

心肌病

——最新分类及诊治进展

主编：史永堂 冯新庆



 中国科学技术出版社

心 肌 病

——最新分类及诊治进展

主 编 史永堂 冯新庆

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

心肌病最新分类及诊治进展 / 史永堂 冯新庆主编.
北京: 中国科学技术出版社, 2007.12
ISBN 978-7-5046-5140-2

I. 心… II. ①史…②冯… III. ①心肌病—分类—研究
②心肌病—诊疗—研究 IV. R542.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第193956号

自2006年4月起, 本社图书封面均贴有防伪标志, 未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街16号 邮政编码: 100081

电话: 010-62103176 传真: 010-62183872

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

邢台市华汇印刷有限公司印刷

开本: 787毫米×1092毫米 1/16 印张: 16 字数: 280 千字

2007年12月第1版 2007年12月第1次印刷

印数: 1-1000册 定价: 36.00元

ISBN 978-7-5046-5140-2/R·1303

(凡购买本社图书, 如有缺页、倒页、
脱页等, 本社发行部负责调换)

编委会名单

主 编 史永堂 冯新庆

副主编 王 华 王晓纲 刘爱民 李连菊
李增魁

编 委 (按姓氏笔画为序)

王 华 王晓纲 王连芹 史永堂

冯新庆 闫丽辉 刘爱民 李永利

李连菊 李增魁 赵晋平 贾秀兰

郭孟贵

序 言

心肌病是一组病因复杂、发病机制至今尚未完全被认识且病变进展不易逆转的一组疾病,目前已成为继风湿性心脏病、冠心病之后的临床常见心脏病,严重危害人类的身体健康,也是目前引起死亡的一组重要疾病。

心肌病早在 19 世纪后叶即被提到,20 世纪初采用了心肌病和原发性心肌病的命名,20 世纪中叶以后,又将其分为原发性或原因不明的心肌病、继发性或特异性心肌病两大类。1980~1995 年的 15 年间,心肌病的定义和分类发生了多次的变化,我们现在应用的 1995 年世界卫生组织和国际心脏病学会联合会工作组制定的心肌病分类,将其分为:①心肌病,定义为“伴有心功能不全的心肌疾病”,分为扩张型、肥厚型、限制型心肌病以及“致心律失常型右室心肌病”和“未定型心肌病”;②特异性心肌病,定义为“伴有特异性心脏病或特异性系统性疾病的心肌疾病”,包括了缺血性心肌病、瓣膜性心肌病、高血压性心肌病、炎症性心肌病(心肌炎)、代谢性心肌病、全身系统疾病性心肌病、神经肌肉性心肌病、过敏或中毒性心肌病、围产期心肌病等。

随着心脏分子遗传学的迅速进展,对心肌病发病机制认识的不断深入,现代医学对心肌病这一大类疾病不断有新的认识、新病种的发现和新观点的提出,现在使用的 1995 年 WHO 版的心肌病分类法已经显示出很多缺陷,无法满足临床需求,美国心脏病学会(AHA)在 2006 年提出了最新的心肌病定义和分类的专家共识。

最新的 2006 年 AHA 心肌病的定义是:心肌病是由各种病因(主要是遗传)引起的一组非均质的心肌疾病。包括心脏机械和电活动的异常,常常表现为心室不适当肥厚或扩张。心肌病可单纯局限于心脏,也可以是全身系统疾病的一部分,最终导致心力衰竭或死亡。这个新定义首次将能够引起致命性心律失常的原发心电异常归于心肌病的范畴。

在这样的背景下,为了提高心脏科医师对心肌病的临床诊疗水平,紧跟国际心肌病学的进展,提高临床医师对心肌病新进展的认识,我们组织了多位临床一线的心血管科专业医师,收集、总结了最新国内外有关心肌病的最新资料而编写了此书,力求做到内容全面、丰富、新颖,充分反映了心肌病诊治领域的最新进展,是从事心血管内科的专业医

师、进修医师和实习医师不可多得的一本专业参考用书。

本书按最新的美国心脏病学会 2006 年心肌病定义和分类的专家共识共分为 8 章,第一章为心肌病的定义和分类,第二章为遗传性心肌病,第三章为混合性心肌病,第四章为获得性心肌病,第五章为继发性心肌病,对其从分类、流行病学、病因及病机、临床诊断与治疗及预后等进行了系统详尽的描述。第六至八章分别介绍了心肌病的外科及介入治疗、心肌病与心脏事件等。

