

Zhejiang Science & Technology
Publishing House

郭航远 编著 浙江科学技术出版社

Cardiomyopathy

心肌病学

白色代表已知
灰色代表不确定
黑色代表未知

● 医学应包括白色、灰色和黑色医学三个范畴，心肌病学也是如此
● 随着临床和基础研究的不断深入，未知的将不断被探索；不确定的将逐渐被确定；已知的必将逐步扩大



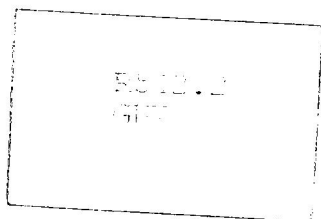
R542.2
CHY

北医大图书馆

郭航远 编著 浙江科学技术出版社

Cardiomyopathy

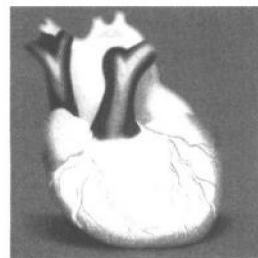
心肌病学



北医大图书馆



A1C018603457



心肌病学

作 者 郭航远
责任编辑 马一鸣
封面设计 孙 菁
出 版 浙江科学技术出版社
地 址 杭州市体育场路 347 号
印 刷 浙江良渚印刷厂
发 行 浙江省新华书店
开 本 787 × 1092 1/16
印 张 11
字 数 257 000
出版日期 2000 年 4 月第 1 版
2000 年 4 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 7-5341-1404-7/R·228
定 价 25.00 元

序

心肌病是指病变主要发生在心肌的一组心脏疾病,其临床主要表现为心脏肥大、心功能不全、心律失常和/或栓塞现象等。近十余年来,随着计算机、核医学、介入疗法、起搏疗法、基因、分子生物学等先进技术在医学领域的深入应用和发展,人们对心肌病的认识有了长足的进步。同时,也发现心肌病是最常见的心血管疾病之一,发病率仅次于风湿性心脏病、肺源性心脏病和冠状动脉粥样硬化性心脏病等。因而,如何合理预防、及时诊断和正确治疗心肌病已成为十分迫切需要解决的临床课题,用现代医学的观点来编写一本心肌病的专著实属必要。

内科学博士生郭航远医师以 20 世纪 90 年代的临床医学进展为背景,结合自己的临床工作体会,编著了《心肌病学》一书。书中对常见的原发性心肌病和继发性心肌病的流行病学、病因、发病机制、病理、诊断、鉴别诊断、治疗和预后等作了系统和重点的阐述,对少见的心肌病也作了简明扼要的介绍。综观全书,内容既新颖又实用,对广大心血管病科医师和有关医务工作者以及心血管病研究生来说,是一本有价值的参考书,同时也是临床医学、教学和科研工作者可以参考应用的重要工具书。鉴于此见,欣然为之作序,并向广大读者推荐。

鲁 端

2000 年 3 月 1 日于浙江大学医学院

前 言

心肌病是心肌病变伴心功能障碍的疾病,发病率虽列心血管疾病的第4位,但病死率和致残率却很高,且好发于青壮年,严重影响了人们的劳动力和生活质量。随着医学科学技术的飞速发展,近15年来,心肌病的基础和临床研究取得了十分可喜的成就。心肌病的新的治疗方法和技术不断出现,使心肌病患者的生存率和生活质量有了很大的提高。但是,目前很多方法和技术尚处于探索之中,心肌病的病因和发病机制有的尚不完全明了,缺乏有效的治愈措施,因而心肌病仍是目前心血管病病死率最高的病种之一。

白色代表已知;灰色代表不确定;黑色代表未知。医学应包括白色、灰色和黑色医学三个范畴,心肌病学也是如此。

随着临床和基础研究的不断深入,未知的将不断被探索;不确定的将逐渐被确定;已知的必将逐步扩大。有些原属原因不明的心肌病,将会由于病因的逐渐明确而被列入特异性心肌病的范畴。

全书共分18章。根据心肌病最新分类原则,以近15年心肌病学研究进展为背景,系统阐述了各类心肌病的病因、发病机制、病理和病理生理改变、临床表现、诊断和鉴别诊断、治疗等,详细论述了各类心肌病的诊治进展和学术动态。特异性心肌病以常见心肌病分章论述,少见的特异性心肌病归于一章叙述。心动过速性心肌病虽未列入新分类中,但在临床实践中日渐被人们所重视,故单列一章。病毒性心肌炎与扩张型心肌病的相关性是当前研究的热点之一,也单列一章。

感谢我的硕士生导师鲁端教授、博士生导师单江教授和浙江大学医学院附属邵逸夫医院王建安教授、附属第一医院陈君柱教授、美国罗玛琳达大学 David McFadden 博士。

谨以此书献给我的母校、老师、同事和朋友!

