

心肌病及心肌活体 组织检查

《医学情报资料》增刊

天津市医药科学技术情报站情报组编

一九八〇年四月

编 译 后 记

为了配合心肌病研究的开展,在石毓澍教授的指导下,我们组织天津医学院第二附属医院、天津市心血管疾病研究所的有关同志与本站部分人员协力翻译了西德1978年(英文)版的《心肌病及心肌活体组织检查》(《Cardiomyopathy and myocardial Biopsy》)(由M.Kaltenbach,F.Loogen,E.G.J.Olson等编著)一书,以供医疗教学、科研、临床人员参考。因实践经验及翻译水平所限,不当之处,恐有难免,深望指正。

本书在编译过程中,承蒙市和平医院心内科倪士珍主任、李润耀主任、病理科张志尧主任的热情支持,并承石毓澍教授全文审阅,在此一并致谢

天津市医药科学技术情报站情报组

一九八〇年四月

医学情报资料 第二卷 增 刊

编 辑 天津市医药科学技术情报站情报组

天津市(和)成都道167号

印 刷 天 津 新 华 印 刷 一 厂

工本费 1.20元

目 录

命名学.....	(1)
略语表	
实验性心肌病	
1.各种毒剂所致的心肌形态改变.....	(4)
2.抗肿瘤药物引起的心肌病.....	(7)
3.叙利亚金仓鼠的遗传性心肌病:钙拮抗剂异搏定的作用.....	(14)
心肌活检:活检技术及有关问题	
4.左、右心室心内膜心肌活检技术操作、经验及并发症.....	(20)
5.心肌活检问题.....	(24)
心脏病的心肌活检和病理	
6.尸检特点和心肌活检的组织学、组织化学及电子显微镜下所见.....	(25)
7.心肌活检的光学显微镜估价.....	(29)
8.充血型心肌病的电子显微镜发现.....	(35)
9.早期和晚期充血型心肌病的超微结构估价.....	(40)
10.人类心脏肥厚的心肌超微结构	(47)
11.病因不明心脏疾病的心内膜心肌导管活检	(55)
心肌肥厚和缺血的形态学变化	
12.二尖瓣疾患患者左房心肌的超微结构	(65)
13.心肌肥厚变性及心外科缺血的影响	(73)
心脏病的心室功能和血管造影	
14.心脏病患者休息和运动时心室功能	(79)
15.充血型和肥厚型梗阻性心肌病的左心室工作性能障碍	(88)
16.充血型心肌病的区域性左心室室壁运动	(94)
17.通过双心室血管荧光电影照相评价充血型和肥厚型心肌病的室间隔	(98)
无创性方法和其他诊断方法	
18.超声心动图诊断心肌病	(104)
19.心脏容积测定和心电图在心肌病早期诊断中的重要性	(108)
20.伴有和不伴有心脏病患者中的左束枝传导阻滞	(115)
21.心脏病患者的免疫学研究	(122)
充血型心肌病	
22.心内膜心肌活检对充血型心肌病预后估计的意义	(125)
23.充血型心肌病临床形态学所见和自然病史间的相互关系	(131)
肥厚型梗阻性心肌病	
24.肥厚型梗阻性心肌病的自然病史和治疗效果	(138)
25.肥厚型梗阻性心肌病的死亡分析	(144)
26.肥厚型梗阻性心肌病患者外科治疗的适应症	(148)
27.肥厚型梗阻性心肌病的异搏定治疗	(152)

R54

T

命名学

心肌病的命名比较紊乱，它不是继发于冠心病、风湿性或先天性心脏病、动脉或肺动脉高压的疾病。其主要困难在于对本病的了解很少。甚至对cardiomyopathy这个名称的正确性都有争论，改为myocardiopathy可能更正确些。此外，同一类型的心肌病常常有几个名称。例如，肌肉性主动脉瓣下狭窄（muscular subaortic stenosis）、特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄（idiopathic-hypertrophic subaortic stenosis）、非对称性间隔肥厚和肥厚型梗阻性心肌病应用于同一疾病而本质上的含义是一样的。如果认为主动脉瓣下狭窄是比较偶然的发现，那么命名为肥厚型梗阻性心肌病就较为适合。然而，由于一些作者指出心肌的现象可能只是骨骼肌和心脏肌肉的总的疾病中的一个表现，因此可能需要再改变名称。在欧洲，目前主要是应用Goodwin和他的同事们的分类法，它是以临床和血液动力学为基础的。心肌病的三种类型为：

充血型“扩张”性心肌病（COCM）

肥厚型梗阻性心肌病（HOCMD）

限制型闭塞性心肌病（RCM）

酒精诱致的

的典型例子。阿霜

羟柔毛霉素14-hydroxydaunomycin）诱致的心肌病是另一个因毒性诱发心肌损伤而引起心脏扩张的例子。COCM偶尔是严重弥漫性心肌炎的结果，例如，白喉性或病毒性心肌炎的后期。有些病人显然是因遗传所致（家族性充血型心肌病），然而大多数心脏病患者的病因不明。