现代医学发展迅速,心肌病的研究进展亦不例外,由于其涉及分子生物学、遗传学以及相关的心血管疾病等多个领域,加之个人知识水平所限,不当及错误之处在所难免,恳请各专家学者、临床医师给予指正。

本书在编写过程中,得到有关领导和各有关方面的大力支持与帮助;在文献查阅和资料汇总方面,众多编辑同志都付出了艰辛的努力;本书编者参阅了大量的文献资料,限于篇幅只列出了主要的参考文献,对于被列出和未被列出的参考文献作者,在此一并致以衷心的感谢。

编者

2007 年 11 月 9 日

目 录

第一章 心肌病的定义和分类	1
第一节 心肌病的最新定义和分类	1
第二节 最新心肌病分类的特点	7
第二章 遗传性心肌病	10
第一节 肥厚型心肌病	10
第二节 致心律失常性右室心肌病	24
第三节 心室致密化不全	36
第四节 长 QT 间期综合征	40
第五节 短 QT 间期综合征	57
第六节 Brugada 综合征	64
第三章 混合性心肌病	76
第一节 扩张型心肌病	76
第二节 限制型心肌病	94
第四章 获得性心肌病	101
第一节 围产期心肌病	101
第二节 应激性心肌病	107
第三节 酒精性心肌病	114
第四节 炎症性心肌病	120
第五节 心动过速性心肌病	139
第五章 继发性心肌病	147
第一节 分类(附表)	147
第二节 甲状腺功能亢进性心肌病	148
第三节 糖尿病性心肌病	155
第四节 心肌淀粉样变性	167

第五节	狼疮性心肌病	176
第六节	甲状腺功能减退性心肌病	184
第六章	心肌病的介入治疗	191
第一节	扩张型心肌病的起搏器治疗	191
第二节	肥厚型心肌病的起搏器治疗	196
第三节	梗阻性肥厚型心肌病的化学消融治疗	200
第七章	心肌病的外科治疗	205
第一节	心脏移植	205
第二节	部分左心室切除术	212
第三节	辅助循环	216
第四节	梗阻性肥厚型心肌病手术治疗	221
第八章	心肌病与心脏事件	224
第一节	心肌病与心脏性猝死	224
第二节	心肌病与心律失常	238
第三节	心肌病与心力衰竭	243

第一章 心肌病的定义和分类

早在 19 世纪后叶, Krehl 首先在 1891 年描述了原因不明的心脏扩大、心肌肥厚病例, 并将其首次命名为“特发性心肌疾病(idiopathischen hearz - muskelessan kungen)”。10 年之后(1901), Josseland 与 Gallvardin 首次提出了“原发性心肌病(primary myocardial disease)”的概念。至 20 世纪中期, 随着对心肌疾病的认识加深, 心肌病(cardiomyopathy)这一名称逐渐被世界卫生组织(WHO)接受, 故于 1968 年, WHO 首次对心肌病进行了定义, 心肌病是一组原因不明的、以心脏扩大和心力衰竭为主要表现, 且排除了心瓣膜病、冠心病及体循环、肺循环引起的心功能减退的不同病理状态。1980 年世界卫生组织及国际心脏病学会联合会(WHO/ISFC)工作组对 1972 年 Goodwin 提出的将以前所谓的“原发性”的一组疾病称为“心肌病”(cardio myopathy), 而将“继发性”的一组心肌疾病称为“特异性心肌疾病”(specific heart muscle disease)分类方法给予认可。

1980 ~ 1995 年的 15 年间, 心肌病的定义和分类发生了多次变化, 1995 年, WHO/ISFC 对心肌疾病进行再次定义: ①心肌病, 定义为“伴有心功能不全的心肌疾病”, 分为扩张型、肥厚型、限制型心肌病以及致心律失常性右室心肌病和“未定型心肌病”。②特异性心肌病: 定义为“伴有特异性心脏病或特异性系统性疾病的心肌疾病”。

第一节 心肌病最新定义和分类

随着现代医学的进展, 心脏分子遗传学的迅速发展, 对心肌疾病发病机制认识不断深入, 现在临床使用的 1995 版 WHO/ISFC 心肌疾病分类方法已经显示其诸多缺陷, 无法满足临床需要。为此, 2006 年美国心脏病学会(AHA)根据近 10 年心肌病领域的研究新进展, 从全新的视角对心肌疾病进行了新的定义和分类。

美国心脏病学会(AHA)对心肌病新的定义和分类, 克服了以往的单纯从解剖形态学分类的局限性, 而是从心脏分子遗传学角度全面理解心肌病的发病机制, 并首次将离子通道病列入心肌病的范畴。