郭航远

2000年3月1日于浙江大学医学院^①

^① 作者通讯地址:310016 中国 杭州 浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科

图书在版编目(CIP)数据

心肌病学/郭航远编著. — 杭州:浙江科学技术出版社,
2000.4

ISBN 7-5341-1404-7

I.心… II.郭… III.心肌病-临床医学 IV.R542.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 14584 号

目 录

第一章 心肌病定义和分类	1
[附] 心肌活检	3
第二章 原发性扩张型心肌病	6
[附] 老年人和小儿扩张型心肌病	30
第三章 病毒性心肌炎与扩张型心肌病	32
第四章 原发性肥厚型心肌病	40
[附] 心尖肥厚型心肌病	57
第五章 原发性限制型心肌病	58
第六章 致心律失常性右室心肌病	66
第七章 高血压性心肌病	72
第八章 酒精性心肌病	83
第九章 围生期心肌病	87
第十章 心动过速性心肌病	93
第十一章 甲状腺功能紊乱性心肌病	102
第十二章 缺血性心肌病	109
第十三章 家族遗传性心肌病	116
第十四章 淀粉样变性心肌病	124
第十五章 克山病	130
第十六章 糖尿病性心肌病	138
第十七章 炎症性心肌病	147
第十八章 其他特异性心肌病	153

Contents

Chapter 1.	Definition and Category of Cardiomyopathy	1
Chapter 2.	Primary Dilated Cardiomyopathy	6
Chapter 3.	Relationship between Primary Dilated Cardiomyopathy and Viral Myocarditis	32
Chapter 4.	Primary Hypertrophic Cardiomyopathy	40
Chapter 5.	Primary Restrictive Cardiomyopathy	58
Chapter 6.	Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia	66
Chapter 7.	Hypertensive Cardiomyopathy	72
Chapter 8.	Alcoholic Cardiomyopathy	83
Chapter 9.	Peripartum Cardiomyopathy	87
Chapter 10.	Tachycardia Induced Cardiomyopathy	93
Chapter 11.	Hyperthyroidism and Hypothyroidism Cardiomyopathy	102
Chapter 12.	Ischemic Cardiomyopathy	109
Chapter 13.	Family Hereditary Cardiomyopathy	116
Chapter 14.	Amyloid Cardiomyopathy	124
Chapter 15.	Keshan Disease	130
Chapter 16.	Diabetic Cardiomyopathy	138
Chapter 17.	Infective Cardiomyopathy	147
Chapter 18.	Other Specific Cardiomyopathy	153

第一章 心肌病定义和分类

1959 年 Mathinly 提出“原发性心肌病”的命名,是指该病主要侵犯心肌,“原发性”则指特发于心肌的疾病,以区别因各种全身性疾病所继发的心肌病变。

1964 年 Fowler 提出“原发性心肌病”与“继发性心肌病”,并认为 primary 与 idiopathic 同义。

1972 年 Goodwin 将心肌病(cardiomyopathy)定义为“原因不明的心肌疾病”,认为没有必要使用 idiopathic,将另一类原因已明或属全身性疾病一部分的称为“特异性或继发性心肌病”。

1974 年日本学者根据病理组织变化,将心肌病分为肥大型、变性型、纤维化型和混合 4 种类型。1976 年有学者根据临床表现将心肌病分为高动力型和低动力型两类。

1968 年世界卫生组织(WHO)采纳了 Goodwin(1961 ~ 1964 年)根据临床及心血管造影等提出的功能分类,即充血型、肥厚型及限制型,肥厚型包括特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄(IHSS)。WHO 及国际心脏病学会(ISFC)于 1980 年对此分类进行修改,将充血型改为扩张型,因在充血出现前,已存在心室扩张。目前多采用 1980 年 WHO/ISFC 工作组的心肌病分类(表 1-1)。1984 年该工作组公布了 1983 年 4 月的日内瓦会议报告,将特异性心肌疾病定义为“原因明确或合并其他系统疾病的心肌病变”。

表 1-1 1980 年 WHO/ISFC 心肌病分类法

I . 不明原因的心肌病:	①扩张型心肌病;②肥厚型心肌病;③限制型心肌病; ④“未分类心肌病”
II . 特异性心肌疾病:	①感染性;②代谢性;③全身系统性疾病;④家族遗传性; ⑤敏感性及毒性反应

1996 年 WHO/ISFC 工作组公布了心肌病定义及分类报告:心肌病是心肌病变伴心功能障碍的疾病。原发性心肌病分为扩张型、肥厚型、限制型、致心律失常性右室心肌病和未分类心肌病;将特异性心肌疾病(specific heart muscle disease)改为特异性心肌病(specific cardiomyopathy, SCM),并作了有关解释。该报告认为,目前心肌病分类主要依据病理生理,如可能则应根据病原学、发病因素来分类。

1. 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM) 左室或双侧心室扩张及收缩功能障碍,可以是特发性、家族性/遗传性、病毒性和/或免疫性、酒精性/中毒性或者伴发于已知

的心血管疾病,但其心功能损伤的程度不能以异常负荷或缺血损伤的范围来解释。组织学变化是非特异性的。临床表现常伴有心力衰竭且呈进展性,常有心律失常、血栓栓塞及猝死,并可发生在病程中的任何一期内。