本病在晚期出现充血性心力衰竭，其早期症状只是左心室扩张。对左心室直径而言，由于心肌肥大的结果，左心室壁可能增厚，也可能正常或甚至变薄。然而，左心室肌肉常是增多的。

因此，充血型扩张性心肌病的名称似乎是最适当的。

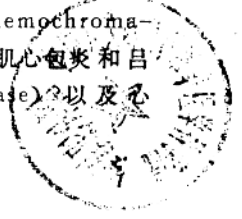
肥厚型梗阻性心肌病可以并发或不并发主动脉瓣下狭窄，即伴有或不伴有室内收缩期压力阶差。有些病人，在休息状态下不出现阶差，而受到某种物质（如儿茶酚胺类）的刺激时表现出明显的或者甚至很高的阶差，有些病人有显著的二尖瓣反流，而有的则没有这种现象。根据解剖所见，也可区分为（除室间隔肥厚外）包含或不包含游离左心室壁等两类。

左心室大小近于正常而舒张末期和收缩末期容积有减小的趋向。室间隔多数增厚，并且左心室游离壁一般厚于正常，其比例常超过1.4:1。

根据一些观察者发现，50%以上的病例其家族中常有几个成员发生此病。因此，本病有遗传因素。

窄性闭塞性心肌病是一组不同包括原发性和继发性心脏病，

其中大多数是继发性的，包括类肉瘤疾病（Sarcoidosis）、淋巴肉芽肿（lymphogranulomatosis）、淀粉样变性（amyloidosis）和血色素沉着症（hemochromatosis）、还包括炎症性疾病如心肌包炎和吕弗勒氏疾病（Löffler's disease）以及心内膜纤维弹性组织增生症。



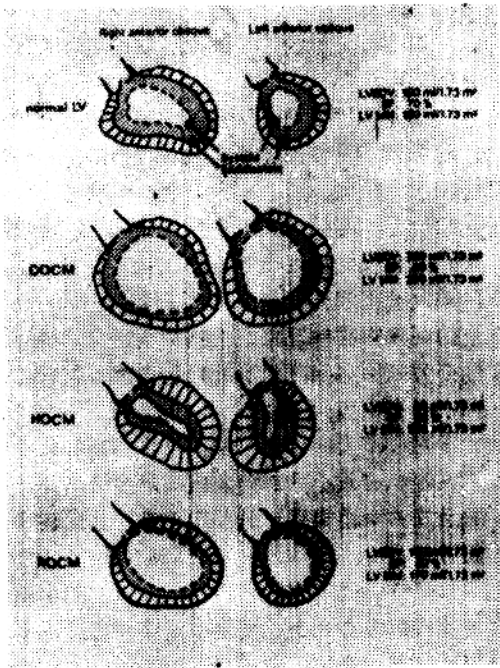
吕弗勒氏

本书讨论充血型扩张性心肌病和肥厚型梗阻性心肌病的最近进展，而限制性/闭塞性/狭窄性心肌病仅偶然涉及。

书内使用一些不同的名称，这个现象表明，由于我们知识的增长而对心肌病的认识不断改变。这就不可避免地引起名称的改变。

心肌病的类型：

正常左心室 右前斜 左前斜



心肌病的分类：

1. 特发性心肌病 (>50%)
2. 遗传性心肌病，即家族性 HOCM、家族性 COCM

3. 继发性心肌病

感染性、感染中毒性：病毒

细菌

南美洲锥虫

中毒性：酒精、钴

麻醉剂、精神抑制药（安定剂）、阿霉素

全身性疾病：类肉瘤疾病

淋巴肉芽肿

红斑狼疮

贮积病：血色素沉着病

淀粉样变性

神经肌肉：进行性肌营养不良

HOCM；

内分泌—代谢：甲状腺机能亢进

肢端肥大症

尿毒症

略语表：

A-H	atrio-His interval 心房-希氏间期
AS	aortic valve stenosis 主动脉瓣狭窄
ASH	asymmetric septal hypertrophy 非对称性室间隔肥厚
CHD	coronary heart disease 冠心病
CI	cardiac index 心脏指数
CM	cardiomyopathy 心肌病
	cardiomyopathic 心肌病的
COCM	congestive (dilated) cardiomyopathy 充血型(扩张性)心肌病
CT	cardiothoracic ratio 心胸比率
D/W	ratio of enddiastolic diameter to wall thickness 舒张末期直径与室壁厚度比率
dp/dtmax	maximal rate of left ventricular pressure rise 左

