

北京协和医院

系统性疾病与心脏

朱文玲 曾勇 谢洪智 主编

XITONGXING
JIBING
YU
XINZANG



中国协和医科大学出版社

系统性疾病与心脏

北京协和医院

朱文玲 曾 勇 谢洪智 主 编

编者 (以撰写章节为序)

姚 明	朱以诚	李乃适	曾 勇	王 鸥
卢 琳	童安莉	朱慧娟	袁 涛	许岭翎
孟 岩	魏 珉	叶益聪	周 炜	刘永太
费允云	徐 东	翁 力	谢洪智	杨 明
王书杰	李 剑	张 力	任 彤	周 滢
田 庄	樊晓红	李 航	李 玥	姚 方
钟 旭	施举红	陸蕙萱	邵 池	张 弘
蔡柏蔷	范洪伟	陈绍辉	黄宇光	沈建中

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

系统性疾病与心脏/朱文玲, 曾勇, 谢洪智主编. - 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 10

ISBN 978 - 7 - 81136 - 069 - 1

I. 系… II. ①朱…②曾…③谢… III. 心脏血管疾病 - 诊疗 IV. R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 126727 号

系统性疾病与心脏

主 编: 朱文玲 曾 勇 谢洪智
责任编辑: 陈永生 何海青

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 25.75
字 数: 610 千字
版 次: 2008年10月第一版 2008年10月第一次印刷
印 数: 1 — 4 000
定 价: 45.00 元

ISBN 978 - 7 - 81136 - 069 - 1/R · 069

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

系统性疾病往往直接或间接累及心脏，引起心脏结构和（或）功能的改变。很需要有一本系统性疾病与心脏的书介绍系统性疾病引起心血管病的机制、临床表现及处理。更重要的是，希望这本书可以帮助临床医生在面临一位心血管病患者时，能开阔临床思路，对心血管病的病因进行全面的诊断和鉴别诊断，以确诊系统性疾病的心脏病变，这就是撰写本书的目的。北京协和医院是一所科室十分齐全的综合性的医院，在诊治疑难病方面积累了不少病例，获得了丰富的临床经验，这是我们能够完成本书撰写的条件。

本书作者是来自北京协和医院的心血管内科、呼吸内科、消化内科、血液病科、肾脏病科、感染性疾病科、风湿免疫科、内分泌科、神经科、儿科和麻醉科的第一线临床医师。而且他们都是中青年医生，本书凝集了他们极大的写作热情和临床实践经历，并积聚了我院老一辈医学专家丰富的临床经验。本书的写作由系统性疾病相关专业的医生完成，使本书对系统性疾病介绍更加规范化和系统化，包括系统性疾病的国内、国际诊断标准，临床表现，鉴别诊断和处理原则以及具体治疗方案。改变了初始安排心血管专科医生来写系统性疾病心脏病的想法，本书的写作质量大大提高。此外，我们要求作者一定要有我院有关系统性疾病心脏病的临床资料，以增加本书的可读性。

系统性疾病与心脏全书 15 章，包括神经系统疾病与心脏（Friedreich 共济失调，线粒体病，进行性肌营养不良，强直性肌营养不良，其他类型的进行性肌营养不良，糖原贮积病，伴心血管病变的其他神经系统疾病，如格林－巴利综合征、周期性麻痹、脑血管病和腓骨肌萎缩症等）；内分泌疾病与心脏（甲状腺功能亢进症，甲状腺功能减退症，胺碘酮相关性甲状腺病变，甲状旁腺功能亢进症，甲状旁腺功能减退症，皮质醇增多症，原发性醛固酮增多症，嗜铬细胞瘤，肢端肥大症）；代谢性疾病（糖尿病，高尿酸血症，高同型半胱氨酸血症与心脏，肥胖症与心脏）；免疫系统疾病与心脏（系统性红斑狼疮，干燥综合征，贝赫切特病，大动脉炎，结节性多动脉炎，变应性肉芽肿性血管炎和韦格纳肉芽肿，类风湿关节炎，Reiter 综合征，抗磷脂综合征，皮肌炎，血清阴性脊柱关节病，硬皮病）；马方综合征与心脏；血液病与心脏（贫血，溶血性疾病，高嗜酸粒细胞综合征，淀粉样变性，血色病，血粘滞度增加相关的疾病，血液肿瘤的心脏表现，放射治疗和化学治疗对心脏的影响，心血管药物引起的血液学异常，心腔内血栓形成）心脏肿瘤（具有肌细胞分化的心脏良性肿瘤，

心脏的恶性肿瘤，心包肿瘤，心脏嗜铬细胞瘤)；妊娠与心血管疾病；肾脏病与心血管疾病(慢性肾脏病与心血管疾病，肾脏替代治疗患者的心血管损害)；消化系统疾病(急性胰腺炎，肝硬化)；呼吸系统疾病(肺动脉高压，肺血栓栓塞症，肺血管炎，阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征，COPD 和慢性肺源性心脏病)；感染性疾病与心脏(川崎病，艾滋病)；麻醉与心血管和非动脉粥样硬化所致的心肌梗死。本书适合于内科、儿科、内分泌科、神经科等内科医师和麻醉科医师阅读，特别是对心血管专业医师掌握心血管病的继发性病因有很大帮助。更适合内科医师在遇到心血管病时作为诊断、鉴别诊断的参考书，并为制定治疗方案，判断疾病的预后提供参考。本书由于时间仓促，临床资料尚不够充足，以后还需积累和提供更多的各种系统性疾病心脏病的临床资料。

