



肥厚型心肌病

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

主编...姜腾勇



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

肥厚型心肌病

主 编 姜腾勇

编写秘书 韩智红

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肥厚型心肌病/姜腾勇主编. —北京:人民卫生出版社, 2010. 9

ISBN 978 - 7 - 117 - 13224 - 4

I. ①肥… II. ①姜… III. ①肥大(病理) - 心肌病 - 研究 IV. ①R542. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 153843 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

肥厚型心肌病

主 编: 姜腾勇

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 15.5

字 数: 400 千字

版 次: 2010 年 9 月第 1 版 2010 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 13224 - 4/R · 13225

定 价: 68.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

作

者

(按章节排序)

- 韩智红 主任医师 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
姜腾勇 主任医师 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
高玖明 教授 中国医学科学院阜外心血管病医院
卫生部心血管病防治研究中心
- 任学军 主任医师 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
贺毅 主治医师 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
何怡华 副教授 首都医科大学附属北京安贞医院超声诊断科
李治安 教授 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
李海宴 主任医师 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
董冉 主任医师 首都医科大学附属北京安贞医院心外科
孟岩 教授 中国医学科学院、中国协和医科大学
基础医学院遗传室,协和医院遗传病研究室
- 聂金雷 副教授 澳门理工大学运动医学系
郭成军 主任医师 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
田小利 教授 北京大学分子医学研究所
曹慧青 教授 北京大学分子医学研究所
- Hubert Seggewiss M. D. Professor of Medicine,
Medizinische Klinik Leopoldina-Krankenhaus,
Schweinfurt, Germany
- Angelos G. Rigopoulos M. D. Professor of Medicine,
2nd Department of Cardiology, University of
Athens Medical School, Athens, Greece
- N. A. Mark Estes, M. D. Professor of Medicine,

Division of Cardiology, Tufts Medical Center,
New England Cardiac Arrhythmia Center
Tufts University School of Medicine, Boston

John J. Finley, M. D. Professor of Medicine,

Division of Cardiology, Tufts Medical Center,
New England Cardiac Arrhythmia Center
Tufts University School of Medicine, Boston

Mark S. Link, M. D. Professor of Medicine,

Division of Cardiology, Tufts Medical Center,
New England Cardiac Arrhythmia Center
Tufts University School of Medicine, Boston

序

肥厚型心肌病是一组编码肌节蛋白基因突变导致的以心肌过度肥厚为特征的心血管疾病,患者没有地域和种族界限,且可表现在生命周期的任何阶段。我国可能是世界上肥厚型心肌病患者最多的国家,疾病造成的直接经济负担和精神负担日显突出,已成为重要的公共卫生问题。

由北京安贞医院姜腾勇医师主编的《肥厚型心肌病》一书以丰富的临床资料为基础,用专题的形式不仅介绍了肥厚型心肌病的基础研究和临床进展,同时还涉及“拟表型肥厚型心肌病”的遗传代谢性疾病、运动性心脏损伤和运动员心脏等热点内容。此书的作者们均为长期从事相关专业,并在本专业做出突出贡献的专家和学者。他们将长期工作经验的积累和对丰富资料的萃取体现在专题内容之中,故欣然为本书作序,并相信本书的出版对我国肥厚型心肌病领域的基础研究、临床实践及遗传咨询和提高人口素质均会起到积极的促进作用。

首都医科大学附属北京安贞医院院长 张兆光

2010年5月18日

前言

肥厚型心肌病是心血管疾病中遗传基础最为明确、基因型和表现型异质性突出的疾病。按人群发生率 1:500 推测,我国是肥厚型心肌病患者最多的国家。与其他常见心血管疾病不同,目前尚无以循证为基础的指南性文件指导临床实践,而主要是依据个人的经验和专家的意见。本书的作者们均是长期从事相关专业的专家和学者,他们以长期工作的积累为基础,针对现阶段的实际情况,用专题的形式将相关内容介绍给读者。不仅涉及肥厚型心肌病基础、临床基本知识、风险评价方法学、遗传咨询和治疗方法学的进展等内容,同时,还介绍了目前肥厚型心肌病相关的热点内容,如拟表型肥厚型心肌病、运动员心脏等。希望能够对临床各科医师、心血管内科医师、研究生和相关的专业人员解决实践中的具体问题有所帮助,从而更好地服务于患者。

