

替格瑞洛致心动过缓合并应激性心肌病 误诊1例

张 灿^{1*}, 冷一平², 叶国红², 邓 平^{2#}

¹湖南中医药大学, 湖南 长沙

²长沙市中心医院, 湖南 长沙

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月23日; 发布日期: 2022年12月30日

摘 要

目的: 我们通过描述一例应激性心肌病误诊为急性心肌梗死的案例, 介绍应激性心肌病与急性心肌梗死的鉴别要点以及应激性心肌病的诊断标准、治疗方案, 以及在治疗过程中因误诊为急性心肌梗死而使用负荷剂量替格瑞洛致患者出现窦性心动过缓这一副作用报道较少。方法: 我们将汇报该病例的临床表现、实验室检查、影像学特点、治疗方案。结论: 应激性心肌病与急性心肌梗死表现酷似, 临床过程中应注意在心电图、心肌酶、肌钙蛋白、冠脉造影等方面鉴别。患者不明原因出现窦性心动过缓时在排除器质性疾病后可考虑药物因素。

关键词

应激性心肌病, 急性心肌梗死, 替格瑞洛, 窦性心动过缓

A Case of Misdiagnosis of Ticagrelor-Induced Bradycardia Combined with Stress Cardiomyopathy

Can Zhang^{1*}, Yiping Leng², Guohong Ye², Ping Deng^{2#}

¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan

²Changsha Central Hospital, Changsha Hunan

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 23rd, 2022; published: Dec. 30th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张灿, 冷一平, 叶国红, 邓平. 替格瑞洛致心动过缓合并应激性心肌病误诊 1 例[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 12159-12165. DOI: 10.12677/acm.2022.12121751

Abstract

We describe the case of stress cardiomyopathy misdiagnosed as acute myocardial infarction. We introduce the distinguishing points of stress cardiomyopathy and acute myocardial infarction and the diagnosis criteria and treatment plan of stress cardiomyopathy. The patient due to misdiagnosis of acute myocardial infarction is used the loading dose of ticagrelor which is rarely reported. **Methods:** We will report the clinical presentation, laboratory examination, imaging characteristics, and treatment plan of the case. **Conclusion:** Stress cardiomyopathy is similar to acute myocardial infarction, especially in electrocardiogram, myocardial enzymes, troponin, and coronary angiography. Drug factors can be considered after excluding organic disease.

Keywords

Stress Cardiomyopathy, Acute Myocardial Infarction, Ticagrelor, Sinus Bradycardia

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

应激性心肌病是一种急性短暂性左心室收缩功能障碍为特征的心肌病, 又称为 Takotsubo 综合征、心尖球形综合征、章鱼壶心肌病、心碎综合征、应激诱导性心肌病、圣瓶综合征[1]。临床上应激性心肌病常与急性心肌梗死难以区分。替格瑞洛(Ticagrelor)是一种选择性 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 通过抑制新血凝块的形成, 帮助患者降低动脉粥样化血栓形成事件的发生[2]。P2Y₁₂ 受体存在于血小板表面以及内皮细胞、白细胞、血管平滑肌细胞等细胞, 是 P2Y₁₂ 受体拮抗剂抗血小板机制的基础[3]。研究证实替格瑞洛通过抑制血小板聚集抑制剂(主要是血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体)活化、纤维蛋白原连接、血小板释放促凝物质血小板源性细胞外囊泡形成、血栓素 B₂ 代谢途径等形成广谱的抗血小板聚集效应[4]。本病例是应激性心肌病患者误诊为急性心肌梗死, 并在短时间内予以替格瑞洛联负荷剂量, 导致应激性心肌病患者出现窦性心动过缓。

2. 病例描述

患者女, 73 岁, 以“胸痛 6 小时”为主诉入院。患者家属代诉因患者配偶去世悲伤过度突发胸痛, 为心前区针刺样痛, 伴背部放射痛、头痛, 入院查体: 血压 125/75 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 急性痛苦面容, 双肺呼吸音清, 无啰音, 心界不大, 心率 77 次/min, 律齐, 未闻及心脏杂音, 双下肢无水肿。本次纳入患者基线资料包括: 年龄、性别、BMI、既往心脑血管疾病史、入院时血压、胸痛时间、发病诱因(见表 1)。

Table 1. There are the patient of age, gender, BMI, past history of previous cardiovascular and cerebrovascular diseases, blood pressure at admission, time of chest pain, and the cause of the case

