

第一章 心肌病概述

心肌病是除心脏瓣膜病、冠心病、高血压心脏病、肺源性心脏病、先天性心脏病、心脏肿瘤以外,以心肌病变为主的一组疾病,一般预后较差,常伴有持久的心肌损害及心肌功能不全。

近 20 年来,随着分子生物学、分子遗传学等的迅速发展,心肌病的基础及临床研究取得许多进展,对心肌病的病因、发病机制的认识及临床处理产生了积极的影响。但目前心肌病病死率及病残率仍较高,关注心肌病的病因诊断,加强多中心、多学科对心肌病的基础、临床的研究,对改善心肌病预后有重要意义。

一、心肌病的定义与分类

近 40 年来,随着人们对心肌病的不断认识,心肌病的定义、分类经历几次改变,与病因病理等研究的进展相关。

1968 年、1980 年世界卫生组织(WHO)定义心肌病为一种病因多样、具体不明的心脏疾病,常有心脏扩大伴心力衰竭;其中的原发性心肌病(病因不明、发生在心脏),分为扩张型心肌病(DCM)、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)等;其中的特异性心肌病是病因明确的特异性系统疾病所致的心肌病,分为感染性心肌病、代谢性心肌病、全身系统疾病性心肌病、家族遗传性心肌病、过敏性心肌病、毒性反应性心肌病等,特异性心肌病不包括心脏瓣膜病、冠心病、高血压心脏病、肺源性心脏病、先天性心脏病、心脏肿瘤等。

1995 年世界卫生组织定义心肌病为伴有心功能障碍的心肌疾病;原发性心肌病分为扩张型心肌病(DCM)、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)、致心律失常型右室心肌病(ARVC)、未分类心肌病等;特异性心肌病分为感染性心肌病、代谢性心肌病、全身系统疾病性心肌病、家族遗传性心肌病、过敏性心肌病、毒性反应性心肌病。未分类心肌病包括心肌致密化不全、心内膜弹力纤维增生、心脏无明显扩大的心功能不全、心肌线粒体病等。

鉴于现有心肌病分类混合了解剖(肥厚、扩张)、功能(限制)的概念,而近年来心肌病分子生物学研究的发展很快,2006 年美国心脏病协会(AHA)主要从分子遗传学角度重新定义心肌病:是一组临床表现多种多样的心肌疾病、有心肌结构异常和(或)心电异常、由各种原因(常为遗传原因)引起、常表现为心室肥厚或扩张的一组异质性心肌疾病,可导致心源性死亡或进行性心力衰竭;将心肌病分为原发性(仅限于或主要限于心肌)和继发性(全身系统性疾病的部分表现)。原发性心肌病包括:遗传性心肌病(肥厚型心肌病、致心律失常型右室心肌病、左室致密化不全、原发性心脏糖原累积病、心脏传导系统疾病、心肌线粒体病、心肌离子通道病);遗传与非遗传的混合性心肌病(扩张型心肌病、限制型心肌病);获得性心肌病(感染性心肌病、应激性心肌病、心动过速性心肌病)三类。继发性心肌病包括:浸润性疾病、药物/重金属/化学物中毒疾病、沉积性疾病、心内膜疾病、内分泌疾病、炎症性疾病(包括病毒性心肌炎发展为心肌病)、心面综合征(如 Noonan 综合征、着色斑病)、神经肌肉性疾病、营养缺乏性疾病、自身免疫性疾病等继发的心肌病。

2006 年美国心脏病协会(AHA)心肌病分类与以往不同的是,以疾病主要受累部位为第 1 层分类,以原发性、继发性加以区别;第 2 层分类则突出以家族遗传性、混合性、获得性为主线,强调遗传性的病因分类;首次将离子通道病列入原发性心肌病的范畴;明确指出心脏瓣膜病、高血压心脏病、先天性心脏病、冠心病、心脏肿瘤、肺源性心脏病等所致的心肌病变,不包括在继发性心肌病范畴内。

2008 年欧洲心脏病协会(ESC)就 1995 年世界卫生组织的心肌病分类的修订,发表了相关声

明,重新定义心肌病:是心肌结构和功能异常的心肌疾病。对心肌病采用以病理生理主导分型,在以往扩张型心肌病(DCM)、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)、致心律失常型右室心肌病(ARVC)、未分类心肌病的分类基础上,将心肌病分为五类(肥厚型、扩张型、致心律失常型、限制型、未分类型);在五类中结合疾病是否有家族遗传性,再划分为家族遗传性心肌病和非家族遗传性两大类。欧洲心脏病协会这一分类,不采用原发性和继发性名称;否认单纯心电图紊乱为心肌病,从而将离子通道病和传导系统疾病排除在心肌病之外,与以往临床习用的根据心室形态功能的分类较相近,但未包括婴儿时期较常见的原发性心内膜弹力纤维增生症;其分类中也重视遗传因素为心肌病主要发病原因,并应用在分类当中。这一分型的缺点在于,否认心脏外疾病导致继发性心肌病的特殊性,将不同的继发性心肌病简单地根据病理形态划分为不同亚类,如心脏淀粉样变就分别归入了肥厚型/限制型心肌病。多系统疾病导致的继发性心肌病,同原发心肌病有很大不同,这易造成诊断和治疗混乱。

美国心脏病协会(AHA)和欧洲心脏病协会(ESC)分别发布了不同的心肌病定义和分型建议,在分型的原则上,ESC 主要以病理生理为基础进行分型,AHA 强调原发性/继发性分型,但两者均把分子遗传机制纳入分型标准,均分为家族遗传性和非家族遗传性心肌病,这一点大家已达成共识。从临床实用性看,ESC 强调临床检查、形态学分型,较贴近临床;AHA 的分型虽采用遗传基础为主的分型,但同时保留形态学分型,也强调临床检查,但遗传检查目前在临床中较难实现。AHA 将离子通道病列入原发性心肌病,但离子通道病中,常有心律失常型心肌病、扩张型心肌病、心肌以外器官病变,可能引起概念混乱。中国自 1999 年接受 1995 年世界卫生组织心肌病定义和分型标准后,目前尚无新的统一的分型标准。中国网上已公开发布 2007 年中国心肌病诊治建议、2014 年 ESC 肥厚性心肌病诊治指南、2011 年美国肥厚性心肌病诊治指南、2013 年中国儿童心肌病基因检测建议、2015 年 AHA 致心律失常右室心肌病治疗专家共识等、2016 年中国心肌病 CMR 临床应用专家共识,有较好的临床参考价值,详细内容可由网上学习。

二、儿童心肌病流行病学

目前对儿童中的心肌病的发病率及自然史,正在进一步研究。近年在芬兰、澳大利亚、美国、加拿大进行了调查,有人报道,芬兰 1980—1991 年间 <20 岁人群中心肌病年发病率为 0.65/10 万,1991 年底的患病率为 6.1/10 万;心肌病中,扩张型心肌病(DCM)占 52%,肥厚型心肌病(HCM)占 37%,限制型心肌病(RCM)占 5%,致心律失常型右室心肌病(ARVC)占 2.5%,未分类型占 2.5%;89%扩张性心肌病患者有心力衰竭症状,61%肥厚型心肌病患者无症状。

2003 年报道,澳大利亚 1987—1996 年间 <10 岁人群中心肌病年发病率为 1.24/10 万,其中扩张型心肌病发病率为 0.73/10 万,肥厚型心肌病为 0.32/10 万,1996 年底患病率均为 7.84/10 万左右;澳大利亚心肌病患者中,扩张型心肌病占 58.6%,肥厚型心肌病占 25.5%,限制型心肌病占 2.5%,未分类型占 13.4%。

2007 年报道,美国、加拿大 1990—2003 年间 ≤ 18 岁人群中扩张型心肌病年发病率为 0.57/10 万(<1 岁的年发病率高于年长儿);1 年、2 年、5 年、10 年存活率分别为 87%、83%、77%、70%;无死亡或不需心脏移植的分别为 69%、61%、54%、46%。不同病因预后不同。 ≤ 18 岁人群中肥厚型心肌病年发病率为 0.47/10 万(<1 岁的年发病率高于 1~18 岁),1 岁前诊断的肥厚型心肌病患者预后显著差于年长儿童,婴儿肥厚型心肌病伴心力衰竭者占 36%(1 岁以内死亡占 41%),1 岁以上肥厚型心肌病的患儿,年病死率为 1%。现有资料中,小儿心肌病的发病率不尽相同,与各个研究纳入标准不同有关。小儿扩张型心肌病的发病率为成年人的 10%,与小儿较少受慢性危险因素影响、遗传/环境因素对心脏影响需较长时间、成年人年龄跨度较大等因素有关。

研究发现,小儿心肌病经检查而能明确病因者占 30%~40%,在已明确的病因中,单纯家族性心肌病占 26%,神经肌病占 29%,先天性代谢缺陷占 15%,畸形综合征占 11.5%,心肌炎占 27%

(常见于扩张型心肌病);这些病因在肥厚型心肌病与扩张型心肌病中不尽相同。目前病因诊断率仍较低,可能由于心肌病的病因众多、特殊检查仅在少数医院可做(如疾病基因检测)。

