于绝经期女性, 可能由情绪或压力引起, 临床表现与急性冠脉综合征相似, 其特点是在无阻塞性冠状动脉疾病的情况下, 出现可逆性心肌室壁运动异常, 可累及左心室的心尖、中心室、基底部或局灶节段^[3-4]。由于左心室功能障碍通常在几天或几周内自行恢复, SC 通常被认为是一种良性和自限性疾病, 但事实上, SC 患者的住院时间和长期预后在很大程度上与年龄和性别匹配的急性冠脉综合征患者相当^[4-5]。随着诊断技术水平不断提升, SC 确诊率逐年提高, 但人们对该病的认识仍欠缺。本文就 SC 的流行病学、触发因素和易感因素、病理生理学、临床特征、诊断、治疗、预后进行综述, 以提高临床对该病的认识。

1 流行病学

日本报道第1例 SC 患者^[1]后, 到目前为止, SC 已在世界各地发现, 人们对其认识也不断深入。对已发表的文献统计显示, SC 患者绝大多数为女性, 约占90%, 50岁以上约占80%, 55岁以上的女性患 SC 的风险比55岁以下的女性高5倍, 比男性高10倍^[3]。随着对 SC 的研究更加深入, 男性患者被诊断出的概率也越来越高。男性是 SC 预后不良的预测因素之一, 有研究表明, 男性 SC 患者发生严重心脑血管不良事件, 如心源性休克、心搏骤停的风险更高, 死亡率也高于女性^[6-7]。在应激源方面, 男性更容易受到生理性应激刺激, 而女性更容易受到神经性应激刺激; SC 也见于儿童, 其中最年轻的 SC 患者是妊娠28周出生的早产儿^[8-10]。目前关于 SC 种族差异的数据不一致, 最大的队列研究来自美国的全国住院患者样本, 该研究中大多数患者是白种人, 约占70%^[11], SC 在非洲裔美国人和西班牙裔美国人中不常见, 然而非洲裔美国人有更多的住院并发症, 并且心电图 QT 间期延长和 T 波倒置在非洲裔美国女性 SC 患者中更常见^[12]。SC 在所有患者中的发生率约为0.02%, 1%~2% 的疑似急性冠脉综合征患者最终诊断为 SC^[13-14]。

2 触发因素和易感因素

SC 的触发因素可以是心理上的, 也可以是生理上的, 心理触发因素包括悲伤、冲突、恐慌、焦虑等, 生理触发因素包括创伤、外源性儿茶酚胺、神经系统疾病 (如偏头痛、脑出血或癫痫) 等^[3, 13]。有研究表明, SC 也可以发生在积极的生活事件之后, 可见应激性刺激并不局限于负面情绪, 大喜大悲均可能导致 SC 的发生^[14]。激素水平、遗传易感性及精神障碍是 SC 可能的潜在易感因素^[3, 14]。SC 在抑郁症和焦虑症患者中

专家说:

应激性心肌病 (SC) 又称 Takotsubo 综合征、心碎综合征或心尖气球综合征, 是一种急性可逆性心力衰竭综合征, 特征是短暂的左心室局部收缩功能障碍, 多在数日或数周恢复正常, 预后一般较好。由于认识的提高, SC 发病率一直在上升, 每年每10万人中有15~30例。SC 是近30年来心脏病学研究领域的最大疑难问题之一, 因其症状不典型及临床辅助诊断技术尚未成熟, SC 易漏诊及误诊, 临床缺乏对该病的诊疗经验。

在这一复杂的综合征中, 仍有较多问题尚未解决, SC 确切的发病机制尚不明确, 儿茶酚胺细胞毒性作用、急性期氧化应激、心肌炎性反应等多种机制可能共同参与其中。目前尚无具体的治疗方法, SC 患者的治疗多基于专家意见, 大多数研究者缺乏随机临床试验的证据, 因此目前需要进行更多、更充分的临床前试验研究, 对于理解 SC 病理生理学、提供 SC 药物治疗新靶点至关重要。除此之外, 需要进行更多大规模的流行病学调查, 以明确不同种族 SC 患者的临床特征差异性, 从而有针对性地制定不同种族的诊断标准及治疗指南。

比在 ST 段抬高型心肌梗死患者或无心脏病人群中更常见^[15]。研究发现, 吸烟、酗酒、高血压、高脂血症、焦虑症、抑郁症患者发生 SC 的概率更高^[11]。然而, 约 1/4 的患者无明确的压力触发因素, 可能是先前压力的累积效应或自发的内部触发 (如炎症诱发的儿茶酚胺释放)^[2, 16]。