表 1. 本病例的年龄、性别、BMI、既往心脑血管疾病史、入院时血压、胸痛时间、发病诱因

年龄	性别	BMI	既往心脑血管疾病史	入院时血压	胸痛时间	发病诱因
73	女	22	心肌桥和腔隙性脑梗死	125/75 mmhg	6 小时	配偶去世

3. 诊断性评估

表 2 显示了患者入院时血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、空腹血糖、血脂。患者血糖、血脂正常,考虑患者暂无急性心肌梗死的危险因素。肝肾功能、血常规、电解质、凝血功能的正常代表暂未合并除心脏外其他器官的损伤。图 1 显示了入院时造影和心脏彩超情况。急诊冠状动脉造影提示:左前降支中段见收缩期狭窄约 20%~30%,前向血流 TIMI3 级;余各段及其分支未见明显斑块、狭窄(图 1(a)、图 1(b))。左室造影:呈“章鱼壶样”改变,符合应激性心肌病(图 1(c))。超声心动图示:主动脉瓣返流(轻度),二尖瓣返流(轻度),左室舒张功能减退,收缩功能正常(图 1(d))。术后继续予以替格瑞洛抗血小板聚集、普伐他汀调脂。图 2 显示了患者入院第 1 天至第 7 天心电图变化。入院心电图示 II、avF、V2-3、V5-6 导联 ST 段抬高,avR 导联 ST 段下移,左前分支阻滞。考虑急性 ST 段抬高性心肌梗死,遂给予阿司匹林肠溶片(300 mg, st) + 替格瑞洛片(180 mg, st) + 阿托伐他汀钙片(20 mg, st)口服。患者入院后心率较慢,第 2 天至 4 天、第 6 天至 7 天心电图均示窦性心动过缓,最慢心率为 52 次/分,分析患者当前用药,考虑替格瑞洛引起心动过缓可能性大。图 3 显示了患者住院期间及出院后 6 月时心肌酶(图 3(a)、图 3(b))、肌钙蛋白动态变化(图 3(c))。表明患者心肌酶高峰提前。