家族性心肌病定义为先证者的三代亲属中,有 ≥ 2 个相同心肌病临床表型患者或与先证者有相同基因同一突变而无心脏表现者。60%以上成人肥厚型心肌病患者、20%~50%儿童肥厚型心肌患者、30%限制型心肌病患者,有家族史。家族性致心律失常型右室心肌病,40%~50%与7个致病基因相关。心肌病常涉及多种基因缺陷,相关基因数量还在增加,但开展分子遗传学检测诊断较难,目前尚不普遍,尚不能在所有心肌病患者发现致病基因,有些检测结果不能明确与心肌病的关系。一些基因突变是否致病,也需要慎重确定。

先天性代谢缺陷(IEM)的发病率,在新生儿中为1/2500以上,种类较多;5%先天性代谢缺陷合并心肌病,包括:糖原代谢异常(如糖原累积病Ⅱ型即Pompe病等)、脂肪酸代谢异常(如肉碱缺乏症等)、线粒体病(如Barth综合征、Kearns-Sayre综合征等)、有机酸代谢异常(如丙酸血症等)、氨基酸代谢异常、贮积病(如Fabry病等)。

有人报道855例儿童肥厚型心肌病;在明确病因的患者中,先天性代谢缺陷占34%,其中以糖原累积病Ⅱ型病最多。有人报道1426例儿童扩张型心肌病,在明确病因的患者中,先天性代谢缺陷占11%,其中线粒体病较常见(46%),其次为肉碱缺乏症等。

先天性代谢缺陷大多累及多种器官,临床表现多种多样,发病较早,在感染、应激时代谢紊乱易加重。不同类型的先天性代谢缺陷,有时可合并肥厚型心肌病、扩张型心肌病、限制型心肌病、左室心肌致密化不全(LVNC)。在超声心动图检查中,先天性代谢缺陷合并肥厚性心肌病,常呈现心室肌肥厚、收缩功能降低、心室扩大;临床表现常有心律失常、肌无力、肝脏肿大、生长/运动/智力发育落后、抽搐等,心电图常显示P-R间期缩短、QRS波高尖、预激综合征、不同程度的传导阻滞等,血清转氨酶(ALT、AST)、血清肌酸激酶(CK)的活性水平升高。通常很难依靠临床特点区分,一般需要多种辅助检查,逐步分析、明确病因。

初始实验室检查应包括血清乳酸/血清酰基肉碱(串联质谱)/尿有机酸(气相色谱)的分析,包括血氨、肝功能、肾功能、血清电解质/糖/丙酮酸/酮体等的测定。低血糖、代谢性酸中毒、高氨血症,常提示存在先天性代谢缺陷。低酮性低血糖,常提示脂肪酸 β 氧化障碍。进一步确诊,需进行皮肤成纤维细胞的脂肪酸氧化定量分析、酶活性测定、基因突变检测。血清乳酸水平/丙酮酸水平的比值 >25 ,常提示线粒体功能(氧化磷酸化)缺陷,进一步检查包括皮肤或肌肉的线粒体电子传递链分析、基因突变分析。血清乳酸水平/丙酮酸水平的比值 <15 ,需考虑丙酮酸脱氢酶缺乏症。测定外周血白细胞、皮肤成纤维细胞、肌肉的 α -1,4葡萄糖苷酶/酸性麦芽糖酶/ α -半乳糖苷酶A/丙酮酸脱氢酶,分别对Pompe病、Fabry病、Leigh病的确诊十分重要。若考虑为贮积病,需进行尿黏多糖定性和电泳、尿寡糖筛检、骨骼系统X摄片、相关溶酶体酶活性检测。骨骼肌、肝脏、心肌的活检,对明确代谢性心肌病有重要意义。

有人报道,在儿童肥厚型心肌病已明确病因的患者中,神经肌病占30%,其中以Friedreich运动失调最多见(87.5%)。据报道,25%~50%Friedreich运动失调伴肥厚型心肌病;有时心脏病变可发生在神经系统症状出现前。在儿童扩张型心肌病已明确病因的患者中,神经肌病占26%,其中Duchenne肌营养不良占80%,Becker肌营养不良占10%,Emery-Dreifuss肌病占2%。Duchenne/Becker肌营养不良(DMD/BMD)是X染色体连锁遗传病,心脏表现包括心肌病、心律失常,其心肌病的发病率随年龄增长而增加;临床上心肌病表现明显一般发生在10~20岁;临床表现有先天性肌张力减低(松软婴儿综合征)、1岁以后出现肌无力、共济失调、肌强直,血清CK水平明显升高,常提示神经肌病;进一步确诊需进行肌电图、肌肉活检,检测Duchenne/Becker肌营养不良基因突变。

病毒性心肌炎等可进展为扩张型心肌病,已被临床研究证实,该心肌炎是小儿扩张型心肌病的重要病因,占1/6~1/3。有人报道,1426例儿童扩张型心肌病中病毒性心肌炎占16%,在明确

病因的 485 例中病毒性心肌炎占 46%。有人报道,儿童扩张型心肌病中,病毒性心肌炎占 68%。促进病毒易感的遗传因素尚不清楚。心肌心内膜活检(EMB)为心肌炎症诊断的金标准。心肌心内膜活检时取标本的部位及多少、检查者的判断力差异,可影响诊断的敏感性。单纯心肌心内膜活检,仅能在 5%~20% 患者中发现病毒性心肌炎。目前心肌心内膜活检,常结合免疫组织化学、分子生物学技术,可特异性检测感染的病毒及自身免疫性心肌炎;心肌损伤时的生物标志物如 CK、CK-MB、心肌肌钙蛋白(cTnT),它们在血清中的水平常随病情严重程度增加而升高。35%~45% 心肌肌钙蛋白水平升高者,心肌心内膜活检能确诊病毒性心肌炎。

近年来,心血管核磁共振(CMR)技术进展迅速,可显示心肌组织特征性改变,包括心肌炎时的组织水肿、充血、细胞坏死、纤维化等。心肌 MRI 延迟钆增强(LGE)成象,可反映心肌坏死、纤维化。心肌炎症时,心肌 MRI 延迟钆增强区常位于心侧壁、外膜下;而心肌缺血时,心肌 MRI 延迟钆增强区常位于心内膜下。心肌炎损伤时,心肌 MRI 延迟钆增强的表现,与病毒类型相关。依照 Dallas 标准,对临界性心肌炎, MRI 延迟钆增强的灵敏度为 44%,低于对活动性心肌炎的灵敏度 84%。有报道,44%~95% 心肌炎患者存在心肌 MRI 延迟钆增强。综合心肌水肿、充血、坏死(纤维化)3 项指标,符合 ≥ 2 项时,诊断或排除心肌炎症的准确性为 78%,仅检查心肌 MRI 延迟钆增强的诊断或排除的准确性为 68%。

目前心肌病患者的病因尚不清楚,临床处理仅限于对症治疗,如治疗心功能不全、心律失常、预防猝死等;随着对心肌病病因及发病机制认识的进展,针对病因治疗的研究已取得一定进展,如原发性肉碱缺乏症合并心肌病可用肉碱治疗,Pompe 病、Fabry 病合并心肌病可采用酶替代治疗。

儿童扩张型心肌病合并心力衰竭者,占全部患者的 71%~90%,绝大部分患儿被诊断时已有心功能不全。地高辛、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂的综合治疗,可缓解部分患儿的心功能不全;应用 β 肾上腺素受体(β 受体)阻断剂治疗心力衰竭,已取得较好效果。第三代 β 受体阻断剂卡维地洛,为非选择性 β/α 受体的阻断剂,能降低全身及心脏的交感神经活性,有产生生理性一氧化氮、抗氧化剂作用,能抗活性氧,保护心脏;成人大样本(2 289 例)随机对照研究发现,卡维地洛治疗后,随访平均 10.4 个月,病死率降低 35%,1 年累积死亡风险为 11.4%(对照组 18.5%),住院天数明显减少;在降低病死率方面,卡维地洛效果优于美托洛尔。

2008 年有人应用卡维地洛治疗原发性心内膜弹力纤维增生症心肌病患儿,治疗组的临床症状、超声心动图左心收缩功能指标改善好于对照组。与对照组比,国内有人应用卡维地洛治疗小儿扩张型心肌病,6 个月后 ROSS 评分下降(11.94% : 2.81%),LVDD 减小(3.2% : 0.4%),LVEF 增加(21.5% : 12.9%)都较明显,卡维地洛组 40% 获得临床好转;目前常在原有的抗心衰治疗(如地高辛、ACEI 等)的基础上加用卡维地洛,每周或隔周逐渐增加剂量,一般均能获得临床症状、射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS)的改善。婴儿和儿童卡维地洛的血清除半衰期,一般较健康成人短 50%。现有资料显示,卡维地洛可用于儿童扩张型心肌病慢性心力衰竭的治疗,有人应用的结果显示,射血分数 EF 值均较治疗前有明显改善;部分患者发生不良反应,包括心动过缓、低血糖、多汗等。卡维地洛治疗小儿心力衰竭的低剂量、高剂量组效果常无显著差异。

