



小儿 心力衰竭

主编 © 陈树宝 李万镇 马沛然 钱永如



人民卫生出版社

小儿心力衰竭



主编 陈树宝 李万镇 马沛然 钱永如

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

小儿心力衰竭/陈树宝等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 6

ISBN 978 - 7 - 117 - 10098 - 4

I. 小… II. 陈 III. 小儿疾病:心力衰竭 - 诊疗
IV. R720.597

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 053099 号

小儿心力衰竭

主 编: 陈树宝 李万镇 马沛然 钱永如

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂(富华)

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 32.75

字 数: 945 千字

版 次: 2008 年 6 月第 1 版 2008 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 10098 - 4/R · 10099

定 价: 133.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者 (按编者前后顺序排列)

- | | | | |
|-----------------|--------------------------|-----|---------------------|
| 钱永如 | 重庆医科大学附属儿童医院 | 黄美蓉 | 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 |
| 祝善俊 | 第三军医大学附属第二医院 | 徐衍梅 | 广东省心血管病研究所 |
| 陈树宝 | 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、新华医院 | 李渝芬 | 广东省心血管病研究所 |
| 陈新民 | 南京军区福州总医院 | 黄国英 | 复旦大学附属儿科医院 |
| 刘道明 | 南京军区福州总医院 | 韩淑玉 | 复旦大学附属儿科医院 |
| 张清友 | 北京大学第一医院 | 陈玲 | 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 |
| 杜军保 | 北京大学第一医院 | 徐卓明 | 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 |
| 易岂建 | 重庆医科大学儿童医院 | 周启东 | (Chau AK) 香港大学葛量洪医院 |
| 王玉林 | 山东大学山东省立医院 | 钟玉敏 | 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 |
| 王青青 | 山东大学山东省立医院 | 孙爱敏 | 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 |
| 汪翼 | 山东大学山东省立医院 | 韩波 | 山东大学山东省立医院 |
| 朱卫华 | 浙江大学儿童医院 | 刘晓燕 | 重庆医科大学附属儿童医院 |
| 李万镇 | 北京大学第一医院 | 张蕾 | 重庆医科大学附属儿童医院 |
| 叶鸿瑁 | 北京大学第三医院 | 王伟 | 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 |
| 周同甫 | 四川大学华西第二医院 | 韩玲 | 首都医科大学附属安贞医院 |
| 杨思源 | 上海交通大学附属儿童医院 | 肖燕燕 | 首都医科大学附属安贞医院 |
| 马沛然 | 山东大学山东省立医院 | 汤庆娅 | 上海交通大学医学院附属新华医院 |
| 姚渭清 | 上海交通大学医学院附属新华医院 | 田杰 | 重庆医科大学附属儿童医院 |
| 张耀辉 (Cheung YF) | 香港大学葛量洪医院 | | |
| 韩秀珍 | 山东大学山东省立医院 | | |
| 张宴 | 山东大学山东省立医院 | | |
| 李晔 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | | |
| 李树林 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | | |

前言

心力衰竭是儿科最常见的急症，如不及时治疗，可危及生命。约 30% 的先天性心脏病患儿合并心力衰竭，在严重的先天性心脏病患儿中高达 75%。近 20 年来，有关心力衰竭基础及临床的研究取得很多进展，有些认识的改变已直接影响到心力衰竭的临床处理。相对于成人心力衰竭的研究，在国内外小儿心力衰竭的研究尚较少，存在较大的差距。因此，目前在儿科心力衰竭的临床处理中大多沿用根据成人心力衰竭研究取得的经验。然而儿科病例无论在生理功能，或在心力衰竭的病因、病理生理等方面却与成人病例有明显差异。国内外众多学者均意识到必须注重和加强小儿心力衰竭特点的研究。国内尚缺少小儿心力衰竭的专著，在小儿心脏病学书籍中涉及心力衰竭的内容也很少。有鉴于此，编者多年来一直有编写《小儿心力衰竭》的计划。最近 Pediatric Heart Failure (Shaddy RE, Wernovsky G 主编, 2005 年) 及 Heart Failure in Children and Young Adults (Chang AC, Towbin JA 主编, 2006 年) 相继出版更促使我们必须加速完成《小儿心力衰竭》的编写。我们组织内地及香港地区 40 多位儿科专家编写完成本书，将为广大儿科医师提供一本系统反映小儿心力衰竭基础理论及临床处理新进展的专著，希望对读者了解小儿心力衰竭研究进展和临床工作方面有所帮助。

本书包括 44 章及附录，涉及心肌结构及功能发育，心力衰竭发生机制、病因，临床评估及诊断技术，药物及非药物治疗和心力衰竭营养问题等。附录包括儿科心力衰竭治疗常用药物及小儿心力衰竭诊治建议与指南。内容比较全面系统，集中反映小儿心力衰竭的新理论与新技术，注重基础理论与临床实践的结合，尽量突出儿科的特点。

编写者在介绍国外研究进展时，也包含国内的研究结果及自己的经验。心力衰竭仍然是当前的研究热点，在基础理论及治疗方面仍有许多问题有待研究阐明。因此，在心力衰竭诊断和处理方面，必然会存在不同的观点和经验。本书在编写过程中尽量保留各位作者的观点和经验，包括表达不同的观点，或从不同角度讨论相同的问题，让读者能够更加全面地了解当前小儿心力衰竭研究的情况。充分了解和合理应用成人心力衰竭研究成果和临床经验对推动小儿心力衰竭基础及临床研究是十分重要的。但是在应用这些经验时必须结合儿科病例特点。为了进一步了解小儿心力衰竭发生发展及临床诊治特点，还必须依赖全国儿科心脏病专科医师与基础医学研究人员共同进行更多的基础研究及临床多中心研究。

