

# 神经重症儿童交感神经介导的应激性心肌病研究进展

李梦婷 王丽杰  
中国医科大学附属盛京医院儿内科重症监护病房, 沈阳 110004  
通信作者: 王丽杰, Email: wlj682002@163.com

**【摘要】** 儿童神经重症发病率高, 远期或多或少会留下后遗症。且由于年龄关系, 长期治疗费用多, 给患儿家庭和社会造成极大负担。神经重症发生时, 机体可表现为交感神经活性增加, 儿茶酚胺升高, 从而导致应激性心肌病的发生。应激性心肌病发生后, 可致颅内氧气供给减少, 从而加重神经重症疾病, 使患儿不良临床结局加重。通过镇静镇痛以降低交感神经活性等方案可以达到治疗神经重症疾病及应激性心肌病的目的。

**【关键词】** 神经重症; 应激性心肌病; 镇静镇痛; 交感神经  
DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2022.08.016

## Progress of takotsubo mediated by sympathetic nervous in children with intensive nervous system disease

Li Mengting, Wang Lijie  
Pediatric Intensive Care Unit, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China  
Corresponding author: Wang Lijie, Email: wlj682002@163.com

**【Abstract】** The incidence of intensive nervous system disease in children is high, and there will be more or less long-term sequelae. In addition, due to age, long-term treatment costs are high, causing a great burden to society. When intensive nervous system disease occurs, the body can show an increase in sympathetic activity and catecholamine, which leads to the occurrence of takotsubo. After the occurrence of takotsubo, it can reduce the supplement of intracranial oxygen, thus aggravate the intensive nervous system disease and aggravate the adverse clinical outcome of children. Sedation and analgesia to reduce sympathetic activity can achieve the purpose of treating intensive nervous system diseases and takotsubo.

**【Key words】** Intensive nervous system disease; Takotsubo; Sedation and analgesia; Sympathetic nervous  
DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2022.08.016

儿科神经重症主要包括颅脑损伤, 脊髓损伤, 癫痫持续状态, 中枢神经系统感染, 中、重型急性脑血管病, 需要生命支持的围手术期神经外科重症, 以及其他进展性神经系统重症疾病<sup>[1]</sup>。美国等发达国家流行病学调查显示, 儿童神经重症发病率(3~280)/10万儿童, 其病死率高达3%~30%, 而即使幸存下来也容易遗留严重的终身并发症, 包括创伤后癫痫、认知缺陷、睡眠障碍、精神病和慢性头痛等<sup>[2-6]</sup>。

神经重症疾病可以改变人体自主神经兴奋性和神经激素活性, 从而导致心脏功能异常, 甚至出现应激性心肌病(Takotsubo, TTS); 同时, 心脏功能障碍既可加重既往的脑损伤, 又可导致新的脑损伤(脑-心脏疾病)<sup>[7-8]</sup>。TTS指在不存在冠状动脉疾病的情况下, 左心室、心尖区出现的类似于心肌梗死的暂时性和可逆性收缩异常, 这种心脏病通常由应激因素(躯体及心理应激)引起, 故被称为应激性心肌病, 因其形似捕捉章鱼的容器, 也

可称为“Takotsubo”<sup>[9]</sup>。根据《国际疾病分类》<sup>[10]</sup>, 2008年美国住院患者出院记录显示, TTS占美国住院患者人数的20/10万。TTS主要发生在绝经后女性, 在年轻人和儿童中鲜有报道<sup>[11-13]</sup>。但由于脑与心脏之间存在相互作用<sup>[14]</sup>, 脑-心脏疾病的发生使神经重症的病死率、后遗症率大大提高; 且儿童由于年龄关系, 幸存者终生的治疗费用, 对个人健康、家庭及社会的影响极大。

### 1 神经重症时的机体反应

神经重症发生发展过程有很多相似之处, 自主神经功能紊乱是其中最主要的一部分。在颅脑外伤中, 交感神经功能紊乱主要表现为“交感神经风暴”<sup>[15]</sup>。同样, 在癫痫中交感神经张力增强, 迷走神经张力降低非常普遍<sup>[16]</sup>。Farias-Moeller等<sup>[17]</sup>的研究表明, 患有脑膜炎和脑炎的危重儿科患者阵发性交感神经亢进发生率为41%。右半球的岛叶皮质主要负责交感神经的激活, 而左半球的岛叶皮质主要负责副交感神经的激活, 因此脑