朱文玲
2008 年 8 月

目 录

第一章 神经系统疾病与心脏	(1)
第一节 Friedreich 共济失调	(1)
第二节 线粒体病	(4)
第三节 进行性肌营养不良	(8)
第四节 强直性肌营养不良	(13)
第五节 其他类型的进行性肌营养不良	(17)
第六节 糖原贮积病	(20)
第七节 伴心血管病变的其他神经系统疾病	(22)
第二章 内分泌疾病与心脏	(26)
第一节 甲状腺功能亢进症	(26)
第二节 甲状腺功能减退症	(31)
第三节 胺碘酮相关性甲状腺病变	(37)
第四节 甲状旁腺功能亢进症	(41)
第五节 甲状旁腺功能减退症	(44)
第六节 皮质醇增多症	(48)
第七节 原发性醛固酮增多症	(56)
第八节 嗜铬细胞瘤	(62)
第九节 肢端肥大症	(67)
第三章 代谢性疾病与心脏	(80)
第一节 糖尿病	(80)
第二节 高尿酸血症	(86)
第三节 高同型半胱氨酸血症	(92)
第四节 肥胖症	(94)
第四章 Fabry 病与心脏	(106)

第五章 免疫系统疾病与心脏	(113)
第一节 系统性红斑狼疮	(113)
第二节 干燥综合征	(118)
第三节 贝赫切特(白塞)病	(127)
第四节 大动脉炎	(132)
第五节 结节性多动脉炎	(136)
第六节 变应性肉芽肿性血管炎和韦格纳肉芽肿	(140)
第七节 类风湿关节炎	(143)
第八节 Reiter 综合征	(150)
第九节 抗磷脂综合征	(153)
第十节 皮炎	(156)
第十一节 血清阴性脊柱关节病	(159)
第十二节 硬皮病	(163)
第六章 马方综合征与心脏	(172)
第七章 血液病与心脏	(178)
第一节 贫血	(178)
第二节 溶血性疾病	(181)
第三节 高嗜酸性粒细胞综合征	(183)
第四节 淀粉样变性	(185)
第五节 血色病	(188)
第六节 血黏滞度增加相关的疾病	(191)
第七节 血液肿瘤的心脏表现	(197)
第八节 放射治疗和化学治疗对心脏的影响	(199)
第九节 心血管药物引起的血液学异常	(205)
第十节 心腔内血栓形成	(207)
第八章 心脏肿瘤	(214)
第一节 心脏肿瘤概述	(214)
第二节 具有肌细胞分化的心脏良性肿瘤	(217)
第三节 心脏的恶性肿瘤	(226)

第四节 心包肿瘤	(233)
第五节 心脏嗜铬细胞瘤	(235)
第九章 妊娠与心血管疾病	(241)
第一节 概述	(241)
第二节 心脏病患者的妊娠	(242)
第三节 妊娠合并慢性疾病的诊断与治疗	(249)
第十章 肾脏病与心血管疾病	(262)
第一节 慢性肾脏病与心血管疾病	(262)
第二节 肾脏替代治疗患者的心血管损害	(267)
第十一章 消化系统疾病与心脏	(273)
第一节 急性胰腺炎	(273)
第二节 肝硬化	(277)
第十二章 呼吸系统疾病与心脏	(287)
第一节 肺动脉高压	(287)
第二节 肺血栓栓塞症	(302)
第三节 肺血管炎	(329)
第四节 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征	(335)
第五节 COPD 和慢性肺源性心脏病	(348)
第十三章 感染性疾病与心脏	(360)
第一节 川崎病	(360)
第二节 艾滋病	(369)
第十四章 麻醉与心血管	(376)
第一节 麻醉前评估	(376)
第二节 麻醉药物及方式的选择	(384)
第三节 心血管相关疾病的麻醉处理	(386)
第十五章 非动脉粥样硬化所致的心肌梗死	(395)
索 引	(402)

第一章 神经系统疾病与心脏

第一节 Friedreich 共济失调

Friedreich 共济失调 (Friedreich ataxia, FA) 于 1863 年被 Friedreich 首次报道, 是一种常染色体隐性遗传病, 以脊髓后索、脊髓小脑束、皮质脊髓束变性以及心肌病为特点。