对无症状肥厚型心肌病患者,是否需用药治疗正在研究中。目前尚无资料证明,药物可改变肥厚型心肌病病程;出现劳力性呼吸困难、运动受限、伴运动激发出心室流出道梗阻的患者,可选择 β 受体阻断剂,可减慢心率,延长心脏舒张期,改善心室充盈,但不能降低静息时心室流出道压差;常用普萘洛尔、美托洛尔,普萘洛尔开始剂量为每天 1.5~3 mg/kg,逐渐增加,如有心脏外的原因(如支气管痉挛、低血糖),一般不宜用普萘洛尔,可给予美托洛尔。有心室流出道梗阻的患者,用维拉帕米要谨慎,其可能导致周围血管扩张、严重血流动力学合并症等。心脏症状明显、伴静息时心室流出道梗阻的患者,可用丙吡胺,其负性肌力作用,可缓解运动或静息时的心室流出道梗阻;由于丙吡胺可抑制迷走神经而加速房室传导,可合并给予 β 受体阻断剂。扩血管药物如硝苯地平、硝酸甘油、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体 AT1R 阻断剂,也可增加流出道梗阻,一

般情况下不宜用于心室流出道梗阻患者。利尿剂可降低血容量、加重流出道梗阻症状,或因引发电解质紊乱而导致心律失常,一般不用。洋地黄类药物通常禁用,因可能促进心律失常。应避免丙吡胺与胺碘酮、丙吡胺与索他洛尔、奎尼丁与维拉帕米、奎尼丁与普鲁卡因酰胺等的联合用药。

切除导致流出道梗阻的肥厚肌肉,解除机械梗阻,修复二尖瓣反流,常能有效降低心脏流出道压力阶差,明显缓解心力衰竭;约10%肥厚型心肌病患者经初次成功治疗后,可复发流出道梗阻。虽然有经验单位的手术病死率<1%,手术治疗患者总数仍不是很多;要严格控制手术指征,儿童心脏流出道压力阶差>50 mmHg,青少年>70 mmHg 甚或>100 mmHg,并有明显心功能不全者,才予以考虑手术。酒精消融尚不宜用于儿童肥厚型心肌病患者。中国网上已发布肥厚梗阻性心肌病室间隔心肌消融术 2012 年中国专家共识,可由网上获得资料,参考学习。

心肌病是导致儿童及成人心力衰竭常见的病因。药物治疗对严重难治性心力衰竭不能奏效时,心脏移植则成为较有效的措施。据国际心肺移植协会资料,近年来在 11~17 岁心脏移植组中,心肌病占 75%;年龄 1~10 岁心脏移植组中,心肌病占 50%;婴儿心脏移植组中,心肌病从 20%增加至 30%。心脏移植后,儿童扩张型心肌病的预后常得到改善。目前心脏移植后的 1 年生存率为 85%,5 年为 75%,10 年为 72%,20 年为 40%。神经肌肉疾病、先天畸形综合征、先天性代谢缺陷引起的扩张型心肌病患者,存活率较低,一般不宜心脏移植;心肌炎性先天扩张型心肌病、家族性扩张型心肌病的患者,存活率相对较高,可进行心脏移植。

三、小儿原发性心肌病的研究进展

近年来小儿原发性心肌病发病率显著升高。一些地区肥厚型心肌病(HCM)发病率,已超过扩张型心肌病(DCM);1974 年日本报告肥厚型心肌病发病率为 0.55/10 万;1997 年芬兰报告 10~20 岁儿童及青少年为 2.9/10 万;2003 年报告,用超声心动图普查肥厚型心肌病发病率为 200/10 万,扩张型心肌病发病率为 40/10 万。2004 年北京有专家报告,肥厚型心肌病发病率为 180/10 万,扩张型心肌病为 19/10 万。有人综合 2003 年左右有关小儿原发性心肌病文献 13 516 篇,肥厚型心肌病发病率为 200/10 万,扩张型心肌病发病率为 36/10 万。可看出,近年来肥厚型心肌病发病率增高,可能与使用超声心动图检测等相关。多年来认为,住院的肥厚型心肌病少于扩张型心肌病,说明肥厚型心肌病患者有严重症状的可能少于扩张型心肌病,因此住院肥厚型心肌病患者少于扩张型心肌病患者;但通过超声心动图检查发现,肥厚型心肌病的发病率,显著高于扩张型心肌病的发病率。

致心律失常型右室心肌病(ARVC)和左室致密不全性心肌病(LVNC)都较少见。国外有文献报道,左室致密不全性心肌病发病率为 14/10 万。国外致心律失常型右室心肌病、左室致密不全性心肌病的发病率远高于国内;国内致心律失常型右室心肌病报告尚不多,左室致密不全性心肌病显著多于致心律失常型右室心肌病。国内外的差异原因不明。

近年来有很多有关心肌病的分类方案,其中争议最大的是目前是否应把遗传作为分类的依据。遗传是小儿原发性心肌病最主要的病因,尤其是肥厚型心肌病,2006 年 AHA 分类中已提出,应将分子遗传学改变作为心肌病分类依据。有些学者对把遗传学改变作为分类依据的条件提出疑问:一是一些原发性心肌病与遗传的关系还很不明确;如有些患者超声心动图无心肌肥厚,但可有肥厚型心肌病致病基因的突变(为致病基因无症状携带者),而 45%肥厚型心肌病患者目前不能检测到已知的致病基因,这些患者应进行临床诊断;二是确定是否遗传,要根据家族史和基因检测,基因检测只有少数医院能进行;三是目前发现的一些遗传改变,可能与心肌病的表型、预后不密切相关,心肌病基因治疗在临床应用尚需很长时间;目前把遗传学改变作为心肌病临床分类依据,正在进一步研究中。

多年来,肥厚型心肌病诊断是根据心室壁和(或)室间隔肥厚,超声心动图是最主要的诊断方法,对了解病情、估计预后、选择治疗措施有重要价值。但近年来有人提出,要结合遗传学改变制

订肥厚型心肌病的诊断标准。有些人经超声心动图检查未见心肌肥厚,但有肥厚型心肌病致病基因突变,为未发病的致病基因携带者,应尽早给予干预。40%~50%临床表现为典型肥厚型心肌病的患者,检查不到肌节蛋白基因突变,对这些患者应进行临床诊断、治疗。目前检查致病基因突变,一般应作为肥厚型心肌病的辅助诊断方法。

2006年AHA分类把致心律失常型右室心肌病(ARVC)、左室致密不全性心肌病(LVNC),都列入遗传性心肌病,已确定5种基因突变,与ARVC家族性发病患者相关;ARVC多数是常染色体显性遗传,但一些ARVC不是常染色体显性遗传、或不是遗传病,可能与病毒感染有关。

左室致密不全性心肌病有家族聚集倾向,12%~50%有家族史,后者中多数符合常染色体显性遗传,少数符合常染色体隐性遗传、线粒体遗传;部分患者无家族史,常不能检测到基因突变。

2006年AHA分类把病毒性心肌炎和1型糖尿病患者婴儿的肥厚性心肌病,列为原发性心肌病,有人认为可能是错误的。病毒性心肌炎是全身性疾病的一部分,常引发继发性心肌病。1型糖尿病孕妇由于长期注射胰岛素,所生婴儿心肌肥厚,高体重,肝脏较大,其心肌肥厚是全身疾病的一部分,可能属继发性心肌病。

克山病是地方性心肌病,在我国16个省(自治区)流行,近年来已无急性型、亚急性型患者发生,但仍有一些慢性型、潜在型的克山病发生;可能与缺硒相关,但缺硒不是克山病直接、唯一的病因,其证据有:一是克山病患者血硒、发硒水平不一定低于非克山病患者;二是用硒治疗克山病常无效;三是缺硒的心肌病变是较轻微的(常为超微结构的改变),而克山病心肌病常很重,可有心肌坏死、瘢痕、纤维化、出血等;四是缺硒不能解释克山病的流行病学特点;五是在某些亚急性型克山病患者儿多脏器内,可分离出一些病毒。因此,克山病可能不等于缺硒所致的心肌损害。

四、心肌病的诊断

由于病因尚不明确,心肌病的临床诊断还没有统一的诊断标准,通常是通过排除来确诊,辅助检查的方法主要有超声心电图、X线检查、磁共振成像等。近年来,心脏磁共振(CMR)成象在心肌病的诊断中应用逐渐增加,分辨率较高、能重建心室三维结构、可显示任意切面、可探查超声不能发现的解剖结构等。

1. 超声心电图

近年来,随着超声心动图研究取得进展,心脏彩色多普勒超声检查已成为诊断心肌病准确、无创、直观的首选方法,能根据心室的形态、功能进行分类,能为心肌病患者诊断和选择合适治疗方案提供较可靠的依据。

