



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.004>

· 综述与讲座 ·

儿茶酚胺心肌病的诊治进展

李天翊 童安莉

[摘要] 儿茶酚胺过量会对心脏结构和功能产生影响,导致儿茶酚胺心肌病(CICMP)。副神经节瘤是常见的导致 CICMP 的内分泌疾病。副神经节瘤相关的 CICMP 根据心脏形态及功能表现可分为 Takotsubo 心肌病、肥厚性心肌病以及扩张性心肌病,三者在临床表现中存在诸多相似之处,部分患者病情进展迅速,严重者导致患者死亡。及时发现导致心肌病的副神经节瘤并将其切除可使大多数患者的心肌病变得到改善。

[关键词] 儿茶酚胺心肌病; 嗜铬细胞瘤; 诊断; 治疗

[中图分类号] R541.8

[文献标识码] A

心肌病是心肌结构和功能异常,且不能用冠心病、高血压病、瓣膜病及先天性心脏病解释这些异常的疾病。按照形态及功能表型可分为扩张性心肌病(DCM)、肥厚性心肌病(HCM)、限制性心肌病、致心律失常性右室心肌病以及未分类型心肌病。其中未分类型心肌病又包括 Takotsubo 心肌病(TCM)和左室致密化不全^[1]。儿茶酚胺(CA)水平过高可引起全身各器官、系统损害。在心血管系统方面,CA 可导致心肌细胞损伤,引起儿茶酚胺心肌病(CICMP)。多种病因如应激事件、副神经节瘤(PGL)、哮喘患者长期过度使用吸入型 β 受体激动剂、巴氯芬戒断等均可能导致 CICMP^[2]。PGL 是一种合成和分泌大量 CA 的神经内分泌肿瘤,根据 2022 年第 5 版 WHO 的病理分类^[3],PGL 分为交感神经 PGL 和副交感神经 PGL,位于肾上腺的嗜铬细胞瘤属于交感神经 PGL。PGL 可导致内源性 CA 分泌过多,是最常见的引起 CICMP 的内分泌疾病,既往研究显示 8% ~ 11% PGL 患者存在 CICMP^[4,5]。本文将主要围绕副神经节瘤相关的 CICMP(CICMP)进行综述。

一、CICMP 的病理生理机制

CA 过量对心肌的影响根据暴露时间长短而有所不同,与包括 DCM、HCM、TCM 在内的各种类型心肌病

的发生有关。此外,CA 过量也可能加重 PGL 患者本就存在的基础心脏疾病。

急性 CA 暴露导致心肌细胞的 β_1 肾上腺素能受体过度激活,增加心率及心肌收缩力,从而增加心肌耗氧量;同时激活冠状动脉中的 α_1 肾上腺素能受体,导致冠脉收缩、心肌供氧量下降。心肌供氧量与需氧量之间的不平衡导致心肌顿抑以及心脏功能障碍,临床上常表现为 Takotsubo 心肌病^[6]。持续的 CA 暴露导致心肌细胞上的 β_1 、 β_2 肾上腺素能受体脱敏。G 蛋白耦联受体激酶(GRKs)和 β -arrestin2 蛋白形成复合物,介导 β 肾上腺素能受体与 G 蛋白脱耦联并内化^[7]。此外,CA 过量还可导致 β_2 肾上腺素能受体耦联的 G 蛋白由 G_s 转换为 G_i ,发挥产生负性肌力作用^[8]。心尖部 β_2/β_1 肾上腺素能受体比例较心底部更高,解释了 TCM 中常见心尖部运动减低的原因^[9]。

CA 过量也可以对心肌细胞产生直接的毒性作用。正常情况下 CA 通过儿茶酚氧位甲基转移酶及单胺氧化酶代谢通路被降解;CA 水平过高时上述通路过饱和,部分 CA 发生自氧化形成氨基色素(aminochromes)及 aminoleutins,这一代谢过程伴随活性氧自由基产生,导致心肌细胞质及线粒体钙超载,促进氧化应激、线粒体功能障碍,导致细胞凋亡、细胞死亡及心肌重构^[10]。