【病因和发病原理】

FA 是一种常染色体隐性遗传病, 其基因定位于 9 号染色体长臂 (9q13 - 12.1), 编码线粒体蛋白 frataxin。Frataxin 基因非编码区第一内含子的 GAA 三核苷酸异常扩增导致 FA。正常人 frataxin 基因 GAA 三核苷酸重复次数低于 42 次; 而 FA 患者 GAA 三核苷酸扩增明显增加, 可达 66 ~ 1700 次。95% 的 FA 患者为 GAA 异常扩增的纯合子。其余的则为 GAA 异常扩增的杂合子, 即两个等位基因其一 GAA 扩增增加, 另一个则携带一种 frataxin 点突变。GAA 重复序列的多少与临床症状相关。发病年龄与两个等位基因中较短的一个相关。

GAA 重复序列增多导致异常的螺旋结构, 从而抑制 Frataxin 基因转录。GAA 扩增与 frataxin 转录成反比。GAA 扩增越多, frataxin 转录抑制越明显, 发病越早, 症状也更严重; 反之亦然。

Frataxin 广泛分布在脊髓、骨骼肌、心脏以及肝脏等细胞的线粒体内膜。它是铁 - 硫簇、亚铁血红素生物合成所必需的。Frataxin 水平降低导致线粒体功能紊乱, 最终导致 FA。一方面 frataxin 缺乏导致乌头酸酶 (Krebs 循环酶) 缺陷以及线粒体呼吸链复合体 I ~ III 缺陷, 线粒体内铁超负荷, 能量生成受损; 另一方面铁硫簇合成异常导致线粒体呼吸链疾病, 超氧化物歧化酶等抗氧化途径信号传递障碍。细胞 (尤其是神经元和心肌细胞) 对氧化应激的敏感性增加, 产生过多的过氧化物自由基, 最终导致神经元和心肌细胞死亡。

FA 病理改变主要在脊髓后索、脊髓小脑后束以及锥体束, 脊髓小脑前束损害较轻, 小脑皮质和齿状核也有轻度改变。脊髓后柱、脊髓小脑束、皮质脊髓束变性硬化。背根神经节 Clarke 柱的神经细胞脱失。周围神经及少量大的有髓轴突可受累。

FA 患者常合并肥厚型心肌病, GAA 重复序列越多, 左室肥厚越明显。组织病理学检查显示心肌细胞肥厚、变性, 伴心肌间质纤维化, 部分心肌纤维变性坏死, 反应性炎症以及肌内膜结缔组织增生。大小冠状动脉均可见 PAS 阳性物沉积。心脏神经、神经节以及传导系统的变性坏死, 钙盐和铁质沉积均有报道。组化分析发现心肌细胞内铁大量聚集而乌头酸酶活性降低。小的含铁颗粒聚集分布于散在的肌纤维核周, 呈线样分布在肌原纤维间。目前认为 FA 进行性的心肌病是铁负荷导致线粒体损害, 继以出现心肌纤维坏死、慢性反应性心肌炎的结果。

【临床表现及实验室检查】

FA 的人群患病率 2/10 万，男女均受累；近亲结婚发病率高达 5.6% ~ 28%。通常在 5 ~ 18 岁起病，少数可迟至 30 岁发病。6 ~ 9 岁和 12 ~ 15 岁为两个发病高峰。以进行性步态和肢体共济失调、腱反射消失、病理征阳性为特点。

患者通常以步态不稳、笨拙、容易跌倒作为首发症状。可见于已能正常行走的儿童，更常表现为儿童学步缓慢、运动功能发育迟缓。随着病情发展，从双下肢逐步发展到四肢都受累；出现双上肢共济失调、小脑性协同运动障碍以及本体感觉障碍。意向性震颤以双上肢多见，构音不清，锥体束征常见。可出现肢体远端肌肉萎缩，偶有括约肌功能障碍。体格检查可见步基增宽，站立时躯体摇晃，Romberg 征阳性。双下肢肌张力降低、腱反射消失，深感觉障碍，以及 Babinski 征阳性。眼震不少见。

少数患者伴发视神经萎缩、视网膜色素变性、上睑下垂、眼外肌麻痹、智能低下、震颤麻痹或肌阵挛。

骨骼异常常见，几乎所有患者在病程后期都出现弓形足、马蹄内翻足、爪形趾、脊柱侧弯和后凸畸形。

约 10% 的 FA 患者伴发糖尿病。

脊柱 X 线可见畸形；CT 或 MRI 可显示小脑或脑干不同程度萎缩，脊髓变细、萎缩；血清、周围血白细胞或培养皮肤成纤维细胞检测，可见丙酮酸脱氢酶活性低于正常的 50%，氨基己糖酶 A 活性降低。脑脊液检查正常。

【心血管系统表现】

心肌病变

1863 年 Friedreich 首次报道 FA 患者可以出现心肌受累。目前认为这是本病的重要特征之一。90% ~ 100% 的 FA 患者有心脏受累，伴或不伴临床症状。以隐匿的无症状性心脏受累多见，ECG 和超声心动图可发现一种或多种异常。严重共济失调的发生往往早于心脏疾病，且神经系统病变程度与心脏受累程度无关，但是心脏病常是死亡原因。极少数患者心脏症状早于神经系统症状。

