

·临床研究·

Takotsubo综合征患者住院死亡危险因素

蒙媛丽, 冯日清, 王培伟, 陈曦, 伍卫, 韦育林
(中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科, 广东广州 510120)

摘要:【目的】探讨Takotsubo综合征(TTS)患者住院死亡的危险因素。【方法】回顾性分析我院2009年2月至2022年1月诊断为TTS患者的住院资料,根据住院期间是否死亡分为死亡组和存活组,比较两组患者的一般临床资料、诱发因素、实验室检查、心电图、超声心动图、并发症和治疗措施,采用单因素logistic回归分析筛选TTS患者住院死亡可能的危险因素,多因素logistic回归分析确定TTS患者住院死亡的危险因素。【结果】本研究共纳入TTS患者62例,其中男21例(33.9%),女41例(66.1%),绝经后女性26例(41.9%),年龄(55.6±16.2)岁,躯体应激50例(80.6%)。住院期间死亡17例(27.4%),存活45例(72.6%)。TTS死亡组收缩压、左室射血分数(LVEF)较存活组低,其发生晕厥比例、氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)及高敏肌钙蛋白T(hs TnT)水平均较存活组高(P 值均 <0.05);诱发因素中,死亡组由于神经系统疾病所诱发TTS的比例高于存活组($P<0.05$);死亡组发生心源性休克、恶性室性心律失常、心房颤动、呼吸衰竭及治疗用多巴胺、治疗用去甲肾上腺素、血液透析及机械通气的比例均较存活组高(P 值均 <0.05)。单因素logistic回归分析显示,晕厥、NT-proBNP、LVEF、神经系统疾病、心源性休克、恶性室性心律失常、心房颤动、呼吸衰竭、治疗用多巴胺、治疗用去甲肾上腺素、血液透析及机械通气是TTS患者住院死亡的可能危险因素(P 值均 <0.05)。多因素logistic回归分析显示,神经系统疾病[OR(95%CI)=5.651(1.195, 26.715), $P=0.029$]、心房颤动[OR(95%CI)=6.217(1.276, 30.298), $P=0.024$]、治疗用去甲肾上腺素[OR(95%CI)=8.847(1.912, 40.949), $P=0.005$]是TTS患者住院死亡的独立危险因素。【结论】神经系统疾病、心房颤动、治疗用去甲肾上腺素是TTS患者住院死亡的独立危险因素,临床上需注意神经系统疾病、心房颤动的防治,对于已确诊TTS合并血流动力学不稳定患者需慎重使用去甲肾上腺素。

关键词: Takotsubo综合征;住院死亡;危险因素

中图分类号:R541 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)01-0122-09

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0117

Risk Factors for in-Hospital Mortality in Patients with Takotsubo Syndrome

MENG Yuan-li, FENG Ri-qing, WANG Pei-wei, CHEN Xi, WU Wei, WEI Yu-lin
(Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)
Correspondence to: WEI Yu-lin; E-mail: weiyulin@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To analyze the risk factors for in-hospital mortality in patients with Takotsubo Syndrome (TTS). 【Methods】 Hospitalization data of consecutive patients with TTS from February 2009 to January 2022 were retrospectively collected and analyzed. Patients were divided into survival group and death group according to outcomes. The basic clinical information, triggering factors, laboratory examinations, electrocardiogram, echocardiography, complications and treatments of the two groups were compared. Univariable logistic regression analysis was used to screen the possible risk factors for in-hospital mortality in TTS patients, and multivariable logistic regression analysis was used to determine the independent risk factors for in-hospital mortality in TTS patients. 【Results】 A total of 62 TTS patients were included in

收稿日期:2022-11-03

基金项目:澳门特别行政区科学技术发展基金(0117/2019/A3)

作者简介:蒙媛丽,医学硕士,住院医师,研究方向:心血管疾病的超声诊断,E-mail:Mengdatou1990@163.com;韦育林,通信作者,副教授,硕士生导师,研究方向:心血管疾病的超声诊断,E-mail:weiyulin@mail.sysu.edu.cn