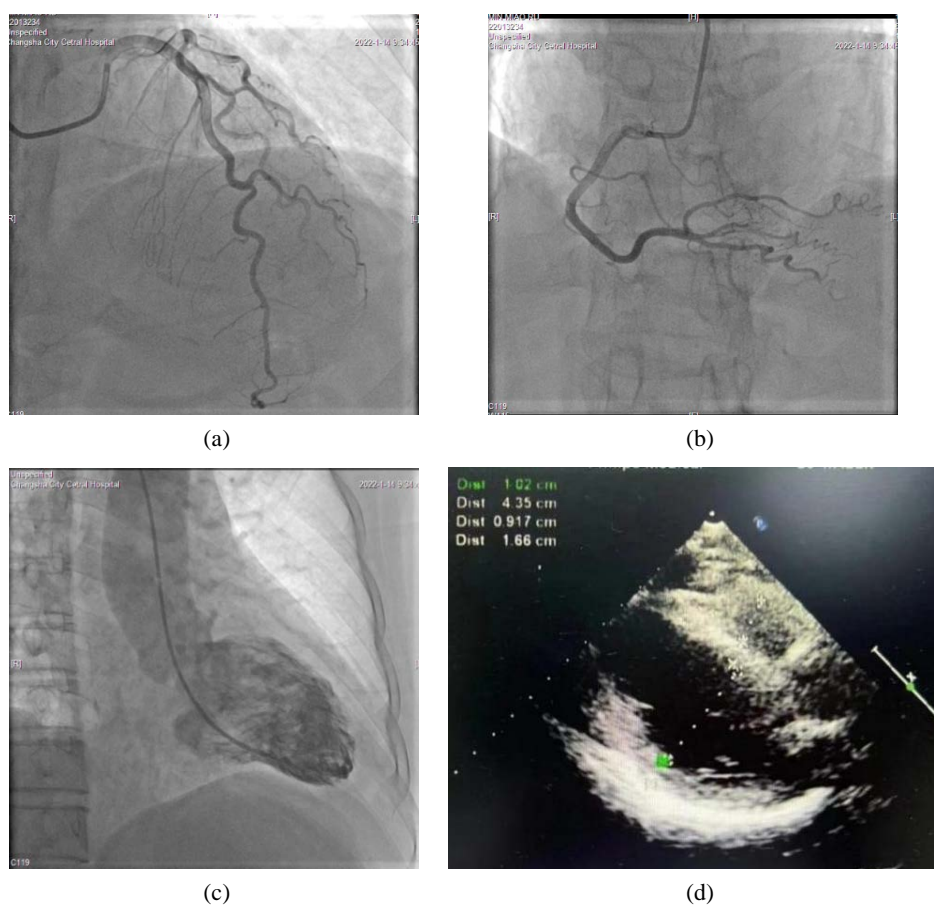


Figure 1. (a), (b): Coronary angiography (2022-01-16) shows approximately 20%~30% stenosis of the proximal anterior descending branch, and no plaque and stenosis appeared in the spiral branch and the right coronary artery. (c): The LV contrast image (2022-01-16) shows an “octopus pot-like” change. (d): Cardiac color ultrasound (2022-01-18) did not show abnormal ventricular wall movement

图 1. (a)、(b): 冠状动脉造影(2022-01-16)示前降支近端狭窄约 20%~30%,回旋支及右冠脉未见斑块及狭窄。(c): 左室造影(2022-01-16)显示呈“章鱼壶样”改变。(d): 心脏彩超(2022-01-18)未见室壁运动异常

Table 2. There are the patients of blood routine, liver and renal function, electrolyte, coagulation function, fasting blood glucose and blood lipid at admission