1. 心肌肥厚 34% ~ 77% 的 FA 患者伴有心肌肥厚，其中 1/3 为可表现出流出道梗阻。约 30% 的患者出现临床症状。活动后心悸、气短是最常见的症状，也可以表现为水肿和外周发绀。心绞痛相对少见，后者可能是心脏受累的晚期表现。临床症状多见于伴 ECG 异常改变的患者。可出现各种心律失常，但是与肥厚型心肌病相比，严重的室性心律失常少见。

体格检查可发现额外心音和心脏杂音，如胸骨左缘第二肋间收缩期杂音、第三心音和第四心音增强。部分病人可出现奔马律。Thoren 通过血管造影发现收缩期肺动脉漏斗部狭窄，认为这与胸骨左缘杂音有关。

胸片可显示心影增大。

90% ~ 95% FA 患者的 ECG 可有异常改变，一般与心室肥厚相一致。ECG 是明确有无心脏损害的最敏感的无创检查手段，其异常改变早于超声心动图所见，有时甚至在神经系统症状得到关注之前出现。儿童和青少年原发性心肌病少见，因此如果出现 ECG 异常改变，应该建议患者进行神经系统检查。T 波倒置（尤其是下壁和侧壁）伴或不伴左或右室肥厚是最常见的 ECG 改变，这可能是心肌部分纤维化导致的复极紊乱。其次是电轴右偏、窦性心动

过速以及 Q 波。Q 波提示可能存在室壁运动异常，这部分患者容易转变为低动力的扩张型心肌病。约 10% 的患者可以见到顺钟向或逆钟向转位，多见于伴脊柱侧弯的患者。值得一提的是 FA 患者 ECG 异常的比例远远高于出现心脏受累症状者，因此 ECG 异常并不等同于心肌病变。

超声心动图所示一般也与心电图心室肥厚相一致。绝大多数表现为左室肥厚（向心性 and/或室间隔不对称性肥厚）、乳头肌肥厚及左室流出道梗阻，伴或不伴收缩和舒张功能障碍。左室心腔变小，左房内径增大。室间隔厚度和左室重量与 Frataxin 较短的等位基因 GAA 三联子重复次数成正比。组织多普勒显示 FA 患者收缩期和舒张早期 MVG 下降。

病理学显示心室肥厚，伴心肌间质纤维化，部分心肌纤维变性。间隔细胞排列混乱是遗传性肥厚型心肌病的组织学标志，但罕于 FA 患者或仅为灶性分布。

2. 心脏扩大 心脏扩大远较心肌肥厚少见，但也有报道，多由后者转变恶化而来。17% ~ 30% 的患者出现类似于低动力型扩张性心肌病样的临床表现。最初可能表现为全心功能低下，但是左室内径尚正常。患者心功能进行性恶化，心室内径扩大，晚期出现充血性心力衰竭，预后差。心律失常常见。房颤和房扑等房性心律失常是 FA 伴心脏扩大患者特征性的表现。也可见室性心动过速。约 50% 的 FA 患者临死前出现阵发性房性心动过速。

冠状动脉病变

冠状动脉疾病，尤其是壁内小冠状动脉病变，也有报道，但是冠状动脉病变与局部室壁异常之间的关系尚不确定。

传导系统障碍

心脏传导障碍以及持续的节律异常罕见。

北京协和医院分析确诊为 Friedreich 共济失调患者 2 例，临床上患者均有心肌受累的表现，其中 1 例患者超声心动图表现为类似于扩张型心肌病的表现，临床有明显心力衰竭的表现。

【诊断】

Friedreich 共济失调的诊断标准：根据儿童或少年起病，自下肢向上肢发展的进行性共济失调，明显的深感觉障碍，通常可以诊断；如有构音障碍、脊柱侧凸、弓形足、心肌病、MRI 显示脊髓萎缩和 frataxin 基因 GAA 异常扩增（GAA 大于 66 次重复），可确诊。

【鉴别诊断】

（一）腓骨肌萎缩症

为遗传性周围神经病，也可以出现弓形足等异常；周围神经传导速度正常而感觉神经动作电位缺失或显著下降是 FA 与 CMT 重要鉴别点。

（二）多发性硬化

复发-缓解的病史，时间和空间的多发性，中枢神经系统多数病灶的体征有助于鉴别。

（三）维生素 E 缺乏

可以导致共济失调，血清维生素 E 水平明显降低有助于诊断。

（四）共济失调-毛细血管扩张症

儿童期起病的小脑性共济失调，可见特征性眼结合膜毛细血管扩张。

（五）亚急性联合变性

中年发病，有贫血和脊髓后索、锥体束及周围神经损害的证据。

（六）常染色体显性遗传脊髓小脑性共济失调 ADSC

也表现为脊髓小脑性共济失调，但本病为常染色体显性遗传，一般成年期发病，有助于与 FA 鉴别，确诊有赖于基因诊断。

（七）遗传性共济失调性多发性神经炎

常染色体隐性遗传，缓慢起病，具备小脑性共济失调、多发性神经炎、视觉改变三大主征，血清植烷酸含量增高。

【治疗】

（一）Friedreich 共济失调的治疗

目前本病无特效治疗，轻症病人可用支持疗法和功能锻炼，肌腱切断术等矫形手术可纠正足部畸形。

（二）Friedreich 共济失调心肌病的治疗

早期治疗可延缓 FA 心脏病变的进展，但是不能减低死亡率。L-肉碱和 creatine 肌酐（后者已经证实无效）能增强细胞的能量传导。辅酶 Q10 也被用于延缓心肌病进展。