our study, including 21 males (33.9%), 41 females (66.1%) and 26 postmenopausal women (41.9%), with the mean age of (55.6±16.2) years, and physical triggers were found in 50 patients (80.6%). 17 patients (27.4%) died while 45 patients (72.6%) survived during hospitalization. The death group had lower systolic blood pressure and left ventricular ejection fraction (LVEF), higher incidence rate of syncope, higher level of N-terminal pro-B natriuretic peptide (NT-proBNP) and hypersensitive troponin T (hs TnT) when compared with survival group (all P value <0.05). As for the triggering factors, the proportion of TTS induced by neurologic disorders in the death group was higher than that in the survival group (P <0.05). The death group had higher rates of cardiogenic shock, malignant ventricular arrhythmia, atrial fibrillation, and respiratory failure (all P value <0.05). Compared with the survival group, therapeutic dopamine, therapeutic norepinephrine, hemodialysis and mechanical ventilation were higher in the death group (all P value <0.05). Univariable logistic regression analysis suggested that syncope, NT-proBNP, LVEF, neurologic disorders, cardiogenic shock, malignant ventricular arrhythmia, atrial fibrillation, respiratory failure, therapeutic dopamine, therapeutic norepinephrine, hemodialysis and mechanical ventilation were potential risk factors for in-hospital mortality in TTS patients (all P value <0.05). Multivariable logistic regression analysis indicated that neurologic disorders [OR(95%CI)=5.651(1.195, 26.715), $P=0.029$], atrial fibrillation [OR(95%CI)=6.217(1.276, 30.298), $P=0.024$] and therapeutic norepinephrin [OR(95%CI)=8.847(1.912, 40.949), $P=0.005$] were independent risk factors for in-hospital mortality in TTS patients.【Conclusions】Neurologic disorders, atrial fibrillation and therapeutic norepinephrin are independent risk factors for in-hospital mortality in patients with Takotsubo Syndrome. Clinically, attention should be paid to the prevention and treatment of neurologic disorders and atrial fibrillation; norepinephrine should be carefully used in patients with diagnosed TTS complicated with hemodynamic instability.

Key words: Takotsubo syndrome; in-hospital mortality; risk factors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2023, 44(1):122-130]

Takotsubo综合征(Takotsubo Syndrome, TTS)是一类以左室暂时性收缩功能障碍为主要特征的急性心脏综合征,多以心理应激、躯体应激为诱因^[1]。TTS最初被认为是一种良性可逆性病变,但随着对TTS认识的深入,越来越多证据表明TTS急性期可发生危及生命的不良事件,多数文献报道其住院死亡率与急性冠脉综合征类似^[1-5]。因此TTS急性期的恰当处理,特别是住院期间死亡危险因素的识别与及时干预显得尤为重要。目前国内针对TTS患者住院死亡危险因素的研究鲜有报道。本研究通过回顾性分析我院诊断为TTS患者住院期间临床资料,探讨TTS患者住院死亡的危险因素,以期为该病的诊治提供更多的经验参考。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

连续选取2009年2月至2022年1月在中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科、心血管外科及重症监护病房住院并诊断为TTS的患者。

纳入标准参考2018年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)发表的国际Takot-

subo(International Takotsubo, InterTAK)诊断标准^[1,4]:①短暂的左心室功能障碍,局部室壁运动异常超出单支冠状动脉血管支配区域;②TTS事件之前存在情绪或(和)躯体诱因,但并非必须条件;③神经系统疾病和嗜铬细胞瘤可能成为TTS的诱因;④新出现的心电图异常(ST段抬高、ST段压低、T波倒置);⑤心脏生物学标志物(肌钙蛋白、肌酸激酶)水平在大多数情况下适度升高,而脑利钠肽水平明显升高;⑥同一患者可能同时存在TTS和冠状动脉疾病;⑦无感染性心肌炎的证据;⑧绝经后女性比例较高。本研究中依靠的影像学方法为冠脉造影与心室造影并辅以超声心动图,但由于部分患者病情危重无法行冠脉及心室造影,对于这部分患者本研究选择单纯运用超声心动图进行诊断,诊断依据为急性期典型的收缩期左心室心尖球形样改变及后期左心室功能恢复。排除标准:①合并冠状动脉疾病且局部室壁运动异常与单支冠状动脉血管支配区域相一致者;②在室壁运动恢复前的急性期死亡者;③临床资料不全者。

本研究通过中山大学孙逸仙纪念医院医学伦理委员会审查并豁免知情同意(批件号:SYSKY-2022-249-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集所有入选病例详细临床资料,包括:①一般临床资料,包括年龄、性别、绝经后女性、体质量指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、既往史(包括吸烟史、高血压、糖尿病、高脂血症、肾功能不全)、症状体征(包括胸闷胸痛、气促、晕厥、肺啰音);②诱发因素,包括心理应激(消极情绪、惊吓、争吵、开心情绪)、躯体应激(包括神经系统疾病、脓毒血症、嗜铬细胞瘤、其他严重疾病或手术)、无明显诱因;③实验室检查,包括氨基末端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-pro BNP)、肌酸激酶同工酶(creatine-kinase myocardial band, CK-MB)、高敏肌钙蛋白T(hypersensitive troponin T, hs TnT);④心电图,包括ST段抬高、ST段压低、T波倒置;⑤超声心动图,包括节段性室壁运动异常及其部位、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);⑥并发症,包括急性心力衰竭、左室流出道梗阻、心源性休克、恶性室性心律失常、心房颤动(atrial fibrillation, AF)、呼吸衰竭;⑦治疗,包括多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、血液透析、机械通气、主动脉球囊反搏术(intra-aortic balloon pump, IABP)、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)。本研究中,神经系统疾病包括脑出血、蛛网膜下腔出血、缺血性脑卒中、癫痫、颅脑外伤;超声心动图提示涉及左室心尖部的室壁运动异常为TTS经典型,其余部位室壁运动异常为非经典型;非ST段抬高心电图异常包括ST段压低、T波倒置;NT-pro BNP、CK-MB及hs TnT多次复查取起病后最高数值。