(1) 心肌病时超声心动图检查

主要检查——

①左室收缩功能,测量左室大小、容积、室内压力变化速率、射血分数、二尖瓣与室间隔的距离(EPSS)、每搏心输出量等。

②左室舒张功能,测量二尖瓣前叶E-F斜率、跨二尖瓣和肺静脉多普勒频谱、二尖瓣环组织多普勒频谱速度,确定心室弛张受损和充盈受限。

③左室内血流传播速度(VP)、Tei指数(心肌做功指数),综合评价心肌的收缩功能、舒张功能,检查通过二尖瓣口、左室流出道的血流频谱。

④右室收缩功能,测量右室收缩时间(射血前期、射血期)。

⑤右室舒张功能,测量右室的等容舒张时间、三尖瓣血流频谱E/A比值;E/A<1时,提示右心室舒张功能受损。

⑥瓣膜反流,如功能性二尖瓣反流,是可逆性左心室重构、收缩功能不全、左心室球形扩大的重要标志;而功能性三尖瓣反流,则是原发性右室收缩功能不全、右心室扩大、肺动脉高压的重要标志。超声心动图对功能性二尖瓣和三尖瓣的反流,可作出定量诊断。各种类型心肌病的超声心

动图均有其特点。

(2) 扩张型心肌病

扩张型心肌病(DCM)临床较常见,超声心动图表现为全心扩大,以左室扩大较显著,室壁搏动弥散性减弱,心肌收缩无力,心排血量减少,导致进行性左室扩大,左心功能不全;由于左右心室增大,使房室瓣环增大,瓣环周围心房肌、心室肌的收缩功能异常,引起二尖瓣、三尖瓣的相对性关闭不全,左右心房内可见二尖瓣、三尖瓣的反流。

不同程度的二尖瓣关闭不全,可相应使左心房压增高、心肌变性/坏死/纤维化/弥漫损害,心肌松弛性、顺应性降低,引起左室舒张功能减退,疾病早期常表现为E峰<A峰;如二尖瓣反流较严重,前负荷进一步加重,则舒张早期通过二尖瓣口的血流速度加快,可表现为“E峰>A峰”的“假性正常化”超声心动图频谱。当疾病发展到终末期心衰时,常出现“E峰/A峰比值 ≥ 2.0 ”,E峰高尖,A峰极低。

(3) 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(HCM)常以心肌非对称性肥厚、心室腔变小为特征,分为肥厚型非梗阻性心肌病、肥厚型梗阻性心肌病、肥厚型心尖变形性心肌病等。

前两型超声心动图表现为:①左室壁肥厚;②室间隔非对称性肥厚,舒张期末室间隔厚度至少达15mm,是左心室后壁厚度的1.3~1.5倍;③心室收缩期二尖瓣前叶常向室间隔方向移动,二尖瓣开放呈收缩期前向运动(SAM)征;④左心室容积为正常低限或缩小;⑤主动脉瓣收缩期开放。

肥厚型心尖变形性心肌病,一般以左心室乳头肌水平以下的心尖部心肌肥厚为特征,超声心动图可见心尖部室间隔、左室后下壁的明显增厚,可达20~35mm,心尖部心室腔较狭小,室间隔自上而下逐渐增厚,其外形常呈“A”形。左室后下壁自上而下逐渐增厚,达心尖部最厚,致使心尖部闭塞,乳头肌的肥厚和延伸可加重心尖部的肥厚和狭小,舒张期左室腔有特有的“黑桃样”改变,左室流出道常无梗阻。在超声引导下,可进行非药物治疗,如外科室间隔减缩术、经皮无水酒精室间隔消融术。

(4) 限制型心肌病

限制型心肌病(RCM)超声心动图特点为:①心内膜增厚,在心室内膜表面显示致密的回声带,反射增高;②心尖部有心腔长轴缩短、短轴相对延长的特异畸形。左、右心房多数增大,下腔静脉和肝静脉常增宽;③室间隔和室壁的活动幅度变小,收缩期增厚率 $< 30\%$,舒张末期左室内径变小,舒张末期容量减小;④射血分数及短轴缩短率减小。

(5) 致心律失常型右室心肌病

致心律失常型右室心肌病(ARVC)的病变,主要累及右心室前壁漏斗部、心尖部、后下壁,三者常构成“发育不良三角”;超声心动图特点为:右心室流出道扩张、右心室壁变薄,右心室前壁、调解束的肌小梁混乱。

(6) 其他心肌病

①左心室致密化不全:其超声心动图特点为左心室有明显的肌小梁、有小梁间深隐窝,室壁常增厚,心外膜常致密变薄,而心内膜常增厚。一些患者可伴左心室扩张、收缩功能障碍。

②Tako-Tsubo心肌病:其超声心动图特点为左室射血分数降低,伴左心室心尖部和前壁下段的运动减弱,而基底部可代偿性运动增强,形成心脏呈圆底、窄颈形。右心室室壁运动常异常。本病发病初期,左心室收缩功能可严重受损,但心功能常在1周内恢复。

③酒精性心肌病:由患者长期大量饮酒而引起,心腔内径常增大,可有心律失常、心衰;超声心动图可见左室、左房增大,心肌肥厚,室间隔、左室各壁内出现异常散在斑点状强回声,左心收缩功能降低。

④妊娠期心肌病(PPCM):是指原无器质性心脏病的孕产妇,于妊娠最后1个月或产后5个月内,首次发生以累及心肌为主的心脏病;超声心动图可见左房、左室的扩大,室壁运动幅度降低,射

血分数(EF)值 $<35\%$;病情严重时,可合并存在肺动脉高压、右房右室扩大等。

超声心动图能提供心脏形态学、血流动力学、功能学方面的可靠信息,各种心肌病常有典型的超声心动图特征。超声心动图对心肌病的诊断、治疗方法的选择、患者预后的判定有重要价值。随着超声诊断技术的发展,心脏的超声检查能为心肌病的诊断发挥更好的作用。

2. 心脏磁共振

近年来,心脏磁共振(CMR)技术迅猛发展,已成为无创性评估心脏结构、功能的金标准。心肌病是一组由心脏部分腔室结构改变、心肌壁受损所导致的心脏结构/功能进行性障碍疾病。心脏磁共振可特征性显示心肌病的形态、功能改变。

心脏磁共振成像技术包括反转恢复、心脏电影成像、心肌灌注、延迟钆增强(LGE)等。反转恢复能使血液呈低信号,可突显心肌组织、血管壁。心脏电影成像可使血液呈高信号,能观察室壁运动。心肌灌注、延迟钆增强,可通过对比剂,使坏死心肌灌注缺损、延迟钆增强呈高信号。可同时使用心电、呼吸控制技术消除心脏搏动伪影。心脏磁共振成像技术在诊断和评价先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌炎、冠心病中发挥重要作用,且越来越受重视。

(1) 扩张型心肌病

它在心脏磁共振成像上,有心室明显扩大、不同程度心肌肥厚、心室收缩功能减退;临床上以心脏扩大、心力衰竭、心律失常、栓塞为基本特征。目前常应用MRI延迟钆增强(LGE)对扩张型心肌病诊断、病情评估,是检查心肌纤维化、瘢痕的金标准。

有人对非缺血性扩张型心肌病进行延迟钆增强研究,发现心脏纤维化指数 ≥ 1.4 ,提示室壁运动不协调,敏感度、特异度分别是 92% 、 60% ,回归分析显示,该指数 ≥ 1.4 是室壁运动不协调的独立预测因子。延迟钆增强主要集中在室间隔,相关分析发现,延迟钆增强区域范围大小,与射血分数负相关,能预测扩张型心肌病心血管事件的发生。

扩张型心肌病患者约 $1/3$ 有家族遗传史。核纤层蛋白A/C突变基因是其多见的致病基因;通过心电图、延迟钆增强、电影成像发现,家族性遗传型扩张型心肌病常出现心脏传导异常、左心室扩张、收缩功能下降等,延迟钆增强区域范围大小与心肌运动异常、传导异常呈正相关。心脏磁共振成像技术联合血清脂质学指标,将更有利于核纤层蛋白A/C突变基因导致的扩张型心肌病的诊断。

(2) 肥厚型心肌病

它主要是一组有心肌肌节蛋白基因突变、以心室肌肥厚为突出特征的原发性心肌病。

心脏磁共振延迟钆增强成像的研究表明,在肥厚型心肌病中,性别、左心室壁最大厚度、左心室质量、坏死心肌灌注缺损,是延迟钆增强区范围的独立预测因子,但仍有待进一步研究。延迟钆增强区范围,与肥厚型心肌病患者心源性猝死等相关。肥厚型心肌病由于表现型、基因型的异质性突出,较难有统一的评估病情的参数。

有人通过心脏磁共振电影成像对172例肥厚型心肌病患者研究,发现与对照组相比,二尖瓣前/后叶长度明显增加,见于肥厚型心肌病患者的所有年龄段,二尖瓣前叶长度与左心室流出道内径之比 >2.0 与主动脉梗阻相关,认为二尖瓣前叶长度改变可能是肥厚型心肌病的主要表现,可作为心脏磁共振电影成像评估肥厚型心肌病的参数。

肥厚型心肌病引起的室壁收缩功能异常有异质性。有人利用延迟钆增强、刺激回波编码的位移(DENSE)发现,在肥厚心肌病的非延迟钆增强区、延迟钆增强区,都存在室壁收缩功能下降;推测影响肥厚型心肌病收缩功能的因素,可能不仅是心肌纤维紊乱,其他影响因素有待于进一步研究。