本书得以完成有赖于同志们长期的合作和支持,对本书作者们的辛苦付出,谨表示衷心的感谢。

姜腾勇

2010 年 5 月于北京安贞医院

目 录

第一章	肥厚型心肌病临床表型	
	表达	——韩智红、姜腾勇 1
第二章	肥厚型心肌病的分子遗传学基础 ...	——高玖明 37
第三章	肥厚型心肌病病理生理	——姜腾勇 47
第四章	肥厚型心肌病心房纤颤发生机制、临床	
	结果和处理	——韩智红 68
第五章	肥厚型心肌病心性猝死风险评价及 ICD	
	应用	——任学军 82
第六章	运动心肺功能试验在评估 HCM 患者中的	
	应用	——韩智红 95
第七章	肥厚型心肌病心脏磁共振成像中的延迟	
	强化	——贺毅、姜腾勇 109
第八章	经皮间隔心肌消融术治疗肥厚型梗阻性心肌病	
	十年经验	——Hubert Seggewiss, Angelos G, Rigopoulos 120
第九章	心肌消融治疗肥厚型梗阻性心	
	肌病	——姜腾勇 138
第十章	超声对肥厚型梗阻性心肌病治疗的	
	监测	——何怡华 李治安 姜腾勇 162
第十一章	肥厚型梗阻性心肌病的 DDD 起搏器	
	治疗	——李海宴 181
第十二章	右房-左室或双室同步房室序列起搏治疗	
	肥厚型梗阻性心肌病	——姜腾勇 188

第十三章	肥厚型梗阻性心肌病的外科治疗 … ———董冉	199
第十四章	肥厚型心肌病与并存病及治疗 … ———姜腾勇	209
第十五章	心脏表型酷似肥厚型心肌病的遗传代谢性 疾病…………… ———孟岩 姜腾勇	223
第十六章	运动员中肥厚型心肌病和其他猝死原因 分析…………… ———John J. Finley, Mark S. Link and N. A. Mark Estes	261
第十七章	运动性心肌损伤及心脏疲劳…… ———聂金雷	276
第十八章	离子通道病及其治疗 … ———郭成军、卢春山	322
第十九章	肥厚型心肌病的动物 模型…………… ———曹慧青、田小利	345
附件 1	AHA/ESC 肥厚型心肌病的专家共识 (2003 年)……………	365
附件 2	2007 年 AHA 关于竞技体育运动员心血管疾病 筛查建议的科学报告……………	399
附件 3	2004 年 AHA 对于患有遗传性心血管疾病的年轻 人群参与体力及休闲运动的建议……………	422
附件 4	2008 年美欧对心血管异常的竞技性运动员有无参 赛资格条件比较-Bethesda 36 号会议和欧洲心脏 病协会一致性推荐修订版……………	438
附件 5	A decade of Percutaneous Septal Ablation(PT SMA) in HOCM……………	449
附件 6	An Electrophysiologist Perspective on Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy and Other Causes of Sudden Cardiac Death in the Trained Athlete ……	467