1.2.2 分组 将患者按照住院期间是否死亡分为存活组和死亡组,比较两组患者住院期间的一般临床资料、诱发因素、实验室检查、心电图、超声心动图、并发症及治疗方面的差异。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组比较采用独立样本Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分比表示,两组比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。基于单因素logistic回归分析结果,对TTS患者住院死亡的可能危

险因素进行多因素logistic回归分析,以寻找预测TTS患者住院死亡的独立危险因素。双侧检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 TTS患者一般情况

本研究共纳入TTS患者62例,其中男性21例(33.9%),女性41例(66.1%),绝经后女性26例(41.9%),年龄21~88岁,平均(55.6±16.2)岁。依据冠状动脉造影/冠状动脉+左室造影并辅以超声心动图(图1)诊断41例(66.1%),单纯依据典型超声心动图表现(图2)诊断21例(33.9%)。住院期间死亡17例(27.4%),存活45例(72.6%)。既往病史中以高血压(21/62, 33.9%)、糖尿病(18/62, 29.0%)、高脂血症(9/62, 14.5%)较为常见。诱发因素方面,存在心理应激、躯体应激、无明显诱因者分别有7例(11.3%)、50例(80.6%)、5例(8.1%),躯体应激中神经系统疾病13例(21.0%,其中缺血性脑卒中6例、脑出血3例、蛛网膜下腔出血1例、颅脑外伤2例、癫痫1例)、脓毒血症10例(16.1%)、嗜铬细胞瘤6例(9.7%)、其他严重疾病或手术21例(33.9%,包括消化道大出血、手术与分娩、肺栓塞、结缔组织病、药/毒物中毒)。症状体征以胸闷或胸痛(37/62, 59.7%)、气促(39/62, 62.9%)、晕厥(5/62, 8.1%)、肺啰音(26/62, 41.9%)较为常见。心电图(图3)表现为ST段抬高、ST段压低与T波倒置者分别有14例(22.6%)、22例(35.5%)、36例(58.1%)。超声心动图表现为经典节段性室壁运动异常及非经典节段性室壁异常者分别有48例(77.4%)及14例(22.6%),其中累及右室者2例(3.2%)。

死亡组入院时SBP较生存组低,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组患者年龄、性别、绝经后妇女比例、BMI、DBP、Hb、ALB、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、肾功能不全的比较差异无统计学意义(P 值均 >0.05 ;表1)。

2.2 TTS患者死亡组与存活组临床特点比较

诱发因素中死亡组神经系统疾病的患病比例高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组发生晕厥的比例及NT-proBNP、hs TnT水平高于存活组,而LVEF低于存活组,差异有统计学意义(P 值均 <0.05)。死亡组与存活组新出现的心电图异常类型(ST段抬高、ST段压低、T波倒置)及超声心动图节段性室壁运动异常部位(经典型、非经典