3 病理生理学

SC 确切的病理生理学机制目前尚未明确, 可能有几个不同途径单独或协同作用导致 SC。

3.1 循环中儿茶酚胺水平升高和交感神经活跃 有证据表明, 循环中儿茶酚胺水平升高及交感神经活跃是 SC 发病机制的核心^[2-3], 大多数患者在 SC 发作时有肾上腺素强烈激增情况。SC 患者冠状动脉窦中去甲肾上腺素水平升高, 提示心肌儿茶酚胺的局部释放增加^[17]。有证据表明, SC 患者血浆中儿茶酚胺水平可高达急性心肌梗死和梗死后心力衰竭患者的3倍^[18]。研究表明, SC 急性期交感神经活动占主导作用, 副交感神经活动受到抑制^[19]。在 SC 大鼠模型中, 固定应激刺激可引起大鼠左心室心尖肿胀, 而 α -受体阻滞剂和 β -受体阻滞剂可以防止这种现象的发生^[20]。

循环中儿茶酚胺水平升高和交感神经活跃导致 SC 的几种假说: (1) 儿茶酚胺对心肌细胞的毒性作用。

研究表明,急性脑血管事件患者可发生心肌坏死,这是由神经末梢释放内源性儿茶酚胺到心脏引起的直接毒性造成,心脏交感神经末梢释放的去甲肾上腺素可通过环磷酸腺苷介导的钙超载而降低心肌细胞活力,从而在组织学上导致心肌收缩带坏死,急性钙超载可能是心尖肌细胞最初损伤和钝抑的原因^[17]。在人和健康哺乳动物中, β_1 受体和 β_2 受体在左心室心尖部的密度最高,同时左心室心尖部受到交感神经支配最弱,这表明左心室心尖部对儿茶酚胺的刺激更加敏感,高浓度的肾上腺素对心肌有负性肌力的作用,当心室肌暴露在高浓度的肾上腺素环境中,左心室心尖部的负性肌力作用更明显,这也是心尖运动减弱的原因之一^[2, 21]。(2)心外膜冠状动脉痉挛和微血管功能障碍。心外膜多支冠状动脉痉挛可能是SC发病的机制之一^[22],部分SC患者诊断性血管造影中可观察到心外膜冠状动脉痉挛,乙酰胆碱激发的诱导性血管痉挛导致了典型的急性心尖功能障碍,这支持多支冠状动脉痉挛的潜在致病作用的观点,但部分SC急性期患者心肌灌注正常,所以在全身高儿茶酚胺水平下出现的血管痉挛可能是一种偶然现象^[2]。SC患者心肌内膜活检显示,冠状动脉微血管内皮细胞凋亡,进而导致血浆内皮素1水平升高,而内皮素1是一种小动脉血管收缩剂,可能诱发冠状动脉微循环障碍。miR-125a-5p可抑制血管内皮细胞中内皮素1的表达,SC急性期表现为miR-125a-5p降低及血浆内皮素1水平升高^[23]。在SC急性期静脉注射腺苷可暂时改善部分SC患者的心肌灌注和左心室射血分数,冠状动脉微循环功能的恢复与心肌功能改善相关^[2],这表明冠状动脉微循环功能的改变可能也参与SC的发展。

3.2 雌激素缺乏和内皮功能障碍 在生理条件下,雌激素具有拮抗交感神经的作用,绝经后雌激素水平降低会使交感神经活性增强,迷走神经张力降低^[2]。而雌激素水平降低和精神应激刺激均会导致内皮功能障碍^[24-25],进而影响前列环素及一氧化碳的释放,导致血管紧张度增高、冠状动脉微循环障碍。UEYAMA等^[26]研究显示,雌激素预处理可预防应激诱导的SC大鼠左心室心尖肿胀。儿茶酚胺水平激增导致的内皮细胞休克也可能是短暂冠状动脉微循环障碍及左心室室壁运动异常的原因^[17, 24]。

3.3 大脑与心脏之间的联系 脑-心轴参与SC。研究显示,SC患者副交感神经和交感神经亚网络静息状态的功能连接下降,甚至持续至SC发作后的几个月到几年^[25]。静息状态功能连接强度降低表明SC患者可能有较弱的自我调节能力,存在应激性刺激时,默认模式网络子系统的功能缺失可能使患者产生对自己不利的评价,导致体内压力水平升高,从而影响与压力相关的大脑区域,如边缘系统,包括脑岛、海马、杏仁核以及