Idebenone 是一种短链辅酶 Q10 类似物。它作为一种有效的自由基清除剂，可使线粒体免受氧化应激。它不能阻止共济失调的进展，但是可以显著减轻心肌肥厚、室间隔厚度和左心室重量。治疗后 ECHO 提示左室缩短分数改善。心肌肥厚的改善早于心功能改善，并与其呈线性关系。该药无严重的副作用，推荐 FA 患者确诊肥厚性心肌病时就开始长期口服 Idebenone 5~15mg/(kg·d)。

对于 FA 伴肥厚型心肌病的患者，推荐应用 ACEI 改善心室重构。有个案报道大剂量 β 受体阻滞剂可以减少室间隔和左心室后壁的厚度，完全逆转 ECG 所示的弥漫性复极异常。

对于晚期心衰患者，可考虑左室辅助装置（VAD）植入或心脏移植。

【预后】

一般而言，神经系统功能缺陷逐渐进展，患者可在出现症状 5 年内不能独立行走，10~20 年内卧床不起，有症状者平均患病期 25 年，平均死亡年龄 35 岁。心肌病变为较常见的死因。伴有扩张型心肌病的患者，迅速进展到终末期充血性心力衰竭，预后极差。

第二节 线粒体病

线粒体病是遗传缺损导致线粒体代谢酶缺陷，使 ATP 合成障碍、能量来源不足导致的一组异质性疾病。

【病因和发病原理】

人体细胞所需能量来源于线粒体。人类线粒体 DNA (mtDNA) 主要编码呼吸链及与能量代谢相关的蛋白质。mtDNA 缺失或点突变使编码线粒体氧化过程必需的酶或载体发生障碍，糖原和脂肪酸不能进入线粒体内进行氧化磷酸化产生足够的 ATP，导致能量代谢障碍，从而出现多系统受累的症状，以对有氧代谢需求高的脑、骨骼肌以及心肌最容易受累。5 个呼吸链复合体中任何一个功能缺陷都可以导致氧化磷酸化障碍，以复合体 I 和 IV 缺陷最常见。

受精卵线粒体均来自卵子，因此线粒体病为母系遗传。母亲将 mtDNA 传递给子女，只有女儿可将 mtDNA 再传递给下一代。每个细胞的 mtDNA 有多重拷贝，线粒体编码基因的表现型与受细胞内突变与野生型 mtDNA 相对比例影响。只有当突变型达到阈值时患者才会出现症状。除了 mtDNA 突变以外，部分线粒体病患者为核 DNA 突变。

肌肉冷冻切片 Gomori 三色染色，在光镜下可见异常线粒体聚集的蓬毛样红纤维 (RRF)，电镜显示大量异常线粒体糖原和脂滴堆积，线粒体嵴排列紊乱。

儿童时期异常的氧化磷酸化可以导致肥厚型或扩张型心肌病。线粒体心肌病是编码呼吸链酶的核 DNA 或 mtDNA 突变所致。tRNA^{3243A}→G 点突变见于大多数 MELAS 综合征患者，它被认为与肥厚型心肌病有关。线粒体肌病的 tRNA^{3260A}→G 点突变也与肥厚型心肌病有关。tRNA^{4269A}→G 点突变与扩张型心肌病有关。心脏传导阻滞见于 CPEO 和 KSS 患者，后者具有 mtDNA 缺失。

心脏活检光镜显示弥漫性心肌细胞空泡变性，细胞间脂肪浸润，间质纤维化明显。电镜结果与骨骼肌相似，细胞内大量巨大的异常线粒体聚集，线粒体嵴增多。心肌细胞内空泡变性导致心肌纤维肥厚，从而出现肥厚型心肌病的形态学表现，并最终发展为肥厚型扩张型心肌病。目前认为心功能进行性恶化与心肌纤维变性和心脏微血管病有关。窦房结、房室结、各束支组织也出现细胞变性坏死，脂肪浸润明显，伴纤维化、结缔组织增生。

【临床表现及实验室检查】

线粒体病发病率约 1/万存活新生儿，据病变部位不同可分为线粒体肌病、线粒体脑肌病以及线粒体脑病。

线粒体肌病多在 20 岁左右起病，也可在儿童或中年起病，男女均可受累，以骨骼肌极度不耐受疲劳为特点，伴肌肉酸痛和压痛，但是肌萎缩少见。

经典的线粒体脑肌病包括以下多种类型：

慢性进行性眼外肌麻痹 (CPEO)：一般在儿童期发病，少数在成年后发病，进展缓慢。本病以上睑下垂为首发症状，逐渐发展为全部眼外肌瘫痪，眼球运动障碍，双侧眼外肌一般对称受累，复视罕见；部分患者出现咽喉肌和四肢肌无力。