表 2. 本病例入院时血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能、空腹血糖、血脂

血常规	肝功能	肾功能	凝血功能	空腹血糖	血脂
正常	正常	正常	正常	正常	正常

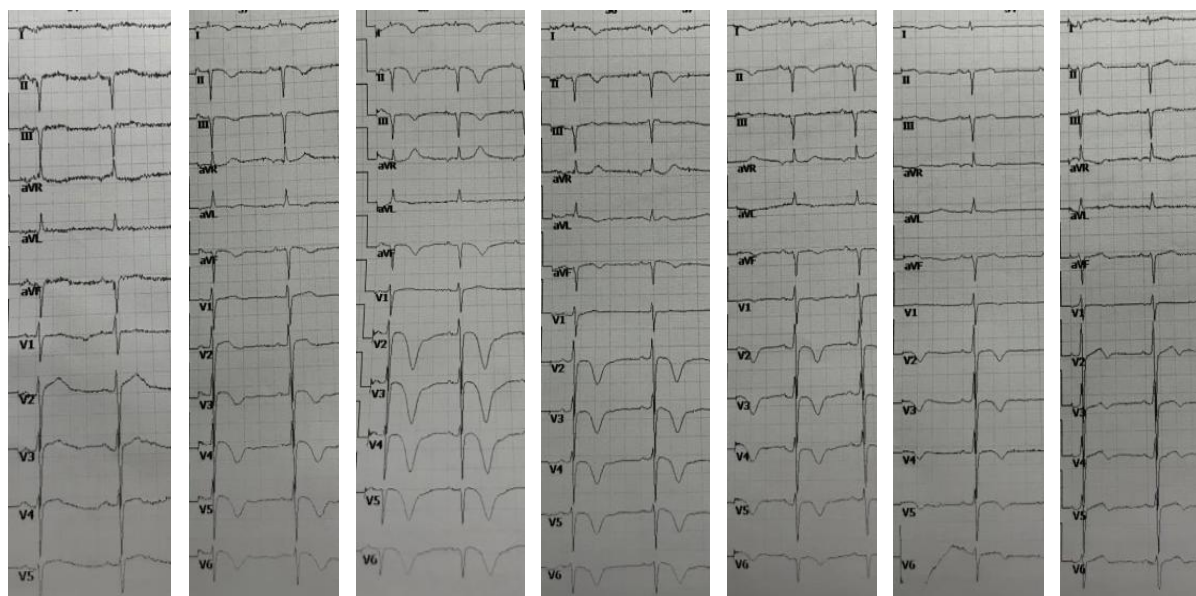
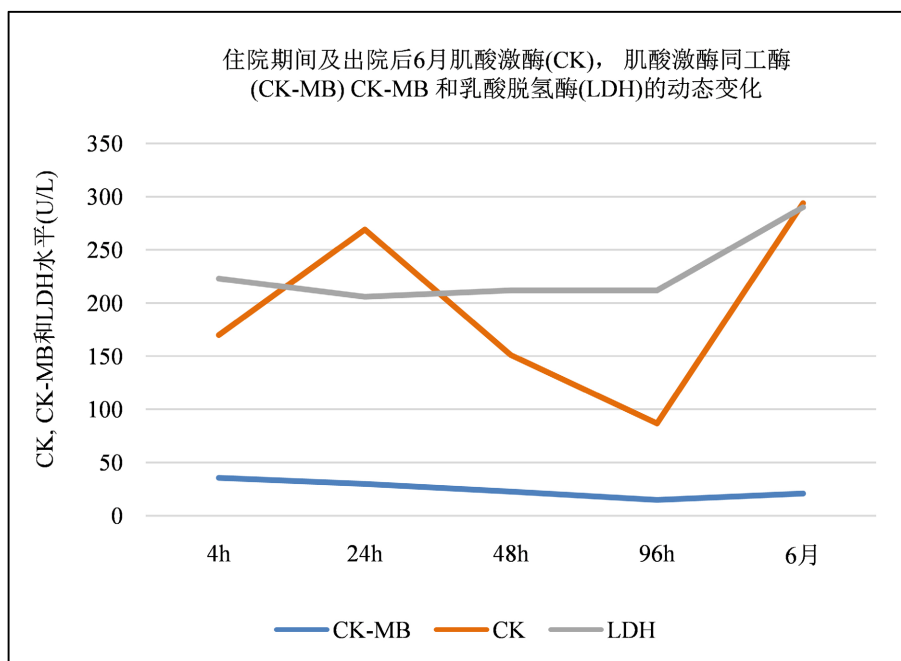
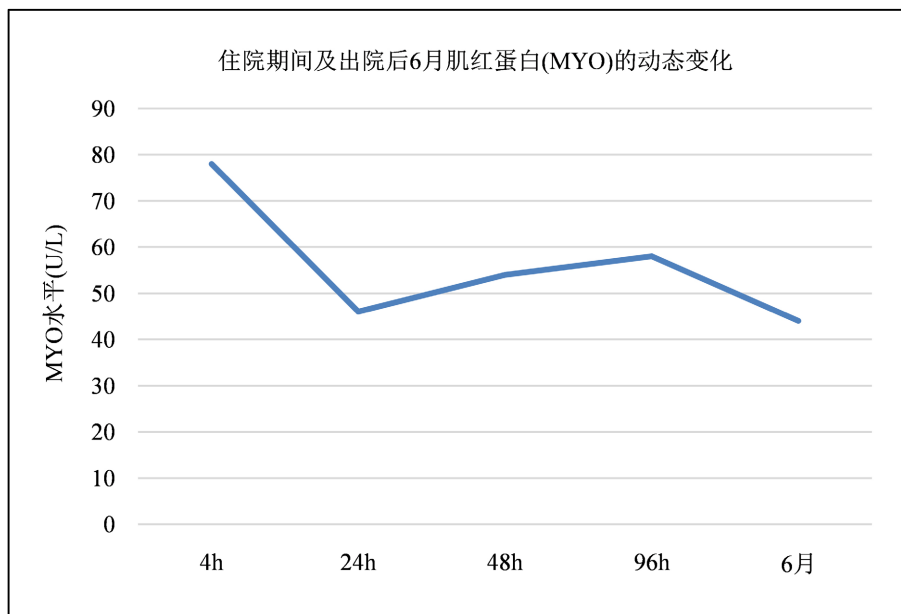