血管病变由于受累部位不同,表现出不同的反应<sup>[14]</sup>。神经重症患者伴有自主神经功能异常,其病理生理学仍不清楚,目前越来越多的人支持断开连接理论。传统的断开连接理论认为,神经重症发生时,中枢结构破坏,这些兴奋性低级中枢从高级中枢控制中释放出来<sup>[18]</sup>。另一个断开连接理论为兴奋性/抑制性比率模型,抑制性功能受损害导致兴奋性/抑制性比值增加<sup>[19]</sup>。断开连接理论可由结构和(或)功能的异常(如颅内压升高或神经递质异常)引起。神经重症患者大多表现为交感神经活性增强,患者处于躁动状态,导致机体(包括颅脑)需氧增加;此外,由于脑-心轴的存在,神经重症疾病导致心脏功能受损,机体供氧减少,从而加重颅内缺血缺氧。

**1.1 缺血缺氧下的脑水肿** 脑水肿分为细胞毒性和血管源性两种类型。细胞毒性水肿可见于低钠血症、早期脑缺血、颅脑外伤和脑膜炎等。水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)可渗透水,其表达增加造成细胞毒性水肿,主要位于与脑血管接触的星形细胞末端足突<sup>[20]</sup>。Wang 等<sup>[21]</sup>采用大鼠模型和低压缺氧舱来模拟高原环境,发现大鼠在低压缺氧后大脑皮质 AQP4、核因子- $\kappa$ B 磷酸化和 MAPK1/2 信号通路(p38、ERK1/2 和 JNK1/2)增加;在体外试验中,使用促炎因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 刺激星形胶质细胞后,或缺氧时与小胶质细胞共同培养,星形胶质细胞的 AQP4 均明显升高。血管源性水肿与血脑屏障破坏有关<sup>[22]</sup>,脑缺血缺氧会产生细胞毒性水肿,由于机械性破坏以及第二信使级联反应(如缺血缺氧所致促炎因子释放)所致血脑屏障受损,导致血管源性肿胀<sup>[23]</sup>。由于颅骨的限制,脑水肿后颅内压必将升高。

**1.2 颅内压、血压、交感神经之间的恶性循环** 颅内压决定着脑灌注压,脑灌注压是动脉血压与颅内压之差,升高的颅内压会降低脑灌注压和血液向大脑的输送,导致颅内缺血缺氧。同样颅内压升高会导致动脉血压升高、心动过缓和呼吸不规则等反应,称为库欣反应<sup>[24]</sup>。Schmidt 等<sup>[25]</sup>证明颅内压作为一种生理应激源,可以同步促进交感神经活动;在颅内压降低时,同样也可使交感神经活性降低。Guild 等<sup>[26]</sup>在清醒绵羊中的实验数据表明,交感驱动力随着颅内压的增加而增加。颅内压升高 10 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),可使肾交感神经活性升高约 50%。同时,颅内压的增加伴随动脉血压的增加,通过增加动脉血压,脑灌注压得以维持。神经节阻滞剂(六甲铵)可以完全防止颅内压诱发的动脉血压升高,因此,这种颅内

反射是由交感神经介导的。各种神经重症可导致机体处于应激状态,脑水肿使颅内压增加,二者均可使交感神经活性增强,从而使机体氧耗增加,机体缺氧状态下出现脑水肿,进一步增加颅内压;同时动脉血压的升高影响静脉回流,进一步加重脑水肿,颅内压进一步升高,形成恶性循环。

颅内压、血压、交感神经之间的恶性循环将导致高儿茶酚胺水平,从而导致 TTS 的发生。

## 2 TTS 发病机制

TTS 分为原发性 TTS 和继发性 TTS。原发性 TTS 患者,伴或不伴压力诱因(通常是情绪性的),潜在的伴随疾病可能是其发病的危险因素,但不会造成儿茶酚胺升高。继发性 TTS 患者,伴有交感神经系统突然激活或儿茶酚胺升高,通常作为其他内科、外科、麻醉科、产科或精神疾病患者的并发症,继发性 TTS 占绝大多数<sup>[27]</sup>。TTS 的发病机制尚不完全清楚,但大量证据表明交感神经刺激是其发病机制的核心。神经重症发生后,交感神经活性增强,从而导致儿茶酚胺异常分泌及冠状动脉痉挛、微血管功能障碍。

**2.1 儿茶酚胺诱导** 在活体大鼠模型中,高儿茶酚胺水平会产生特征性的可逆性心尖部收缩功能减退,并伴有心底部收缩功能增强<sup>[28]</sup>。在 TTS 患者中观察到血浆儿茶酚胺和神经肽(去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺)的超生理水平(升高 2 至 3 倍)<sup>[29]</sup>。当儿茶酚胺剂量高于正常生理水平时,儿茶酚胺可以通过刺激  $\beta$  肾上腺素受体,下调编码钙调节蛋白的基因表达,扰乱钙调节系统,心肌对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲和力下降导致收缩功能障碍<sup>[30]</sup>。同时,高浓度儿茶酚胺引起的氧化应激反应也与左心室功能障碍有关<sup>[31]</sup>。