2.肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 特点为左室或右室肥厚,通常是非对称性并侵及室间隔。典型者左室容量正常或减低,常有收缩期压力阶差,家族性通常为染色体显性遗传。本病由肌浆网收缩蛋白基因突变所致,典型形态学改变为心肌细胞异常环绕于增生、疏松结缔组织周围。常发生心律失常及早年猝死。

3.限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM) 其特点为一侧或两侧心室有限制充盈及舒张容量减少,其收缩功能正常或接近正常,室壁增厚。可能伴增生的间质纤维化。可以是非特异性的或伴发于其他疾病(如淀粉样变性、伴或不伴嗜酸细胞增多症的心内膜心肌病)。

4.致心律失常性右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD) 其特点为右室心肌被进行性纤维脂肪所代替,初始为局部性,渐渐全右心受累。有时左室也受累,而室间隔相对不受侵犯,多为家族性。属常染色体显性遗传及不完全性外显率,有时为隐性型。表现为心律失常,常可猝死,尤其是年轻患者。

5.未分类心肌病 包括不能分入任何组的少数患者(如弹力纤维增生症,未侵及心肌,收缩功能轻度障碍,波及线粒体)。

6.特异性心肌病 伴发于特异性心脏病或全身疾病。

(1)缺血性心肌病:表现为扩张型心肌病伴收缩功能损伤,而不能以冠状动脉病变或缺血损伤的范围来解释。

(2)瓣膜性心肌病:表现为与异常负荷状态不符的心室功能障碍。

(3)高血压性心肌病:常表现为左室肥大伴扩张型或限制型心肌病心力衰竭的特点。

(4)炎症性心肌病:为心肌炎伴心功能不全。心肌炎是心肌的炎症性疾病,由已建立的组织学、免疫学及免疫组织化学的标准来诊断。已知的炎症性心肌病有特异性、自身免疫性及感染性等。炎症性心肌病已涉及扩张型心肌病和其他一些心肌病的发病机制,如Chagas病(锥虫病)和艾滋病毒、肠病毒、腺病毒及巨细胞病毒所致的心肌病。

(5)代谢性心肌病:包括:①内分泌疾病,如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能不全、嗜铬细胞瘤、肢端肥大症和糖尿病;②家族性累积性疾病和浸润,如血色病、糖原累积病、Hurler综合征(酸性粘多糖病)、Refsum综合征(多神经炎型遗传性共济失调,又称植物盐沉积病)、Niemann-Pick病、Hand-Schuller-Christian病(颅骨破坏、突眼、尿崩症三联综合征)、Fabry-Anderson病(弥漫性血管角质瘤)及Morquio-Ullrich病;③缺乏性疾病,如钾代谢紊乱、缺镁及营养不良、贫血、脚气病及硒缺乏;④淀粉样病变,如原发性、继发性、家族性及遗传性心脏淀粉样变,家族性地中海贫血及老年性淀粉样变。

(6)全身系统性疾病:包括:①结缔组织病,如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、类风湿性关节炎、硬皮病和皮炎;②浸润和肉芽肿,包括结节病;③白血病。

(7)肌营养不良:包括Duchenne病(进行性肌营养不良)、Becker病(性联隐性遗传性肌营养不良)和肌强直性营养不良。

(8)神经肌肉疾病:包括遗传性共济失调、Noonan综合征及着色斑病。

(9)过敏及中毒反应：包括酒精、儿茶酚胺、蒽环类药物、照射等致病因素。

(10)酒精性心肌病：可能为饮入多量酒精，现尚不能确定酒精是致病性或条件性作用，也尚无确切的诊断标准。

(11)围生期心肌病：首次在妊娠时表现出来，可能为一组不同的疾病。

随着医学水平的提高，有些原属原因不明的心肌病，将会由于病因的逐渐明确而被列入特异性心肌病的范畴。近年来，心动过速性心肌病已逐渐被人们所认识，应列入特异性心肌病范畴。

心肌病的发病情况缺乏可靠的统计资料。发达国家的年发病率为 0.7~7.5/10 万人口。在英国，每 10 万人中患病人数为 8 317 例。在美国，Goodwin 报道本病的年发病率为 6~10/10 万人口。瑞典 Malmö 市调查报告，心肌病年发病率 5~10/10 万人口。我国上海市 1969~1979 年心肌病占心脏病住院总数的 2.5%，广东省 1975~1979 年心肌病占心脏病住院总数的 1.6%。在不发达国家，心肌病尤为多见。不同种族、年龄和性别均可发病，但男性多于女性。我国上海的男女发病比例为 2.5:1。

由于心肌病的病死率和致残率高，因而严重影响了人们的劳动力和生活质量。在美国，心肌病的病死率白种人为 2%，黑种人为 5%。在日本，1958~1964 年尸检证实，特发性心脏扩大占心脏病例的 3.3%。在乌干达，因心衰死亡的患者中 14% 被诊断为心内膜心肌纤维病。在印度北部，死于心肌病者占心血管病死亡人数的 3.7%。