限于篇幅，本书选题及内容难以全面。由于我们学识和经验的局限，内容疏漏及不当之处在所难免。欢迎读者批评和指正。

陈树宝 李万镇 马沛然 钱永如

2008 年 3 月

目 录

第1章	心力衰竭的病理生理：概念的演变	1
第2章	心肌结构及功能的发育	8
第3章	心力衰竭的分子及细胞机制	18
第4章	心血管受体和信号传递与心力衰竭	26
第5章	神经体液与心力衰竭	34
第6章	细胞因子与心力衰竭	45
第7章	内皮功能不全与心力衰竭	56
第8章	心肌重塑与心力衰竭	62
第9章	心力衰竭时血流动力学的调节和代偿	69
第10章	心力衰竭定义、病因、分类及临床表现	77
第11章	胎儿心力衰竭	85
第12章	新生儿心力衰竭	94
第13章	左向右分流型先天性心脏病与心力衰竭	101
第14章	婴儿肺炎与心力衰竭	112
第1节	婴儿重症肺炎不会并发心力衰竭	112
第2节	婴儿肺炎并发心力衰竭	117
第15章	脓毒症与心血管功能不全	126
第16章	右心室衰竭	137
第17章	心肌病与心力衰竭	147
第18章	代谢疾病与心力衰竭	162
第19章	心律失常与心力衰竭	172
第20章	抗肿瘤药物对心脏的损害	183
第21章	瓣膜疾病与心力衰竭	194
第22章	冠状动脉疾病与心力衰竭	208
第23章	先天性心脏病术后心功能不全	220
第24章	先天性心脏病术后低心排血量综合征	228
第25章	单心室及其功能	242
第26章	心力衰竭的评估	251
第27章	超声心动图评估心室功能	257
第28章	心导管评估心力衰竭	270
第29章	心力衰竭的磁共振显像评估	289
第30章	心力衰竭的生物学标志物	310
第31章	心力衰竭治疗：强心苷	322

第 32 章	心力衰竭治疗：非强心甘类正性肌力药	329
第 33 章	心力衰竭治疗：利尿剂	344
第 34 章	心力衰竭治疗：血管扩张药	354
第 35 章	心力衰竭治疗：血管紧张素转化酶抑制剂	371
第 36 章	心力衰竭治疗： β -肾上腺素能受体阻滞剂	377
第 37 章	心力衰竭治疗：机械辅助	385
第 38 章	心脏移植	399
第 39 章	心力衰竭治疗：新药及新技术	409
第 40 章	心力衰竭治疗：营养问题	419
第 41 章	心力衰竭的病因治疗	426
第 42 章	心力衰竭治疗：以病理生理为基础	444
第 43 章	急性心力衰竭的治疗	458
第 44 章	慢性心力衰竭的治疗	470
附录		482
附录 1	心力衰竭治疗常用药物	482
附录 2	小儿心力衰竭诊断与治疗建议	489
附录 3	国际心肺移植协会儿童心力衰竭处理实践指南	493

第1章

钱永如 祝善俊

心力衰竭的病理生理： 概念的演变

1

心力衰竭是小儿心血管疾病中常见的一组严重综合征，是大多数原发性心血管疾病的终末阶段，它不仅危害小儿健康，也是导致死亡的常见原因。急性心力衰竭主要指新发生的心力衰竭或慢性心力衰竭失代偿，表现为肺水肿和（或）周围水肿，低血压，出现心泵功能暂时性下降，病因去除后即可恢复^[1]。慢性心力衰竭不是急性心力衰竭的慢性过程，而是原发于心肌重塑的发展过程，是一种独立的病变，在病程中因某些诱因可有急性心力衰竭的发作。引起心力衰竭的病因复杂，成人主要以缺血性心脏病为主（如冠心病、心肌梗死、高血压心脏病、特发性心肌病等）^[2]，小儿主要为先天性心脏病、风湿性心脏病及原发性心肌病（如心内膜心肌病及扩张性心肌病等），前二者治疗以病因为主，而特发性心肌病原因不明，病因治疗困难，既往病死率甚高。现在由于对心力衰竭发病机制的研究进展，从心肾模式及血流动力学模式导致心力衰竭的传统概念已转变为心肌生物学模式，小儿心肌病慢性心力衰竭时应用神经激素拮抗剂治疗已获得显著疗效，预后较成人乐观。尽管小儿与成人引起心力衰竭的病因有所不同，但其发病机制仍然相似，且多数属于心肌收缩力下降为主的收缩性心力衰竭。

半个多世纪以来人们致力于心力衰竭发病机制的基础与临床研究，并取得了突破性进展，因此对心力衰竭的定义及发病机制的认识在观念上已有根本性的转变，亦为临床治疗提供了针对性的新策略，使心力衰竭的预后大为改观^[2]。由于引起心力衰竭的机制相当复杂，心力衰竭的定义已有所更新。传统的概念将心力衰竭定义为“心脏不能排出足够的血量维持机体组织代谢的需要，而引起体、肺循环淤血的表现”。此定义来自于20世纪40年代至80年代，认为心力衰竭是由于心肾模式及血流动力学模式所致，故治疗着重于强心、利尿及扩血管，但不能控制心力衰竭进展。20世纪90年代后认识到，各种因素导致心肌损伤后，在心肌受损与血流动力学改变过程中，促使神经激素激活，早期的反应可以是代偿性的，可提高心脏排血量，改善心泵功能，若持续过度激活，则对心肌有害，导致心肌重塑，心泵功能下降、心功能失代偿，同时伴有许多调控因子及心肌细胞、分子、基因等改变。因此心力衰竭的定义更新为“有足够的回心血量，由于心脏前、后负荷过重，而不能将其完全搏出，以致氧和能量不能满足组织代谢需要，导致神经、激素过度激活，并伴有心脏、血管、心肌细胞、分子、基因、自分泌、旁分泌异常使血流动力学改变而引起的一种综合征”。心肌重塑（remodeling）是心力衰竭发生发展的基础，神经激素过度激活是引起心力衰竭的基本机制，二者互为因果，使慢性心力衰竭持续进展，形成心力衰竭恶性循环^[3]。