Kearns - Sayre 综合征 (KSS)：一般 20 岁前起病，进展较快，以进行性眼外肌麻痹、视网膜色素变性以及心脏传导阻滞为典型三联征，常常伴有小脑性共济失调、脑脊液蛋白增高、神经性耳聋以及智能减退。

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 (MELAS) 综合征：多在儿童期发病，反复出现卒中样发作，病情逐渐加重。CT 和 MRI 可见枕叶脑软化灶，但病灶范围不符合血管分布，常伴脑萎缩、脑室扩大和基底节钙化，血和脑脊液乳酸增高。

肌阵挛性癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维 (MERRF) 综合征：也多在儿童期发病，主要表现为肌阵挛性癫痫、小脑性共济失调和四肢近端无力等，伴多发性对称性脂肪瘤。

线粒体脑病：包括 Leber 遗传性视神经病 (LHON)、亚急性坏死性脑脊髓病 (Leigh 病)、Menkes 病等。

约 80% 以上线粒体疾病患者血乳酸、丙酮酸最小运动量试验为阳性，即运动后 10 分钟血乳酸、丙酮酸仍高于正常。线粒体脑肌病患者 CSF 乳酸含量也增高。线粒体呼吸链复合体酶活性降低。肌肉活检 Gomori 染色可见肌细胞内线粒体堆积，类似破碎红纤维和/或糖

原、脂肪堆积。60%~70% 的患者的肌电图检查呈肌源性损害，少数呈神经源性损害。头 CT 和 MRI 可见脑、小脑萎缩，大脑半球有低密度区，基底节可有钙化。mtDNA 分析有助于线粒体疾病亚型诊断。CPEO 和 KSS 为 mtDNA 片段缺失；80% 的 MELAS 患者为 mtDNA tRNA 基因 3243 点突变；MERRF 综合征则是 tRNA 基因位点 8344 点突变。

【心血管系统表现】

线粒体疾病容易出现心脏受累，对 113 例确诊线粒体疾病的儿童的研究发现，约 40% 的患者有心脏受累，且心脏受累者平均发病年龄早于无心脏受累组。心脏传导系统和心肌都可以受累。

（一）传导系统

心脏传导系统病变是线粒体病心脏受累的主要表现之一，最常见于 CPEO 和 KSS 患者，通常出现较晚。患者出现进行性结下传导阻滞，这是希氏束远端的广泛异常所致。部分患者可同时伴有房室结传导增强。

心脏传导阻滞是逐渐进展的。初期患者可能仅有轻微的传导异常，逐渐发展为双分支阻滞、三分支阻滞，乃至完全性房室传导阻滞。完全性房室传导阻滞是 KSS 典型三联征之一。伴分支阻滞的 KSS 综合征患者发展为完全性房室传导阻滞较缺血性心脏病患者迅速，且几率高。KSS 综合征患者出现三分支病变、右束支阻滞以及左前分支阻滞者危险性较大，常需要植入起搏器。

电生理检查可发现希氏束和普肯耶系统广泛受累，主要表现为 HV 间期延长、希氏束内阻滞、希氏束远端阻滞或应用阿托品或起搏治疗后希氏束远端阻滞。

（二）心肌病变

线粒体心肌病并不少见。约 18%~40% 儿童线粒体病患者伴有心肌病。线粒体心肌病多在新生儿期或儿童早期发病，以 6 个月~2 岁好发，绝大多数在 6 岁前确诊。心肌受累晚于神经系统受累，极少数患者以心肌病为首发症状。

Fernando 等对 113 例儿童线粒体疾病患者的研究显示，线粒体心肌病以肥厚型心肌病（58%）最常见，其次为扩张型心肌病（29%）以及左室致密化不全（LVNC，13%）。肥厚型心肌病往往逐渐进展为扩张型心肌病，后者被认为是疾病进展晚期的表现。LVNC 是心肌病的一种特殊类型，患者心内膜形成障碍，以左心室存在大量明显的小梁和小梁间深的隐窝为特点。

心肌病可见于线粒体疾病不同亚型，最常见于 MELAS 综合征。KSS 综合征、CPEO、Leigh 病伴心肌病变的也有报道。

线粒体心肌病早期以舒张功能不全为特点，左室室壁厚度逐渐增加，心功能逐渐恶化，直到出现心脏扩大、扩张型心肌病，左室舒张末期容积增加和射血分数降低。患者心功能不全可迅速恶化，与其伴有的呼吸链缺陷无关。约半数患者出现心力衰竭，总体预后差，死于心衰或心源性猝死，30 岁前死亡率达 70%。

ECG 可见窦性心动过速、长 QT 综合征、电轴左偏、左室肥厚、室上性心律失常。

心肌病的确诊依靠心脏超声检查。

【诊断】

（一）线粒体疾病的诊断

根据四肢近端极度不能耐受疲劳、身体矮小以及神经性耳聋等，伴各亚型临床特点；以血乳酸、丙酮酸最小运动量试验做筛选，肌肉活检病理发现 RRF 可确诊，有条件者可进行基因分析，发现 mtDNA 缺失或点突变（表 1-1）。