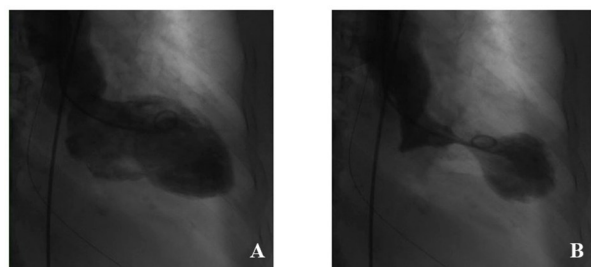
表1 TTS院内死亡组与存活组一般情况比较

Table 1 Basic characteristics of patients with TTS

[$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Variables	Death Group (n=17)	Survival Group (n=45)	t/χ^2	P
Age /year	54.9±18.9	55.8±15.4	0.184	0.854
Female	13(76.5)	28(62.2)	1.118	0.290
Postmenopausal women	8(47.1)	18(40.0)	0.252	0.615
BMI /(kg/m ²)	22.1±2.2	22.1±3.3	-0.022	0.983
SBP /mmHg	107.9±20.9	119.7±19.9	2.056	0.044
DBP/mmHg	66.5±17.2	74.8±11.5	1.834	0.080
Hb/(g/L)	106.0±16.6	113.1±24.1	1.123	0.266
ALB/(g/L)	34.3±7.4	34.3±4.4	0.004	0.997
Past history				
Smoke	2(11.8)	6(13.3)	0.000	1.000
Hypertension	5(29.4)	16(35.6)	0.208	0.648
Diabetes	6(35.3)	12(26.7)	0.125	0.723
Hyperlipidemia	3(17.6)	6(13.3)	0.001	0.979
Renal insufficiency	2(11.8)	4(8.9)	0.000	1.000

The diagnostic criteria for hypertension is $\geq 140/90$ mmHg. TTS: Takotsubo syndrome; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Hb: hemoglobin; ALB: albumin.



A: Left ventriculography in diastole; B: Left ventriculography in systole showing the apical ballooning pattern with akinesia of the mid-apical segments and hyperkinesia of the basal segment during the acute phase of TTS.

图1 TTS在急性期的左室造影影像

Fig. 1 Left ventriculography of TTS in the acute phase

型、累及右心室型)构成比的比较,差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。并发症方面,死亡组发生心源性休克、恶性室性心律失常、心房颤动、呼吸衰竭的比例高于存活组,差异有统计学意义(P 值均 <0.05)。治疗方面,死亡组治疗用多巴胺、治疗用去甲肾上腺素、血液透析、机械通气的比例高于存活组,差异有统计学意义(P 值均 <0.05)。两组患者其他临床资料指标比较差异均无统计学差异(P 值均 >0.05 ;表2)。

2.3 TTS患者住院死亡的危险因素分析

单因素 logistic 回归分析显示,晕厥、NT-proBNP、LVEF、神经系统疾病、心源性休克、恶性室性心律失常、心房颤动、呼吸衰竭、治疗用多巴胺及去甲肾上腺素、血透、机械通气是TTS患者住院死亡的可能危险因素(P 值均 <0.05);多因素 logistic 回归分析结果显示,神经系统疾病、心房颤动、治疗用去甲肾上腺素是TTS患者住院死亡的独立危险因素(P 值均 <0.05 ;表3-表4)。

3 讨论

本研究的TTS病例诱因以躯体应激为主(80.6%),研究结果显示:TTS死亡组患者因神经系统疾病所诱发TTS的比例高于存活组,其发生心源性休克、恶性室性心律失常、心房颤动、呼吸衰竭的比例更高,而使用儿茶酚胺类药物的比例更大;进一步的回归分析提示神经系统疾病、心房颤动、治疗用去甲肾上腺素是TTS患者住院死亡的独立危险因素。

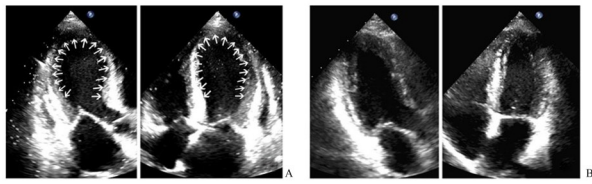
TTS早期被认为是一种良性可逆性病变,好发于绝经后女性,然而随着对疾病认识的深入,关于

表2 TTS院内死亡组与存活组临床特点比较
Table 2 Clinical characteristics of patients with TTS

[n(%), M(P₂₅~P₇₅)]