**2.2 血管反应** 冠状动脉痉挛:交感神经活性增强会导致无冠心病的患者出现血管收缩。通过电压依赖性钙通道的介导,钙离子快速内流,引起无冠状动脉疾病患者的血管收缩<sup>[32]</sup>。交感-肾上腺素能刺激可导致多个冠状动脉痉挛、短暂性缺血和多个区域的心肌功能障碍。然而,仅一部分患者心外膜血管存在冠状血管痉挛,且实际的收缩功能障碍超出了由单个血管灌注的区域。微血管痉挛:交感神经介导的微血管功能障碍,通过肾上腺素能受体和内皮素受体 A 型介导<sup>[33]</sup>。

**2.3 雌激素** 雌激素可能通过下调肾上腺素能受体、下丘脑-交感神经肾上腺轴以及升高心脏保护性物质(如心钠素)而对心肌细胞产生保护作用。这可能部分解释了为什么在绝经后女性中能普遍观察到 TTS<sup>[34]</sup>。而在儿童中 TTS 的发生几



乎无性别差别<sup>[35]</sup>。

2.4 遗传易感性 遗传易感性可能与环境因素、多基因病因和(或)隐性易感性等位基因相互作用有关<sup>[10]</sup>。

2.5 感染 TTS 患者组织学检查中大多可观察到单核淋巴细胞和巨噬细胞的浸润。但是,到目前为止,尚未从 TTS 患者中分离出病毒<sup>[36]</sup>。

2.6 其他 心肌桥接(被认为是先天性畸形)、低血容量、低钠血症和不适当的高分泌抗利尿激素、癌症、碳水化合物抗原 125(有助于早期危险分层)、全身性炎症可能是 TTS 病因<sup>[37]</sup>。

### 3 TTS 表现

3.1 临床表现 TTS 主要表现为胸痛、心悸和呼吸困难,情绪/身体压力是儿童最常见的触发因素<sup>[38]</sup>。

3.2 实验室检查 在大多数 TTS 患者中,心肌损伤的生物标志物,如肌酸激酶、肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白升高。但是,这与在影像学检查(如超声心动图、心脏 MRI)观察到的局部室壁运动异常的程度不成比例<sup>[36]</sup>。TTS 急性期与急性冠状动脉综合征患者不同,TTS 血清 B 型利钠肽和 N 端 B 型利钠肽激素原(NT-proBNP)通常明显升高,24 ~ 72 h 内达峰值。NT-proBNP 峰值与室壁运动异常程度相关,B 型利钠肽升高与室壁运动异常恢复延迟有关<sup>[39]</sup>。

3.3 心电图 TTS 患者可表现出正常的心电图(11%),ST/T 波变化(39%),ST 段抬高(39%),短暂性左束支传导阻滞(4%)或心律失常(心动过速,其他传导阻滞和室性心律失常)(7%)<sup>[40]</sup>。大多数 TTS 患者入院时均出现类似急性冠状动脉综合征的心电图异常表现。在典型的 TTS 发病过程中,起病时观察到 ST 段抬高,随后发生深而广泛的 T 波倒置,并伴有明显的 QT 延长,并且在 24 ~ 48 h 后可能观察到异常 Q 波。如果出现延迟,可能会观察到伴有 QT 延长而无 ST 段抬高的巨大 T 波倒置<sup>[39]</sup>。儿童的心电图改变与成人相似,然而,某些儿童 TTS 综合征表现为在疾病急性期 QT 延长,随后恢复正常,甚至表现为无 QT 延长<sup>[38]</sup>。

3.4 侵袭性成像 TTS 患者可表现出心源性胸痛且心电图 ST 段抬高或其他可解释为急性冠状动脉综合征的改变。TTS 时冠状动脉造影显示,心外膜冠状动脉通常正常且无阻塞<sup>[27]</sup>。然而儿童急性冠状动脉综合征发病率极低,只有在高度怀疑急性冠状动脉综合征时才进行冠状动脉造影<sup>[38]</sup>。

3.5 非侵袭性成像

3.5.1 心血管磁共振(CMR) CMR 可以准确地观察到左室和右室的局部室壁运动异常,有助于将 TTS 与其他心脏疾病区分开来。早期 CMR 至关重要,因为大多数影像学检查改变通常出现在发病的 24 ~ 48 h 内,并在几天之内完全恢复。与心肌梗死或心肌炎引起的严重左心室功能不全等相比,晚期钆强化通常是不存在的。在 CMR 中,TTS 左心室收缩功能不全常可见到心尖部心肌水肿。在 CMR 的 T2 加权成像中,心室水肿表现为弥漫性或跨壁分布的高信号。此外,水肿的位置与冠状动脉的血管分布无关,水肿分布在左心室的心尖和中部,这也有助于与急性心肌梗死区分开。此外,CMR 还可以帮助识别心室中未见回声的血栓<sup>[36]</sup>。