Figure 2. Shows ECG changes from day 1 to day 7 of admission

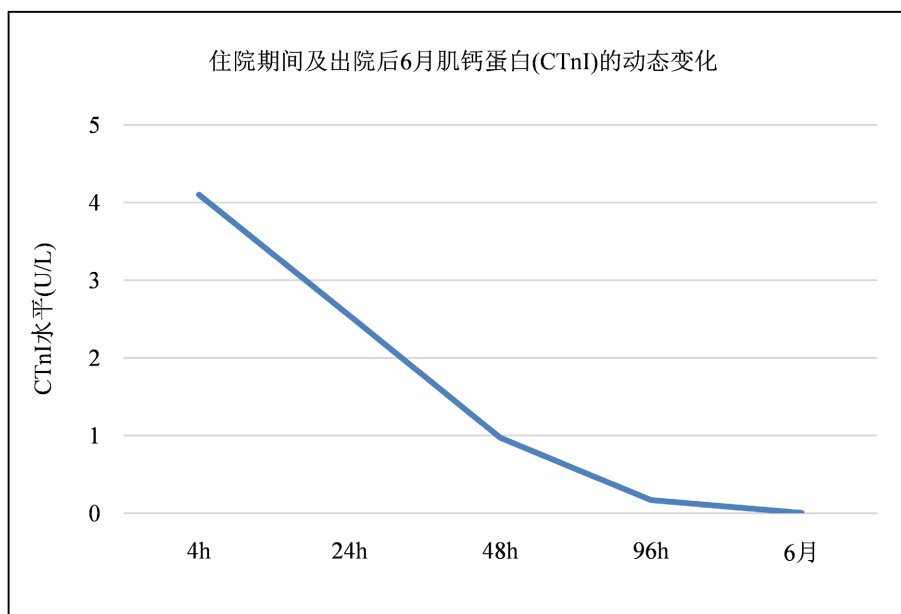
图 2. 入院第 1 天至第 7 天心电图变化



(a)



(b)



(c)

Figure 3. Shows the dynamic changes of myocardial enzymes (a), (b) and troponin during the hospitalization and at 6 months after discharge (c)

图 3. 显示了患者住院期间及出院后 6 月时心肌酶 (a)、(b)、肌钙蛋白动态变化 (c)

4. 案例治疗分析

4.1. 应激性心肌病误诊原因

应激性心肌病是一种急性短暂性左心室收缩功能障碍为特征的心肌病，又称为 Takotsubo 综合征。本例患者因胸痛入院，表现难以与急性心肌梗死区分。初诊心电图示 II、avF、V2-3、V5-6 导联 ST 段抬高，avR 导联 ST 段下移，左前分支阻滞，美国心脏病协会制定的一项区分心肌梗死与应激性心肌病的心

心电图标准[5]: 当比较 STEMI 和 STE-TTC 时, STE-TTC 的特征是 aVR 导联中 ST 段下移, 敏感性和特异性分别为 43% 和 95%, 阳性预测值(PPV)为 91%, 阴性预测值(NPV)为 62% ($P < 0.001$); 当 aVR 导联中 ST 段下移伴有下壁导联 ST 段升高时, 敏感性和特异性分别为 14% 和 98% (PPV 为 89%, NPV 为 52%) ($P = 0.001$)。STEMI 的特征是 aVR 导联 ST 段升高(敏感性和特异性分布为 31% 和 95% $P < 0.001$, PPV 85% 和 NPV 59%) 和 V2-V3-V4 的 ST 段降低(敏感性和特异性分布为 24% 和 100% $P < 0.001$, PPV 100% 和 NPV 76%)。根据 ST 段的改变, 本病例心电图符合应激性心肌病改变。研究表明大约 15% 的 Takotsubo 综合征患者同时存在冠状动脉疾病, 一旦行侵入性冠状动脉造影显示冠状动脉疾病正常或非阻塞性, 通常可诊断 Takotsubo 综合征[6]。该患者心电图示左前分支阻滞, 研究发现左前分支阻滞若见于 50 岁以上的老年人, 常提示冠心病[7]。因此该病例暂不排除应激性心肌病合并急性心肌梗死的可能, 行急诊冠脉造影考虑左前降支狭窄所致。研究表明 Takotsubo 综合征的住院死亡率与急性 ST 段抬高型心肌梗死相当[8]。目前没有明确的证据表明 β 受体阻滞剂治疗可以改善长期生存获益[8] [9]。Templin 等人做的一项纳入 1750 名患者的回顾性研究表明无论应激性心肌病患者是否接受 β -阻滞剂治疗, 1 年后的死亡率都相当[10]。Singh 等人的一项荟萃分析表明 β -阻滞剂不能防止 Takotsubo 综合征复发[11]。同样, 关于血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂治疗的证据不足[8] [9]。故治疗应针对个别患者量身定制。

该病例以胸痛为主要临床表现, 经历了重大丧亲之痛, 且伴有心电图、心肌酶学和左室造影的异常, 冠脉造影示左前降支狭窄 20%~30%, 因此应激性心肌病诊断明确。出院 6 月后随访病人未诉特殊不适, 复查心肌酶、肌钙蛋白、心电图均为正常。