Variables	Death Group (n=17)	Survival Group (n=45)	t/χ ² /Z	P
Triggering factors				
Emotional triggers	1(5.9)	6(13.3)	0.142	0.706
Physical triggers				
Neurological disorders	7(41.2)	6(13.3)	4.214	0.040
Sepsis	4(23.5)	6(13.3)	0.344	0.557
Pheochromocytoma	0(0.0)	6(13.3)	1.216	0.270
Other serious diseases/operation	5(29.4)	16(35.6)	0.208	0.648
No triggers	0(0.0)	5(11.1)	0.829	0.362
Symptoms and signs				
Chest distress/pain	7(41.2)	30(66.7)	3.332	0.068
Shortness of breath	10(58.8)	29(64.4)	0.167	0.683
Syncope	4(23.5)	1(2.2)	4.955	0.026
Rales	8(47.1)	18(40.0)	0.252	0.615
Laboratory test				
NT-proBNP/(pg/mL)	24 540(11 722, 35 000)	11 782(2 898, 28 118)	-2.503	0.012
CK-MB/(U/L)	35.8(11.5, 69.1)	17.0(11.5, 35.5)	-1.105	0.269
hs TnT/(pg/mL)	775.0(435.5, 143 2.0)	163.0(42.3, 280.1)	-3.653	<0.001
ECG				
ST-segment elevation	2(11.8)	12(26.7)	0.831	0.362
ST-segment depression	8(47.1)	14(31.1)	1.371	0.242
T-wave inversion	8(47.1)	28(62.2)	1.165	0.280
Echocardiography				
Typical	14(82.4)	34(75.6)	0.053	0.818
Atypical	3(17.6)	11(24.4)	-	0.476
RV involvement	1(5.9)	1(2.2)	-	0.476
LVEF	32.5±11.8	41.0±13.8	2.239	0.029
Complications				
Acute heart failure	2(11.8)	7(15.6)	0.000	1.000
LVOTO	0(0.0)	5(11.1)	0.829	0.362
Cardiogenic shock	7(41.2)	3(6.7)	8.461	0.004
Malignant ventricular arrhythmia	9(52.9)	6(13.3)	8.505	0.004
AF	7(41.2)	5(11.1)	5.349	0.021
Respiratory failure	8(47.1)	6(13.3)	6.215	0.013
Treatments				
Therapeutic dopamine	11(64.7)	14(31.1)	5.787	0.016
Therapeutic dobutamine	8(47.1)	10(22.2)	2.587	0.108
Therapeutic norepinephrine	14(82.4)	14(31.1)	13.082	<0.001
Hemodialysis	6(35.3)	3(6.7)	6.005	0.014
Mechanical ventilation	12(70.6)	16(35.6)	6.115	0.013
IABP	1(5.9)	0(0.0)	-	0.274
ECMO	2(11.8)	0(0.0)	-	0.072

TTS: Takotsubo syndrome; NT-pro BNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; CK-MB: creatine-kinase myocardial band; hs TnT: hyper-sensitive troponin T; ECG: electrocardiogram; RV: right ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVOTO: left ventricular outflow tract obstruction; AF: atrial fibrillation; IABP: intra-aortic balloon pump; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.



A: Apical left ventricular long-axis view and four-chamber view obtained by echocardiography showing the apical ballooning pattern with akinesia of the mid-apical segments and hyperkinesia of the basal segment during the acute phase of TTS. B: Apical left ventricular long-axis view and four-chamber view obtained by echocardiography showing the recovery of left ventricular function one month later.

图2 1例 TTS 患者超声心动图的动态变化

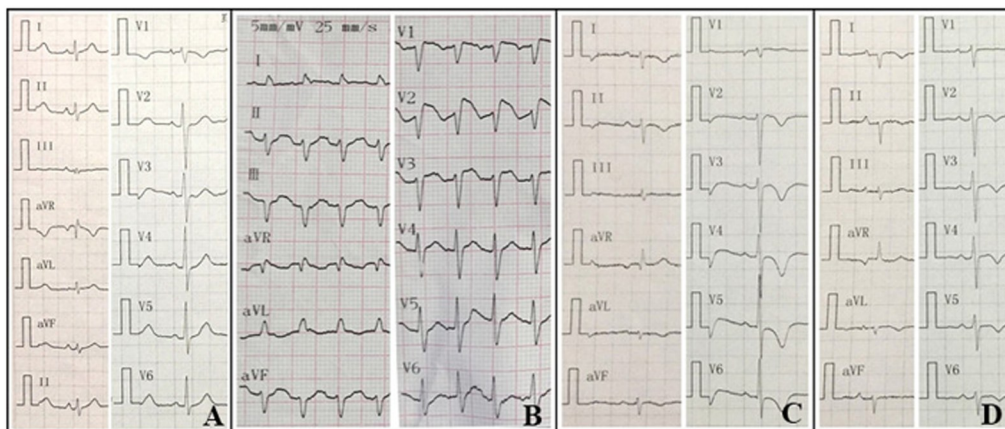
Fig. 2 Dynamic changes of echocardiography in a TTS patient

TTS患者住院期间死亡发生率的报道相继涌现,但差异较大,有研究表明重症脑卒中合并TTS患者不良预后可高达41.2%^[6-7]。本研究中62例TTS患者住院期间死亡达27.4%,这可能与本研究所选择病例大多数存在严重的躯体疾病且来自重症监护病房有关。既往曾认为TTS由心理应激所诱发,然而越来越多的研究表明,在躯体应激或者无明确应激的情况下也可发生TTS,且躯体应激比心理应激更常见,其所诱发的TTS患者预后也更差^[1]。