3.5.2 超声心动图 急性期,超声心动图监测室壁运动和收缩功能对于诊断 TTS 是必不可少的。TTS 最常表现为心尖气球样膨胀(称为经典型或心尖型),这是由于心尖(有或没有室壁中段)运动减弱或运动消失而基底段运动保留或收缩过度造成的,形似捕捉章鱼的网套。TTS 超声心动图表现为以下几种模式<sup>[41-42]</sup>:(1)根尖型(经典型或心尖型)占 80%,在大多数情况下,可逆性区域性室壁运动异常(位于左心室的心尖到中段)延伸超过单个冠状动脉区域。相对代偿性过度收缩通常出现在基底节段。(2)心室中部型占 15%,是第二大类型,称为非典型 TTS,表现为中段可逆性室壁运动异常伴有根尖运动保留(根尖保留变异)<sup>[43]</sup>。(3)倒置型占 2.5%。该模式没有心尖室壁运动异常,其运动异常位于基底部。(4)局部型占 1.5%,这种类型比较罕见,其特征是左心室的孤立节段(通常是前外侧节段)运动减退或运动消失。(5)整体型,非常罕见,表现为整体运动功能不足。近来右心室受累(双心室型)也越来越多地被报道<sup>[44]</sup>。左心室射血分数的评估在 TTS 的管理中也很重要,左心室射血分数、室壁运动异常与主要不良事件密切相关。TTS 的典型表现为收缩期前移的左心室射血分数受损<sup>[9]</sup>。左心室舒张功能障碍是短暂且可逆的,E/e' 比值增加是评估左心室舒张功能不全的一个简单且可重复的超声心动图参数<sup>[45]</sup>。此外,超声心动图还可用于监测并发症:(1)心力衰竭:由左心室收缩功能不全引起的低左心室射血分数急性心力衰竭最为常见,占 12% ~ 45%<sup>[46]</sup>。(2)左室流出道梗阻(心室内压力梯度  $\geq 25$  mmHg):占 12.8% ~ 25.0%,是由于左心室内基底过度收缩和室间隔不对称肥大导致的<sup>[47]</sup>。(3)急性二尖瓣关闭不全:20% ~ 25% 的

TTS 患者出现中度到重度急性二尖瓣关闭不全暂时性改变,主要为二尖瓣前叶的收缩前移造成<sup>[47-48]</sup>。(4)心包积液:约 43% 的 TTS 患者发展为心包积液,如果超声心动图检测到心包积液,则应通过 CMR 进一步检查以鉴别心肌炎,在 CMR 中 81% 的 TTS 患者表现出心肌水肿<sup>[47,49]</sup>。(5)血栓形成:占 1.3% ~ 2.2%,表现为回声密集的肿块,位于心动过速区<sup>[50]</sup>。(6)左心室破裂或室间隔破裂:非常罕见, <1%,在明显的血流动力学不稳定的情况下,及时进行超声心动图检查发现这一并发症对于促进快速转诊至手术很重要<sup>[51]</sup>。

#### 4 TTS 诊断标准

目前国际 TTS 诊断标准 (InterTAK 诊断标准)、梅奥 TTS 诊断标准<sup>[10]</sup>、欧洲心脏病学会心衰协会对 TTS 综合症的诊断标准<sup>[27]</sup>均针对于成人 TTS,尚无儿童 TTS 诊断标准。2019 年 Topal 等<sup>[35]</sup>提出了针对儿童 TTS 修订的诊断标准:(1)超声心动图:一过性左心室或右心室功能障碍(运动减退、运动消失或反向运动);心尖气球或室壁运动异常(室中、局灶性、基底);所有室壁运动模式之间可能存在过渡;室壁运动异常的分布通常对应于多条心外膜血管,但也有例外报道(局灶性 TTS)。(2)触发因素:情绪、身体或综合因素。(3)心电图:新的异常心电图(ST 段抬高,ST 段压低,T 波倒置,QTc 延长等)。(4)实验室发现:心肌标志物(肌钙蛋白、肌酸激酶、脑钠肽)升高。(5)没有感染性心肌炎的证据。

#### 5 TTS 治疗

5.1 针对心力衰竭的治疗<sup>[52-53]</sup> 有肺水肿且无低血压或低心输出量的患者,可通过使用静脉扩张剂(即硝酸甘油、硝普钠或奈西立肽)和利尿剂来减少静脉回流。全身血管性高血压患者可使用动脉血管扩张剂。低血压和休克患者,在无左心室流出道梗阻情况下,可以使用具有正性肌力作用的药物(如多巴酚丁胺、米力农、多巴胺或左西孟旦)增加心输出量。有左心室流出道梗阻患者,需要避免正性肌力药。如果存在严重的左心室流出道梗阻且不伴心动过缓,可以尝试使用低剂量的短效  $\beta$ -肾上腺素受体阻滞剂(即艾司洛尔、美托洛尔)来降低左心室流出道梗阻。