目前国内在心肌病诊断方面,延迟钆增强多数用于定性研究,国际上正用于定量研究;有人对201例肥厚型心肌病行MRI延迟钆增强灰阶阈值定量分析,认为6倍标准差法是定量评价肥厚型心肌病的一个客观方法,与平均数的2倍标准差法、4倍标准差法、噪声的2倍标准差法等相比,6

倍标准差法与视觉评分法相关性最强,个体间的差异性最小。

(3) 限制型心肌病

限制型心肌病是遗传性/非遗传性心肌病变或心内膜纤维化/心肌浸润型病变,能引起心脏充盈受阻、心脏舒张功能严重受损,而收缩功能常保持正常或仅轻度受损;与缩窄性心包炎临床表现几乎相同,但治疗又大相径庭,常给临床工作带来困扰。心脏磁共振成像上,相对心房容积比($RAR = \text{左心房容积} / \text{右心房容积}$)、延迟钆增强成像,可为上述两种疾病提供可靠的诊断参数,以 $RAR = 1.32$ 为临界值,诊断缩窄性心包炎的敏感度为82.6%,特异度为86.4%。

(4) 心肌致密化不全

心肌致密化不全是以心室内异常粗大的肌小梁、交错的深隐窝为特征、与基因异常相关的遗传性心肌病,临床表现与扩张型心肌病类似,心脏磁共振成像技术可鉴别这两种疾病。

研究发现,心肌致密化不全发生异常肌小梁的节段数,明显多于扩张型心肌病,且心肌致密化不全通常存在心尖段受累,而扩张型心肌病中通常并未发现该受累情况。心肌致密化不全病变占整个左心室20%以上,可作为左心室心肌致密化不全的一个诊断标准;有人报道,心脏磁共振成像技术诊断的敏感度、特异度均为93.7%。

研究发现,致密化不全的心肌面积,与左心室射血分数呈负相关,提示致密化不全是导致左心室功能降低的一种原因。研究还发现,心肌纤维化、瘢痕是在心肌致密化不全发展过程中出现的,故在婴幼儿时期,常观察不到延迟钆增强。

(5) 致心律失常型右室心肌病

致心律失常型右室心肌病(ARVC)是一种原因不明的心肌疾病,其特征为右心室心肌细胞被脂肪组织或纤维脂肪组织进行性取代,致使右心室弥漫性扩张、收缩运动减弱,可伴心律失常、心力衰竭、猝死。

在心脏磁共振成像中,“手风琴”征是早期诊断ARVC的可靠标准。近年来发现ARVC相关突变蛋白广泛表达,推测ARVC的左心受累可能和右心受累同步进展。有人通过心脏磁共振成像标记技术,分析节段心肌收缩功能情况,可在ARVC早期,判断ARVC是否同时存在左心室受累。研究发现,ARVC组和可疑ARVC组的左心室壁收缩期峰值节段圆周应变,常较对照组降低;但仍需进一步研究。

心脏磁共振成像高度清晰,能全方位、多层面、复合分析心肌病,能对心肌病危险度准确分级,可指导治疗、跟踪随访。2010年美国心脏磁共振成像专家共识,已肯定其对心肌病的诊断价值,已作为心肌病诊断的首选检查,或至少等效于其他检查,详细内容可由中国网上获得。

五、心肌病的治疗

1. 扩张型心肌病的治疗

常给予洋地黄类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂、 β 受体阻断剂、抗心律失常药物,改善患者心功能,能使心脏缩小;由于上呼吸道感染是扩张性心肌病诱发心功能不全的常见病因,因此在易感染季节,还应及时使用抗生素等。

2. 肥厚型心肌病的治疗

一线药物为 β 受体阻断剂、钙通道阻断剂,对房颤的患者还应给予抗凝治疗;一般应避免使用正性肌力药物。

3. 限制型心肌病的治疗

有明确继发因素的限制型心肌病患者,可根据其原发病,进行对症支持治疗;对于原因不明的限制型心肌病患者,目前主要使用利尿药物、 β 受体阻断剂。

六、室性心律失常与心肌病

室性心律失常是心肌病患者死亡的主要原因之一。死亡危险常用的评估项目包括:病史、心电图、心功能、自主神经功能、反映心室复极化的指标等。对高危患者,植入埋藏式心律转复除颤器 ICD 是首选治疗。导管消融、药物治疗主要用于低危的室性心律失常患者,或作为植入埋藏式心律转复除颤器后的辅助治疗,以减少放电次数。

1. 心肌病并发室性心律失常

(1) 肥厚型心肌病

它是一种原发性心肌遗传病,以心室肥厚为主,相对良性,年死亡率 1.3%,心源性猝死占其死亡原因的 51%;患者室性心律失常的发生率和心肌病变程度相关;心脏磁共振成像的延迟钆显影,可发现其心肌纤维化;后者可引发室性期前收缩、非持续性室性心动过速。对年龄小于 30 岁的患者,动态心电图检查中,非持续性室性心动过速阳性患者,一般其长期生存率降低。

(2) 扩张型心肌病

扩张型心肌病主要表现为左室扩大、心功能不全,5 年死亡率约 20%,心源性猝死占其死亡原因的 30%;其室性心动过速大部分是瘢痕相关的折返性室性心动过速,少部分是束支折返性室性心动过速、局灶性室性心动过速;心肌病的病变主要位于瓣环周围,心外膜的病变常较心内膜明显。

(3) 致心律失常型右室心肌病

致心律失常型右室心肌病(ARVC)的患病率约 1:5000,表现为右室心肌被纤维组织、脂肪组织取代,病变呈进展性,主要累及肺动脉瓣环、三尖瓣环周围的心肌,部分患者累及左室,心外膜病变明显重于心内膜,ARVC 患者常发病于 20~50 岁,是年轻人心源性猝死的主要原因之一。ARVC 患者的年死亡率是 2.3%,死亡原因除心源性猝死外还有心力衰竭。

2. 心肌病的室性心律失常危险评估

心肌病的室性心律失常危险评估,指患者发生致命性室性心律失常的危险性大小,目的在对患者进行危险分层,并指导治疗。常用的评估项目主要包括:病史、心电图、心功能、自主神经功能、反映心室复极化的指标等。

(1) 肥厚型心肌病

总体来说,肥厚型心肌病患者致命性室性心律失常发生率不高,年发生率为 0.6%。晕厥病史、心源性猝死家族史、左室室壁厚度,是其心源性猝死的危险因素。研究发现,有晕厥病史患者的心源性猝死危险是无晕厥病史患者的 4.3 倍。

(2) 扩张型心肌病

心功能可评估扩张型心肌病患者的室性心律失常危险,左室射血分数(LVEF) < 0.30 的患者,持续性室性心动过速(SVT)、心室颤动(VF)、心源性猝死的发生率升高;LVEF 每降低 10%,发生持续性室性心动过速、心室颤动、心源性猝死的相对危险增加 2.3 倍。反映自主神经功能的压力反射敏感性降低、反映心室复极异常的微伏级 T 波电交替阳性,都预示患者可发生致命性室性心律失常。

(3) 致心律失常型右室心肌病

室性心动过速病史、晕厥病史、心功能降低,是致心律失常型右室心肌病(ARVC)患者,发生致命性室性心律失常的危险因素,无室性心动过速病史患者的年心源性死亡率为 0%;单纯有室性心动过速病史、无心功能不全患者的年心源性死亡率是 1.4%;同时伴有室性心动过速和心功能不全患者的年心源性死亡率为 4.7%。

3. 心肌病室性心律失常的治疗

对于心源性猝死高风险的心肌病患者,植入埋藏式心律转复除颤器(ICD)是治疗首选。导管

消融、药物治疗主要用于心源性猝死低风险的室性心律失常患者或作为 ICD 后的辅助治疗。

(1) ICD 及其适应证

对心肌病患者植入 ICD 时,主要预防伴持续性室性心动过速、血流动力学不稳定性室性心动过速、由不可逆因素导致的心房颤动;有不明原因晕厥史、电生理检查诱发出心房颤动/室性心动过速的患者,应植入 ICD。扩张型心肌病患者 LVEF<0.35、NYHA 心功能分级 II~III 级,是植入 ICD 的 I 类适应证。

植入 ICD 能一级预防心源性猝死危险。由于临床研究资料不足,目前并没有公认的肥厚型心肌病、致心律失常性右心室心肌病(ARVC)等患者 ICD 一级预防危险的评估标准。2008 年 ACC/AHA/HRS 心律失常器械治疗指南指出,肥厚型心肌病心源性猝死的主要危险因素,包括心跳骤停史、自发持续性/非持续性室性心动过速、心源性猝死家族史、晕厥、左室室壁厚度>30 mm、运动中血压反应异常等。ARVC 心源性猝死的危险因素包括:电生理检查诱发出室性心动过速、自发非持续性室性心动过速、男性、右室明显扩大、右室病变广泛;具备≥一项危险因素的患者,可接受 ICD 治疗;这种适应证的范围可能较宽泛,尤其是对于肥厚型心肌病患者,故需根据患者情况做选择。