一、心力衰竭的病理生理机制

心力衰竭是一种慢性和发展性疾病。促发心力衰竭的因素很多,在其发展过程中,最初由某些始动因素造成心肌损伤,导致心肌细胞数量减少或心肌收缩功能障碍,从而影响正常收缩,引起心室泵血功能下降。心力衰竭时不仅有心脏的收缩功能障碍,其舒张功能障碍同样是引起心力衰竭的重要因素,有重要的临床意义^[4],但对其了解尚不够深入。心力衰竭发生的三个阶段是很复杂的过程。第一阶段,心肌已经受到损伤或心脏负荷加重,心室泵血功能开始下降,各种适应性代偿机制开始激活,首先左心室功能调节至生理稳态范围,此时患者心功能仍能保持正常或轻微降低。目前已经发现的心力衰竭代偿机制包括:心力衰竭早期交感神经-肾上腺素系统和肾素-血管紧张素系统激活,从而维持正常心排出量,但其过度激活会引起血管过度收缩,可增加心脏后负荷,为对抗这种作用,利钠肽、地诺前列酮、依前列醇、一氧化氮等一系列扩血管分子生成增多,使心脏整体功能得到代偿机制保护,但这一过程长短不同,很难预计。第二阶段是适应不良阶段,心脏超负荷,心肌损伤和最初阶段的适应性代偿机制使心室功能进一步恶化,出现心力衰竭临床症状。左心室出现结构和形状的改变,心室由椭圆形变为球形,心室腔扩张,心脏整体功能出现异常,有明显的临床症状,神经激素和炎症细胞因子系统进一步激活,心肌也会出现一系列适应性改变,统称为左心室重塑。此时心力衰竭的发展,并不依赖于血流动力学状态。第三阶段^[5],左心室功能失代偿伴严重心力衰竭,是心力衰竭终末阶段,死亡率高。左心室结构、形状和大小显著异常,室壁变薄,心脏扩张,心功能严重受损。但也有少数患者左心室功能障碍不严重,却也出现严重心力衰竭症状,这种左心功能与心力衰竭临床症状不协调,也证明了心肌重塑病理生理过程的复杂性。

二、心室重塑是心力衰竭发展的基础

“重塑”的含义是对原有的正常结构进行重新排列。心室重塑是指心脏受到损伤后发生基因表达,分子、细胞和心肌间质的变化,临床表现为心室大小、形状和功能变化。心肌重塑和心室重塑用以描述心力衰竭进展过程中心肌结构的适应性变化^[6]。

心肌重塑主要影响心肌细胞生物学性质,导致心肌组织中心肌细胞体积和非心肌细胞成分的改变。心力衰竭能否逆转取决于心肌细胞、心肌组织水平能否改善。心肌细胞的重塑变化包括: α -肌球蛋白的重链基因表达下降, β -肌球蛋白重链基因表达上升,心肌中肌丝进行性丧失,骨架结构蛋白与兴奋收缩耦联改变, β -肾上腺素能信号通路失敏等^[7,8,9]。尽管有人认为上述变化对于心肌细胞具有一定的保护作用,且能消除神经激素过度激活造成的不利影响,但是也可能引起心肌细胞收缩功能障碍及对正常肾上腺素能调控机制反应的减低。后两者是心力衰竭的标志。有研究表明,对心力衰竭患者的离体心肌细胞收缩功能进行检查时发现,同非心力衰竭者相比,心力衰竭患者心肌收缩力大约下降50%^[10]。心室重塑过程中出现心肌细胞收缩功能障碍可能涉及许多调节因素,如钙离子转运、肌节生长、 β -肾上腺素能信号通路以及细胞骨架的基因,它们通过极其复杂的相互作用,引起收缩功能障碍。

心室重塑是指上述心肌细胞生物学性质变化引起的心室腔几何形状与结构变化,左心室由正常的椭圆形变为球形,导致二尖瓣关闭不全,左心室扩张,引起严重后果^[11]。心室重塑导致心脏机械负荷加重,尤其左心室舒张末期室壁应力增加,舒张末期负荷加重,心室做功增加,氧耗增多。同时左心室舒张末期容积增多,使心排出量进一步降低。舒张末期室壁应力增高,心内膜下血流灌注不足,氧化应激增加,自由基生成增多,导致对其敏感基因家族活化(例如肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 β),心室失代偿启动障碍,心肌失去同步化。心室重塑导致神经激素过度激活^[11],引起一种自我放大效应,即左心室对神经激素代偿机制反应下降,导致过度激活。另外,发生于病变心室中的一系

列终末器官改变可能会进一步加重，以致到达某个阶段时无论何种神经激素刺激都不能维持心血管功能平衡，此时心力衰竭发展不再依赖于患者神经激素的状态。

三、心肌重塑的影响因素和调节

在心力衰竭的发展和恶化过程中心肌重塑的协同调节是复杂的^[12]。重塑调节的概念主要集中在心力衰竭时神经激素和其他生物活性分子的表达，包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统、肾上腺素能系统、炎症细胞因子系统和其他自分泌、旁分泌机制。衰竭心肌的机械扩张在这些导致心肌重塑的复杂因素中起关键作用。

（一）肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）

慢性心力衰竭患者血浆和心脏中血管紧张素Ⅱ的浓度升高，血浆和肾脏的肾素和肾素前体以及心脏中血管紧张素转换酶（ACE）均高于无心力衰竭者^[26]。循环和局部的 RAAS 对心肌重塑发挥重要的病理作用，尤其是心肌局部 RAAS 激活更为重要^[13]。