5.2 镇静镇痛治疗 神经重症发生时,交感神经活性增强、儿茶酚胺分泌增多,导致 TTS 发生。拮抗交感神经活性可用于治疗原发疾病,同时改善因 TTS 造成的不良预后。临床上,降低交感神经活性、拮抗儿茶酚胺毒性方法多种多样。镇静镇痛能降低交感神经活性,可用于治疗神经重症原

发疾病(如癫痫持续状态),以及降低疼痛、焦虑和寒颤(低温治疗)时交感神经活性。镇静镇痛能降低交感神经系统的过度兴奋,降低脑代谢率,随之而来的脑氧摄取的减少可能会防止低灌注区域的缺血性损伤。在正常灌注区域,脑代谢的降低通常与脑血流量的降低有关,使颅内压降低<sup>[54]</sup>。催眠药(巴比妥酸盐、依托咪酯、丙泊酚),苯二氮草类,阿片类药物(芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼)和  $\alpha_2$ -肾上腺素能激动剂(可乐定、右美托咪定)可减少脑血流量。在使用催眠药、苯二氮草类和阿片类药物进行镇静和镇痛时,大脑的新陈代谢会降低,表明这些药物所致的脑血流变化是继发于其脑代谢作用之后发生的。然而可乐定或右美托咪定等  $\alpha_2$  肾上腺素能激动剂虽可降低脑血流量,但其在脑代谢中不产生明显变化。表明由于中枢儿茶酚胺转换率的降低,大脑的新陈代谢与脑血流量之间脱耦联。这些药物也可能降低平均动脉压,这可能导致脑灌注压的严重降低<sup>[55]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂通过降低氧气、葡萄糖的消耗,同样可以降低脑血流量以及脑代谢。Ammar 和 Hussein<sup>[15]</sup>证明,早期使用普萘洛尔可显著降低交感神经风暴带来的心动过速、高血压、呼吸急促、高热和躁动,并能更好地控制温度。对于中到重度颅脑损伤患者,普萘洛尔比其他  $\beta$ 受体阻滞剂表现出更好的保护作用<sup>[56]</sup>。在 TTS 动物模型中,早期使用异氟醚可减少左室收缩功能障碍的程度及进展;此外,早期异氟醚治疗可提高 TTS 动物的存活率<sup>[57]</sup>。

5.3 预防治疗 (1) $\beta$ 受体阻滞剂治疗:预防心律失常,如室性心律失常<sup>[58]</sup>和心脏破裂<sup>[59]</sup>。(2)抗凝治疗:高达 10% 的 TTS 患者发生心室血栓,甚至可能发生血栓栓塞事件<sup>[52]</sup>。

5.4 非药物治疗 考虑到心律不齐的风险,特别是在长 QTc 间隔的情况下,患者需要接受连续心电图监测<sup>[52]</sup>。此外,还可进行主动脉内球囊抽吸、体外膜肺氧合治疗<sup>[60]</sup>。

综上,儿童神经重症发病率高,其造成的不良预后严重影响个人生命质量,甚至导致死亡,同时其远期治疗也给家庭和社会造成沉重负担。由于交感神经的介导,TTS 作为神经重症的并发症,其本身可增加治疗成本;同时,由于脑-心相互作用,TTS 可加重神经重症疾病,增加神经重症疾病治疗难度。早期识别并治疗 TTS 可阻断脑-心之间的恶性循环,改善预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

