

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.07.043

神经源性心脏损伤的研究进展*

刘星彤 谢宇颖 戚思华[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院 麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:神经源性心脏损伤是指各种急性脑损伤患者出现的类似急性心肌损伤的临床症状,临床表现包括心电图异常、心肌酶升高、室壁运动功能障碍等。主要机制为颅脑病损伤影响自主神经的高级中枢丘脑下部时导致的神经系统功能紊乱及体液障碍。神经源性心脏损伤的发病率较高,且与患者住院时间延长和病死率增高相关。本文详细阐释了神经源性心脏损伤的临床表现、发病机制、预防及治疗,期望有助于临床诊断和科学研究。以期降低患者的死亡率,改善和提高患者的生活质量。

关键词:神经源性心脏损伤;脑卒中;心电图

中图分类号:R741.02;R651;R54 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)07-1392-03

A Review of Neurocardiogenic Injury*

LIU Xing-tong, XIE Yu-ying, QI Si-hua[△]

(Department of Anaesthesiology, The Fourth Affiliates Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Neurocardiogenic injury is defined as clinical symptoms which are similar with acute myocardial injury, occurring after various types of acute brain injury. The typical spectrum of clinically observed abnormalities includes electrocardiogram, myocardial enzyme, ventricular wall motion dysfunction. The mechanism includes the dysfunction of nervous system and humoral disturbance in the lower part of the superior central hypothalamus, which affects the autonomic nerve. The occurrence of neurocardiogenic injury is related to the length of hospital stay and increases the risk of death. This review summarizes the possible clinical manifestation, mechanisms, prevention and treatment of neurocardiogenic injury, and it is expected to be helpful to clinical diagnosis and scientific research and contributes to reduce the mortality and improve the quality of patients.

Key words: Neurocardiogenic injury; Stroke; Electrocardiogram

Chinese Library Classification(CLC): R741.02; R651; R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)07-1392-03

前言

随着中国老龄化社会的到来,罹患脑卒中的人数正在逐年上升^[1]。脑卒中诱发的神经源性心脏损伤,主要发生于老年人,其高发病率和死亡率给患者的家庭和社会带来了沉重的经济负担。目前对神经源性心脏损伤的研究多集中于临床表现,如心律失常、心肌酶升高、室壁运动功能障碍,对于其内在发病机制尚不清楚^[2]。由于脑部疾病较严重,心脏方面症状多被掩盖,很容易被忽视、漏诊^[3]。本文总结了有关神经源性心脏损伤发生率、发生时间、发生部位及心电图、心肌酶学变化特点,就可能发病机制、临床特点、及预防措施进行综述。一方面,为临床工作提供积极的指导作用,另外,为进一步研究提供先见性参考。

1 神经源性心脏损伤的临床表现

神经源性心脏损伤常见的症状有心悸、胸闷、胸痛、呼吸困难,严重的会出现心力衰竭,甚至心源性休克^[4]。而脑卒中患者在急性期常神志不清,神经系统症状较为严重,心脏症状因无

法表述而容易被忽视^[5]。常见的临床表现包括心电图改变、心功能改变、心肌标志物异常。

1.1 心电图改变

心电图的改变既存在于原有心脏疾病史的患者,也存在于无心脏病史但有神经系统疾病的患者。右侧大脑半球脑卒中较左侧大脑半球卒中更易发生心律失常^[6]。脑卒中时较为常见的心电图异常包括:ST段异常、QT间期延长、T波倒置、房颤^[5,6],其它的还有U波出现、电轴左偏、窦性心动过速、室性心动过速、心动过缓(窦房结综合征、二度和三度房室传导阻滞)^[7,8]。其中,QT间期延长最为常见,且多发生于右侧大脑半球脑卒中的患者^[9]。QT间期延长与心脏复极化延迟有关,会增加室颤的风险,可能诱发多型性心动过速和心源性猝死^[7]。

快速型心律失常的出现降低脑灌注,进而加重脑损伤,也增加了有心脏病史的患者缺血性心脏损伤的风险。房颤是急性脑卒中最常见的快速型心律失常,且会增加全身血栓栓塞的风险^[7]。有研究认为,房颤是所有引起脑卒中最为常见的一种心律失常,同时也是诱发认知功能障碍发生的危险因素^[10]。脑卒中会

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81271456)

作者简介:刘星彤(1991-),硕士研究生,主要研究方向:围术期脏器保护,E-mail: 1534767669@qq.com,电话:15204657464

[△]通讯作者:戚思华(1965-),博士生导师,教授,主要研究方向:脑缺血再灌注损伤与围术期脑功能保护,

E-mail: mzk2007qisihua@163.com,电话:13936511143

(收稿日期:2018-05-23 接受日期:2018-06-18)