心肌局部 RAAS 与心力衰竭关系密切。最初由心肌机械伸展激活，机械伸展可引起离体心肌细胞 RAAS 激活、血管紧张素Ⅱ（AT-Ⅱ）表达上调及诱导 DNA 和蛋白合成，导致心肌肥厚和纤维增生。在各种心力衰竭模型中，压力负荷、容量负荷、年龄和病理心脏都可引起 RAAS 激活。RAAS 在压力负荷型肥厚的形成过程中被激活，而去除压力负荷后可以减轻肥厚，说明 RAAS 激活是引起重塑的重要因素^[14]。心肌梗死后心脏 RAAS 的血管紧张素原、血管紧张素转换酶（ACE）、血管紧张素Ⅱ的Ⅰ型受体（AT₁）上调，血管紧张素Ⅱ诱导心肌肥厚、增加心肌成纤维细胞增生和胶原合成。血管紧张素Ⅱ的主要效应是通过 AT₁ 调节，而对血管紧张素Ⅱ的Ⅱ型受体（AT₂）的生理功能了解较少，近来研究提示 AT₂ 抑制重塑进展和使血管扩张。Yang 等研究证明心脏过度表达 AT₂ 的转基因小鼠在正常和心肌梗死后左心室重塑期间均显示心室功能改善^[15]。提示 AT₂ 能预防心肌梗死后重塑进程。进一步研究表明 AT₂R 具有拮抗 AT₁R 而有心脏保护作用。基于许多临床资料，在心力衰竭患者使用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）治疗后可延缓左心室扩张和功能障碍，改善预后，可获长期生存。因此，目前 ACEI 已作为大多数心力衰竭患者的标准治疗药物。但是对于已有明显左心室重塑患者不管是否使用 ACEI 不能完全预防心力衰竭进程，表明心肌重塑过程本身对心力衰竭患者具有不良的临床后果，而不取决于药物效果^[16]。

心肌损伤后 ACEI 减轻左心室重塑的主要机制尚不清楚。应用血管紧张素受体阻滞剂治疗心力衰竭的临床实验显示对 RAAS 的直接抑制作用并不能更好地预防左心室重塑和功能障碍^[17]。因此，最近直接应用受体阻滞剂的资料对 RAAS 作为主要调节重塑的机制提出质疑。醛固酮对心肌重塑、成纤维细胞增殖和胶原降解也有重要作用，醛固酮在心肌纤维化形成和钾钠平衡中有重要作用。在大鼠、兔和人的脑及血管中发现盐皮质激素受体表达，原发性醛固酮增多症患者血浆醛固酮水平增加可影响左心室几何形态，提示心肌是醛固酮的靶点。已有报道，心肌梗死后大鼠心脏醛固酮产生增加，其增加由血管紧张素Ⅱ通过心肌 AT₁ 来调节。由于心肌梗死后血浆醛固酮浓度无变化而心肌醛固酮产生增加，提示心肌梗死后心肌醛固酮合成增加参与左心室重塑。醛固酮受体阻滞剂（螺内酯）可减少非梗死区的纤维化，可能是通过阻断心肌醛固酮而发挥对心肌重塑的效应^[18]。与血管紧张素转换酶抑制作用相似，心力衰竭患者应用抑制醛固酮制剂也有利于减轻左心室重塑、改善疾病进程和长期死亡率。

（二）交感神经系统（SNS）

很早已发现心力衰竭时交感神经系统活化，刺激心脏 β -肾上腺素能受体（ β -AR）从而提高心率、增强心肌收缩力。这是一种适应性反应，也给机体带来暂时有益的血流动力学效应。但 β -AR 长期慢性刺激对心室重塑和心力衰竭进展非常不利。循环中儿茶酚胺的增高，通过 β -AR 密度下调，使

心肌细胞对原有正性肌力作用的儿茶酚胺敏感性下降,并引起心肌细胞肥大,细胞凋亡增加,心肌耗氧量增加,长时间周围小动脉处于收缩状态,不利于器官灌注,组织缺氧加重^[27]。与 ACEI 相似,应用 β -AR 阻滞剂可使左心室重塑逆转,表现为左心室肥厚减轻、心室扩张及功能障碍改善。长期应用 β -AR 阻滞剂后大多数轻、中度心力衰竭患者左心室重塑减轻甚至消失。因此 β -AR 阻滞剂也成为心力衰竭患者标准治疗药物^[19]。

根据应用布新洛尔所做的 β -AR 阻滞剂评价生存试验^[4] (Beta-AR blocker, evaluation of survival trial, BEST) 的经验来看,体质特征不同的心力衰竭患者使用 β 受体阻滞剂时,其治疗反应也存在差异,这与 ACEI 稳定的药理特性和临床反应形成了鲜明的对比。肾上腺素能受体多态性与抗肾上腺素能治疗关系密切,对心力衰竭发展及其治疗反应性都有影响。

(三) 促炎症细胞因子系统

Levin 等^[5,20]在 1990 年首先报道心力衰竭患者循环中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 升高,与心脏恶病质及心力衰竭严重程度相关,心肌既是 TNF- α 的合成场所,也是 TNF- α 作用的靶器官。此后,大量研究报道促炎症 (proinflammatory) 细胞因子活化可破坏心脏结构和功能,使心力衰竭进一步恶化。TNF- α 是核心,可增加细胞内四氢嘌呤的含量,后者可作为辅助因子增加 iNOS 的表达,使心肌内 NO 的合成增加,从而抑制心肌细胞的收缩力,且通过细胞毒作用使促进细胞凋亡的原癌基因表达增加,触发细胞凋亡。可以促进左心室重塑,心肌纤维化及瘢痕形成,解离心肌 β 肾上腺素能受体^[28]。其他还包括白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-6 (IL-6)。有些资料提示炎症细胞因子可预测无症状心力衰竭患者的疾病进展。动物实验提示,犬快速起搏心力衰竭模型中给予 TNF- α 阻滞蛋白,可以预防左心室重塑和向心力衰竭转化,在心脏特异性高表达 TNF- α 的转基因鼠中,给予抗 TNF- α 处理也取得相似的有益效应。由于 ACEI 和 β -AR 阻滞剂不能完全阻断心力衰竭进程,而抗 TNF- α 治疗取得了令人鼓舞的效果,研究者开始研究抗炎症细胞因子治疗对心力衰竭患者的治疗效果。尽管动物实验结果令人兴奋,但抗炎症细胞因子治疗对心力衰竭患者无明显益处,且可能有害,两项大规模多中心临床研究因此提前结束。出现这种偏差的可能原因是:①TNF- α 的系统调节非常复杂,还不清楚在 TNF- α 活化过程中对心脏是起主要作用还是次要作用。心脏中 TNF- α 活化调节的研究还不够深入,选择性组织 TNF- α 活化还需要进一步探讨;②靶向探测 TNF- α 和信号通路的方法缺乏特异性;③抗炎症细胞因子治疗的时机对治疗成功与否非常关键,在心力衰竭和心脏重塑早期, TNF- α 作为一种适应性机制,在某些情况对衰竭心脏有支持作用;④在现阶段治疗条件下,阻滞神经激素和抗炎症细胞因子治疗不能完全阻断心肌重塑和心力衰竭,尚有其局限性。