临床类型以扩张型心肌病为最常见，其次为肥厚型心肌病，限制型心肌病最少见。

【附】 心肌活检 [郭航远(医学临床与研究,1994)]

(一)历史回顾

诊断性心肌活检(myocardial biopsy, MB)已有 40 年的历史，该技术经历了开胸活检、经皮穿刺活检和心导管活检三个发展阶段。1938 年，Silverman 首先设计和描述了活检针。1953 年 Casten 为研究心肌代谢，进行了狗心脏经皮穿刺针吸活检；1956 年在外科配合下开展了局部小切口开胸穿刺活检，1962 年 Sakakibara 和 Konno 发明了经心导管心肌活检，这是心肌活检史上一个重要转折点，它使心肌活检的安全性提高，并发症发生率下降，手术时间缩短。此后 10 年，一直沿用 Konno 法，即用一根带有活检钳的导管经血管行心内膜心肌活检(EMB)。1972 年，Caves 和助手改进了 Konno 活检钳，Richardson 和 Brooksby 小组对此活检钳进行了大量的左、右心室活检验证。近年来，小的活检钳(针)能较安全地应用于儿童和婴儿。

20 世纪 80 年代中期，对心肌活检的临床应用有两种观点。Ferrans 认为，心肌活检对大多数特异性心肌病患者无帮助，而且继发性心肌病(如淀粉样变、含铁血黄素沉着症、结节病等)可依据非心肌活检方法进行诊断。但 Ferrans 仍认为心肌活检对心脏疾病的鉴别诊断具有一定的临床应用价值。大多数学者对心肌活检持肯定态度。Billingham、Caves 和 Mason 都认为，心肌活检对诊断特异性心肌病有较高的敏感性，且可用于诊断急性炎症性心肌炎及评价免疫抑制剂的治疗效果。Sekiguchi 等认为，心肌活检对继发性心肌病的诊断和治疗具有十分重要的作用。英国的 Olsen 分析了 200 例患者的心内膜活检标本后发现，51% 患有特异性心肌病，25% 患有其他类型的心脏病(包括 14 例炎症性心肌炎)。Brooksby 等十分强调心肌组织生化分析的研究和应用，该技术有利于疾病的病因分类以及加强对心肌疾病发生、发展过程和心力衰竭的认识。Breithardt 等认为，心肌活检可

预测心肌病的预后,诊断早期或原发性心肌病。Nitterhauge认为,心肌活检可诊断那些心电图提示早期心肌梗死而缺乏临床表现患者的心肌病变。Somers等认为,心肌活检有利于心内膜纤维化和特异性充血性心肌病的鉴别。但是,由于心肌活检诊断率较低、操作技术复杂等因素,心肌活检目前仍不能广泛地应用于临床。

20世纪90年代,随着心导管技术的发展和心脏移植的开展,选择性心肌活检的临床应用也随之增多。

(二)心肌活检技术及并发症

目前,心导管心肌活检是心脏非手术性活检的经典方法,它包括以下几个方面。

1.右室心肌活检 较普遍应用的右室心肌活检技术有3种:①美国学者常用Stanford法,它是由Caves和Mason发明和改进的;②英国研究者常用Olympus法;③日本及其他许多学者所应用的Konno法,这是目前应用最广泛的方法。上述3种技术的安全性和成功率比较尚未见报道。Hirota在狗身上对Konno法和Olympus法进行了比较,认为前者能获得较大的心肌标本,而后的套管技术容易操作,但两者在安全性和成功率方面无明显差异。Hirota还报道了术后并发症的发生率,应用Konno和Olympus法,出现心外膜出血者为64%左右,7%的动物出现心包填塞。Brooksby报告,应用Stanford法,心室出血和心包填塞的发生率 $<0.16\%$ 。

2.左室心肌活检 有3种常用活检钳:Stanford左室活检钳、Konno钳和改进的Olympus钳。Stanford左室和右室钳的结构上是相同的,左室钳口径2.1mm,长100cm;右室钳口径2.5mm,长50cm。后来,Kawai和Kitaura设计了一种无套管可控式活检导管。

3.经皮经胸针吸活检 这是心导管技术发明之前较常用的心肌活检术。改进后的Silverman针为14~17号。从左侧胸壁进针,尽可能接近心尖,以避开心外膜大血管。此法并发症较多,但可获得包括心内膜、心肌、心外膜及心包的全层标本。该法不适用于右室活检。

4.室间隔活检 Bulloch等将心导管技术和针吸活检术有机结合,以获得左室和室间隔标本。该技术尚未广泛用于临床。

5.并发症 针吸活检术后并发症较多且严重。Shirey报道198例患者中8%发生心包填塞(其中一半需紧急开胸处理)。2500例患者应用Stanford法仅1%出现并发症,其中4例心包填塞,无1例需外科引流。心肌活检可诱发房颤和室性早搏,另外气胸、空气栓塞、一过性右侧喉返神经麻痹和Horner's征等并发症亦见报道。Konno和Olympus法心肌活检的心脏穿孔发生率较高,但至今尚无完整的统计学资料。左室活检除1例脑栓塞报道外,尚未见其他严重并发症。