[1] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作



- 组. 中国神经外科重症管理专家共识(2020 版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (19): 1443-1458. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20200318-00818.
- [2] Appavu B, Foldes ST, Adelson PD. Clinical trials for pediatric traumatic brain injury: definition of insanity? [J]. J Neurosurg Pediatr, 2019, 23 (6): 661-669. DOI: 10. 3171/2019. 2. PEDS18384.
- [3] Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus: Epidemiology, morbidity, mortality, and costs [J]. Seizure, 2019, 68, 3-8. DOI: 10. 1016/j. seizure. 2018. 08. 021.
- [4] Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, et al. Encephalitis in US Children [J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32 (1): 145-162. DOI: 10. 1016/j. idc. 2017. 10. 007.
- [5] Chen T, Liu G. Long-term outcome of acute central nervous system infection in children [J]. Pediatr Investig, 2018, 2 (3): 155-163. DOI: 10. 1002/ped4. 12054.
- [6] Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2019, 50 (3): e51-e96. DOI: 10. 1161/STR. 0000000000000183.
- [7] Gopinath R, Ayya SS. Neurogenic stress cardiomyopathy: What do we need to know [J]. Ann Card Anaesth, 2018, 21 (3): 228-234. DOI: 10. 4103/aca. ACA\_176\_17.
- [8] Battaglini D, Robba C, Lopes da Silva A, et al. Brain-heart interaction after acute ischemic stroke [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 163. DOI: 10. 1186/s13054-020-02885-8.
- [9] Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review [J]. J Med Life, 2020, 13 (1): 3-7. DOI: 10. 25122/jml-2018-0067.
- [10] 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. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehy076.
- [11] Wittstein IS. Why Age Matters in Takotsubo Syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75 (16): 1878-1881. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2020. 03. 030.
- [12] Dalla Pozza R, Lehner A, Ulrich S, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Complicating Percutaneous Pulmonary Valve Implantation in a Child [J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2020, 11 (4): NP37-NP40. DOI: 10. 1177/2150135117697314.
- [13] Srivastava NT, Parent JJ, Hurwitz RA. Recurrent takotsubo cardiomyopathy in a child [J]. Cardiol Young, 2016, 26 (2): 410-412. DOI: 10. 1017/S1047951115001377.
- [14] Egerer E, Siemonsen S, Erbguth F. Acute diseases of the brain and heart: A reciprocal culprit-victim relationship [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2018, 113 (6): 456-463. DOI: 10. 1007/s00063-018-0465-3.
- [15] Ammar MA, Hussein NS. Using propranolol in traumatic brain injury to reduce sympathetic storm phenomenon: A prospective randomized clinical trial [J]. Saudi J Anaesth, 2018, 12 (4): 514-520. DOI: 10. 4103/sja. SJA\_33\_18.
- [16] Fialho GL, Wolf P, Walz R, et al. Epilepsy and ultra-structural heart changes: The role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? [J]. Seizure, 2019, 71: 105-109. DOI: 10. 1016/j. seizure. 2019. 07. 002.
- [17] Farias-Moeller R, Carpenter JL, Dean N, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Critically Ill Children with Encephalitis and Meningoencephalitis [J]. Neurocrit Care, 2015, 23 (3): 380-385. DOI: 10. 1007/s12028-015-0124-y.
- [18] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury [J]. Lancet Neurol, 2017, 16 (9): 721-729. DOI: 10. 1016/S1474-4422 (17)30259-4.
- [19] Zheng RZ, Lei ZQ, Yang RZ, et al. Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury [J]. Front Neurol, 2020, 11: 81. DOI: 10. 3389/fneur. 2020. 00081.
- [20] Zhang H, Liu J, Liu Y, et al. Hypertonic saline improves brain edema resulting from traumatic brain injury by suppressing the NF- $\kappa$ B/IL-1 $\beta$  signaling pathway and AQP4 [J]. Exp Ther Med, 2020, 20 (5): 71. DOI: 10. 3892/etm. 2020. 9199. Epub 2020 Sep 9.
- [21] Wang C, Yan M, Jiang H, et al. Mechanism of aquaporin 4 (AQP 4) up-regulation in rat cerebral edema under hypobaric hypoxia and the preventative effect of puerarin [J]. Life Sci, 2018, 193: 270-281. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2017. 10. 021.
- [22] Kitchen P, Salman MM, Halsey AM, et al. Targeting Aquaporin-4 Subcellular Localization to Treat Central Nervous System Edema [J]. Cell, 2020, 181 (4): 784-799. e19. DOI: 10. 1016/j. cell. 2020. 03. 037.
- [23] Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury [J]. Neuropharmacology, 2019, 145 (Pt B): 230-246. DOI: 10. 1016/j. neuropharm. 2018. 08. 004.
- [24] Prasad Hrish A, Ruby Lionel K, Prathapadas U. Head Rules Over the Heart: Cardiac Manifestations of Cerebral Disorders [J]. Indian J Crit Care Med, 2019, 23 (7): 329-335. DOI: 10. 5005/jp-journals-10071-23208.
- [25] Schmidt EA, Despas F, Pavy-Le Traon A, et al. Intracranial Pressure Is a Determinant of Sympathetic Activity [J]. Front Physiol, 2018, 9: 11. DOI: 10. 3389/fphys. 2018. 00011.
- [26] Guild SJ, Saxena UA, McBryde FD, et al. Intracranial pressure influences the level of sympathetic tone [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2018, 315 (5): R1049-R1053. DOI: 10. 1152/ajpregu. 00183. 2018.
- [27] Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18 (1): 8-27. DOI: 10. 1002/ejhf. 424.
- [28] Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a  $\beta$ 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy [J]. Circulation, 2012, 126 (6): 697-706. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 112. 111591.
- [29] Khalid N, Ahmad SA, Shlofmitz E, et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome // StatPearls [Internet] [M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2022.
- [30] Wang X, Pei J, Hu X. The Brain-Heart Connection in Takotsubo Syndrome: The Central Nervous System, Sympathetic Nervous System, and Catecholamine Overload [J]. Cardiol Res Pract, 2020, 2020: 4150291. DOI: 10. 1155/2020/4150291.
- [31] Zvonarev V. Takotsubo Cardiomyopathy: Medical and Psychiatric Aspects. Role of Psychotropic Medications in the Treatment of Adults with "Broken Heart" Syndrome [J]. Cureus, 2019, 11 (7): e5177. DOI: 10. 7759/cureus. 5177.
- [32] Lacy CR, Contrada RJ, Robbins ML, et al. Coronary vasoconstriction induced by mental stress (simulated public speaking) [J]. Am J Cardiol, 1995, 75 (7): 503-505. DOI: 10. 1016/s0002-9149(99)80590-6.
- [33] Gherasim L. Takotsubo Syndrome versus Neurogenic Stunned Myocardium [J]. Maedica (Bucur), 2020, 15 (3): 288-296. DOI: 10. 26574/maedica. 2020. 15. 3. 288.
- [34] Sharma K, Desai HD, Patoliya JV, et al. Takotsubo Syndrome a Rare Entity in COVID-19: a Systemic Review-Focus on Biomarkers, Imaging, Treatment, and Outcome [J]. SN Compr Clin Med, 2021, 3 (1): 62-72. DOI: 10. 1007/s42399-021-00743-4.
- [35] Topal Y, Topal H, Dogan C, et al. Takotsubo (stress) cardiomyopathy in childhood [J]. Eur J Pediatr, 2020, 179 (4): 619-625. DOI: 10. 1007/s00431-019-03536-z.
- [36] Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review [J]. Curr Cardiol Rev, 2013, 9 (3): 191-196. DOI: 10. 2174/1573403x11309030003.
- [37] Gupta S, Gupta MM. Takotsubo syndrome [J]. Indian Heart J, 2018, 70 (1): 165-174. DOI: 10. 1016/j. ihj. 2017. 09. 005.
- [38] Hernandez LE. Takotsubo cardiomyopathy: how much do we know of this syndrome in children and young adults? [J]. Car-