(四) 细胞外基质 (ECM) 重塑

近来发现一些酶如金属蛋白酶 (MMPs) 和金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs) 也参与重塑过程。心肌细胞外基质的降解在心肌梗死后心肌重塑和心力衰竭过程中有重要作用^[21]。MMPs 是细胞外基质降解的蛋白水解酶家族,它参与形态发生和创伤愈合的组织重塑过程。此外,在病理情况如肿瘤转移、血管发生和斑块破裂时 MMPs 表达增加,已经明确在心肌中的几个 MMPs (MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13、MMP-14) 能降解心肌细胞外基质成分如胶原纤维 (I、II、III 型)、明胶、纤维连接蛋白、层粘蛋白和玻璃粘连蛋白,这将导致心肌细胞的重新排列、左室壁变薄和左室扩大。心力衰竭患者心肌 MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 MMP-13 水平均增加。因而 MMPs 的诱导与左心室重塑之间有密切关系,在左心室重塑中心肌 MMPs 通过诱导 TNF- α 释放增多和 TNF- α 信号激活可能是一个触发机制。有些研究用转基因小鼠和基因敲除小鼠报道 MMPs 和 TIMPs 在心肌重塑发展中的作用, MMP-1 过度表达小鼠显示心肌间质胶原缺失和心功能障碍。相反,在心肌梗死后梗死区 MMP-9 定向缺失可减弱左心室扩张和降低胶原聚集。TIMP-1 缺失小鼠出现左心室扩大和心肌胶原纤维减少,因此 TIMP-1 可预防心肌梗死后心脏破裂,但影响瘢痕形成和血管再生^[22]。

（五）细胞凋亡和重塑

坏死和凋亡引起心肌死亡是心肌重塑的重要原因。凋亡（也称程序性细胞死亡）是生命过程中细胞死亡的生理和病理机制基础。心肌梗死后4~12小时是心肌凋亡高峰，可持续10天。在心肌梗死急性期，凋亡是心肌细胞死亡的主要形式^[23]。近来报道，持续凋亡可发生在梗死区甚至是在人体心肌梗死的亚急性期（60天）。有些研究已经表明，心脏移植患者的体外心脏检查存在心肌凋亡，终末期心力衰竭患者心肌细胞的凋亡增加。失代偿心肌细胞凋亡增加200倍，扩张型心肌病中心肌细胞凋亡是终末期心力衰竭的持续特征，且与疾病严重程度有关^[24]。因此，细胞凋亡和左心室重塑程度有密切关系。

左心室重塑时，其心腔几何形状的变化可能促进了心力衰竭的进展。左心室内径的增大和左心室形状从正常的长椭圆形到球形的变化对衰竭心脏产生许多新的机械负荷，导致乳头肌构形及功能异常，二尖瓣关闭不全和“功能性二尖瓣反流”的发生^[12]。

总之，神经激素学说及炎症细胞学说能够解释心力衰竭发生及发展的许多问题，而且在此基础上已经开发了一些治疗药物改善了心力衰竭患者的预后。随着研究深入，目前越来越多的临床证据表明，现有的神经激素学说还不能完全解释清楚心力衰竭发生及发展的所有问题。虽然现有的药物治疗有助于稳定心力衰竭，甚至可以逆转某些心力衰竭病情的发展，但是多数心力衰竭患者病情仍然继续发展，其确切的机制尚未完全阐明。其可能的解释如下^[4,24,25]：①由于ACEI和 β -AR阻滞剂的一些副作用使其用量受到限制，未能充分抑制RAAS或肾上腺素能系统；②神经激素可能存在不受传统治疗拮抗影响的其他代谢信号通路；③现有神经激素拮抗剂（即ACEI和 β -AR阻滞剂）未能作用于心力衰竭时激活的所有生物活性系统。由于哺乳类动物体内本身存在着许多生物反应系统，总会存在某些生物毒性分子通过作用于心血管系统引起心力衰竭发展；④心力衰竭时激活某些神经激素及（或）细胞因子信号传导通路（例如内皮素、肿瘤坏死因子等）可损害心肌细胞，但在心力衰竭的复杂背景下也可能具有保护作用；⑤心力衰竭发展导致某个阶段不再依赖于患者神经激素状况。因此，虽然神经激素学说对心力衰竭防治方面起了很大作用，与心力衰竭血流动力学学说的局限性相似，尚不足以解释心力衰竭发展的各个方面。

四、未来展望

未来研究重点是在心力衰竭晚期已不依赖于神经激素模式的状况下，如何打破心脏功能障碍和（或）心室重塑的恶性循环。因此治疗重点将置于神经激素激活后的下游生物学变化而不是局限于神经激素机制本身，这是对神经激素模型学说的继承与发展。因此，临床医师不应仅限于改善患者心力衰竭症状（例如使用利尿剂和洋地黄类药物），还应针对神经激素长期激活后造成的生物学不良影响进行干预（例如使用ACEI、 β -AR阻滞剂以及醛固酮拮抗剂）。生物机械模型学说不同于神经激素模型学说的一个重要方面，是生物机械模型学说认为心力衰竭发展到一定阶段不再依赖于患者的神经激素状况。因此，如果心脏功能异常和心室重塑继续发展，最终将形成恶性循环，由此促使心力衰竭不断恶化。生物机械模型学说能够部分解释心力衰竭晚期为何对神经激素拮抗剂治疗无效，为何当前许多心脏辅助治疗（例如心脏再同步化起搏）能够提高左心室收缩功能，改善左心室重塑。生物机械模型学说认为，无论何种治疗策略，只要能够打破心肌功能障碍和（或）心室重塑的恶性循环，就能改善心力衰竭的临床表现，改变心力衰竭发展的自然病史。因此心力衰竭的定义及发病机制也将随着对心力衰竭发展的病理生理深入研究和了解而不断更新。