二、CICMP 的临床表现及诊断

1. PGL 的筛查和诊断

对于既往无 PGL 病史的非缺血、非瓣膜性心肌病患者,即使无头痛、心悸、大汗、高血压等典型 PGL 表现,也建议筛查是否存在 PGL。一项纳入了 163 例的文献综述发现相当比例的 CICMP 患者缺乏 PGL 的

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2501600、2021YFC2501603);中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-C-028);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-C&T-B-002)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室

通讯作者:童安莉, E-mail: tonganli@hotmail.com

典型表现,存在经典头痛、心悸、大汗三联征表现的患者仅占 4%;尽管 65% 的患者存在高血压,但仅有 10% 的患者出现高血压急症。在切除 PGL 后,96% 患者的心肌病变得到改善;若不进行手术,44% 的患者出现死亡或需进行心脏移植^[11],这显示出了早期诊断 PGL 对于提高 CICMPP 患者预后结局的重要性。

对于怀疑 CICMPP 患者,推荐进行血、尿 CA 及其代谢产物检测,其中任一项水平大于 3 倍正常上限患者高度怀疑 PGL,需进一步完善胸腹部及盆腔 CT 进行诊断。此外,¹³¹I-间碘苄基胍(¹³¹I-MIBG)显像、生长抑素受体显像及¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)等功能显像也有助于 PGL 的定位诊断^[10]。血、尿 CA 及其代谢产物水平在 1~3 倍正常上限的患者则应在停用可导致血 CA 升高的药物后进行复测。值得一提的是,各种原因引起的心力衰竭(简称心衰)都可能导致 CA 释放增加,血、尿 CA 水平升高,而造成假阳性。Viquerat 等^[12]发现心衰患者血去甲肾上腺素(NE)水平高于非心衰人群[(665 ± 510) pg/ml 比 (184 ± 135) pg/ml, $P < 0.001$],但尚未超过 3 倍正常上限;其肾上腺素水平和非心衰人群比较差异无统计学意义。

对于 PGL 患者,静息心率 ≥ 115 次/min、静息收缩压 ≥ 180 mmHg、血糖 ≥ 8.0 mmol/L、发病年龄 ≤ 40 岁,如存在 ≥ 3 种上述 PGL 相关症状/体征时,则更易出现 CICMPP^[14]。

2. CICMPP 的分型和诊断

CICMPP 根据形态及功能表现可表现为 TCM (42.9%)、DCM (38.7%)、HCM (6.1%)、心肌炎 (4.9%);其中 TCM 又可以分为存在心尖部室壁运动异常的典型 TCM 以及存在其他部位室壁运动异常的不典型 TCM;不典型 TCM 中以存在心底部室壁运动异常的“倒置”TCM 最多见^[11]。

(1)TCM:相比 DCM 及 HCM,TCM 被认为是一种急性的 CICMPP 表现。一项包含 107 例 PGL 相关 TCM 患者的研究发现,相比其他 TCM 人群(如由情绪应激因素、其他急性内科或外科疾病等诱发 TCM 的人群),PGL 相关 TCM 患者的起病年龄更小[(47.1 ± 15.9)岁比(66.4 ± 13.1)岁]。常见的临床表现包括胸痛、晕厥、呼吸困难等。尽管 71%~95% 的患者均可能出现肌钙蛋白水平升高,但升高程度通常低于急性冠脉综合征,且和左室受损程度不平行^[6]。心电图上可表现为 STEMI 样表现、ST 段压低、T 波倒置或 T 波高尖、窦性心动过速等。超声心动图中表现为左室射血分数明显下降[(25.5 ± 11.3)%],同时存在节段性室壁运动减低,其中心尖型(典型 TCM)占 43.9%,