(2) 导管消融的适应证

束支折返性室性心动过速、分支折返性室性心动过速主要见于扩张型心肌病,导管消融能取得良好疗效。对无 ICD 适应证的心源性猝死低危患者,导管消融可作为药物治疗无效的有症状的持续性/非持续性室性心动过速、室性期前收缩的治疗选择。

对一些应用 ICD 的患者,其频繁放电会给患者带来痛苦,导管消融可作为辅助手段,能减少室性心动过速、心房颤动的发生。心肌病患者的室性心律失常的导管消融,难度在于部分患者术中心律失常难以诱发、诱发出的心动过速常不持续、血流动力学较不稳定。应用激动标测、起搏标测、三维标测系统,已使心律失常基质标测、消融成为可能,无需诱发心动过速也能进行消融。心律失常基质标测发现,无论是扩张型心肌病患者,还是 ARVC 患者,心外膜病变常重于心内膜病变,故部分心内膜消融无效的患者,应在心外膜进行标测、消融。

(3) 药物治疗

无 ICD 适应证的患者,可选用药物控制室性心律失常。 β 受体阻断剂应为首选,要逐渐增加到较大的剂量,以获理想效果;无效可换胺碘酮、索他洛尔。当植入 ICD 的患者出现频繁室性心动过速、心房颤动时,也可采用药物治疗,索他洛尔效果较好,也可联用 β 受体阻断剂、胺碘酮,或单独静脉使用胺碘酮。

肥厚型心肌病患者的室性心律失常,可由心肌缺血、左室流出道梗阻诱发, β 受体阻断剂、维拉帕米能降低心率、减弱心肌收缩力、改善心肌缺血、改善流出道梗阻。神经内分泌拮抗剂(β 受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体 AT1R 阻断剂、醛固酮受体拮抗剂)能改善扩张型心肌病患者的室室重构,改善室性心律失常基质,应作为大部分伴有心功能不全患者的常规治疗。

伴有持续性室性心动过速或心房颤动的 ARVC 患者,若不能接受 ICD 治疗,胺碘酮、索他洛尔的替代治疗为 II a 类推荐。所有的器质性心脏病患者,应避免应用 Ic 类抗心律失常药。室性心律失常,是心肌病诊疗中的重要内容,应在正确评估患者发生恶性室性心律失常危险性的基础上,选择最佳的治疗方法。

(余元勋 郭增解 毅 徐华)

进一步的参考文献

- [1] LIPSHULTZ SE. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies[J]. Future Cardiol, 2013, 9(6): 817-848.

- [2] KASSI M, NABI F. Role of cardiac MRI in the assessment of nonischemic cardiomyopathies[J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2013, 9(3): 149-155.
- [3] GIVERTZ MM, MANN DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2013, 10(4): 321-330.
- [4] CAHILL TJ, ASHRAFIAN H, WATIKINS H. Genetic cardiomyopathies causing heart failure[J]. *Circ Res*, 2013, 113(6): 660-675.
- [5] GUANARATNAM K. Review of cardiomyopathy imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(10): 1763-1775.
- [6] MAHMOUD SA, POIZAT C. Epigenetics and chromatin remodeling in adult cardiomyopathy[J]. *J Pathol*, 2013, 231(2): 147-157.
- [7] VARDAS PE, SIMANTIRAKIS EN, KANOUPAKIS EM. New developments in cardiac pacemakers[J]. *Circulation*, 2013, 127(23): 2343-2350.
- [8] SAID SM. Surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(5): 617-627.

第二章 心肌细胞肥大、重构与心肌细胞凋亡

心肌细胞肥大是心肌细胞对负荷增加的反应。心肌细胞长期肥大后,可导致心肌细胞凋亡、心力衰竭。正常成人心脏约 350 g(运动员约 500 g),有 20 亿个细胞。病理性心脏肥大患者的心脏为约 1000 g,心脏>500 g 时常有心肌细胞分裂、增殖增加,可有 50 亿个细胞,有时心肌细胞长度也增加(肌小节数量增多,Z 线间距延长,肌小节延长)。心肌细胞的心钠肽/胰岛素样生长因子 1/增殖细胞核抗原(PCNA)等的表达水平上调,可促进心肌干细胞合成蛋白质、分化为心肌细胞,能促进心肌细胞生长、增殖。

研究发现,心肌干细胞的标志物有:干细胞因子受体(c-Kit)⁺、CD34⁺、CD45⁻、结蛋白⁺、多药耐药蛋白(MDR1)⁺、Sca-1⁺、Ki-67⁺等。心肌细胞内过多的蛋白,主要经泛素蛋白酶体、钙蛋白酶(可降解肌纤维蛋白等)、溶酶体蛋白酶(主要降解膜蛋白及胞外蛋白)而被降解。

一、心肌细胞肥大与心肌细胞凋亡

心肌细胞占心脏细胞总数的 30%,但其体积占心脏总体积的 75%左右。心肌细胞肥大是心肌细胞肌小节横向径(正常时 5~7 μm)/纵向径(正常时约 190 μm)增大的结果,这时心肌细胞体积增大、数量增加。心脏负荷过重时,许多心肌细胞的蛋白质合成增加、使细胞体积变大(心肌细胞肥大)、细胞增殖加快、心肌重量增加、心肌重构;心肌细胞肥大过度时,可引发心肌细胞凋亡。

心肌细胞肥大可分为:①生理性适应性心肌细胞肥大,主要是较长期运动锻炼后引起的;②病理性心肌细胞肥大,主要发生于心血管系统高内压负荷适应不良时。心肌细胞过度生长、增殖时,过度活化的蛋白激酶 PI3K 经糖原合成酶激酶 3,能促进 T 细胞活化核因子(NF-AT)/GATA 结合蛋白 3 磷酸化而离开细胞核,能抑制靶基因表达,可抑制蛋白质翻译启动因子 EIF-2B 的活性,能抑制 Wnt/β-连环蛋白信号通路的活性,可下调蛋白质的合成,也可对心肌细胞肥大负有调控作用。中国网上已发布心肌肥大发生机制研究进展、心肌肥大的病理生理研究进展等,有较好的参考价值,详细内容可从网上学习。

1. 病理性心肌细胞肥大

整体心脏壁的病理性肥厚,可分为向心性心肌肥厚、离心性心肌肥厚;向心性心肌肥厚时,常有收缩期容量负荷加重,心肌细胞能高水平表达血管紧张素Ⅱ、内皮素 1、心肌肌蛋白等,新产生的肌蛋白丝等被相互平行安置,使长形的心肌细胞增粗,导致向心性心肌肥厚、心肌重构、心壁增厚,心室腔相对变小;向心性心肌肥厚也可促进心钠肽、胎儿型肌动蛋白高水平表达,能抑制表达肌浆网膜三磷酸肌醇受体-钙离子通道蛋白,使肌浆网钙库钙离子进入细胞质减少,细胞质钙离子水平下调,肌球蛋白的 ATP 酶活性水平下调,减少降解 ATP 产能,心肌收缩力下调、收缩障碍;这时如舒张期容量负荷增加,心肌细胞能更高水平表达心肌肌蛋白、血管紧张素Ⅱ、内皮素 1 等,新产生的心肌肌蛋白丝延伸性安置,使心肌细胞伸长,心腔明显增大,可产生离心性心肌肥厚。

在向心性心肌肥厚/离心性心肌肥厚都存在时,易使心脏肥大、心壁厚度增加、心腔有所扩大;这时心脏纤维组织增加,与肾素-血管紧张素-醛固酮系统等信号通路活化相关。

病理性心脏壁肥厚的心肌细胞肥大,是对压力负荷增加(收缩期心壁压持续上升、心肌牵拉增强、机械力刺激增强,如高血压、瓣膜狭窄时)、容积负荷增加、肌小节蛋白突变、心肌梗死后心肌收缩力下调、神经体液因素改变等的代偿性反应,常与心力衰竭、心律失常、高死亡率相关;这时心肌细胞肥大相关的神经体液因素包括:

(1)高水平 G 蛋白耦联受体激动剂等,如肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、血管紧张素

II、内皮素 1、醛固酮。

(2)高水平炎症因子等,如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素 6(IL-6)、白细胞炎症因子(LIF)、心肌营养因子(CT-1)。

(3)高水平生长因子等,如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、胰岛素样生长因子 1(IGF1)、血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子 β_1 (TGF β_1)。