主要参考文献

[1] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute

- heart failure; the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005, 26 (4): 384-416
- [2] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35 (3): 569-582
- [3] Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation*, 1999, 100 (9): 999-1008
- [4] Takano H, Hasegawa H, Nagai T, et al. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Intern Med*, 2003, 42 (6): 465-469
- [5] Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*, 2005, 111 (21): 2837-2849
- [6] Fedak PW, Verma S, Weisel RD, et al. Cardiac remodeling and failure: from molecules to man (Part I). *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14 (1): 1-11
- [7] Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*, 1999, 79 (1): 215-262
- [8] Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Down regulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest*, 1997, 100 (9): 2315-2324
- [9] Nakao K, Minobe W, Roden R, et al. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest*, 1997, 100 (9): 2362-2370
- [10] Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*, 1982, 307 (4): 205-211
- [11] Davies CH, Davia K, Bennett JG, et al. Reduced contraction and altered frequency response of isolated ventricular myocytes from patients with heart failure. *Circulation*, 1995, 92 (9): 2540-2549
- [12] Kono T, Sabbah HN, Rosman H, et al. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20 (7): 1594-1598
- [13] Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol*, 1997, 80 (11A): 15L-25L
- [14] Walther T, Schubert A, Falk V, et al. Left ventricular reverse remodeling after surgical therapy for aortic stenosis: correlation to Renin-Angiotensin system gene expression. *Circulation*, 2002, 106 (12 Suppl 1): 123-126
- [15] Yang Z, Bove CM, French BA, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression preserves left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation*, 2002, 106 (1): 106-111
- [16] Udelson JE, Konstam MA. Relation between left ventricular remodeling and clinical outcomes in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail*, 2002, 8 (6 Suppl): S465-S471
- [17] Jong P, Demers C, McKelvie RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (3): 463-470
- [18] Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A, et al. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney Int*, 2000, 57 (4): 1346-1351
- [19] Bristow MR. Mechanistic and clinical rationales for using beta-blockers in heart failure. *J Card Fail*, 2000, 6 (2 Suppl 1): 8-14
- [20] Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med*, 1994, 45: 491-503
- [21] Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*, 2002, 90 (5): 520-530
- [22] Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest*, 2000, 106 (1): 55-62
- [23] Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A. Pathophysiologic role of myocardial apoptosis in post-infarction left ventricular remodeling. *J Cell Physiol*, 2002, 193 (2): 145-153
- [24] Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, et al. Cardiomyocyte apoptosis and progression of heart failure to transplantation. *Eur*

J Clin Invest, 1999, 29 (5): 380-386

- [25] Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med, 2001, 345 (23): 1667-1675
- [26] Danser JAH, van Kesteren CAM, Willem A, et al. Prorenin, renin, angiotensinogen and ACE in normal and failing human hearts. Circulation, 1997, 96 (1): 220-226
- [27] Asano K, Dutcher DL, Port JD, et al. Selective down regulation of the Ang II AT₁-receptor subtype in failing human ventricular myocardium. Circulation, 1997, 95 (5): 1193-1200
- [28] Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J Am Coll Cardiol, 2000, 35 (3): 537-544

心肌结构及功能的发育

2

一、心肌结构的发育

(一) 心肌结构^[1,2]

心肌由心肌细胞、间质及血管等构成,心肌细胞约占心肌总体积的75%。在光镜下心肌细胞呈有横纹,并有分叉的圆柱状体,彼此平行排列,分叉处互相连接,连接处为闰盘。一组肌细胞由胶原结缔组织包绕而组成肌纤维。心肌细胞由细胞膜(肌膜)包围,内含呈束状肌原纤维(约占心肌细胞体积的50%~60%)、细胞核、线粒体、肌浆网及肌浆等。

肌膜由外侧的基层及内侧的质膜构成,二者之间存在间隙。肌膜向细胞内凹陷形成横管或称T管,延伸于细胞外间隙及细胞内部。肌膜上有不同离子的通道及受体,功能复杂。心肌与骨骼肌不同,有分叉相互连接,电激动可以迅速传导。相互连接处的闰盘为肌膜的质膜折入形成。肌膜、横管及闰盘也称为外膜系统,连接细胞的内、外环境,对维护细胞的结构及功能有重要作用。

肌原纤维为圆柱状肌丝束,直径0.2~0.3 μm ,相互移行,纵向延伸。肌原纤维由肌凝(球)蛋白、肌动蛋白、肌钙蛋白、原肌凝蛋白、C蛋白、M带蛋白和辅肌动蛋白(α -actinin)构成(图2-1),肌凝蛋白及肌动蛋白约占收缩蛋白的80%。肌凝蛋白及肌动蛋白分别形成粗丝及细丝。每条肌凝蛋白粗丝由2条重链和4条轻链组成,重链有细长的尾部及膨大的球状头部,体部互相缠绕在一起呈螺旋状。头部含肌凝蛋白ATP酶,有 α 及 β 两种异构体, α 异构体的酶活性强。每2条轻链平行至头部。粗丝长1.6 μm ,约有300~400肌凝蛋白的头部突出于侧面。