(三)心肌活检的诊断价值

1.心脏移植排异反应 目前心脏移植排异反应已从临床诊断发展为组织学诊断。在移植术后监护中如发现心电图QRS总电压(I~Ⅲ, V_1 , V_6 的QRS代数和)降低20%以上,或出现房性/室性心律失常,以及充血性心衰、血清酶LDH升高,即应做静脉心肌活检,常规在术后4~6周内每周1次。根据组织病理学特征,心脏移植排异反应分3级。

I级(轻度):心内膜和间质水肿伴血管周围轻度淋巴细胞浸润。

II级(中度):炎性细胞浸润更加明显,可见变性的心肌细胞溶解。

III级(重度):大量嗜派洛宁淋巴细胞和多形核白细胞浸润,可见间质出血。

2.阿霉素性心脏中毒 阿霉素(Adriamycin)具有剂量相关性心脏毒性作用。当累积剂量 $>500\text{mg}/\text{m}^2$ 时,可出现明显毒性反应。阿霉素引起的心肌细胞改变有两种类型:一是肌纤维丧失,

二是肌质网扩大并融合成胞浆性大空泡。并分为3级：Ⅰ级为心肌细胞轻度分离，伴部分肌纤维丧失；Ⅱ级为心肌细胞成串状，伴明显肌纤维丧失和/或胞浆融合空泡；Ⅲ级为心肌细胞坏死。

3.急性炎症性心肌炎 心肌活检是本病死前确诊的唯一方法。镜下可见大量炎性细胞浸润。临床上对疑为心肌炎但无组织学证据者不应使用免疫抑制剂。心肌活检可用于评价心肌炎治疗的效果。

4.心脏肉瘤样病(结节病) 该病具局灶性，心肌活检可能假阳性，故应多部位取样，以提高诊断阳性率。室间隔活检术最适用于本病。镜下可见肉瘤样肉芽肿。

5.心脏淀粉样变 在心肌活检标本中，可见淀粉样蛋白沉积。病变严重者，不用特殊染色技术也很明显。电镜下可见淀粉样蛋白沉积于间质中，并包围心肌细胞和血管。

6.心内膜纤维化 心内膜纤维化是许多心肌病的共同表现，一般不累及心肌和心外膜。心肌活检对该病作出诊断有困难，因活检钳有时不能切取纤维化心肌组织，且心内膜纤维化常呈现局灶性。内膜为玻璃样变纤维化，并有较多扩张血管的肉芽组织。可累及流入道，以心尖及瓣膜下为主。

7.先天性心脏病 法洛四联症(tetralogy of Fallot)镜下可见心肌细胞多变，粗细不等，明显增生肥大，排列紊乱，分支多，以侧-侧连接为主，也可出现退行性改变。间质纤维化将心肌细胞网状分隔，形成“岛样改变”。室间隔缺损的主要改变为心肌细胞肥大。

8.心脏血色素沉着症 简单的血液学检查可诊断本病，心肌活检对于其确诊有一定价值。

9.其他特殊改变 ①心脏肥大；②特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄；③二尖瓣脱垂；④酒精性心脏病；⑤肌强直性营养不良；⑥麦角酰胺心脏中毒；⑦心脏肿瘤；⑧Fabry病和Wilson病。

(四)心肌活检的局限性

心肌活检诊断心肌炎和心肌病有以下3种局限性。

(1)Kereiakes DJ(Am Heart J,1984)等学者对未加选择的病例进行心肌活检，心肌炎的检出率为15%~30%；原因不明的心律失常、充血性心力衰竭、心脏增大和/或心电图ST-T显著异常的患者，心肌活检对心肌炎的检出率分别为15%~22%、19%~41%和63%。

(2)组织病理学无特异性：①炎症细胞浸润，心肌炎的组织病理学特征包括间质及坏死区白细胞浸润和非缺血性心肌细胞变性、坏死，这是目前用来诊断心肌标本有炎症的最好标志；②慢性改变，原发性心肌病最常见的组织病理学改变是慢性非特异性心肌细胞肥大、变性及间质纤维化，故不能据此作出病因诊断。

(3)Edwards WD(1987)认为，临床表现和心肌活检的组织病理学相关性差。以心肌炎为例，临床诊断为心肌炎者，经心肌活检证实仅17%~29%，而71%~83%的病例，光镜显示心肌组织正常或更为普遍的是呈现慢性改变，后者却提示心肌病的可能性大。反之，心肌活检诊断心肌炎者，临床诊断率仅11%，而89%的患者临床难以作出心肌炎的诊断。

随着心导管心肌活检技术的发展，心肌活检已成为一种有价值的诊断手段。虽然尚存在分歧，但心肌活检对诊断心脏移植排斥反应、阿霉素(蒽环类)心脏中毒和急性心肌炎具有很高的特异性和敏感性。近年来，心肌活检在许多特殊领域得到了发展，包括酶分析及其他生化研究、免疫学研究、心肌药理学分析和小儿心肌活检，这些研究成果将促进心肌活检在科研和临床实践中的应用。