4.2. 替格瑞洛致心动过缓的关联性评价、作用机制及处置

该病例窦性心动过缓唯一相关的用药史为替格瑞洛。入院时心电图是正常窦性心律, 患者出现窦性心动过缓是在使用替格瑞洛后出现的, 入院后连续 3 日均为窦性心动过缓。众所周知, 下壁心肌梗死时表现为窦性心动过缓, 而该患者已排除急性心肌梗死。故该病例的窦性心动过缓最有可能与替格瑞洛有关联。替格瑞洛与心动过缓的发生机制有待进一步明确。现有研究认为替格瑞洛通过降低心脏的自律性、传导性以及刺激迷走神经引起心动过缓[12] [13]。替格瑞洛与心动过缓的相关联系专家共识建议[14]: ① 使用替格瑞洛前评估患者发生心动过缓的风险, 若为高危人群应慎用; ② 替格瑞洛与其他心动过缓药物合用目前无禁忌症; ③ 替格瑞洛相关的心动过缓停药后可恢复患者基础心率。

参考文献

- [1] 祝文涛, 吴丽娟, 陈晖, 等. 应激性心肌病 1 例报告[J]. 南昌大学学报, 2020, 60(6): 104-106.
- [2] 赵凯凯, 白俊琴, 张波. 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛广谱抗血小板作用机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 180-184.
- [3] Grzegorz, C., Marek, K., Tantry, U.S., et al. (2013) High-Dose, But Not Low-Dose, Aspirin Impairs Anticontractile Effect of Ticagrelor following ADP Stimulation in Rat Tail Artery Smooth Muscle Cells. *BioMed Research International*, 2013, Article ID 928271. <https://doi.org/10.1155/2013/928271>
- [4] 赵凯凯, 白俊琴, 张波. 新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂替格瑞洛广谱抗血小板作用机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 180-184.
- [5] Frangieh, A.H., Obeid, S., et al. (2016) ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 5, e003418. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003418>
- [6] Uribarri, A., Nunez-Gil, I.J., Conty, D.A., Vedia, O., Almendro-Delia, M., Duran Cambra, A., MartinGarcia, A.C., Barrionuevo-Sanchez, M., Martinez-Selles, M., Raposeiras-Roubin, S., et al. (2019) Short- and Long-Term Prognosis of Patients with Takotsubo Syndrome Based on Different Triggers: Importance of the Physical Nature. *Journal of the American Heart Association*, 8, e013701. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013701>

-
- [7] 孟庆勇, 王美荣. 左前分支传导阻滞 30 例初步分析[J]. 临床合理用药杂志, 2016(9): 163-164.
- [8] Templin, C., Ghadri, J.R., Diekmann, J., Napp, L.C., Bataiosu, D.R., Jaguszewski, M., Cammann, V.L., Sarcon, A., Geyer, V., Neumann, C.A., *et al.* (2015) Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 929-938.
- [9] Santoro, F., Ieva, R., Musaico, F., Ferraretti, A., Triggiani, G., Tarantino, N., Di Biase, M. and Brunetti, N.D. (2014) Lack of Efficacy of Drug Therapy in Preventing Takotsubo Cardiomyopathy Recurrence: A Meta-Analysis. *Clinical Cardiology*, **37**, 434-439. <https://doi.org/10.1002/clc.22280>
- [10] Isogai, T., Matsui, H., Tanaka, H., Fushimi, K. and Yasunaga, H. (2016) Early β -Blocker Use and Inhospital Mortality in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart*, **102**, 1029-1035. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308712>
- [11] Singh, K., Carson, K., Usmani, Z., Sawhney, G., Shah, R. and Horowitz, J. (2014) Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Correlates of Recurrence of Takotsubo Cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, **174**, 696-701. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.221>
- [12] Scidea, B.M., Cannon, C.P., Emanuelsson, H., *et al.* (2011) The Incidence of Bradyarrhythmias and Clinicalbradyarrhythmic Events in Patients with Acute Coronary Syndromes Treated with Ticagrelor or Elopri-Dogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial: Results of the Continuous Electrocardiographic Assessment Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*, **57**, 1908-1916. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.056>
- [13] Shum, K. and Yu, H.B. (2017) Ticagrelor Causes Slow Arrhythmias or Ventricular Arrest: The Progress of the Study of Slow Arrhythmia or Ventricular Arrest Caused by Ticagrelor. *West China Medical Journal*, **32**, 1602-1605.
- [14] Ben, S.C., Slim, R., Fathallah, N., *et al.* (2017) Drug-Induced Hyperuricaemia and Gout. *Rheumatology (Oxford)*, **56**, 679-688.