细丝由肌动蛋白和调节蛋白(原肌凝蛋白和肌钙蛋白)组成。肌动蛋白在肌原纤维中呈纤维状,两股单体缠绕成螺旋状并以原肌凝蛋白为支架构成细丝的结构基础。在调节肌凝蛋白与肌动蛋白结合中,原肌凝蛋白与肌钙蛋白起重要作用。肌钙蛋白有3个亚单位,抑制亚单位(Tn-I)、钙结合亚单位(Tn-C)和原肌凝蛋白结合亚单位(Tn-T)(图2-1)。当钙离子浓度增高,Tn-C与之结合,改变Tn-I对肌动蛋白的影响,细丝构形改变以致能够与肌凝蛋白上的横桥结合而完成肌细胞的收缩。在细丝上,大约每隔40nm就有一个肌钙蛋白复合体与原肌凝蛋白相结合。

肌原纤维在肌细胞内与细胞长轴平行。在光镜下,呈明暗交替,暗带称为A带,明带称为I带(图2-2)。I带正中位有横向穿入的Z线。A带中央有一较宽的暗线称为M线,在M线两侧各有一条宽线,称L线,两侧L线之间称H带。两相邻Z线之间部分称为肌节,是心肌收缩的基本功能单位。肌节由粗丝和细丝组成,静态时肌节长2.4 μm 。粗丝构成A带,细丝一端固定在Z线,另一端经过I

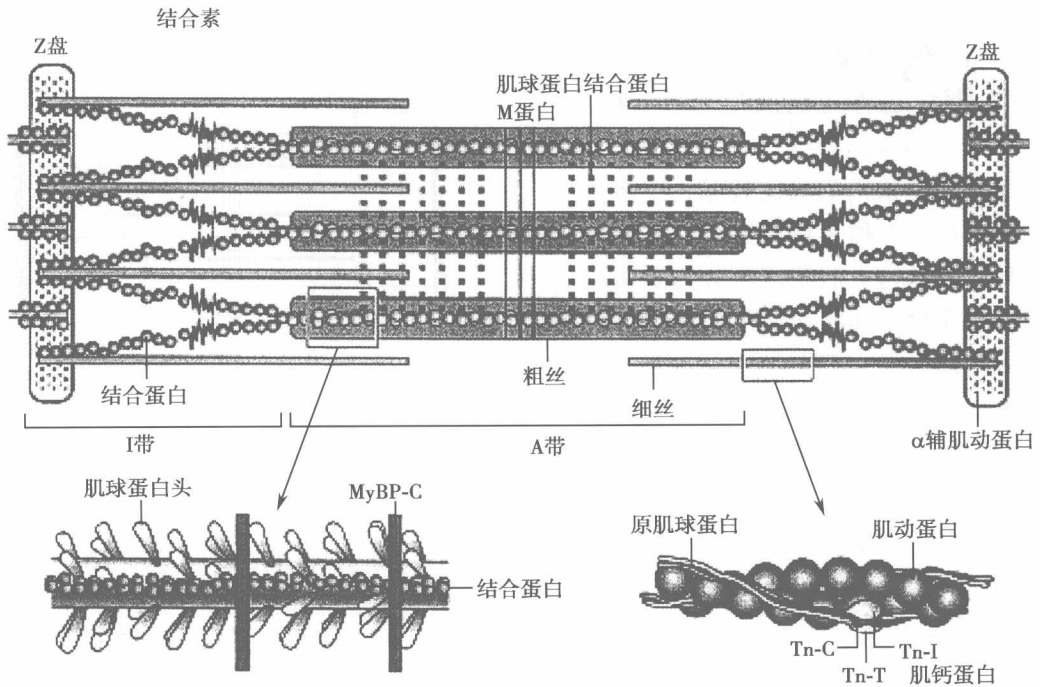


图 2-1 心肌肌节收缩结构装置

（引自：Mann DL. Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Failure Disease. Philadelphia; WB Saunders, 2004.）

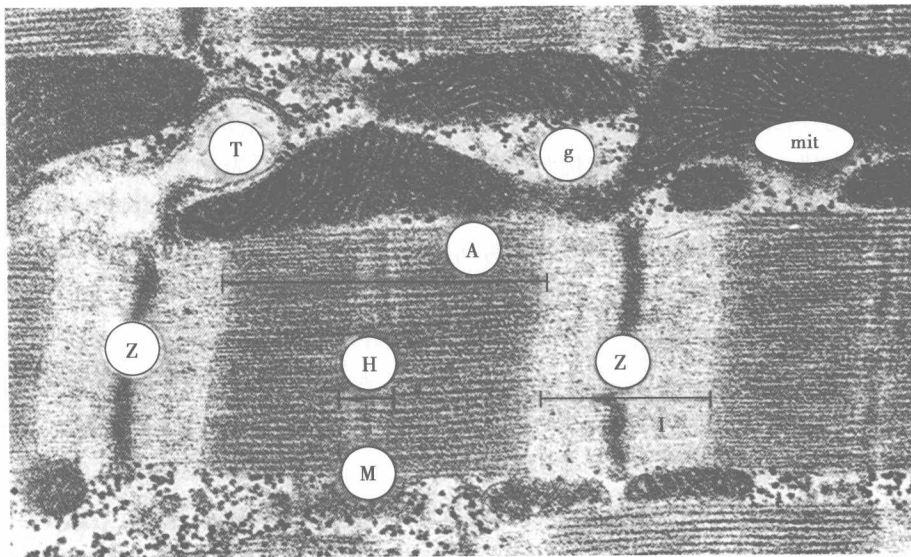


图 2-2 肌节电子显微镜下图像（×32 000，鼠乳头肌）

H带仅含肌球蛋白丝，A带为肌球蛋白与肌动蛋白重叠区，I带仅含肌动蛋白丝及Z线，T：横管；g：糖原颗粒；mit：线粒体

（引自：Braunwald E. Heart Failure. A textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia; WB Saunders, 2001.）