表 1-1 适用于儿童线粒体疾病改良的 Walker 标准

	主要标准	次要标准
临床表现	临床上表现为线粒体肌脑病，或满足以下 3 点的线粒体细胞： 1. 难以解释的多系统受累 2. 逐渐进展的病程，伴阵发性加重；或家族史强烈提示 mtDNA 突变 3. 排除其他可能的代谢性或非代谢性疾病	症状符合呼吸链缺陷*
组织学	骨骼肌可见 >2% 的红变纤维	少量的 RRF、SSAM 或电镜下线粒体广泛异常
酶学分析	肌纤维希堡色素氧化酶（-），或者组织呼吸链复合体活性 < 20%；细胞 line 中呼吸链复合体活性 < 30%，或 2 个或以上组织中呼吸链复合体活性 < 30%	抗体测定显示某一呼吸链复合体缺陷，或组织中其活性为 20% ~ 30%，某一细胞系中呼吸链复合体活性 30% ~ 40%，或 2 个或以上组织中呼吸链复合体活性 30% ~ 40%
功能检查	成纤维细胞 ATP 合成率 > 3 SD	成纤维细胞 ATP 合成率：平均值 - (2 ~ 3) SD，或半乳糖培养基中成纤维细胞不能生长
基因检查	明确的致病性核 DNA 或 mtDNA 突变	可能的致病的核 DNA 或 mtDNA 突变
代谢异常		1 个或以上的代谢指标提示代谢功能受损

SSAM 肌膜下线粒体聚集；*：儿童线粒体疾病的其他特点：死胎伴宫内胎动减少，新生儿死亡或 collapse，运动障碍性疾病，严重生长发育不良，新生儿肌张力减低以及新生儿肌张力增高作为次要临床标准。

（二）线粒体疾病心脏损害的诊断

已确诊线粒体疾病者，其心肌病的诊断和分型依靠心脏超声检查。若超声提示左室局限性或弥漫性肥厚，且舒张期左室后壁厚度和/或室间隔厚度大于等于正常值 + 2SD，诊断肥厚型心肌病。如果左室流出道血流率大于等于 2m/s，提示存在梗阻。舒张期左室内径大于等于正常值 + 2SD，则提示扩张型心肌病。

ECG 和电生理检查可发现心脏传导障碍。

【鉴别诊断】

（一）多发性肌炎

本病也以骨骼肌受累为主，表现为四肢近端肌无力和肌萎缩，可累及心肌，血清 CK 升高，肌电图呈肌源性损害，可与线粒体肌病或线粒体脑肌病混淆。但是本病好发于 30 ~ 60 岁，女性多见；眼外肌一般不受累；可伴皮疹、关节痛、雷诺现象、低热等；部分患者抗细

胞质 tRNA 合成抗体 (anti-JO1) 阳性, 血乳酸不高; 肌肉活检提示肌纤维坏死、炎性细胞浸润, 而无 RRF。

(二) 重症肌无力

本病也以骨骼肌受累为主, 表现为受累肌肉呈病态疲劳, 需要与线粒体疾病鉴别。但是本病为波动性肌无力, 具有活动后加重、休息后减轻以及晨轻暮重的特点。新斯的明试验阳性, 血乙酰胆碱受体抗体阳性以及神经重复电刺激出现动作电位波幅递减都有助于与线粒体疾病鉴别。

(三) 眼咽型肌营养不良

常染色体显性遗传, 首发症状为上睑下垂和眼球运动障碍, 双侧对称, 逐步出现吞咽困难, 轻度面肌力弱, 咬肌无力和萎缩、构音不清。

(四) 周期性瘫痪

以反复弛缓性肌无力或麻痹发作为特点, 无脑损害证据, 发作时多有血钾降低和低钾心电图改变, 补钾后症状迅速缓解。

【治疗】

(一) 线粒体疾病的治疗

本病目前无特效治疗, 仅限于对症治疗, 可用 ATP、辅酶 A, 或采用大量 B 族维生素、辅酶 Q10 等。丙酮酸羧化酶缺乏者推荐高蛋白、高碳水化合物以及低脂饮食。部分病例用皮质激素治疗后获得明显改善。

对本组疾病的根治方法是基因治疗, 或补充所缺乏的酶或载体, 目前尚难于实现。

(二) 线粒体疾病心脏受累的治疗

有文献报道, Idenol 用于治疗心肌病变。心衰晚期可行心脏移植。

由于 KSS 和 CPEO 患者发生完全性房室传导阻滞的风险大, 建议这类患者定期进行 ECG 检查。如果有双分支阻滞的证据, 则应进一步行希氏束记录。一旦发现 H-V 间期延长或传导阻滞位于希氏束以下应行永久起搏器植入。