诱发房颤,房颤本身又是脑卒中发生的危险因素之一;因此很难确定房颤与脑缺血谁发生在前^[8]。有研究表明,脑卒中后发生房颤的患者年纪较轻且男性居多,损伤多位于岛叶皮质且梗死面积较大^[9]。由此可见,梗死的面积和部位可能是房颤发生与进展的决定因素。

1.2 心功能的改变

神经源性心脏损伤的超声心动图常表现为室壁运动功能异常、心脏收缩功能降低以及左心室射血分数下降,但患者通常无冠状动脉基础疾病,在神经系统病变好转后心脏的功能也可恢复正常。脑卒中患者中,心脏收缩功能障碍的发生率为13%-29%。心脏的这种改变与院内高死亡风险相关^[1]。除了收缩功能障碍,急性脑卒中中也可能伴发心脏舒张功能障碍。心脏舒张功能障碍,造成左心室舒张末期压力增高、交感兴奋、内皮细胞损伤以及随之而来的高凝状态^[2]。二尖瓣舒张早期血流速度峰值(E)与运动速度峰值(E')的比值(E/E')常用来反应心室的舒张功能,数值越高,舒张功能障碍越为严重^[12],该比值已经用于评估急性脑卒中后的心脏功能^[11]。

1.3 心肌标志物异常

已经有研究证实,急性脑卒中发生时,常出现心肌标志物异常,且程度与病变范围及意识障碍相一致,常可反应心脏损伤程度^[3]。常见的心肌标志物包括心肌酶、肌钙蛋白和脑钠肽。
1.3.1 心肌酶 研究发现,急性脑卒中后72小时内心肌酶水平常升高,7天左右恢复正常^[3]。磷酸肌酸激酶同工酶(Creatine Kinase MB, CK-MB)作为脑卒中后心肌损伤的标志物之一,与肌钙蛋白相比,在诊断心肌梗死上并无特异性。有研究发现,无心脏损伤的单纯脑卒中患者也会出现CK-MB水平升高^[13],而且CK-MB也会受到药物和肾脏功能的影响,因此在脑卒中后CK-MB的改变应与其他检查结果相结合来判断脑卒中后心肌损伤的情况^[14]。

1.3.2 肌钙蛋白 有研究发现,急性脑梗死患者中53%肌钙蛋白升高,而其中只有6%发生心肌梗死^[15]。脑卒中患者肌钙蛋白升高的独立危险因素有很多,包括年龄、冠心病史、充血性心力衰竭、糖尿病、高血脂、慢性肾病等。当卒中发生在岛叶时,肌钙蛋白升高的概率更大,是肌钙蛋白升高的唯一独立危险因素^[16,17]。肌钙蛋白升高水平越高,左心运动功能障碍程度越重,患者脑损伤越严重。在右侧大脑中动脉栓塞时,肌钙蛋白升高水平与梗死区面积成正相关^[18]。与心肌梗死不同的是,神经源性心脏损伤患者肌钙蛋白的增高程度并不显著,即便是大面积脑梗死的患者,其肌钙蛋白数值也低于2.8 ng·mL⁻¹^[15]。

1.3.3 利钠肽 有三种类型的利钠肽,包括:脑钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP),主要由心室分泌;心钠肽,由右心房分泌;C型利钠肽,由血管内皮细胞损伤诱导分泌^[19]。BNP是在心脏容量压力负荷过重时由心室分泌的一种神经激素^[19]。除此之外,包括大脑皮层、丘脑、下丘脑、脑干、小脑在内的大脑结构也会分泌该种神经激素^[20,21]。其直接作用于肾血管和肾小管,起到扩张血管和利钠的作用,同时抑制交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,常用于心衰的评估^[22]。BNP增高是冠状动脉造影阴性患者确诊脑卒中后心脏功能障碍比较重要的依据^[23],其增高程度与早期死亡风险均密切相关^[2],同时也。但在急性脑卒中的患者中,BNP的升高不仅由于心脏收缩功能障碍,还源于交感活性增强^[22]。最近的研究发现,阵发性房颤患者的BNP

水平更高,即升高的BNP可能预示着房颤的发生^[24]。另一方面,血浆BNP水平升高的患者,其CHADS₂评分和mRS评分(Modulate RANK Score)也更高^[25]。