带在粗丝之间延伸，终止于H带外侧缘。因此A带包含粗丝及细丝，I带只有细丝，M带只有粗丝。A带的横断面中，每根粗丝被6根细丝环绕，每根细丝以三角形位于3根粗丝的正中（图2-3）。现认为有第三种肌丝由结合蛋白（titin）构成，连接于Z线与M线之间。Z线中除肌动蛋白及结合蛋白外，尚有多种调节及结构蛋白，兼有锚住肌节及传导收缩张力的作用。肌节收缩时，H带和I带变

狭, Z 线与 A 带接近, 二相邻 Z 带靠近, 肌节缩短, 但粗、细丝长度不变。松弛时, I 带增宽。肌节伸缩的功能范围通常在 $1.6 \sim 3.8 \mu\text{m}$ 。

肌浆网是细胞浆内的密闭管系, 壁薄直径小, 纵向走行, 也称为纵管系统, 在肌原纤维表面形成网状链。肌浆网可分为游离肌浆网及连接肌浆网。连接肌浆网的膨大部分称为终池, 与横管形成偶联结构, 与肌膜及闰盘膜也形成类似的偶联结构。偶联结构在摄取、贮藏及释放钙离子中起重要作用。

心肌细胞内线粒体非常丰富, 约占细胞体积的 $25\% \sim 30\%$ 。线粒体是细胞氧化磷酸化的主要部位, 为细胞提供能量。心肌细胞通常只有 1 个核, 位于细胞中央。

细胞外基质成分包括 I 和 III 间质胶原、糖蛋白如纤维连接蛋白、层粘蛋白、蛋白多糖硫酸肝素、透明质酸。这些物质形成细胞外基质的结缔组织网, 分布于肌外膜, 肌束膜, 肌内膜及心肌细胞基膜的细胞外部分。

(二) 心肌收缩蛋白的发育^[1,2]

心室心肌细胞内肌凝蛋白有 3 种异构体, 其含轻链的组成部分相同, 而重链组成则不同, 即 $\alpha\alpha$ (V_1), $\alpha\beta$ (V_2) 及 $\beta\beta$ (V_3)。与钙活性相关的 ATP 酶活性在 V_1 高于 V_3 , V_2 介于 V_1 及 V_3 之间, 肌纤维缩短的速度与 V_1 含量成正比, 而与 V_3 成反比。在肌凝蛋白重链表达的研究中发现, 鼠出生前, β 重链表达占优势, 即 V_3 异构体占优势, 成年鼠心室肌中主要表达为 α 重链, 呈现 V_3 异构体向 V_1 异构体转变的过程。 α 重链肌凝蛋白表达增加的发育变化与心肌缩短速度增加相关。出生后肌凝蛋白异构体的构成与动物种属有关, 心跳较快的动物中 V_1 比例较高, 心跳较慢的动物中 V_3 比例较高。在鼠中, 心肌肥厚或心脏衰竭时 β 重链肌凝蛋白表达增加, 心肌缩短速度降低。在衰竭的人心肌中, 肌原纤维中 ATP 酶活性也降低, 但与鼠不同, 从胎儿晚期, 至成年及衰老, 人心室肌中 β 重链肌凝蛋白的表达始终占优势, 肌凝蛋白 V_3 异构体几乎占到 $85\% \sim 100\%$ 。这种表达形式较少受心力衰竭的影响^[3,4]。因此, 人心力衰竭时心肌肌原纤维 ATP 酶活性的降低不像是由于肌凝蛋白重链异构体表达变化引起。

肌凝蛋白轻链异构体有基本肌凝蛋白轻链 (MLC-1) 及调节肌凝蛋白轻链 (MLC-2) 两种, 它们的表达具有时间及心腔位置特点, 例如心房 MLC-1 表达在人胎儿心室肌中, 而不在成年心室肌中^[5]。肥厚的右心室肌 (如法洛四联征) 中心房 MLC-1 重新表达, 这种变化与增强心肌收缩有关^[6]。

心脏 α -肌动蛋白异构体表达存在发育的变化。在鸟类和鼠类动物中, 心肌细胞中肌动蛋白异构体的表达呈现复杂的发育变化, 依此表达为血管平滑肌 α -肌动蛋白、骨骼肌 α -肌动蛋白及心脏 α -肌动蛋白。成年鼠心室受压力负荷过重时可导致骨骼肌 α -肌动蛋白暂时性再表达。人胎儿心脏主要表达心脏 α -肌动蛋白, 儿童及成年期主要表达骨骼肌 α -肌动蛋白。心肌肥厚或心力衰竭并不影响肌动蛋白异构体表达。

心肌中肌钙蛋白 C (cTn-C) 的异构体表达并没有变化。从心脏发育早期就仅有心脏肌钙蛋白 C 表达。动物实验资料显示心肌中骨骼肌肌钙蛋白 C 表达对酸中毒有抵御作用^[7]。因此诱导心肌中骨

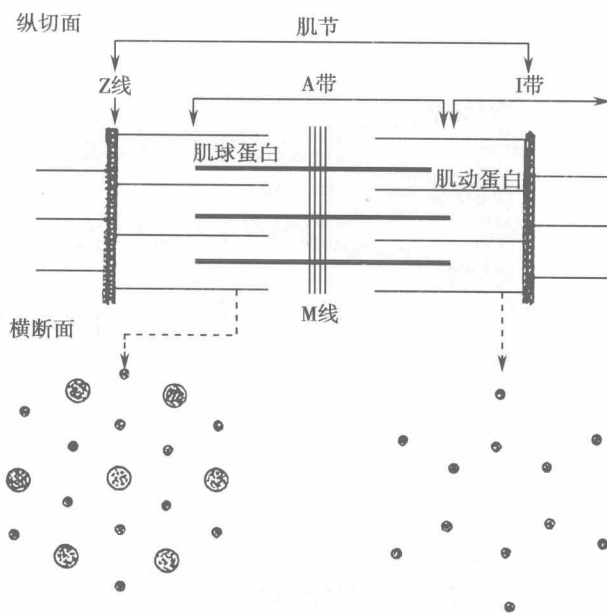


图 2-3 肌丝结构的纵切面及横断面

(引自: Garson A Jr. The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.)