腹内侧前额叶皮质、脑干^[25],这些区域很大程度上与大脑自主神经中心重叠,其活动的增加会导致交感神经活动增加,这与儿茶酚胺假说一致^[27]。同时,有研究表明,杏仁核活动的增加与心血管疾病风险升高有关^[28]。不同的脑区损伤会对自主神经与心脏活动产生不同的影响,心脏损伤也会引起大脑功能的异常,两者互为因果^[2, 25]。与儿茶酚胺水平升高相关的疾病如癫痫发作、颅内出血和偏头痛可能是发生SC的危险因素,在SC患者中的发生率是急性冠脉综合征患者中的2倍^[29]。在蛛网膜下腔出血急性期,交感神经活跃可诱发心肌损伤,并导致心功能障碍^[30]。

SC发病可能还涉及其他的病理生理学机制,例如急性期心肌炎性反应、心肌代谢异常、瞬时心室后负荷过重等,但确切的发病机制尚不明确。

4 临床特征

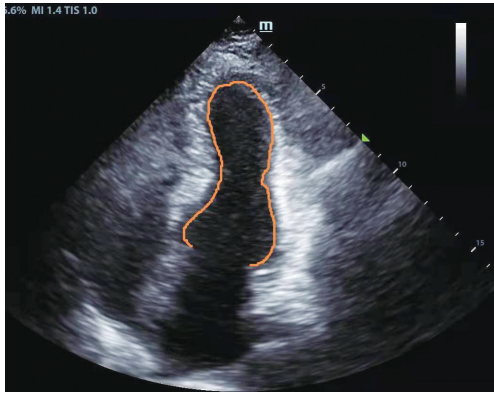
4.1 临床症状 SC最常见的临床症状是急性胸痛、呼吸困难或晕厥,约76%的SC患者出现胸痛,部分SC患者可能出现由其并发症引起的症状,如心力衰竭、肺水肿、脑卒中、心源性休克或心搏骤停,也可能出现全身无力、不明原因的咳嗽和发热等不典型症状^[31]。

4.2 心电图异常 超过90%的SC患者入院时心电图为窦性心律,且心率明显快于急性冠脉综合征患者^[31]。SC患者心电图通常表现为缺血性ST段下降或抬高、T波倒置,或两者兼有,与急性冠脉综合征相似的是,SC患者的心电图表现为时间上的演变,典型的是最初出现ST段抬高,随后出现进行性T波倒置和QT间期延长^[32]。与急性冠脉综合征不同的是,在SC患者中,ST段抬高常见于II、III、aVF、aVR和V₅~V₆导联,面向心尖和下外侧区,大多数急性前壁心肌梗死患者ST段抬高常见于V₂~V₄导联^[33],除此之外,ST段压低在SC患者中较少见^[5]。

4.3 生物学标志物升高 约90%的SC患者心肌肌钙蛋白水平升高,但通常只是轻度升高,心肌肌钙蛋白峰值与急性冠脉综合征患者相比明显降低,左心室室壁损伤程度与心肌坏死生物标志物的升高程度不呈正比,可能与可逆性心肌损伤有关^[32],入院时心肌肌钙蛋白水平升高是SC患者预后较差的预测因素之一^[31]。血清脑钠肽水平升高可能与SC导致的心室扩张有关^[34-35]。

4.4 超声心动图异常表现 SC急性期多表现为左心室心尖部室壁运动异常,见图1,范围常超出单支冠状动脉供血分布区域,心尖部呈气球样膨出,基底段代偿性运动增强,左心室射血分数明显降低,但其随着疾病恢复可逐渐正常^[36]。

4.5 冠状动脉造影异常表现 研究显示,约82%的SC患者冠状动脉造影为典型的心尖膨胀型,约17%的SC患者为左心室中部膨胀型,约1.5%的SC患者为局灶型,



注：左心室心尖段心尖气球样扩张伴运动障碍

图1 心尖四腔心切面收缩期超声心动图成像

Figure 1 Echocardiography of apical four-chamber view systolic

约1%的SC患者为基底型，表现为基底部运动功能减退而心室中部及心尖部运动功能相对正常^[24, 31]。约75%的SC患者冠状动脉正常，约15%的SC患者合并阻塞性冠状动脉粥样硬化^[34]。6%的SC患者观察到心外膜冠状动脉狭窄 $\geq 75\%$ ^[24]。