- diol Young, 2014, 24 ( 4 ): 580-592. DOI: 10. 1017/S1047951114000080.
- [39] Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment [ J ]. Heart, 2017, 103 ( 18 ): 1461-1469. DOI: 10. 1136/heartjnl-2016-309783.
- [40] Dawson DK. Acute stress-induced ( takotsubo ) cardiomyopathy [ J ]. Heart, 2018, 104 ( 2 ): 96-102. DOI: 10. 1136/heartjnl-2017-311579.
- [41] Sattar Y, Siew K, Connerney M, et al. Management of Takotsubo Syndrome: A Comprehensive Review [ J ]. Cureus, 2020, 12 ( 1 ): e6556. DOI: 10. 7759/cureus. 6556.
- [42] Ali M, Rigopoulos AG, Ali K, et al. Advancements in the diagnostic workup, prognostic evaluation, and treatment of takotsubo syndrome [ J ]. Heart Fail Rev, 2020, 25 ( 5 ): 757-771. DOI: 10. 1007/s10741-019-09843-9.
- [43] Hurst RT, Prasad A, Askew JW 3rd, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a unique cardiomyopathy with variable ventricular morphology [ J ]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3 ( 6 ): 641-649. DOI: 10. 1016/j. jcmg. 2010. 01. 009.
- [44] Tsugu T, Nagatomo Y, Nakajima Y, et al. Biventricular takotsubo cardiomyopathy with asymmetrical wall motion abnormality between left and right ventricle: a report of new case and literature review [ J ]. J Echocardiogr, 2019, 17 ( 3 ): 123-128. DOI: 10. 1007/s12574-019-00424-1.
- [45] Izumo M, Akashi YJ. Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications [ J ]. Cardiovasc Diagn Ther, 2018, 8 ( 1 ): 90-100. DOI: 10. 21037/cdt. 2017. 07. 03.
- [46] Yalta K, Yilmaztepe M, Zorkun C. Left Ventricular Dysfunction in the Setting of Takotsubo Cardiomyopathy: A Review of Clinical Patterns and Practical Implications [ J ]. Card Fail Rev, 2018, 4 ( 1 ): 14-20. DOI: 10. 15420/cfr. 2018; 24; 2.
- [47] Citro R, Okura H, Ghadri JR, et al. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging ( EACVI ) and the Japanese Society of Echocardiography ( JSE ) [ J ]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020, 21 ( 11 ): 1184-1207. DOI: 10. 1093/ehjci/jeaa149.
- [48] Okura H. Echocardiographic assessment of takotsubo cardiomyopathy: beyond apical ballooning [ J ]. J Echocardiogr, 2016, 14 ( 1 ): 13-20. DOI: 10. 1007/s12574-015-0271-3.
- [49] Nagamori Y, Hamaoka T, Murai H, et al. Takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiac tamponade due to non-hemorrhagic pericardial effusion: a case report [ J ]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20 ( 1 ): 67. DOI: 10. 1186/s12872-020-01377-5.
- [50] Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST ( German Italian Stress Cardiomyopathy ) Registry [ J ]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 ( 12 ): 1161/JAHA. 117. 006990. DOI: 10. 1161/JAHA. 117. 006990.
- [51] Iskander M, Abugroun A, Shehata K, et al. Takotsubo Cardiomyopathy-Induced Cardiac Free Wall Rupture: A Case Report and Review of Literature [ J ]. Cardiol Res, 2018, 9 ( 4 ): 244-249. DOI: 10. 14740/cr728w.
- [52] 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. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2018. 07. 072.
- [53] 张建, 任宏. 应激性心脏病 [ J ]. 中国小儿急救医学, 2022, 29 ( 1 ): 12-18. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2022. 01. 003.
- [54] Gremmelt A, Braun U. Analgesia and sedation in patients with head-brain trauma [ J ]. Anaesthetist, 1995, 44 Suppl 3: S559-565.
- [55] Werner C. Effects of analgesia and sedation on cerebrovascular circulation, cerebral blood volume, cerebral metabolism and intracranial pressure [ J ]. Anaesthetist, 1995, 44 Suppl 3: S566-572.
- [56] Schroepel TJ, Sharpe JP, Magnotti LJ, et al. Traumatic brain injury and  $\beta$ -blockers: not all drugs are created equal [ J ]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76 ( 2 ): 504-509; discussion 509. DOI: 10. 1097/TA. 000000000000104.
- [57] Oras J, Redfors B, Ali A, et al. Early treatment with isoflurane attenuates left ventricular dysfunction and improves survival in experimental Takotsubo [ J ]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61 ( 4 ): 399-407. DOI: 10. 1111/aas. 12861.
- [58] Möller C, Eitel C, Thiele H, et al. Ventricular arrhythmias in patients with Takotsubo syndrome [ J ]. J Arrhythm, 2018, 34 ( 4 ): 369-375. DOI: 10. 1002/joa3. 12029.
- [59] Al-Tkrit A, Mekael A, Aneeb M, et al. Left Ventricular Free Wall Rupture in Broken-Heart Syndrome: A Fatal Complication [ J ]. Cureus, 2020, 12 ( 11 ): e11316. DOI: 10. 7759/cureus. 11316.
- [60] O'Keefe EL, Torres-Acosta N, O'Keefe JH, et al. Takotsubo Syndrome: Cardiotoxic Stress in the COVID Era [ J ]. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 2020, 4 ( 6 ): 775-785. DOI: 10. 1016/j. mayocpiqo. 2020. 08. 008.