第二章 原发性扩张型心肌病

原发性扩张型心肌病(简称扩张型心肌病, dilated cardiomyopathy, DCM)是指由原发性心肌疾病导致一侧或双侧心腔扩大,继以心室收缩功能减退的原因不明的心肌病。扩张型心肌病以心脏扩大(左心室和/或右心室)、心力衰竭、心律失常和栓塞为基本特征。发病率最高,中年男性多见,男:女发病约为 2.5:1,年发病率为 6~10/10 万人口。Maria MD (Am J Cardiol, 1993)认为,20~40 岁发病以男性多见,50 岁以上则以女性多见。女性 50 岁以前发病率低可能与激素和免疫功能有关。

(一)病因

扩张型心肌病病因不明,可能与下列因素有关。

(1)病毒性心肌炎的慢性阶段或后遗症,但少数心肌炎急性期即表现为心脏扩大。关于病毒感染与心肌病间的病因联系, Learner 等曾拟定分级诊断标准:①自心肌、心内膜或心包液中分离出病毒或用荧光法在病变部位检出病毒抗原为高度相关,病毒所致心肌病的诊断可成立;②自咽拭子或粪便中分离出病毒,并伴血清相应抗体滴度升高 4 倍或特异性 IgM 抗体滴度 1:32 为中度相关,提示病毒可能是心肌病病因,可作参考;③单纯自咽拭子或粪便中分离出病毒或仅有血清抗体滴度上升 4 倍,或仅有 1:32 特异性 IgM 抗体为低度相关,诊断不能成立。此外,从活检组织中,用酶染色免疫组织化学检查发现心肌内病毒抗原,分子杂交技术检测心肌内病毒核糖核酸等对诊断也很有帮助。

(2)弓形属原虫胎儿期或学龄前期感染,成年期发病。

(3)冠状动脉微循环反应性增高、痉挛、阻塞致心肌缺血,出现心肌散在/局灶性坏死及纤维化。

(4)某些酶异常或氧化代谢缺陷,导致心肌代谢障碍。

(5)维生素 B₁ 或硒缺乏。亚热带 Kwashiorkor 恶性营养不良病(一种严重的蛋白质-热能缺乏病)流行区与扩张型心肌病多发地区有重叠。营养不良不但可对心肌造成损害,还可作为一种条件,使心肌对其他有毒因素的敏感性增高。

(6)神经内分泌因素。二尖瓣脱垂患者,如伴有神经内分泌紊乱,常可伴发扩张型心肌病。

(7)劳累、分娩、高血压、酒精、吸毒、糖尿病、心肌缺血、感染、抗肿瘤药及胸部放疗可

能是诱发因素。

(二) 发病机制

1. 自身免疫机制 自身抗体介导的免疫过程引起分子水平上心肌细胞功能紊乱,可能是扩张型心肌病发病的重要机制。嗜心肌病毒感染一方面直接引起部分心肌细胞损伤,导致细胞溶解坏死,形成局灶性炎症反应,诱导心肌细胞内隐抗原的表达与释放;另一方面,病毒作为异物抗原,启动免疫应答反应,产生自身抗体。扩张型心肌病患者体内可检出多种自身抗体。

(1)Caforio ALP(J Am Coll Cardiol,1990)第一次证明扩张型心肌病患者抗心肌抗体的器官特异性,属自身抗体,为 IgG,在症状较少或近两年内发病的扩张型心肌病中出现率为 53%。该抗体的发现是扩张型心肌病自身免疫反应的血清学标志。

(2)Manolio TA(Am J Cardiol,1992)和张玉刚(中华心血管病杂志,1996)等研究表明,扩张型心肌病患者心肌线粒体抗 ADP/ATP 转运蛋白多肽(抗线粒体腺苷酸转位酶,ANT)抗体的检出率为 31%。Zhang WG(Blood Pressure,1996)发现,扩张型心肌病患者抗 ANT 的自身抗体仅存在很短时间,与神经体液调节异常引起的免疫抑制效应有关。抗 ANT 抗体引起心肌损害的机制是:①Liao YH(Blood Pressure,1996)应用全细胞膜片钳技术观察扩张型心肌病患者抗 ANT 抗体对豚鼠心室肌细胞钙电流(ICa)的影响,发现该抗体以浓度依赖性方式增加 ICa,维拉帕米可抑制该效应,认为扩张型心肌病患者抗 ANT 抗体激活 ICa,引起钙超载是扩张型心肌病心肌损伤的原因;②Schulze 等认为,抗 ANT 抗体-IgG 结合于线粒体膜面,抑制心肌 ANT 的 ATP/ADP 转运,损伤心肌功能。