4.6 心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 异常表现 CMR适用于SC亚急性期的评估，可精确评估局部心肌室壁运动异常，还可评估心包、胸腔积液及左、右心室血栓等情况^[32]。同时，CMR可区分可逆性损伤与不可逆性损伤，这对于诊断SC和排除心肌梗死或类似疾病尤为重要^[24]。

5 诊断

SC与急性冠脉综合征在多种临床特征上极为相似，例如急性胸痛、呼吸困难及心电图异常和生物学标志物升高，所以如何确诊SC具有一定的挑战性。

冠状动脉造影和左心室造影被认为是确诊或排除SC的“金标准”^[3]。对于出现急性胸痛和ST段抬高的患者，联合心电图改变和心肌肌钙蛋白水平，特别是绝经后女性，需要考虑SC，此时应尽早行冠状动脉造影^[13]，如造影显示无冠状动脉狭窄且局部室壁运动异常超出单个冠状动脉范围时，通常诊断为SC。

SC诊断标准中广泛认可的是2004年提出并于2008年修订的梅奥临床诊断标准^[37-38]，具体为：(1) 短暂性左心室室壁运动异常，室壁运动异常通常是节段性的，且超出心外膜单支冠状动脉供血范围；(2) 无阻塞性冠状动脉疾病或急性斑块破裂，如果发现冠状动脉疾病，但室壁运动异常不在冠状动脉疾病范围内，也可诊断为SC，因为部分SC患者合并冠状动脉疾病；(3) 有新的心电图异常和/或心肌肌钙蛋白水平升高的证据；(4) 无嗜铬细胞瘤和心肌炎^[39]。

6 治疗

SC的治疗目的是支持性护理以维持生命、去除诱

因、尽量减少并发症的发生^[14]。初次就诊疑似SC的患者在明确诊断前可行急性冠脉综合征治疗方案，可给予阿司匹林及肝素抗栓治疗，但颅内出血等诱因触发的SC患者使用抗凝药物可能导致严重出血并发症，应谨慎使用。QT间期延长会导致恶性心律失常的发生，应给予连续心电图监测，如有条件应尽早行冠状动脉造影以明确诊断^[32]。

SC合并心力衰竭且无心源性休克患者，可给予静脉扩张剂（如硝酸甘油）、利尿剂以减少静脉回心血量，ACEI/ARB及 β -受体阻滞剂通常作为常规治疗药物。

对于心源性休克患者，需根据是否出现左心室流出道梗阻 (left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO) 制定不同治疗方案，无LVOTO的情况下，如多巴酚丁胺、多巴胺可增加心排量^[14]，但考虑到SC患者处在肾上腺素高水平状态，一些专家指出，无论是否出现LVOTO，均应避免使用儿茶酚胺类正性肌力药物^[40]，如应用需注意短期内连续进行超声心动图检查。左西孟旦可代替儿茶酚胺类正性肌力药物而应用于重度心力衰竭及心源性休克。如治疗不充分，可考虑使用左心室辅助装置和主动脉内球囊反搏，其可降低急性期死亡率^[6, 14]。

低血压休克伴LVOTO是儿茶酚胺类正性肌力药物的禁忌证，慎用硝酸甘油、利尿剂，其可能会加重梗阻。可谨慎给予患者静脉输注小剂量短效 β -受体阻滞剂，以缓解LVOTO及维持灌注压^[14]。小剂量短效 β -受体阻滞剂可缓解LVOTO，但对于伴有左心室射血分数降低、低血压和心动过缓的严重急性心力衰竭患者禁用^[32]，必要时可给予小剂量的血管升压药物，如血管加压素。体外膜肺氧合可用于治疗难治性SC合并LVOTO^[14]。合并LVOTO的SC患者可能受益于伊伐布雷定，因为伊伐布雷定可治疗心动过速^[41-42]。

对于血栓风险较高的患者可预防性静脉或皮下注射肝素以抗凝，对于存在左心室血栓或栓塞并发症或广泛心尖部运动异常的患者，建议给予华法林抗凝2~3个月，直到超声心动图证实左心室血栓和左心室室壁运动异常消失^[43]。