心底型(“倒置”TCM)占 26.2%,全室壁型占 20.6%。PGL 相关 TCM 的并发症发生率高达 71.8%,其中心源性休克发生率近 40%,死亡发生率 3.7%;复发率也更高(16.8%)^[15]。不典型 TCM 相对于典型 TCM 起病年龄更轻、临床表现更严重、预后更差^[16]。

(2)DCM:是 PGL 的重要并发症之一,临床可出现左心室功能障碍或双心室功能障碍的表现,如充血性心衰、肺水肿、心源性休克等。在遗传综合征相关的 PGL 患者和转移性 PGL 患者中 DCM 相对更为常见^[11]。心电图上可存在 ST-T 改变以及左束支传导阻滞。超声心动图中表现为左室舒张末期容积增加、左室直径增加、收缩功能障碍、肺动脉压轻度升高^[6,18]。若 PGL 能及时进行手术切除,DCM 大多数情况下是可逆的;但如果 PGL 未得到及时诊断,DCM 则可能逐渐进展为慢性、不可逆的病变^[19]。

(3)HCM:对于 PGL 患者,长期未控制的高血压可导致 HCM,临床通常表现为活动后呼吸困难、疲惫、胸痛等,严重的可出现端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难。心电图呈现左心室肥厚、左房增大的相应特点,可出现深而窄的 Q 波及胸前导联 R 波递增不良。超声心动图可见心室壁向心性肥厚、心腔直径正常或缩小、二尖瓣前叶收缩期前向运动、左室流出道压力梯度增加、室间隔及后壁增厚、左室射血分数(LVEF)正常^[6,18]。

以上三种类型的 CICMPP 在临床表现上有不同之处,也有共同之处。如都可出现心悸、胸痛、呼吸困难等临床表现,心电图可表现为相似的 ST-T 改变,也均可能出现窦性心动过速、病态窦房结综合征、室上性心动过速、室性心动过速等心律失常表现,肌钙蛋白等心脏生物标志物轻至中度升高,超声心动图出现室壁运动异常、射血分数减低等表现,冠状动脉造影通常没有明显的血管阻塞^[18-19]。若 PGL 患者出现以上表现则诊断为 CICMPP。

三、CICMPP 治疗

1. 针对心脏病变的治疗

在 CICMPP 的急性和亚急性阶段需要积极治疗。对于存在高血压危象的患者,应考虑静脉使用酚妥拉明或亚宁定,联合硝普钠、尼卡地平;当心血管状态稳定后,可换为酚苄明口服^[6]。

对于 CICMPP 相关心源性休克,应注意区分左心室流出道梗阻(LVOTO)或原发性泵衰竭。在 LVOTO 的治疗中 β 受体阻滞剂的作用至关重要,但在没有使用 α 受体阻滞剂的 PGL 患者中禁忌使用 β 受体阻滞剂^[20-21]。通常认为对于存在肺水肿的急性心衰失代偿期患者需要进行充分利尿,但 CICMPP 患者常常因

有效循环血容量减少或心衰而存在低血压,此时应充分评估患者的容量状态指导液体复苏,谨慎使用血管活性药物如去甲肾上腺素、肾上腺素等和多巴酚丁胺,因其可能引起 PGL 危象,并可能通过引起左室流出道阻塞导致心源性休克^[18]。有研究显示在 TCM 患者中使用左西孟旦安全有效^[22],但尚缺乏针对 PGL 相关心肌病的研究。

对于心衰的治疗可使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂(已使用 α 受体阻滞剂前提下)。一项研究报道 1 例 CICMP 患者的心衰症状和体征在卡托普利给药 8 小时内得到改善,在卡托普利和 α 受体阻滞剂治疗两周后射血分数从 46% 升高到 65%^[23]。此外,硝酸甘油也有助于减少心室充盈压及后负荷^[17]。

对于药物治疗效果不佳患者,可应用体外生命支持技术如体外膜肺(ECMO)、主动脉球囊反搏(IABP)等辅助手段。Hekimian 等^[24]的研究统计了 40 例使用 VA-ECMO 治疗 PGL 相关难治性心源性休克的患者,这些患者的中位 LVEF 仅为 15%,其中 93% 患者存活。