2 神经源性心脏损伤的发病机制

2.1 神经功能损伤

下丘脑、脑干以及边缘系是支配心脏活动的高级自主神经中枢^[2]。脑卒中患者由于脑组织损伤,周围区水肿,颅内压增高,容易累及以上部位产生心电图改变^[26]。控制心脏自主神经节律的另一主要结构是岛叶皮质,大脑岛叶为心脏活动的皮质支配区,左右侧岛叶对心脏活动有不同的影响。脑卒中时,右侧岛叶皮质损伤导致交感神经紊乱,诱发典型的心脏改变,而左侧岛叶皮质损伤则会增加副交感神经活性^[10]。

2.2 中枢轴系调节功能障碍

脑卒中,机体处于应激状态,既兴奋下丘脑-垂体-肾上腺髓质轴,又激活交感神经-肾上腺素系统,从而产生大量儿茶酚胺^[10]。儿茶酚胺能够直接损伤心肌细胞:有研究表明,儿茶酚胺降低了细胞的生存能力和蛋白质合成,同时增加肌酸激酶的释放^[3]。高水平的儿茶酚胺引起细胞内钙释放导致可逆的心肌细胞损伤;激活 β 肾上腺素能受体造成心肌内线粒体活性氧的生成,造成氧化应激损伤^[27]。同时,动物研究显示,儿茶酚胺引起冠状动脉收缩,进而减少心脏供血,间接损伤心肌细胞^[10]。

2.3 体液调节系统紊乱

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angio Tensin-aldosterone System, RAAS)是人体内重要的体液调节系统。RAAS不仅参与对靶器官的调节,还能调节血管炎症反应、内皮功能障碍和动脉粥样硬化^[28,29]。越来越多的证据表明高血压和内皮功能障碍与血管紧张素II的影响有关。血管紧张素II激活核因子引起炎症因子(如白细胞介素6、肿瘤坏死因子a)的过度表达,并且增加了白细胞对肠系膜动脉的粘附性^[28]。此外,由于血管紧张素II的促氧化作用(通过NADH/NADPH途径生成活性氧)使得内皮损伤进一步加重^[28]。动物研究发现,在小鼠体内注入血管紧张素II会导致血压升高,大量的炎症细胞浸润到心肌,随后发生心脏纤维化^[30]。另外,醛固酮对器官纤维化、组织缺血、甚至心脏纤维化有直接的调节作用^[31]。虽然醛固酮的作用通常局限于肾脏,但大量的研究表明,其中枢活性会影响心衰和原发性高血压的进展^[28]。醛固酮水平过高被认为是影响心血管疾病发生的独立风险因子且与脑卒中发生相关^[32]。目前的研究更关注醛固酮对脑卒中的作用,并发现了盐皮质激素受体拮抗剂对治疗脑血管疾病和脑卒中的潜在价值^[33,34]。

3 神经源性心脏损伤的预防及治疗

神经源性心脏损伤的预防最好做到脑血管病的一级及二级预防,入院后即常规进行心电图、心肌酶、超声心动图监测,并定期进行复查,必要时行连续性心电图及血氧饱和度监测。密切关注患者有无心脏不适症状,及时发现,尽早采取防治措施^[10,28]。

轻度心律失常可不予治疗,常随原发病的好转而恢复。严重的心律失常,应用肾上腺素能 β_1 受体阻滞剂美托洛尔等药物治疗是必要的^[2]。而为阻断RAAS系统,ACEI或ARB也是必要的^[1]。对于出现心肌梗死或心功能不全患者,可给予扩容、抗凝、溶栓等治疗。增加心脏排血量,增加脑灌注,防治心源性

脑损伤^[9]。

4 小结与展望

综上所述,神经源性心脏损伤的发病率较高,且会严重影响患者预后。目前对神经源性心脏损伤的研究愈来愈多,但多集中于临床表现,且发病机制尚不明确,缺乏大规模随访资料,使人们对该疾病认识仍不全面。我们需要进一步的研究来扩展我们对其病理机制以及预防和治疗方法的认识。通过系统地研究,制定关于神经源性心肌损伤的标准化防治方法,以达到改善临床预后,降低死亡率的目的。

参考文献(References)