β -受体阻滞剂可防止恶性心律失常和心脏破裂，伴有恶性心律失常的SC患者亦可考虑植入式心脏除颤器^[14]。

7 预后

据报道，美国和欧洲SC患者发病后1个月死亡率为5%~7%，与急性心肌梗死患者的死亡率相似；死亡率预测因素包括心源性休克、儿茶酚胺类药物的使用、年龄 > 70 岁、合并躯体疾病或男性。约80%的住院SC患者死亡原因是合并严重疾病，最常见的是蛛网膜下腔出血、缺血性脑卒中、缺氧性脑损伤、急性呼吸衰竭和败

血症。不良事件主要发生在SC发生后的第1年^[7], 一项长期随访研究结果显示, SC患者主要不良心脑血管事件发生率为9.9%, 死亡率为5.6%^[31]。心理因素触发的SC患者预后普遍良好, 而继发于神经损伤和其他躯体疾病的SC患者的死亡率高于急性冠脉综合征患者^[44]。

8 展望

随着医疗水平的不断提升, 目前全球对SC的认识也不断深入, 但各地区流行病学数据仍不全面, 病理生理学机制及诊断标准尚无全球共识, SC的治疗方案也亟须更加充分的研究证据支持。

作者贡献: 贾志毅、鹿庆华进行文章的构思与设计; 孙蓉、刘玉胜进行研究的实施与可行性分析; 贾志毅、张浩、李文静、韩清梅进行文献收集; 贾志毅进行文献整理, 论文撰写; 邝江莹进行论文的修订; 邝江莹、鹿庆华负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SATO H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm [M] // KODAMA K, HORI H M. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990: 56-64.
- [2] LYON A R, CITRO R, SCHNEIDER B, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (7): 902-921. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.060.
- [3] GHADRI J R, WITTSTEIN I S, PRASAD A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (22): 2032-2046. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076.
- [4] MAITI A, DHOBLE A. Takotsubo cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (16): e24. DOI: 10.1056/NEJMicm1615835.
- [5] PELLICCIA F, KASKI J C, CREA F, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome [J]. *Circulation*, 2017, 135 (24): 2426-2441. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.
- [6] DI VECE D, CITRO R, CAMMANN V L, et al. Outcomes associated with cardiogenic shock in takotsubo syndrome [J]. *Circulation*, 2019, 139 (3): 413-415. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036164.
- [7] SHARKEY S W, MARON B J. Survival after takotsubo, revisited [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (8): 883-884. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.022.
- [8] BERTON E, VITALI-SERDOZ L, VALLON P, et al. Young girl with apical ballooning heart syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 161 (1): e4-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.012.
- [9] OTILLIO J K, HARRIS J K, TUURI R A. 6-year-old girl with undiagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis and takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2014, 30 (8): 561-565. DOI: 10.1097/PEC.000000000000189.
- [10] ROZEMA T, KLEIN L R. Takotsubo cardiomyopathy: a case report and literature review [J]. *Cardiol Young*, 2016, 26 (2): 406-409. DOI: 10.1017/S1047951115001249.
- [11] DESHMUKH A, KUMAR G, PANT S, et al. Prevalence of takotsubo cardiomyopathy in the United States [J]. *Am Heart J*, 2012, 164 (1): 66-71. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.03.020.
- [12] QAQA A, DAOKO J, JALLAD N, et al. Takotsubo syndrome in African American vs. non-African American women [J]. *West J Emerg Med*, 2011, 12 (2): 218-223.
- [13] AKASHI Y J, NEF H M, LYON A R. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12 (7): 387-397. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.39.
- [14] MEDINA DE CHAZAL H, DEL BUONO M G, 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.072.
- [15] SUMMERS M R, LENNON R J, PRASAD A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (7): 700-701. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.031.
- [16] WITTSTEIN I S. Cardiac arrest and Takotsubo syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (26): 2152-2154. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz324.
- [17] KUME T, KAWAMOTO T, OKURA H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction [J]. *Circ J*, 2008, 72 (1): 106-108. DOI: 10.1253/circj.72.106.
- [18] WITTSTEIN I S, THIEMANN D R, LIMA J A, 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.
- [19] ORTAK J, KHATTAB K, BARANTKE M, et al. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32 (Suppl 1): S21-25. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.02221.x.
- [20] UEYAMA T, KASAMATSU K, HANO T, et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'takotsubo' cardiomyopathy [J]. *Circ J*, 2002, 66 (7): 712-713. DOI: 10.1253/circj.66.712.
- [21] LYON A. Stress in a dish: exploring the mechanisms of takotsubo syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (8): 992-995.

- DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.716.
- [22] ANGELINI P. Transient left ventricular apical ballooning: a unifying pathophysiologic theory at the edge of Prinzmetal angina [J] . Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 71 (3) : 342–352. DOI: 10.1002/ccd.21338.
- [23] JAGUSZEWSKI M, OSIPOVA J, GHADRI J R, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction [J] . Eur Heart J, 2014, 35 (15) : 999–1006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz392.
- [24] NAEGELE M, FLAMMER A J, ENSELEIT F, et al. Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome [J] . Int J Cardiol, 2016, 224 : 226–230. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.008.
- [25] TEMPLIN C, HÄNGGI 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz068.
- [26] 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. DOI: 10.1196/annals.1410.079.
- [27] SUZUKI H, YASUDA S, SHIMOKAWA H. Brain–heart connection in Takotsubo syndrome before onset [J] . Eur Heart J, 2021, 42 (19) : 1909–1911. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab026.
- [28] TAWAKOL A, ISHAI A, TAKX R A, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study [J] . Lancet, 2017, 389 (10071) : 834–845. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31714–7.
- [29] SAMUELS M A. The brain–heart connection [J] . Circulation, 2007, 116 (1) : 77–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678995.
- [30] MASUDA T, SATO K, YAMAMOTO S, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model [J] . Stroke, 2002, 33 (6) : 1671–1676. DOI: 10.1161/01.str.0000016327.74392.02.
- [31] TEMPLIN C, GHADRI J R, DIEKMANN J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy [J] . N Engl J Med, 2015, 373 (10) : 929–938. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761.
- [32] GHADRI J R, WITTSTEIN I S, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077.
- [33] KOSUGE M, EBINA T, HIBI K, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction [J] . J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (22) : 2514–2516. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.059.
- [34] FRÖHLICH G M, SCHOCH B, SCHMID F, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT–proBNP/myoglobin and NT–proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy [J] . Int J Cardiol, 2012, 154 (3) : 328–332. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.077.
- [35] OMLAND T, PERSSON A, NG L, et al. N–terminal pro–B–type natriuretic peptide and long–term mortality in acute coronary syndromes [J] . Circulation, 2002, 106 (23) : 2913–2918. DOI: 10.1161/01.cir.0000041661.63285.ae.
- [36] NAGUEH S F, SMISETH O A, APPLETON C P, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J] . Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17 (12) : 1321–1360. DOI: 10.1093/ehjci/jew082.
- [37] BYBEE K A, KARA T, PRASAD A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST–segment elevation myocardial infarction [J] . Ann Intern Med, 2004, 141 (11) : 858–865.
- [38] PRASAD A, LERMAN A, RIHAL C S. Apical ballooning syndrome (Tako–Tsubo or stress cardiomyopathy) : a mimic of acute myocardial infarction [J] . Am Heart J, 2008, 155 (3) : 408–417. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.008.
- [39] CAMMANN V L, SZAWAN K A, STÄHLI B E, et al. Age–related variations in takotsubo syndrome [J] . J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (16) : 1869–1877. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.057.
- [40] DI VECE D, CITRO R, TEMPLIN C. Response by di vece et al to letter regarding article, "outcomes associated with cardiogenic shock in takotsubo syndrome: results from the international takotsubo registry" [J] . Circulation, 2019, 139 (25) : e1044–1045. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040783.
- [41] MÜNDEL T, KNORR M, SCHMIDT F, et al. Airborne disease: a case of a Takotsubo cardiomyopathie as a consequence of nighttime aircraft noise exposure [J] . Eur Heart J, 2016, 37 (37) : 2844. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw314.
- [42] MADIAS J E. If channel blocker ivabradine vs. β –blockers for sinus tachycardia in patients with takotsubo syndrome [J] . Int J Cardiol, 2016, 223 : 877–878. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.281.
- [43] Y–HASSAN S, TORNVALL P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome [J] . Clin Auton Res, 2018, 28 (1) : 53–65. DOI: 10.1007/s10286–017–0465–z.
- [44] GHADRI J R, KATO K, CAMMANN V L, et al. Long–term prognosis of patients with takotsubo syndrome [J] . J Am Coll Cardiol, 2018, 72 (8) : 874–882. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.016.

(收稿日期: 2022–03–30; 修回日期: 2022–05–09)

(本文编辑: 陈素芳)