2006 年 AHA 对心肌病定义是: 心肌病是由各种病因(常为遗传原因)引起的、伴有心

脏机械和(或)心电活动障碍的一组异质性心肌病变。常表现为心室不适当肥厚或扩张,可局限于心脏本身,也可是全身系统疾病的一部分,可导致心力衰竭或心血管死亡。新定义首次将原发性心电活动异常所致的疾病归入心肌病的范围。新定义明确指出由其他心血管疾病引起的心肌病理改变不包括在心肌病范畴,如心脏瓣膜病、高血压性心脏病、先天性心脏病、冠心病等所致的心肌病变,“缺血性心肌病”AHA 不建议使用,分类亦不包括它,当然,心肌或心脏内肿瘤亦不包括在内。

2006 年 AHA 新的心肌病分类法基于疾病受累器官的不同将心肌病分为两大类,即原发性心肌病和继发性心肌病。原发性心肌病是指病变局限在心脏的心肌,依据其发病机制,原发性心肌病又分为遗传性、混合性及获得性心肌病三种。继发性心肌病是指心肌的病变是全身多器官病变的一部分;新的分类法放弃了以前称之为“特异性心肌病”这一术语;继发性心肌病心脏受累的程度和频度变化很大,有些疾病极少见,仅有散在的病例报道。

一、原发性心肌病

(一)遗传性心肌病 包括肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy; HCM)、致心律失常性右室心肌病、心室致密化不全、原发性肌糖原储积病、心脏传导系统缺陷、线粒体肌病和离子通道病等。

1. 肥厚型心肌病(HCM) HCM 是一组临床表现不同的一种常染色体显性遗传病,是年轻人猝死的主要原因。其病理形态学表现为不能用其他原因解释的心室壁增厚,常伴有心室腔缩小。临床常用二维超声心动图或心脏磁共振可明确诊断。有些人具有 HCM 的基因缺陷而终身无任何症状;心电图的异常可以出现在心肌肥厚之前;任何程度的左室肥厚,即使在正常值内,如果实验室 DNA 分析证实存在引起 HCM 的突变基因,亦可以作出诊断。另外,左室肥厚与年龄有关,儿童期表现明显,成人期进展缓慢(成人期形态转变)。大多数 HCM 患者由于二尖瓣前叶收缩期前向运动,倾向于发生左室流出道梗阻。

2. 致心律失常性右室心肌病(arrhythmic ventricular cardiomyopathy; ARVC) 又称致心律失常性右室发育不良(ARVD)。是一种少见的常染色体显性遗传性心肌病,人群发病率 1:5000;主要特征为右室心肌被纤维脂肪组织进行性置换,导致右室局部或全部受累,甚至部分左室受累。临床表现为室性心律失常、猝死及右室增大。12 导联心电图、超声心动图、心脏磁共振、CT 扫描等非侵入性检查以及右室造影、右室游离壁的心内膜活检

等均有助于诊断。

3. 心室致密化不全(NVM) NVM 是一种先天性心脏病,其特征为心室肌呈海绵状,心腔肌小梁间存在较深的陷窝,是正常心肌胚胎发育期心肌致密化提前终止所引起,NVM 可单独存在,亦可与其他先天性心脏病共存。临床表现为心脏收缩功能异常、心律失常、栓塞、猝死等。

4. 传导系统疾病 Lenegre 病被认为是一种常染色体显性遗传病或离子通道病,主要表现为原发性希氏束-浦肯野氏传导系统进行性功能障碍,导致 QRS 波增宽、心动过缓而引起晕厥;病态窦房结综合征是进行性心脏传导障碍类似表现型,而两者同时并存的家族性发病被认为是常染色体显性遗传。离子通道病(SCN5A 突变)可导致以上传导系统障碍。

5. 离子通道病 离子通道病是一组因编码跨膜钠、钾离子通道的基因突变引起蛋白缺陷的遗传和先天性心脏病。包括长 QT 间期综合征(LQTS)、短 QT 间期综合征(SQTS)、Brugada 综合征及儿茶酚胺敏感的多形性室速(CPVT)。

(1)长 QT 间期综合征 最常见的离子通道病,主要表现为 QT 间期延长、多形性室速、晕厥乃至猝死。心电图表现差异较大,约 25%~50% 的受累家族成员为临界 QT 间期甚至正常 QT 间期。LQTS 有两种表现形式,一种是常染色体隐性遗传伴有耳聋(Jervell 综合征和 Lange-Nielsen 综合征),是编码慢激活延迟整流钾通道的两个基因突变的结果。另一种是常染色体显性遗传不伴耳聋(Romano-Ward 综合征),由 8 个不同的基因突变所致。