(4)高水平甲状腺激素 T₃/T₄、前列腺素 F₂、蛋白激酶 C ϵ 等。

这些神经体液因素,常能上调心肌细胞内钙离子/二酰甘油(DG)/蛋白激酶 C ϵ /胎儿型 β -肌球蛋白重链/胎儿型骨骼肌类 α 肌动蛋白的表达水平,可上调钙离子/蛋白激酶 C 信号通路活性,能抑制肌浆网钙泵活性,使心肌细胞质钙离子超载,可产生大量活性氧;这些神经体液因素,常能活化整合素 β /酪氨酸激酶 Src/黏附斑激酶 β (FAK β)/白介素受体激酶/蛋白激酶 MAPK/PI3K 等的信号通路等,可促使整合素 β 经 G α_q 诱导钙调蛋白激酶 II δ/β 等活化,再活化下游的蛋白激酶 MAPK,能上调胎儿型骨骼肌类 α 肌动蛋白、胎儿型 β -肌球蛋白重链的表达水平;这些神经体液因素,常能抑制、关闭细胞膜钾离子通道,激活、开放细胞膜 L 型电压门控钙通道、L 型电压门控钠通道,激活腺苷酸环化酶/磷脂酶 C/二酰甘油/蛋白激酶 C ϵ /蛋白激酶 MAPK 信号通路;这些神经体液因素,常能促进心肌细胞上调内皮素 1/成纤维细胞生长因子/转化生长因子 β_1 /胰岛素样生长因子 1/心肌营养因子 1 等的表达水平。内皮素 1 水平上调,也可使蛋白激酶 PI3K-1A 的 p110 γ 亚单位表达水平上调,能促进蛋白激酶 mTOR/p70S6K 信号通路活化,使一些受体的酪氨酸激酶磷酸化活化、受体信号通路活化,能上调内皮素 1、去甲肾上腺素、血管紧张素 II、蛋白激酶 ERK、离子通道、整合素、细胞骨架、生长因子受体、磷脂酶 C 的活性水平,结果可合成大量胎儿型骨骼肌类 α 肌动蛋白、胎儿型 β -肌球蛋白重链,能使心肌细胞肥大。内皮素 1、蛋白激酶 C ϵ 、钙离子/钙调蛋白激酶 II、蛋白激酶 MAPK/PI3K/mTOR/p70S6K 病理性信号通路活性过度上调时,也可引发心肌细胞的凋亡、心力衰竭。

有人利用基因芯片分析心脏肥大时 3160 种基因的表达状况,其中 404 种基因发生表达水平改变;在运动锻炼后的生理性心肌细胞肥大中,胎儿型骨骼肌类 α 肌动蛋白水平未上调,主要有促进细胞生长、促进葡萄糖利用增强、促进对胰岛素敏感性增强、促进代谢增强的相关蛋白及热休克蛋白 1 等的表达水平上调(热休克蛋白 1 能拮抗心肌过度肥大及纤维化)。

基因芯片的分析研究发现,在舒张期容量负荷加重、收缩期压力负荷过度引发的病理性心肌肥大中,常有胎儿型骨骼肌类 α 肌动蛋白、蛋白激酶 MAPK/PI3K/mTOR/p70S6K、心钠肽/脑钠肽、内皮素 1、钙调蛋白激酶 II 表达水平上调,有促氧化应激、促炎症、促凋亡相关的蛋白表达水平上调,如细胞间黏附分子 1、心脏/神经的顶部同系蛋白(HAND2)、早老素 1、血管性血友病因子 vWF、死亡受体 Fas、促凋亡因子 Bax、胱冬蛋白酶、超氧化物歧化酶 2 等。

2. 引起病理性心肌细胞肥大的信号分子的信号通路

研究发现,引起病理性心肌细胞肥大(有病理性心肌重构,如结构重构、功能重构、代谢重构、生化重构、电重构等)时,一些病理性刺激信号活化,包括机械牵拉信号、内分泌信号(去甲肾上腺素水平上调)、代谢信号(缺血、缺氧、活性氧增加)、心肌局部信号(肾上腺素、内皮素 1、血管紧张素 II、肿瘤坏死因子 α 、转化生长因子 β 的水平上调)等。

许多引起心肌细胞肥大的信号,常有一些共同的信号通路改变,如内分泌信号通路、代谢信号通路、心肌局部信号通路等;常有 G 蛋白耦联受体、小 G 蛋白耦联受体、蛋白激酶 p38 MAPK/ERK、蛋白激酶 C、转录因子 STAT、胰岛素样生长因子 1 受体、转化生长因子 β 受体、核因子 NF- κ B、蛋白激酶 PI3K/JAK、淋巴增强子结合因子 2(LEF2)、T 细胞活化核因子(NF-AT)等信号通路的活化。许多引起心肌细胞肥大的信号,常可引发即刻早期反应基因、应激基因表达增加,产生如转录因子 c-Fos/c-Myc/c-Jun、热休克蛋白 70、E26 癌蛋白样蛋白 1 等,常可引发一些生长因子如内皮素 1、肝素结合型表皮生长因子等的表达水平上调。许多引起心肌细胞肥大的信号,常可引发相

关的结构/功能蛋白的表达,使代谢方式向胚胎型转化,能产生胎儿型 β 肌球蛋白重链、胎儿型骨骼肌类 α 肌动蛋白等。

许多引起心肌细胞肥大的信号,还可引发肌浆网膜钙泵、 β 肾上腺素受体的活性下调等,可引发病理性心肌细胞肥大的相关蛋白表达水平上调,如心钠肽/脑钠肽、血管紧张素原、肌小节组分蛋白、肌球蛋白轻链2、平滑肌型 α 肌动蛋白;能使 α 肌球蛋白重链表达水平下调(β 肌球蛋白重链的ATP酶活性比 α 肌球蛋白重链低, α 肌球蛋白重链主要为心肌供应能量)。许多引起心肌细胞肥大的信号,最后还可引发病理性心肌细胞肥大的后期相关蛋白的表达水平上调,如血管紧张素转换酶ACE、钠离子/钙离子交换体等的表达水平上调,但肌浆网钙泵活性水平下调;结果可导致心肌细胞蛋白质合成增加、细胞体积增大(心肌细胞肥大)、心肌细胞外基质细胞增殖、基质重构、心肌细胞伸长/肌小节增多、心肌干细胞转为心肌细胞增加,促进心肌细胞生长、增殖。

在病理性心肌细胞肥大中,促进心肌细胞肥大的转录因子,主要有GATA4、核因子NF- κ B(抗凋亡)、心肌营养因子(CT-1)、白介素1/6、转录因子STAT3、转化生长因子 β 、凝血酶、神经调节蛋白、淋巴增强子结合因子2、细胞生长因子c-Myc等。抑制心肌肥大的转录因子,主要有叉头盒蛋白FoxO、神经生长因子1A结合蛋白(NAB1)、Kruppel样因子(KLF 5/15)、缺眼相关同源蛋白(Eya2)等。

高水平活性氧能上调血管紧张素II的水平,可使硫氧还蛋白从凋亡信号调节激酶(ASK1)解离,结果ASK1可活化蛋白激酶p38MAPK/ERK/JNK信号通路,再促进表达蛋白激酶p70S6K/ERK1、核因子NF- κ B、转录相关活化蛋白2(AP-2)、C/EBP同源蛋白10、淋巴增强子结合因子2C、T细胞活化核因子(NF-AT)、血管内皮生长因子,可诱导表达心肌细胞肥大标志物——转录因子c-Fos,再使相关蛋白合成增强、心肌细胞肥大;高水平的活性氧,还可活化内皮素1/蛋白激酶p38MAPK信号通路,能使胎儿型 β 肌球蛋白重链表达水平上调,也能下调促凋亡因子-死亡配体FasL、死亡受体Fas、肿瘤坏死因子 α 的水平,可抑制心肌细胞凋亡,能促进心肌细胞肥大。

心肌细胞病理性肥大过度时,高水平蛋白激酶p38MAPK α 可促进心肌细胞凋亡。心肌过度应激时,主要经蛋白激酶JNK信号通路,能上调促凋亡因子-激活转录因子(ATF-2)、p53的活性水平,可促进心肌细胞凋亡。过氧化物酶体增殖物活化受体 α 激活剂非诺贝特($10\mu\text{mol/L}$),能负调节内皮素1/蛋白激酶p38MAPK信号通路,抑制心肌细胞肥大。

3. PI3K/Akt 信号通路

各种心脏疾病(包括先天性心脏病、风湿性心脏病、高血压性心脏病、心肌炎等)的终末期,常有心壁肥厚,本质是心肌细胞蛋白质合成加快。过度心壁肥厚,常是心力衰竭的重要促进因素。

一般心肌细胞蛋白30天左右更新一次,心肌细胞肥大时,蛋白质合成水平常上调。研究发现,压力超负荷、大量运动后,心肌细胞胰岛素样生长因子1水平上调,能促进蛋白激酶PI3K1的表达,促进蛋白激酶Akt/mTOR/p70S6K、核因子NF- κ B等活化,促进蛋白质合成水平上调,5~6天作用达高峰,可引发心肌细胞肥大。

糖尿病、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高血胆固醇时,能引发细胞产生活性氧,可抑制、关闭细胞膜K_{ATP}钾离子通道,能激活、开放细胞膜L型电压门控钙通道;可明显活化蛋白激酶PI3K/Akt/mTOR/p70S6K信号通路,能磷酸化活化蛋白激酶ERK、核因子NF- κ B、cAMP反应元件结合蛋白、缺氧诱导因子1 α ,可上调心肌营养因子1、EIF4E-结合蛋白1的表达水平,促进蛋白质合成、促进心肌细胞生长与增殖、促进心肌细胞肥大。