Contents

- 1 Clinical and Phenotypic Expression of Hypertrophic
Cardiomyopathy —Han Zhihong Jiang Tengyong 1
- 2 Genetic Base for Hypertrophic
Cardiomyopathy —Gao Jiumin 37
- 3 Pathophysiology and Clinical Intervention of Hypertrophic
Cardiomyopathy —Jiang Tengyong 47
- 4 Mechanism, Clinical Results and Management of
Atrial Fibrillation in Hypertrophic
Cardiomyopathy —Han Zhihong 68
- 5 Risk Factors of Sudden Cardiac Death for
Hypertrophic Cardiomyopathy and ICD
Implantation —Ren Xuejun 82
- 6 The Value of Cardiopulmonary Exercise Test in
Hypertrophic Cardiomyopathy —Han Zhihong 95
- 7 Delayed Enhancement on Cardiac Magnetic
Resonance Imaging in Hypertrophic
Cardiomyopathy —He Yi Jiang Tengyong 109
- 8 A Decade of Percutaneous Septal Ablation(PTSMA) in
HOCM —Hubert Seggewiss
Angelos G. Rigopoulos 120
- 9 Myocardial Ablation for Treatment of Hypertrophic Obstructive
Cardiomyopathy(HOCM) —Jiang Tengyong 138
- 10 Echocardiographic Monitoring in Interventional

	Therapeutic Session for Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy	—He Yihua, Li Zhian, Jiang Tengyong	162
11	Treatment for Hypertrophic Cardiomyopathy by Use of DDD Pacemaker	—Li Haiyan	181
12	Right Atrial-left Ventricular or Biventricular Sequential Pacing for HOCM	—Jiang Tengyong	188
13	Surgery Treatment for Hypertrophic Cardiomyopathy	—Dong Ran	199
14	Comorbidities in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy	—Jiang Tengyong	209
15	Phenotypic Hypertrophic Cardiomyopathy in Inherited Metabolic Disorder ...	—Meng Yan, Jiang Tengyong	223
16	An Electrophysiologist Perspective on Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy and Other Causes of Sudden Cardiac Death in the Trained Athlete	—John J. Finley, Mark S. Link, N. A. Mark Estes	261
17	Exercise-induced Myocardial Damage and Heart Fatigue	—Nie Jinlei	276
18	Inon Channel Diseses and Management	—Guo Chengjun, Lu Chunshan	322
19	Animal Model of Hypertrophic Cardiomyopathy	—Cao Huiqing, Tian Xiaoli	345
Appendix:1	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;1687-1713	365
Appendix:2	AHA Scientific Statement. Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients with Genetic Cardiovascular Diseases Circulation,2004 ;109 ; 2807-2816	399
Appendix:3	Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes;2007 Update. A Scientific Statement from the American Heart Association Council on Nutrition,Physical Activity, and Metabolism;Endorsed by the American College of Cardiology Foundation Circulation,2007 ;115 ;1643-1655	422
Appendix:4	Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited a comparison of U. S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. J Am Coll Cardiol,2008 ;52 ; 1990-1996	438
Appendix:5	A decade of Percutaneous Septal Ablation (PTSMA) in HOCM	449
Appendix:6	An Electrophysiologist Perspective on Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy and Other Causes of Sudden Cardiac Death in the Trained Athlete	467

第一章

肥厚型心肌病临床表型表达

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一组表现型和基因型异质性突出、且是遗传基础最为明确的心血管疾病。流行病学调查显示,我国可能是 HCM 患者最多的国家。与高血压、冠心病等心血管疾病不同,目前尚缺乏循证为基础的实践指南。但其致死、致残效应可发生在患者生命周期的任何阶段,同时又是青少年(包括运动员)猝死的主要原因。由疾病本身直接引发的经济负担和社会影响引起人们的关注,已成为突出的公共健康问题。

【病因】

HCM 心脏大体解剖的认识约在 100 多年前,直到 50 多年后才有了显微镜下病理变化的描述和病理生理学的认识。开创了 HCM 治疗时代,包括药物选择和外科肌切除(开)术等。鉴于 HCM 家族性特征,推测为遗传性疾病。编码 β -肌球蛋白重链基因突变导致 HCM 确认开创了 HCM 的分子生物学时代,其后的几十年时间里,有关 HCM 的分子生物学取得了长足的进步,致病基因的克隆,转人类 HCM 基因动物模型的建立,为 HCM 致病机制、临床干预的研究奠定了坚实的基础。有关 HCM 名称也达数十个之多,反映了不同时期对 HCM 的认识过程。有关 HCM 一些重要标志性认识事件见表 1-1。