2. 针对肿瘤的治疗

手术切除是唯一的根治方法。CICMP 患者的术前准备时间通常比无心肌病的 PGL 患者长,需要至少 6 周,甚至几个月才能进行手术^[20]。术前需要进行多次超声心动图检查以确定心功能稳定。在切除 PGL 之前,应确保高钠饮食和液体摄入,以防止 PGL 切除后出现严重低血压。

手术之前需要使用 α 受体阻滞剂进行充分的术前准备,最常用的药物包括酚苄明和多沙唑啉,前者是一种非选择性、非竞争性的 α_1 和 α_2 肾上腺素能受体阻滞剂,后者是一种选择性、竞争性的 α_1 肾上腺素能受体阻滞剂。有研究显示,酚苄明和多沙唑啉在术中血压控制方面没有差异,但酚苄明在预防术中血流动力学不稳定方面更有效^[25]。然而,也有研究发现与非选择性 α 受体阻滞剂相比,使用选择性 α_1 受体阻滞剂的患者术前舒张压较低,术中心率较低,术后血流动力学恢复较好,反应性心动过速和术后持续低血压等不良反应较少^[26]。

对于 CICMP 患者建议在手术前使用上述两种药物中的一种,并逐渐增加剂量,直到达到血压控制目标。美国国立卫生研究院(NIH)推荐将 PGL 术前血压控制目标设定为坐位 $\leq 130/80$ mmHg,目标心率为坐位 60~70 bpm、站位 70~80 bpm^[27]。如若单独使用 α 受体阻滞剂不够,可加用钙通道阻滞剂优化血压控制,但不推荐使用钙通道阻滞剂单药治疗^[6,10]。在阻断 α 受体后,若未达到目标心率,可联用 β 受体阻滞

剂,如美托洛尔、阿替洛尔等。

3. 预后

对于不同类型的 CICMP,如接受适当的药物治疗并切除肿瘤后,病情均可能可逆。一项系统回顾研究发现 TCM 患者术前及术后左室功能的恢复情况相比与其他类型的 CICMP 更好(术前左室功能恢复率 69.4% 比 40.8%, $P < 0.05$;术后左室功能恢复率 97.7% 比 77.3%, $P < 0.05$)^[28]。

四、总结

CICMP 是多种因素导致 CA 过量时引起的心肌病变,其中 PGL 是最常见导致 CICMP 的疾病。CICMP 是 PGL 的一种严重并发症,早期诊断对于临床结局有重要影响,因此对于所有非缺血、非瓣膜性心肌病患者,即使无典型 PGL 表现,也建议进行 PGL 筛查。目前对于 CICMP 尚无成熟的治疗指南或路径,急性期的主要治疗目标在于通过药物或体外生命支持技术维持循环稳定,待心脏功能改善并在充分的术前准备后切除肿瘤,术后 96% 患者的心肌病变可以得到改善。

参 考 文 献

- [1] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases[J]. Eur Heart J, 2007, 29(2): 270-276.
- [2] Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy[J]. Endocr Pract, 2008, 14(9): 1137-1149.
- [3] Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 90-114.
- [4] Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma[J]. Heart, 2013, 99(19): 1438-1444.
- [5] Park JH, Kim KS, Sul JY, et al. Prevalence and patterns of left ventricular dysfunction in patients with pheochromocytoma[J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2011, 19(2): 76-82.
- [6] Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1204851.
- [7] Nakano T, Onoue K, Nakada Y, et al. Alteration of β -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12731.
- [8] Liu R, Ramani B, Soto D, et al. Agonist dose-dependent phosphorylation by protein kinase A and G protein-coupled receptor kinase regulates beta2 adrenoceptor coupling to G(i) proteins in cardiomyocytes[J]. J Biol Chem, 2009, 284(47): 32279-32287.
- [9] 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.
- [10] Kumar A, Pappachan JM, Fernandez CJ. Catecholamine-induced cardiomyopathy: an endocrinologist's perspective[J]. Rev Cardiovasc Med, 2021, 22(4): 1215-1228.
- [11] Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature[J]. Int J Cardiol, 2017, 249: 319-323.
- [12] Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities[J]. Am J Med, 1985, 78(3): 455-460.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.005