- [1] Wang Wen-zhi, Jiang Bin, Sun Hai-xin, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480-687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771
- [2] Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 121(4): 451-468
- [3] Mierzevska-Schmidt M, Gawecka A. Neurogenic stunned myocardium- do we consider this diagnosis in patients with acute central nervous system injury and acute heart failure?[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(2): 175-180
- [4] Blanc C, Zeller M, Cottin Y, et al. Takotsubo cardiomyopathy following acute cerebral events[J]. *Eur Neurol*, 2015, 74(3-4): 163-168
- [5] Ng L, Wang J, Altaweel L, et al. Neurologic aspects of cardiac emergencies[J]. *Crit Care Clin*, 2014, 30(3): 557-584
- [6] Manea MM, Comsa M, Minca A, et al. Brain-heart axis-review article [J]. *Med Life*, 2015, 8(3): 266-271
- [7] Kumar AP, Babu E, Subrahmanyam D. Cerebrogenic tachyarrhythmia in acute stroke[J]. *Neurosci Rural Pract*, 2012, 3(2): 204-206
- [8] Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, et al. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors a systematic, prospective analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 2892-2897
- [9] Simula S, Muuronen AT, Taina M, et al. Effect of middle cerebral artery territory ischemic stroke on QT interval[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(4): 717-723
- [10] Dorrance AM, Fink G. Effects of stroke on the autonomic nervous system[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(3): 1241-1263
- [11] Bisio S, Wongrakpanich S, Agrawal A, et al. A review of neurogenic stunned myocardium[J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2017, 5842182
- [12] Kilbourn KJ, Ching G, Silverman DI, et al. Clinical outcomes after neurogenic stress induced cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 128: 4-9
- [13] Lasek A, Kowalewska T, Gaśior Z, et al. The significance of troponin elevation for the clinical course and outcome of first-ever ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(3): 212-218
- [14] Kruse JM, Enghard P, Schröder T, et al. Weak diagnostic performance of troponin, creatine kinase and creatine kinase-MB to diagnose or exclude myocardial infarction after successful resuscitation [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 216-221
- [15] Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, et al. Determinants of high sensitivity cardiac troponin T elevation in acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurology*, 2014, 14: 96
- [16] Scheitz JF, Endres M, Mochmann HC, et al. Frequency, determinants and outcome of elevated troponin in acute ischemic stroke patients[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 31; 157(2): 239-242
- [17] Hasirci B, Okay M, Agircan D, et al. Elevated troponin level with negative outcome was found in ischemic stroke [J]. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2013, 953672
- [18] Probasco JC, Chang T, Victor D, et al. Isolated pulmonary edema without myocardial stunning in brainstem strokes [J]. *Neurol Transl Neurosci*, 2014, 2(1): 1040
- [19] Menon B, Ramalingam K, Conjeevaram J, et al. Role of brain natriuretic peptide as a novel prognostic biomarker in acute ischemic stroke[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2016, 19(4): 462-466
- [20] Saritas A, Cakir Z. Brain natriuretic peptide among stroke patients[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2014, 17(2): 243
- [21] Park K. Plasma brain-type natriuretic peptide level following seizure and syncope: pilot study[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 4(1): 14-17
- [22] Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102: 632-634
- [23] Vakamudi M. Broken-heart syndrome' be aware[J]. *Indian J Anaesth*, 2016, 60(3): 155-156
- [24] Shibazaki K, Kimura K, Fujii S, et al. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109 (9): 1303-137
- [25] Maruyama K, Shiga T, Iijima M, et al. Brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23 (5): 967-972
- [26] Y-Hassan S. Acute cardiac sympathetic disruption and left ventricular wall motion abnormality in takotsubo syndrome[J]. *Acute Card Care*, 2015, 17(1): 24-25
- [27] Andersson DC, Fauconnier J, Yamada T, et al. Mitochondrial production of reactive oxygen species contributes to the beta-adrenergic stimulation of mouse cardiomyocytes [J]. *Physiol*, 2011, 589 (Pt 7): 1791-801
- [28] Ripoll JG, Blackshear JL, Díaz-Gómez JL. Acute cardiac complications in critical brain disease[J]. *Neurol Clin*, 2017, 35(4): 761-783
- [29] Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7)
- [30] Qi G, Jia L, Li Y, et al. Angiotensin II infusion-induced inflammation, monocytic fibroblast precursor infiltration, and cardiac fibrosis are pressure dependent[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2011, 11(2): 157-167
- [31] Martinez FA. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010, 24(4): 345-350
- [32] Vysoulis GP, Karpanou EA, Tzamou VE, et al. Aldosterone levels and stroke incidence in essential hypertensive patients[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(1): 171-172
- [33] Dinh QN, Arumugam TV, Young MJ, et al. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in the cerebral circulation and stroke [J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2012, 4(1): 21
- [34] Dinh QN, Young MJ, Evans MA, et al. Aldosterone-induced oxidative stress and inflammation in the brain are mediated by the endothelial cell mineralocorticoid receptor [J]. *Brain Res*, 2016, 1637: 146-153