(2)Brugada 综合征 Brugada 综合征有特殊的心电图表现。于 1992 年首次提出。ECG 表现为右束支传导阻滞、胸前导联($V_1 \sim V_3$)ST 段凹形抬高,给予钠通道阻滞剂后可诱发上述特征性的心电图变化。其病因与钠通道阻滞剂 α 亚单位基因突变有关。易发生恶性室性心律失常和猝死。

(3)儿茶酚胺多形性室速 儿茶酚胺多形性室速(CPVT)是指由于剧烈运动或情绪激动而诱发多形性室速、晕厥或猝死,于 1978 年被首次报道。其 30% 病例有家族史,静息心电图正常(一部分病例可有窦性心动过缓及明显 U 波),典型发作为双向性室性心动过速。

(4)短 QT 间期综合征 短 QT 间期综合征(SQTS)是由于 KCNH、KCNQ1、KCNJ2 的功能增强突变,分别引起 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{K1} 增强,是一种于 2000 年新发现的一种离子通道病。其特

征为心电图 $QTc < 300ms$, T 波高尖(类似高钾血症心电图表现),患者常因室速或室颤而猝死。

(二)混合性心肌病 主要是非遗传因素引起,少数与遗传有关,包括扩张型心肌病(DCM)和原发限制型心肌病。

1.扩张型心肌病 扩张型心肌病的 20%~30%是家族性遗传,主要表现为常染色体显性遗传,而呈散发发病的病因广泛(含继发性),包括感染、中毒、药物、系统性疾病等。以心脏左室或双室扩大、收缩功能障碍为特征,是心衰的第三大原因和心脏移植最常见的原因。临床表现为心功能不全、心律失常、心脏传导系统异常、栓塞、猝死及心衰相关的死亡,可通过超声心动图明确诊断。

2.限制型心肌病 以心室腔容积正常或缩小、双心房扩大为特征。左室壁厚度和心瓣膜正常,心室充盈受损和舒张容量下降,伴有限制性生理改变、收缩功能正常的一种心肌疾病。散发及家族均有报道。

(三)获得性心肌病 包括炎症性心肌病、应激性心肌病、围产期心肌病、心动过速性心肌病、酒精性心肌病等。

1.炎症性心肌病(心肌炎) 炎症性心肌病的病因广泛,包括感染、毒素、药物、惠普尔病(肠源性脂肪代谢障碍)、巨细胞性心肌炎、药物引起的超敏反应等。现有的多项证据均表明心肌炎可引起 DCM。其临床表现为胸痛、劳力性呼吸困难、乏力、心悸、晕厥、心律失常、传导系统异常、心衰、心源性休克、左室扩张或室壁节段性运动异常、ECG 之 ST-T 异常等。单靠临床有时诊断非常困难,心肌活检提取 DNA-RNA,经 PCR 扩增,检测病毒基因有助于病毒性心肌炎的诊断。

2.应激性心肌病 常见于老年女性,多因精神、情绪或身体应激状态而诱发发病,临床表现为一过性的左室收缩功能障碍而冠状动脉常无明显的病变,临床类似于 ST 段抬高性心肌梗死,治疗得当及时,多预后良好。其心脏的病理改变为:心尖部呈气球样隆起,心室基底部运动增强,整体形态与章鱼篓相似。它首先由日本人报道。

4.其他 其他如心动过速性心肌病、围产期心肌病、酒精性心肌病均属于获得性心肌病。

二、继发性心肌病

继发性心肌病是指心肌病变是全身系统性疾病的一部分。常见的继发性心肌病见附表。

附表:继发性心肌病

浸润性疾病*

淀粉样变性病

Gaucher 病 +

Hurler's 病 +

Hunter's 病 +

蓄积性疾病 + +

血色素沉着症

Fabry's 病(弥漫性体血管角质瘤) +

糖原贮积症(Ⅱ型, Pompe's 病) +

Niemann - Pick 病 +

中毒性疾病

药物、重金属、化学物质

心内膜疾病

心内膜纤维化

嗜酸细胞增多症(Loseffler's 心内膜炎)

炎症性疾病(肉芽肿性)