( 收稿日期: 2021-04-22 )

( 本文编辑: 林强 )

## · 编辑部公告 ·

## 《中国小儿急救医学》杂志 2022 年度征稿、征订启事

《中国小儿急救医学》是中华人民共和国国家卫生健康委员会主管, 中华医学会和中国医科大学主办的中华医学学会系列杂志之一, 是国内儿科领域中反映危重症急救方面的国家级专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊, 美国《化学文摘》( CA )、俄罗斯《文摘杂志》( AJ, VINITI )、波兰《哥白尼索引》( IC )、美国《乌利希国际期刊指南》( Ulrich's Periodicals Directory )、WHO 西太平洋地区医学索引 ( Western Pacific region Index Medicus, WPRIM ) 收录期刊。本刊设有专家笔谈、指南与解读、规范与共识、论著、临床应用研究、综述、疑难病例讨论、病案报告等栏目。主要读者对象为全国各级医院的儿科医生, 尤其是 PICU、NICU 或急诊室的儿科医生。

本刊为月刊, 每月 20 日出版, 国内外公开发行, 刊号为 CN 11-5454/R, ISSN 1673-4912。每期定价 25 元, 全年 300 元。通过邮局发行, 邮发代号 8-72。欢迎广大读者订阅。漏订者可汇款至《中国小儿急救医学》编辑部, 联系地址: 沈阳市和平区三好街 36 号, 邮编: 110004。汇款时, 请写清收件人的姓名、详细地址、邮编及所订杂志的期号和册数, 不另寄邮费。

本刊官方网站: <http://www.cpem.com.cn>, 官方微信公众账号: cpem1994 ( 或在微信公众账号直接搜索: 中国小儿急救医学 ), 联系电话: 024-96615 转 13729, 024-23909149, E-mail: zgxejjyx@163.com。投稿网址: <http://cmaes.medline.org.cn> ( 中华医学学会杂志社远程稿件管理系统 )。

欢迎广大儿科临床医生积极投稿并订阅杂志!