心肌细胞肥大时,活化的蛋白激酶PI3K/Akt,能磷酸化抑制糖原合成酶激酶3 β (该激酶能抑制肌浆网膜钙离子通道的开放,促凋亡),促进心肌细胞肌浆网膜钙离子通道的开放,使肌浆网钙库钙离子进入细胞质,使细胞质内钙离子增加,能促进心肌细胞生长、增殖、肥大。心肌急性缺血后,蛋白激酶PI3K/Akt/蛋白激酶C的活性水平上调4~6倍,能促进心肌细胞蛋白质的合成、修复心肌。

明显活化的蛋白激酶 PI3K/Akt 信号通路,能磷酸化抑制促凋亡因子 Bad/胱冬蛋白酶 9;也能磷酸化促凋亡因子叉头盒蛋白 FoxO 使之出细胞核,再被泛素蛋白酶体降解,可抑制叉头盒蛋白 FoxO 的促凋亡作用;能上调抗凋亡因子 Bcl-2、Bcl-xL 的水平,促进心肌细胞抗凋亡。给予 K_{ATP} 钾离子通道激活剂、开放剂,能使 K_{ATP} 通道激活、开放,细胞膜超极化,再抑制、关闭细胞膜 L 型电压门控钙通道,减少细胞质钙离子,可抑制蛋白激酶 p70S6K 的表达,改善心肌细胞肥大(表 2-1)。

表 2-1 PI3K/Akt 信号通路的下游靶蛋白*

PI3K/Akt 作用的靶蛋白	靶蛋白再作用的分子	PI3K/Akt 信号通路的效应
mTOR	p70S6K1, EIF4E-BP1	促转录、促生长
JAK/STAT	Bcl-2, Bcl-xL	抗凋亡、促存活
蛋白激酶 IKK	核因子 NF-κB	促转录
叉头盒蛋白 FoxO	14-3-3, TRAIL	抑制叉头盒蛋白 FoxO, 能抗凋亡
增殖抑制蛋白 p27	周期素依赖性蛋白激酶 2	抑制 p27, 能促进细胞周期转换
多药耐药蛋白 2	促凋亡蛋白 p53	抑制多重耐药蛋白 2, 能抑制凋亡, 促修复 DNA
糖原合成酶激酶 3β	β-连环蛋白	促存活、抑制心肌肥大

* mTOR, 雷帕霉素靶蛋白; EIF4E-BP1, 翻译启动因子 4E 结合蛋白 1; TRAIL, 核因子相关的凋亡诱导配体

4. 白介素 6/JAK/STAT 信号通路

正常时心脏不产生白介素 6(IL-6)。病理性心肌细胞肥大时,能产生大量白介素 6,可经酪氨酸激酶 JAK2 及 STAT1/3/5 的信号通路,明显上调抗凋亡因子 Bcl-xL/Bcl-2、周期素 D1、转录因子 c-Myc/c-Jun、血管内皮生长因子 VEGF 的表达水平;下调增殖抑制蛋白 p27 的表达水平,抑制细胞凋亡,促进细胞生长、增殖,能促进心肌细胞肥大。AG490 能抑制酪氨酸激酶 JAK2,维拉帕米、辛伐他汀、环孢素能下调磷酸化 STAT 的水平,可治疗心肌细胞肥大,抑制心肌重构,增强血管内皮细胞的抗损伤能力,下调血管内皮生长因子的水平,从而可为血管扩张后再狭窄等的防治提供一条新路。

心肌细胞肥大时,常有蛋白激酶 C 活化,可引发核因子 NF-κB 信号通路活化,再上调心钠肽/转录因子 c-Myc 的表达水平,可促进心肌细胞肥大。机械牵张力上调时可经脑钠肽,引发核因子 NF-κB 信号通路活化,再经生长抑制与 DNA 损伤诱导蛋白(GADA45-β),抑制蛋白激酶 JNK 的促凋亡信号通路,能抗凋亡。炎症因子-配体 CD40L/受体 CD40 的信号通路活化,可激活核因子 NF-κB,促进心肌细胞肥大。心肌细胞肥大过度时,可导致心肌细胞凋亡。(表 2-2)

表 2-2 心肌肥厚时表达增加的蛋白

基因分类	表达增加的蛋白
转录因子	基因上游结合因子、转录因子 c-Jun/JunB/c-Fos/c-Myc、早期生长应答蛋白 1、淋巴增强子结合因子 1、DNA 结合抑制因子(ID-1)、转录因子 GATA-4、转录因子 Sp-1/3、碱性成纤维细胞生长因子、E26 癌蛋白样蛋白 1、糖蛋白 gp130、STAT3、cAMP 结合蛋白(CREB)
钠尿肽	心钠肽、脑钠肽
肌节蛋白	胎儿型 β 肌球蛋白重链、肌球蛋白轻链 1α/2α、平滑肌 α-肌动蛋白、胎儿型骨骼肌 α-肌动蛋白
生长因子	内皮素 1、胰岛素样生长因子 1、肝素结合的表皮生长因子、转化生长因子 β、血管紧张素 II、成纤维细胞生长因子、淋巴增强子结合因子 2(LEF2)、T 细胞活化核因子(NF-AT)、周期素 D1、血管内皮生长因子、Wnt、β-连环蛋白

续表

基因分类	表达增加的蛋白
其他	肌细胞膜钠离子/钙离子交换体、三磷酸肌醇受体、钾离子通道 Kv1.4、心肌营养因子 1、膜联蛋白 A5、基质金属蛋白酶 1/9、钠离子/氢离子交换体、血管紧张素转换酶、微管蛋白、 β -肾上腺素能受体激酶、前胶原 C 端肽 1、葡萄糖转运子、蛋白激酶 MAPK/PI3K/mTOR/p70S6K、钙调蛋白激酶 II、miRNA-195a/23/24/125b/199a/214、心脏/神经的顶部同系蛋白 (HAND2)、早老素 1、细胞间黏附分子 1、血管性血友病因子、热休克蛋白 70、酪氨酸激酶 JAK/Src、蛋白激酶 ERK/p90S6K、磷脂酶 A ₂ 、环氧合酶 2、NO 合成酶、蛋白激酶 C、C/EBP 同源蛋白 10、钙调蛋白、钙调磷酸酶、EIF4E-结合蛋白 1、白介素 6、抗凋亡因子 Bcl-xL/Bcl-2、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

二、心肌结构重构与心肌细胞凋亡

心肌结构重构指心肌发生形态、功能的重新调整、组合,包括亚细胞结构重构、组织重构、电重构、功能重构、代谢重构等,一般分为生理性结构重构(如运动锻炼后)与病理性结构重构。

心肌病理性结构重构时,能使心肌细胞功能下调、心肌细胞肥大、心肌细胞凋亡、心肌纤维增多、心肌代谢异常、心肌电活动异常,导致心肌收缩蛋白分布、心肌收缩装置、亚细胞结构、代谢通路、信号通路的改变,下调心肌收缩力,下调肌酸激酶、磷酸肌酸、ATP、钾离子通道蛋白的水平,心肌细胞膜外向钾离子电流减小,使心肌细胞膜内向钙离子电流增强,与心肌肥大程度、左心室功能下调程度相关(心肌中磷酸肌酸水平下调,可用核磁共振等方法确定)。因此胚胎性心肌蛋白合成、胶原沉积增加,可引发心血管弥漫性纤维化、心肌细胞凋亡、血中心钠肽/脑钠肽水平上调。在高血压患者心肌中,每 100 万个心肌细胞中有 11 个心肌细胞分裂,故左心室中有 6 万个分裂增殖细胞,一般增殖 10 年可使心肌细胞数量增加 20%~100%,可使心脏肥大 1 倍左右。

三、高血压左室重构与心肌细胞凋亡

1. 左室重构的实质

左室重构的实质为:①病理性心肌细胞肥大伴胚胎性基因再表达;②心肌细胞的凋亡与坏死;③细胞外基质过度沉积或降解减少。

2. 引起左室重构的因素

主要有血流动力学、神经内分泌-细胞因子系统的改变。神经内分泌-细胞因子系统的过度激活,对左室重构起关键作用,可造成心肌细胞凋亡、心功能恶化。左室重构过程中存在细胞凋亡,后者是一种程序性细胞死亡。近来的研究发现,长期严重高血压的主要靶器官中均存在细胞凋亡现象,而且细胞凋亡与心肌肥厚的严重程度相平行;推测细胞凋亡在左室重构中发挥重要作用,细胞凋亡能促进细胞数量减少、纤维化加重、结构重构,导致心衰。

3. 左室重构过程中心肌细胞凋亡的机制

(1) 缺氧

长时间缺氧可引起心肌细胞凋亡,且随着缺氧时间的延长,心肌细胞的数量明显减少。高血压左室肥厚时,其心肌毛细血管稀疏,心肌供血减少、相对缺氧,引起心肌和血管内皮细胞凋亡。

(2) 氧化应激

研究发现,氧化应激可诱导心肌细胞凋亡,可产生大量活性氧、活性氮,促进表达 p53,使 DNA 破坏、脂质过氧化,血管通透性增加,细胞质钙离子超载;激活钙离子依赖性内切酶、JNK(是一种压力激活蛋白激酶),再使 ATF-2 的转录活化结构域活化,引起心肌细胞凋亡。

(3) 体液因子与细胞因子