有研究表明,继发于神经系统疾病的TTS具有更差的生存率,神经系统疾病是TTS患者1年死亡的独立预测因子之一^[7-8]。与既往研究^[1,7-8]类似,本组研究中80.6%TTS病例为躯体应激所诱发,涵盖神经系统疾病、脓毒血症、嗜铬细胞瘤等广泛

疾病谱,这其中死亡组患者罹患神经系统疾病的比例显著高于存活组(41.2% vs 13.3%),进一步的回归分析亦提示神经系统疾病是TTS患者住院死亡的危险因素之一。急性神经系统疾病是TTS患者最大的一组躯体应激触发因素,相关研究提示罹患神经系统疾病的TTS患者住院期间死亡率是无神经系统疾病TTS患者的3.2倍^[9-10]。急性神经系统事件中TTS的发生可能起源于脑心交互作用中脑心轴的功能和结构损伤^[11],其主要通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴、脑-肠轴、肠-心轴及交感神经和副交感神经调节、阵发性刺激自主神经系统、儿茶酚胺过量产生、破坏血脑屏障、促发免疫反应和全身炎症等引起心脏损害^[10-12]。受限于TTS发病机制的复杂性和不确定性,目前TTS的临床管理主要基于专家共识、带有经验性,没有足够的证据基础来指导临床医生进行患者管理和预防策略实施,但鉴于继发于神经系统疾病的TTS预后更差,因此对于罹患神经系统疾病的患者,应密切关注这类患者的相关心功能障碍检验指标变化情况,加强心脏评估,延长临床监测和非侵入性心脏检查,尽可能避免使用儿茶酚胺或延长QT间期的药物。

本组研究中,TTS死亡组患者发生AF的比例(41.2%)明显高于TTS存活组(11.1%),进一步的回归分析显示AF是TTS患者住院死亡的危险因素之一。相关研究表明,TTS中发生AF的概率约为15%,是TTS最常见的心律失常^[13]。AF与性别、高龄紧密相关,并常与其他疾病并发(如高血压、糖尿病或其他心血管疾病),有研究证实交感神经和副



A: Normal ECG on admission; B: ECG taken in the acute stage showing ST-segment elevation in leads V₁ to V₃ (the maximum magnitude of the elevation was nearly 0.7 mv); C: ECG taken one week after the acute stage revealing that ST-segments elevation had fallen to the baseline and deep T-wave inversions appeared; D: ECG taken four weeks after the acute stage manifesting that T-wave inversions were gradually resolved.

图3 同1例 TTS 患者心电图的动态演变

Fig. 3 Dynamic evolution of electrocardiogram of the same TTS patient

表3 TTS患者住院死亡危险因素的单因素logistic回归分析
Table 3 Univariable logistic regression analysis of patients with TTS

Variables	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 95%CI
SBP	-0.031	0.016	3.785	0.052	0.969	(0.939, 1.000)
Syncope	2.606	1.162	5.030	0.025	13.538	(1.389, 131.962)
NT-proBNP	0.000	0.000	5.319	0.021	1.000	(1.000, 1.000)
hs TnT	0.001	0.000	3.610	0.057	1.001	(1.000, 1.001)
LVEF	-0.051	0.024	4.430	0.035	0.950	(0.906, 0.996)
Neurological disorders	1.515	0.660	5.275	0.022	4.550	(1.249, 16.578)
Cardiogenic shock	2.282	0.775	8.682	0.003	9.800	(2.147, 44.726)
Malignant ventricular arrhythmia	1.990	0.655	9.240	0.002	7.312	(2.027, 26.376)
AF	1.723	0.684	6.344	0.012	5.600	(1.465, 21.400)
Respiratory failure	1.754	0.655	7.181	0.007	5.778	(1.602, 20.840)
Therapeutic dopamine	1.401	0.601	5.434	0.020	4.060	(1.250, 13.185)
Therapeutic norepinephrine	2.335	0.713	10.727	0.001	10.333	(2.554, 41.802)
Hemodialysis	2.033	0.784	6.723	0.010	7.636	(1.643, 35.503)
Mechanical ventilation	1.470	0.617	5.683	0.017	4.350	(1.299, 14.569)

TTS: Takotsubo syndrome; SBP: systolic blood pressure; NT-pro BNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; hs TnT: hypersensitive troponin T; LVEF: left ventricular ejection fraction; AF: atrial fibrillation.

表4 TTS患者住院死亡危险因素的多因素logistics回归分析
Table 4 Multivariable logistic regression analysis of patients with TTS

Variables	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 95%CI
Constant	-3.184	0.782	16.591	<0.001	-	-
Neurological disorders	1.732	0.793	4.775	0.029	5.651	(1.195, 26.715)
AF	1.827	0.808	5.114	0.024	6.217	(1.276, 30.298)
Therapeutic norepinephrine	2.180	0.782	7.777	0.005	8.847	(1.912, 40.949)

TTS: Takotsubo syndrome; AF: atrial fibrillation.