(3)Magnusson Y(J Clin Invest,1990)和 Fu LX(Int J Cardiol,1996)等相继在扩张型心肌病患者中发现 β_1 和 M_2 受体的自身抗体,认为在某些病理条件下,其可能与扩张型心肌病的发生发展有关。张麟(中华心血管病杂志,1998)发现扩张型心肌病患者抗 β_1 受体和抗 M_2 受体抗体的检出率分别为 42.3%和 55.8%。抗 β_1 受体抗体引起心肌损害的机制是: Dorffel WV(Circulation,1997)认为,抗 β_1 受体抗体能激活受体的钙通道,增加心肌 $[Ca^{2+}]_i$;导致钙超载,引起心肌损害。Matsui S(Immunol,1995)研究发现,抗 β_1 与 M_2 受体抗体不仅能阻断受体与特异性配体的结合,而且对受体有激动剂样的效应,可能干扰受体的正常调节功能,使 β_1 受体下调及受体调节的代谢发生紊乱,引起心脏功能改变。Constantinos JL(Circulation,1997)体外实验证实,抗 M_2 受体抗体明显抑制异丙肾上腺素激活的腺苷酸环化酶活性,呈负性肌力、心率作用。抗 M_2 胆碱能受体抗体引起心肌损害的机制是: Fu LX(J Clin Invest,1993)用与人抗 M_2 胆碱能受体顺序为 169~193 对应合成的多肽免疫兔,使兔产生抗 M_2 胆碱能受体的自身抗体,发现该抗体具有拟胆碱能样作用,能减低由异丙肾上腺素引起的豚鼠心室肌环磷酸腺苷浓度的增加,减慢心室肌细胞的收缩频率,减慢心室压力增加的最大速度,减慢心率。这种由抗 M_2 胆碱能受体抗体引起的抑制作用可由胆碱能拮抗剂阿托品或用抗原中和抗体而抵消。

(4)Limas DJ(Circ Res,1989)发现,扩张型心肌病患者血清中存在抗心肌肌纤维膜抗体。

(5)Caforio ALP(*Circulation*,1992)发现,46%的扩张型心肌病患者抗 α 、 β 肌球蛋白抗体阳性,认为 α 、 β 肌球蛋白重链是扩张型心肌病患者的主要抗原。该学者提出了肌球蛋白引起扩张型心肌病患者发生免疫应答,产生特异性抗体的两种机制:①病毒感染或引起心肌组织坏死的其他原因导致肌球蛋白的释放和暴露,触发机体的自身免疫;②病毒分子与肌球蛋白有相似的抗原决定簇。

(6)Latif N(*JACC*,1993)发现,85%的扩张型心肌病患者抗热休克蛋白-60(HSP-60)抗体阳性。扩张型心肌病产生 HSP-60 自身抗体的机制可能为:①病毒感染使 HSP-60 多肽整合入未成熟的病毒,这些多肽在体内具有免疫原性;②病毒感染后 HSP-60 结构改变或翻译后修饰,HSP-60 本身具有免疫原性。

(7)Limas CJ(*Am J Cardiol*,1990)证实,扩张型心肌病患者人白细胞抗原(HLA)-DR₄及DQ_{w8}检出率明显增高,还发现 DR_{w6}具有抵抗扩张型心肌病的作用。

自身抗体在补体的参与或免疫细胞的协同下,通过影响细胞膜 Na⁺-K⁺ ATP 酶活性,改变膜通透性,使细胞膜内外渗透压梯度消失,细胞肿胀坏死,逐渐引起临床表现明显的心肌病。

除以上几种抗心肌自身抗体外,Limas CJ(*Circulation*,1997)等还发现,在扩张型心肌病患者血清中还存在抗线粒体 M₇ 抗体、抗支链 α -酮酸脱氢酶(branched chain alpha ketoacid dehydrogenase,BCKD)复合体抗体、抗肌动蛋白抗体、抗肌浆网 ATP 酶抗体等。

尽管大约 30%~40%扩张型心肌病患者血清中有器官和疾病特异性的自身抗体,但仍有部分人不出现抗自身抗体。Caforio ALP(*Br Heart J*,1994)认为有以下几种原因:①扩张型心肌病可能是一个多因素疾病,缺乏自身抗体说明以细胞免疫引起损害为主或由其他因素引起;②心脏的自身抗体是疾病的早期征象,随着病程的延长而消失,故在部分扩张型心肌病患者可不出现自身抗体;③不同的扩张型心肌病患者可出现不同的自身抗体,因检测方法和检测种类不同,往往产生阴性结果;④自身抗体的产生与 HLA 有关。

2.遗传因素 流行病学调查发现扩张型心肌病有家族聚集性,家族史阳性率为 6.9%,但较肥厚型心肌病少见。Caforio ALP(*Lancet*,1994)在扩张型心肌病患者亲属中检测到与患者类似的抗心肌抗体。Carlquist JF(*Am J Cardiol*,1994)研究发现,扩张型心肌病患者体内 HLA-DR₄ 抗原分子表达异常增加,且与抗 β 受体的产生有关,认为扩张型心肌病是一个与 HLA 有关联的异基因疾病。Swain SL(*Immunol Rev*,1985)等学者提出 HLA 与扩张型心肌病关联的可能机制:①拟态学说,认为 HLA 抗原体本身与某种病原物质相似,故机体对该病原物质可能不产生有效的免疫应答,或者在对病原体的免疫应答过程中反而伤害了机体本身;②受体学说,认为 HLA 抗原可能作为外来病原物质的受体,两者结合导致组织损伤;③免疫应答基因学说,认为 HLA-Ⅱ类基因(即免疫应答基因)的多态性造成了免疫应答的个体差异,携带特定 HLA-Ⅱ类等位基因的个体易感某种器官特异性的自身免疫性疾病,HLA-Ⅱ类抗原是将外来抗原提呈给辅助 T 细胞(T_H 细胞)的限制性分子,甚至一个氨基酸的差异就可引起整个分子立体构型的变化,从而改变抗原的提呈能力;④连锁不平衡学说,认为 HLA 本身并不直接参与疾病的发生,HLA 与疾病的关联是由于特定的 HLA 等位基因与某种疾病的易感基因连锁不平衡之故,HLA 型则仅是一种可供检出的遗传标志。