目前推测至少存在近 30 个 HCM 易感基因,分别编码肌节蛋白、钙联蛋白(calcium-handling)和线粒体蛋白,有愈千个突变

表 1-1 HCM 主要进展

内 容	作 者	出 处
尸检	Liouville H.	Gazette Med Paris 1869;24:161-163
尸检	Schmincke A.	Dtsch Med Wochenschr 1907;33:2802
病理描述	Teare D.	Br Heart J 1958;20:1-18
梗阻描述	Brock R.	Gay's hosp Rep 1957;106:221-238
确认基因突变	Jarcho J. A. ,	N Engl J Med. 1989;321:1372-1378
转人类 HCM 模型建立	Ali J. Marian	J Clin Invest 1999;104:1683-1692

引自: Braunwald 心脏病第 4 版(中译版)和 Hurst's the Heart (9th edition)

与 HCM 表型表达相关(表 1-2)。编码肌节蛋白基因突变导致的 HCM 最为常见。已确认的 9 个肌节蛋白基因有数百个以上突变导致 HCM,故 HCM 也称为肌节性 HCM。其中以 β -肌凝蛋白重链(MYH7)和肌凝结合蛋白 C(MYBPC)最为常见。家族性肌节性 HCM 呈常染色体显性遗传。临床上大多数散发病例缺乏家族史的确切记录和家系的分子生物学调查,包括原始突变(de novo)在内,大多数突变并没有得到复制。单基因突变最为常见,两个以上突变同时存在仅见于个体报道。基因型是表现型的重要确定因素,同时其他修饰基因(如 ACE 基因和单核苷酸的多态性)和环境因素等也在患者的表型表达中起重要作用,这可用于解释表型差异性大于一致性。

与肌丝蛋白结构和功能相关的肌纤维结构相关 HCM,如 Z 盘-HCM(Z-disc-HCM)和钙联-HCM(calcium-handling-HCM)。还有一些其他遗传、代谢性疾病心脏受累也可表现为 HCM,见表 1-2。有的在不同的性别和年龄段表现型可能多样,有的同一基因突变心脏表型也是多样,如 desmin(结蛋白)、线粒体基因突变等。一些常见的非肌节性疾病心脏表型酷似 HCM 详见相关章节。

表 1-2 HCM 易感基因

基因	位 置	编 码 蛋 白	发生率 (%)
肌节性 HCM			
<i>TTN</i>	2q24. 3	Titin	< 1
<i>MYH7</i>	14q11. 2-q12	Beta-myosin heavy chain	15 ~ 25
<i>MYH6</i>	14q11. 2-q12	Alpha-myosin heavy chain	< 1
<i>MYL2</i>	12q23-q24. 3	Ventricular regulatory myosin light chain	< 2
<i>MYL3</i>	3p21. 2-p21. 3	Ventricular essential myosin light chain	< 1
<i>MYBPC3</i>	11p11. 2	Cardiac myosin-binding protein C	15 ~ 25
<i>TNNT2</i>	1q32	Cardiac troponin T	< 5
<i>TNNI3</i>	19p13. 4	Cardiac troponin I	< 5
<i>TPM1</i>	15q22. 1	Alpha-tropomyosin	< 5
<i>ACTC</i>	15q14	Alpha-cardiac actin	< 1
<i>TNNC1</i>	3p21. 3-p14. 3	Cardiac troponin C	< 1
Z-disc HCM			
<i>LBD3</i>	10q22. 2-q23. 3	LIM binding domain 3 (alias :ZASP)	1 ~ 5
<i>CSR3</i>	11p15. 1	Muscle LIM protein	< 1
<i>TCAP</i>	17q12-q21. 1	Telethonin	< 1
<i>VCL</i>	10q22. 1-q23	Vinculin/metavinculin	< 1
<i>ACTN2</i>	1q42-q43	Alpha-actinin 2	< 1
<i>MYOZ2</i>	4q26-q27	Myozenin 2	< 1
Calcium-handling HCM			
<i>JPH2</i>	20q12	Junctophilin-2	< 1
<i>PLN</i>	6q22. 1	Phospholamban	< 1