交感神经张力升高是AF的发病机制之一,而儿茶酚胺分泌过量和交感神经活动增强是TTS的重要病因,且TTS患者常为高龄并伴发高血压和糖尿病等,因而TTS成为AF的易感人群^[14]。El-Battrawy等^[15]的研究发现,入院时发生AF的TTS患者较入院无AF的TTS患者具有更高的死亡率,既往有AF病史且入院时仍有AF的TTS患者与既往无AF病史但入院时发生AF的TTS患者具有相当的短期及长期结局预后,提示TTS治疗中恰当的AF管理能改善罹患AF的TTS患者结局。一项大型多中心队

列研究提示,AF是TTS患者结局事件的预测因素之一,可作为TTS危险分层指标,强调在TTS患者中需要对AF进行监测、随访、减少危险因素的发生和适当的抗凝^[16]。TTS病理生理机制复杂,临床上需要了解TTS的诱发因素,加强疾病相关并发症的认识,特别是检测心律失常不良事件的发生,识别危及生命的心律失常,完善风险分层和治疗规则,积极采取有效的应对措施,最大程度地改善患者预后。

TTS患者往往以急性心力衰竭、心源性休克为

首发表现^[17],因此早期治疗常使用到儿茶酚胺类药物,间或辅以机械通气等。本研究中,TTS死亡组患者使用多巴胺、去甲肾上腺素的比例高于存活组,多因素logistics回归分析进一步提示治疗用去甲肾上腺素是TTS患者发生死亡不良事件的危险因素之一。有研究指出,超过三分之二的药物诱发TTS病例是由于直接或间接的儿茶酚胺刺激所致,这其中的36.3%又是由于外源性儿茶酚胺导致的^[18]。据报道,实验性使用高剂量儿茶酚胺会导致动物模型产生类似于TTS的心尖球形样改变^[19]。Vieira等^[20]首次报道了对休克患者连续输注去甲肾上腺素后继发引起应激性心肌病的病例,强调休克患者如果低血压严重或按照通常推荐的补液方法仍无法纠正的情形下使用去甲肾上腺素的风险。目前拟交感神经药物治疗对TTS发展的贡献仍不确定,相关研究表明,大多数TTS患者的儿茶酚胺水平正常或仅轻度至中度升高^[21-22]。这些结果对儿茶酚胺激增导致TTS的理论提出了挑战,提示可能存在其他导致TTS发展的因素,儿茶酚胺可能与其他物理触发因素一样,通过共同的交感神经系统过度激活(包括心脏交感神经末梢和去甲肾上腺素迸发溢出)诱发TTS。肾上腺素能药物经常用于重症监护和麻醉领域,在这种潜在应激因素众多的情形下,很难估计肾上腺素能药物的使用能在多大程度上对TTS的发展作出贡献^[23]。一项针对使用儿茶酚胺类药物治疗TTS患者的临床预后分析研究发现,住院死亡率、30 d死亡率以及长期死亡率在接受儿茶酚胺治疗的TTS患者中显著升高,提示使用正性肌力药可作为TTS患者预后的独立预测因

子^[24],但这些结果需要在临床前和临床试验中进一步评估,以确定外源性儿茶酚胺是否会导致已经受到初始心脏损伤的TTS患者病情进一步恶化。由于大多数正性肌力药物可能会加重收缩功能障碍^[25],因此,欧洲心脏病学会心力衰竭协会建议TTS患者避免或停用外源性儿茶酚胺,因为这些药物可能通过激活儿茶酚胺受体或其下游分子途径延长或加剧综合征的急性期^[26]。

目前尚没有大型随机对照试验来验证支持TTS的特异性治疗方案。TTS住院治疗的主要目标是采取支持性治疗以维持生命并尽量减少康复期间的并发症。对于发生进行性循环衰竭和心原性休克的重症TTS患者,需考虑早期采用机械辅助支持以帮助病人过渡至康复期。至于躯体疾病诱发的TTS,由于病情错综复杂,如何更好处理TTS仍需要更多的临床经验积累。

本研究的局限性为:单中心、小样本、回顾性观察研究,可能存在一定的偏倚及混杂,有待多中心大规模的研究进一步验证,但对于阐明尚未充分研究的TTS仍具有较好的参考价值。