【预后】

心脏受累者临床预后较差, 仅 18% 可以存活到 16 岁, 多死于心力衰竭或心源性猝死; 无心脏受累者 95% 可以存活到 16 岁, 多死于呼吸衰竭。

第三节 进行性肌营养不良

进行性肌营养不良 (progressive muscular dystrophy, PMD) 是一组以缓慢进行性加重的对称性肌无力、肌萎缩为特点的遗传性肌肉疾病。根据遗传方式、发病年龄、受累肌肉分布、有无肌肉假性肥大以及病程和预后等分为不同的临床类型。本病以肢体肌、躯干肌以及头面肌受累为主, 但不少亚型可以出现心脏损害, 甚至在无明显肌无力的情况下出现严重的心脏受累。临床分为 Duchenne 型肌营养不良和 Becker 型肌营养不良

【病因和发病原理】

Duchenne 型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 和 Becker 型肌营养不良 (Becker muscular dystrophy, BMD) 均为 X 连锁隐性遗传病, 为 X 染色体短臂 Xp21 肌营养

不良蛋白基因突变所致。60% ~ 70% 的 Duchenne 型或 Becker 型肌营养不良患者在 X21p 上有一缺失或重复，其余的则是点突变所致。

该基因编码的抗肌萎缩蛋白（dystrophin, Dys）分布于骨骼肌和心肌细胞膜的质膜面，是一种重要的细胞骨架蛋白，起细胞支架作用，具有维持肌纤维完整性及抗牵拉功能。脑和其他器官含有不同类型。在肌肉组织，Dys 与肌纤维膜糖蛋白紧密结合为抗肌萎缩蛋白结合蛋白，后者与肌纤维外表层的层粘蛋白联结，在维持肌纤维膜结构和功能完整性方面发挥重要作用。Dys（Duchenne 型肌营养不良）或异常（Becker 型肌营养不良）时，肌膜收缩和松弛时变得不稳，肌纤维膜稳定性下降，造成过多的钙内流，导致肌细胞坏死，从而出现肌无力。

正常人骨骼肌含有足量结构正常的 Dys，根据 Dys 空间结构改变和功能丧失程度的不同，可分为 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良。DMD 患者由于基因缺失或突变，肌肉中 Dys 缺乏或显著减少，不到正常人的 3%；85% BMD 患者为 Dys 分子量改变，15% 为 Dys 含量减少，均引起抗肌萎缩蛋白复合体功能缺损而致病。

心肌细胞进行性变性的机制与骨骼肌相似，Dys 缺乏导致跨膜蛋白复合体被破坏，细胞膜完整性丧失，心肌纤维不断坏死、伴肌营养不良心肌细胞再生，心肌组织逐渐被纤维组织和脂肪组织取代。

【临床表现及实验室检查】

DMD 是最常见、最严重的儿童期发病的肌营养不良，发病率大约是 1/3 500 例出生男婴。大约 1/3 的病例由新的突变引起，另一些患者有家族史。本病患者寿命缩短，患病率较少，约占男性的 1/18 000。BMD 更为少见，其频度大约是 1/20 000。

DMD 的临床症状严重程度与患儿家族遗传代数成反比，散发型最严重。男性患儿一般在 5 岁左右发病，表现为颈屈肌、腹肌以及肢带肌无力。肌无力缓慢进展，下肢重于上肢，肢体近端重于远端，面肌受累较轻，发音、吞咽肌以及眼外肌不受累，一般 7 ~ 12 岁左右患儿不能行走。

骨盆带肌无力出现走路摇摆呈鸭步；髂腰肌和股四头肌无力出现上楼和蹲起困难；腹肌和髂腰肌无力使患儿不能从仰卧位直接站起，需要先转为俯卧位，然后借助双手臂攀附身体方能站起（Gower 征），这是本病的特征性表现之一；肩胛带肌无力导致举臂困难，前锯肌和斜方肌无力不能固定肩胛内缘，呈典型的翼状肩胛。患儿近端肌萎缩明显，90% 出现腓肠肌假性肥大，也可见于臂肌、三角肌等，这是肌肉脂肪浸润所致。急性胃扩张不少见。约 1/3 的患者出现精神发育迟滞。由于运动减少和维生素 D 不足，DMD 患者接受激素治疗前即存在骨密度减低，使肢体骨折几率增加；但是脊柱骨折罕见于未接受激素治疗的患者。肌电图呈典型的肌源性改变，血清肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）等明显增高，CK 可达正常 50 倍；尿肌酸增加，肌酐减少。肌肉活检病理显示以散在大圆形嗜伊红均质玻璃样变纤维为特点的慢性肌源性改变，免疫组化分析显示肌纤维膜上 Dys 缺乏或重度减少。病程晚期出现心脏受累。

BMD 较少见，其发病率大约 1/30 000 例出生男婴。其临床特征与 DMD 相似：也表现为近端无力、腓肠肌假性肥大、血清 CK 升高以及肌电图肌源性改变。但是与 DMD 相比，本病起病较晚，多在 12 岁之后发病；进展缓慢，多数患者 40 岁以后仍能行走；死亡年龄较