富路(中华心血管病杂志,1998)报道,扩张型心肌病患者心肌组织中存在线粒体 DNA 7.4kb 缺失,缺失部分在 ATP 酶 6 基因和 D 袢区域之间,但并非扩张型心肌病所特有。扩张型心肌病的分子遗传学研究包括以下内容。

(1)线粒体内基因异常:线粒体 DNA(mtDNA)作为细胞能量代谢的遗传控制器,是人体内唯一的核外 DNA。扩张型心肌病患者心肌 Ca^{2+} 依赖性 ATP 酶活力下降及含量减少,mtDNA 异常,导致能量代谢障碍及心肌缺氧,最终诱发扩张型心肌病。

(2)心肌肌蛋白基因异常:扩张型心肌病患者可发生 α 、 β 肌凝蛋白重链(MHC)基因异常,并在扩张型心肌病患者的心肌组织中,发现与扩张型心肌病发病有关的胎儿型肌凝蛋白重链的重新表达。

(3)心肌癌基因的表达异常:在扩张型心肌病动物模型中,核内癌基因 C-myc 表达增加,可能与扩张型心肌病发病有关,具体机制不明。

Mutoni F(N Engl J Med,1993)报告一个伴性遗传的扩张型心肌病家族,用聚合酶链式反应扩增从淋巴细胞中摄取 DNA,发现肌营养不良蛋白质基因 5'端第一外显子(exon)缺失。Raynolds MV(Lancet,1993)研究发现血管紧张素转换酶(ACE)DD 基因型是扩张型心肌病晚期心衰的一个危险因素。ACE 基因变异使心肌局部血管紧张素 II(AT-II)活性异常,影响心肌代谢,改变心室结构和功能,导致扩张型心肌病的发生和进展。

Fenari R(Lancet,1991)研究发现,扩张型心肌病患者血浆降钙素基因相关肽(cGRP)水平明显增高,与左室射血分数显著负相关,与肺动脉压力显著正相关。

遗传因子是作为扩张型心肌病的直接致病因素还是易感因素,有待进一步研究。

3. 营养代谢障碍 高传玉(中华心血管病杂志,1996)发现,扩张型心肌病患者的硒(Se)含量明显低于正常对照组,且与抗心肌 β 受体活性呈负相关($r = -0.07$),认为 Se 参与心肌 β 受体功能的调节。朱宁、William E(中华心血管病杂志,1998)研究发现,扩张型心肌病心肌磷脂中亚油酸明显缺乏,前列腺素合成下降,造成收缩功能降低。5-羟色胺摄入过多、钾和镁离子缺乏等均可引起心肌损伤。Podrid PJ(Am J Cardiol,1990)发现,低血钾、低血镁可诱发扩张型心肌病患者致命性室性心律失常的发生。Ingwall JS(Circulation,1993)对扩张型心肌病心衰时线粒体功能及能量代谢的酶类进行研究,发现 ATP 酶及细胞色素氧化酶活性下降,心衰时心肌处于“能量饥饿状态”。有学者发现,左室心肌活检标本中汞、镉的含量明显增高。

4. 细胞介导的细胞毒作用

(1)Matsumori A(Br Heart J,1994)研究发现,扩张型心肌病患者外周血清中肿瘤坏死因子(TNF)的水平明显增高,并提出 TNF 参与扩张型心肌病的可能机制是:①TNF 能诱导各种细胞 HLA-Ⅱ类抗原的表达,从而为扩张型心肌病的自身免疫发生奠定了基础;②TNF 能够刺激成纤维细胞增殖,促进心肌纤维化的形成;③TNF 具有抑制心肌收缩力、降低心肌膜电位、降低血压等多种效应,高浓度 TNF 能够直接诱导扩张型心肌病的形成;④TNF 是复杂免疫调节网络中重要的细胞因子之一,TNF 异常会导致白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 等分泌异常,免疫调节网络功能失调,可能在心肌炎后扩张型心肌病的自身免疫形成中起作用。孙铁军(临床心血管病杂志,1997)研究发现扩张型心肌病患者血清 TNF- α 水平和一氧化氮(NO)水平明显增高,且 NO 与 TNF- α 间呈显著正相关($r = 0.482$),表明高浓度 TNF- α