综上所述,神经系统疾病、心房颤动、治疗用去甲肾上腺素是TTS患者住院死亡的危险因素。TTS可能是严重躯体疾病的一种特殊心脏改变,TTS患者住院期间死亡不仅与其心脏并发症有关,更与自身原发躯体疾病有关,临床上应重视原发躯体疾病特别是急性神经系统疾病的治疗,密切关注和控制房颤的发生与复发,注意儿茶酚胺类药物的使用及可能产生的不良后果,以对症支持治疗为主进行个体化治疗。

参考文献

- [1] Ghadri JR, Wittstein IS, 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.
- [2] Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, et al. Cardiac arrest in Takotsubo syndrome: results from the Inter-TAK Registry [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(26): 2142 - 2151.
- [3] Di Vece D, Citro R, Cammann VL, et al. Outcomes associated with cardiogenic shock in Takotsubo syndrome [J]. *Circulation*, 2019, 139(3): 413 - 415.
- [4] Ghadri JR, Wittstein IS, 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.
- [5] Medina de Chazal H, Del Buono MG, 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.
- [6] Nagata T, Mohri M. The clinical features and outcomes of patients with Takotsubo syndrome: the experience at an emergency general hospital [J]. *Intern Med*, 2018, 57(5): 641-645.

- [7] 陈洪波, 张艳, 宿英英. 急性重症脑卒中患者脑心交互现象的临床特点与预后分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(8): 953-957.
- Chen HB, Zhang Y, Su YY. Clinical characteristics and prognosis of brain-heart interaction in patients with acute severe stroke[J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(8): 953-957.
- [8] Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. International Takotsubo (InterTAK) Registry. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical Takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry [J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(3): 335-340.
- [9] Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long term prognosis of patients with Takotsubo syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(8): 874-882.
- [10] Cammann VL, Scheitz JF, von Rennenberg R, et al. InterTAK consortium. Clinical correlates and prognostic impact of neurologic disorders in Takotsubo syndrome[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 23555.
- [11] Sposato LA, Hilz MJ, Asperg S, et al. World Stroke Organisation Brain & Heart Task Force. Post-stroke cardiovascular complications and neurogenic cardiac injury: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(23): 2768-2785.
- [12] Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain-Heart Interaction: cardiac complications after stroke [J]. Circ Res, 2017, 121(4): 451-468.
- [13] El-Battrawy I, Lang S, Ansari U, et al. Impact of concomitant atrial fibrillation on the prognosis of Takotsubo cardiomyopathy [J]. Europace, 2017, 19(8): 1288-1292.
- [14] Jesel L, Berthon C, Messas N, et al. Atrial arrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and prognosis [J]. Europace, 2019, 21(2): 298-305.
- [15] El-Battrawy I, Cammann VL, Kato K, et al. Impact of atrial fibrillation on outcome in Takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(15): e014059.
- [16] Stiermaier T, Santoro F, Eitel C, et al. Prevalence and prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with Takotsubo syndrome [J]. Int J Cardiol, 2017, 245: 156-161.
- [17] 刘君, 赖俊, 何咏聪, 等. 酷似急性心肌梗死的 Takotsubo 综合征临床特点及预后分析 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2020, 41(4): 627-634.
- Liu J, Lai J, He YC, et al. Clinical characteristics and prognosis of Takotsubo syndrome mimicking acute myocardial infarction [J]. J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(4): 627-634.
- [18] Kido K, Guglin M. Drug-induced Takotsubo cardiomyopathy [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(6): 552-563.
- [19] Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy [J]. Circulation, 2012, 126(6): 697-706.
- [20] Vieira A, Batista B, de Abreu TT. Iatrogenic Takotsubo cardiomyopathy secondary to norepinephrine by continuous infusion for shock [J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2018, 5(7): 000894.
- [21] Y-Hassan S, Henareh L. Plasma catecholamine levels in patients with Takotsubo syndrome: implications for the pathogenesis of the disease [J]. Int J Cardiol, 2015; 181: 35-38.
- [22] Y-Hassan S, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis of 156 published cases [J]. Clin Cardiol, 2020, 43(5): 459-467.
- [23] Sato K, Iwata A, Kurihara M, et al. Stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome) in patients who received adrenergic agonist drugs: a pharmacovigilance study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database [J]. J Cardiol, 2022, 79(1): 36-41.
- [24] Ansari U, El-Battrawy I, Fastner C, et al. Clinical outcomes associated with catecholamine use in patients diagnosed with Takotsubo cardiomyopathy [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 54.
- [25] Singh T, Khan H, Gamble DT, et al. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications [J]. Circulation, 2022, 145(13): 1002-1019.
- [26] Redmond M, Knapp C, Salim M, et al. Use of vasopressors in Takotsubo cardiomyopathy: a cautionary tale [J]. Br J Anaesth, 2013, 110(3): 487-488.