· 综述与讲座 ·

21-羟化酶缺陷症的药物治疗和基因治疗新进展

徐悦 乔洁

[摘要] 21-羟化酶缺陷症(21-OHD)是先天性肾上腺皮质增生症(CAH)的最常见类型,由CYP21A2基因突变导致,呈常染色体隐性遗传,由于肾上腺类固醇激素合成途径中21-羟化酶缺乏或活性降低导致皮质醇和醛固酮合成减少以及雄激素分泌增多。患者表现为肾上腺皮质功能减退、高雄激素血症、男性性早熟和女性男性化等。临床上多采用糖皮质激素和盐皮质激素进行替代治疗。近年来,针对下丘脑-垂体-肾上腺轴各靶点的新药和治疗方案陆续研发,以及对基因治疗进行了新的探索。现就21-OHD的最新药物治疗和基因治疗进展进行阐述。

[关键词] 21-羟化酶缺陷症; 药物治疗; 基因治疗

[中图分类号] R563.3

[文献标识码] A

先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是一类常染色体隐性遗传疾病,是由于肾上腺类固醇激素合成过程中关键酶缺陷导致的一组疾病。根据酶缺陷的不同,

可分为21-羟化酶缺陷症(21-OHD)、11 β -羟化酶缺陷症、17 α -羟化酶/17,20-裂解酶缺陷症、3 β -羟基类固醇脱氢酶缺陷症、P450氧化还原酶缺陷症、类脂性肾上腺皮质增生症和胆固醇侧链裂解酶缺陷症共7种类型。其中,21-OHD是发病率最高、最为常见的CAH。

21-羟化酶(P450c21)由CYP21A2基因编码,编码的酶蛋白能催化孕酮转化为醛固酮的前体11-脱氧皮质酮以及催化17-羟孕酮(17OHP)转化为皮质醇的前

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873652);上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究型MDT项目(201903)

作者单位:200011 上海,上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科

通讯作者:乔洁, E-mail: qiaoj2001@126.com

- [13] Mamoojee Y, Arham M, Elsaify W, et al. Lesson of the month 2: Catecholamine-induced cardiomyopathy-pitfalls in diagnosis and medical management[J]. Clin Med (Lond), 2016, 16(2): 201-203.
- [14] Wang Y, Yu X, Huang Y. Predictive Factors for Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 853878.
- [15] 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.
- [16] Aw A, de Jong MC, Varghese S, et al. A systematic cohort review of pheochromocytoma-induced typical versus atypical Takotsubo cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2023, 371: 287-292.
- [17] 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.
- [18] Santos J, Brofferio A, Viana B, et al. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? [J]. Horm Metab Res, 2019, 51(7): 458-469.
- [19] Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2435.
- [20] Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome[J]. Endocrine, 2019, 65(3): 483-493.
- [21] Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome[J]. Clin Auton Res, 2018, 28(1): 53-65.
- [22] Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series[J]. Cardiovasc Ther, 2013, 31(6): e133-e137.
- [23] Salathe M, Weiss P, Ritz R. Rapid reversal of heart failure in a patient with pheochromocytoma and catecholamine-induced cardiomyopathy who was treated with captopril[J]. Br Heart J, 1992, 68(5): 527-528.
- [24] Hekimian G, Kharcha F, Bréchet N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 117.
- [25] Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, et al. Efficacy of α -Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7): 2381-2391.
- [26] Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma[J]. World J Surg, 2002, 26(8): 1037-1042.
- [27] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(11): 4069-4079.
- [28] Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses?: A Systematic Analytical Review[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(50): e2198.

(收稿日期:2023-10-08)

(本文编辑:高婷)