肉样瘤病

内分泌疾病

糖尿病 +

甲状腺功能亢进

甲状腺功能减退

甲状旁腺功能亢进

嗜铬细胞瘤

肢端肥大症

心面综合征

Noonan 综合征(努南氏症候群) +

着色斑病 +

神经肌肉性/神经性疾病

Friedreich 遗传性共济失调 +

进行性肌营养不良 +

强直性肌营养不良 +

神经纤维瘤病 +

结节性硬化症 +

Emery - Dreifuss 肌营养不良 +

营养缺乏性疾病

脚气病(维生素 B₁ 缺乏)

糙皮病(维生素 PP 缺乏)

坏血病

硒缺乏

肉毒碱缺乏

小儿恶性营养不良(因缺乏蛋白质所引起)

自身免疫性疾病/胶原病

系统性红斑狼疮

皮炎

类风湿性关节炎

硬皮病

结节性多动脉炎

电解质平衡紊乱

癌症治疗并发症

蒺环类抗生素、阿霉素、柔红霉素

环磷酰胺

辐射

说明: * 心肌细胞间异常物质沉积(即细胞外)

+ 遗传性(家族性)

+ + 心肌细胞内异常物质沉积(即细胞内)

第二节 最新心肌病分类的特点

心肌病是一组病因复杂、机制不同的一组疾病,临床表现既有相同之处,亦有各自特异的表現,100多年来对其定义和分类随着认识的提高和研究的进展,一直在不断变化。2006年AHA最新分类与既往的定义和分类相比具有如下特点:①从分子遗传学的角度认识原发性心肌病,不再满足于病理解剖学水平。②首次将离子通道病列入原发性心肌病的范畴,开创了从基因水平诊断心肌病的新时代。虽然心肌病的分子遗传学尚未得到充分的发展,更多复杂的遗传表型相关的疾病会不断出现,在现阶段完全依赖基因组进行疾病的分类显得过早或不合时宜,但这种分类代表了一种新的方法,提出了一个初等的框架。③克服了单纯从解剖形态学分类的局限性,更全面地理解心肌病的发病机制。④理顺了心肌病与其他心脏病之间的关系,避免了现有命名法的混淆和混合。我们相信,通过美国AHA最新的心肌病定义与分类,随着分子心脏病学和分子遗传学的迅猛进展,对心血管疾病的认识将发生巨大的改变。

(冯新庆)

[参考文献]

- 1.徐军,马文珠,王敬良等,家族性扩张型心肌病调查及其遗传特点分析。中华心血管病杂志,1994,22:263-265。
- 2.徐泽民(译),1979,心肌病的定义与分类;WHO/ISFC专题小组的报告。广西医学院学报,1979,9:57-66。
- 3.徐军,李运有,张寄南等。肥厚型和扩张型心肌病患者 β -肌球蛋白重链基因错义突变的研究。中华医学杂志,1995,75:621-623。
- 4.全国心肌炎、心肌病专题研讨会。特发性扩张型心肌病诊断参考标准。临床心血管病杂志,1995,11:326-330。
- 5.苏思本,杨笛,张寄南等。病毒性心肌炎与扩张型心肌病血清M受体抗体研究。中华心血管病杂志,1998,26:18-20。
- 6.李运有,张寄南,马文珠等。扩张型心肌病心脏HIL-Ⅱ类抗原的异位表达及其临

床意义。中华心血管病杂志,1993,21:15-17。

7.陈灏珠,杨英珍,虔敏。我国病毒性心肌炎和扩张型心肌病的研究成就。中华心血管病杂志,1999,27:268-270。

8.Karon BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. For the Task Force on Clinical Expert Consensus Documents, Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2003,42:1678-1713.

9.Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? Eur Heart J,2004,25:1772-1775.

10.Thiene G, Angelini A, Basso C, Calabrese F, Valente M. The new definition and classification of cardiomyopathies. Adv Clin Path,2000,4:53-57.

11.Keren A, Popp RL. Assignment of patients into the classification of cardiomyopathies. Circulation,1992,86:1622-1633.

12.Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. Nature,2002,415:227-233.

13.Antzelevitch C, Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. Heart Rhythm, 2004,1(5C):42C-56C.

14.Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and The European Heart Rhythm Association. Circulation,2005,111:659-670.

15.Burket EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol,2005,45:969-981

16.Chien KR, Genotype, phenotype: upstairs, downstairs in the family of cardiomyopathies. J Clin Invest,2003,111:175-178.

17.Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart

Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation, 2005, 112:1825 – 1852.

18. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, et al, for the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, Heart Rhythm Society. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and the Quality of care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. Circulation, 2005, 111:2146 – 2150.

19. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmias devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1988 Pacemaker Guidelines). Circulation, 2002, 106:2145 – 2161

20. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. Circulation, 2005, 111:472 – 479.