续表

HCM 类似表型基因病

基因	位置	蛋白	综合征
<i>TAZ</i>	Xq28	Tafazzin(G4. 5)	Barth syndrome/LVNC
<i>DTNA</i>	18q12	Alpha-dystrobrevin	Barth syndrome/LVNC
<i>PRKAG2</i>	7q35-q36. 36	AMP-activated protein kinase	WPW/HCM
<i>LAMP2</i>	Xq24	Lysosome-associated membrane protein 2	Danon's syndrome/ WPW
<i>GAA</i>	17q25. 2-q25. 3	Alpha-1, 4-glucosidase deficiency	Pompe's disease
<i>GLA</i>	Xq22	Alpha-galactosidase A	Fabry's disease
<i>AGL</i>	1p21	Amylo-1, 6-glucosidase	Forbes disease
<i>FXN</i>	9q13	Frataxin	Friedrich's ataxia
<i>PTPN11</i>	12q24. 1	Protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11, SHP-2	Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome
<i>RAF1</i>	3p25	V-RAF-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1	Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome
<i>KRAS</i>	12p12. 1	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Noonan's syndrome
<i>SOS1</i>	2p22-p21	Son of sevenless homolog 1	Noonan's syndrome

摘自 JACC, 2009; 54: 201-211.

致病基因导致 HCM 发生、发展的确切机制尚不清楚。有关 HCM 分子致病的描述导致了在体和离体试验以阐述 HCM 致病机制。现有结果推测致病基因导致初始缺陷多样性,涉及多个独立和相互依赖的病理途径并导致 HCM 临床病理特征。

初始缺陷(碱基排列)的多样性部分反映了致病基因和突变的多样性。在 HCM 致病过程中,初始的表型被认为主要是分子水平的结构,影响了氨基酸或肌节突变蛋白或突变蛋白与其他蛋白间的关系。分子间的相互作用受损,导致功能表型表达,如 ATP 酶活性降低,粗、细肌丝间结合、分离的异常导致心动周期中收缩和舒张的异常。续之,生化表型,中间的分子表型,如细胞间分子信号激动表达,最终导致结构和组织的表型,如肥厚,纤维化、排列紊乱等。因而,肥厚被认为是继发的代偿表现,理论上讲此过程具有可逆性。导致继发肥厚发生的功能刺激还不清楚,但是,心肌收缩和生物能量受损已经得到阐述。支持这种设想的有力支持是组织超声成像显示了肥厚发生前心肌收缩、舒张功能的异常。能量受损证据有 ATP 生成减少。是否这些的初始表型是特异性突变或所有过程共同特性仍没有解决。也应当注意到, TNNT2 和 TNNI3 突变的原发表型,主要是调节肌节蛋白对钙离子敏感,也可能涉及肌纤维对钙离子的反应。逐渐发生的临床表型取决于致病基因对肌纤维对钙离子敏感和 ATP 酶活性。因而,导致 HCM 对钙离子敏感的突变,相反,扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy DCM)不敏感。但肌纤维 ATP 酶活力产生对钙离子的敏感是否能够导致或者怎样导致心肌肥厚、纤维化和排列的紊乱还不清楚。有些致病基因在剪接或框内突变导致无效等位基因效应。导致肌节蛋白不表达或表达不完全。有些是单倍体缺陷,尤其是移码或插入/缺失突变(MYBPC)。是否单倍体不全能够改变肌节蛋白化学计量和是否代偿机制足以代偿无效等位基因还不清楚。鼠类靶基因试验提供了单倍体不全的假设,敲除 α -MyHC 基因导致心肌功能的异常。但这可能是特异的,敲除原凝蛋白靶基因并没有导致 HCM。这样,无