	心室压上升的最大速率		stolic pressure 左心室舒张末期压
ECG	electrocardiogram 心电图		
EDP	enddiastolic pressure 舒张末期压	LVEDV	left ventricular end-diastolic volume 左心室舒张末期容积
EDV	enddiastolic volume 舒张末期容积	LVEDVI	left ventricular end-diastolic volume index 左心室舒张末期容积指数
EDVI	enddiastolic volume index 舒张末期容积指数		
EF	ejection fraction 射血分数	LVESVI	left ventricular endsystolic volume index 左心室收缩末期容积指数
EMCB	endomyocardial catheter biopsy 心内膜心肌导管活体组织检查	LVMM	left ventricular muscle mass 左心室肌肉重量
ESV	endsystolic volume 收缩末期容积	LVP	left ventricular systolic pressure 左心室收缩压
ESVI	endsystolic volume index 收缩末期容积指数	maxdp/dt	maximal rate of left ventricular pressure rise 左心室压上升的最大速率
HBE	His bundle electrogram 希氏束电图		
HNCM	hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy 肥厚型非梗阻性心肌病	NYHA	New York Heart Association 纽约心脏病协会
HOCM	hypertrophic-obstructive cardiomyopathy 肥厚型梗阻性心肌病	RAO	right anterior oblique 右前斜位
IHSS	idiopathic hypertrophic subaortic stenosis 特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄	RBBB	right bundle branch block 右束枝传导阻滞
IP	instantaneous pressure 瞬间压力	ROCM	restrictive obliterative (constrictive) cardiomyopathy 限制型闭塞性(缩窄性)心肌病
LAO	left anterior oblique 左前斜位	SAM	systolic anterior motion 收缩期前向运动
LBBB	left bundle branch block 左束枝传导阻滞	SR	sarcoplasmic reticulum 肌浆网
LCM	latent cardiomyopathy 隐性心肌病	SVI	stroke volume index 心搏量指数
LV	left ventricle, left ventricular 左心室, 左心室的	Vcf	velocity of circumferential fiber shortening 周边纤维缩短速率
LVEDP	left ventricular end-dia-	Vpm	peak measured velocity

实验性心肌疾病

1. 各种毒剂所致的心肌形态改变

砷、汞、铅或奎尼丁、洋地黄和异丙肾上腺素等很多毒物和毒剂，可直接或间接地干扰细胞代谢而影响心肌。而钾、钠、钙和氯化物等电解质含量的改变能减低心肌细胞的效能。另外，毒剂可损伤心壁内血管内皮，引起心肌微循环障碍和缺血性损伤，因而可出现散在的坏死、退化性脂肪性变和出血等各种形态改变。毒性损伤的晚期可遗留散在性纤维化灶、小的瘢痕和微钙化点。

乙醇的作用对区分原发性心肌病和继发性心肌病具有特殊重要意义。目前充血性心肌病的主要鉴别诊断是酒精性心肌病。另外，酒精的原发性毒性作用以及营养不良（蛋白质和/或硫胺素缺乏）均必须考虑到。而且，酒精性心肌病可因外加的毒性物质（如钴、镍、砷）而复杂化。

最早认识到慢性酒精中毒与心脏病之间关系的是Walshe(1873)、Bollinger(1884)、Aalsmer和Wenckebach(1929)。据报道，酒精可引起十分不同的改变。慕尼黑啤酒心脏(Bollinger定名)中除了乙醇的毒性作用外，其惊人的容量负荷（高达30升/日），可能也是使心脏扩大的原因。Wenckebach阐述了酒精性心脏病与脚气病心脏病之间的关系，因之解释了硫胺素缺乏所引起的各种现象。对各种Tubingian酒心脏(Münzinger定名)的观察还说明，有与二十世纪三十年

代在苏格兰观察到的相类似的慢性砷中毒所致的副作用。

目前“酒精性心肌病”的机理仍然是复杂的。新的毒剂如钴和药物等可加重和掩盖乙醇的作用。

如今，酒精性心肌病至少可分为四组。

①硫胺素缺乏引起的酒精性心肌病（补充硫胺素为有效的疗法）。②硫胺素和蛋白质缺乏引起的酒精性心肌病如在营养缺乏中所见的一样。由于现在的社会状况和生活条件，这两组病人只占酒精性心肌病的10—13%。但是这种病在那些几乎以酒精获取全部热量的慢性酒精中毒者中仍可见到。第三组病人最多，为不缺乏蛋白质和硫胺素而营养良好的酒精中毒者。乙醇的毒性作用则是这些患者心肌病的原发原因。但并不是每一个酒精中毒者都罹患心肌病（大约为20%）。至于酒精性肝脏疾患，平均每日饮酒约100克即足以产生肝病。戒酒后，损伤了的心室功能可以复原，酒精引起的电镜下细胞改变也是可逆的。

慢性酒精中毒者（尤其是嗜威士忌等酒类饮料多年者）的心肌组织在电镜下，可见到大的线粒体增加。其中有些病人营养不良，因此必须考虑到合并有蛋白质或硫胺素缺乏。这些心肌中线粒体的增加和增大和在大鼠试验性硫胺素缺乏中所观察到的几乎一

样(图1)。线粒体的增加已被定量分析所证实。线粒体与肌原纤维比率也增加。另外,生物化学研究表明,心肌中丙酮酸脱氢酶活力显著降低,一如脑和肝中情形一样。对硫胺素缺乏者只给予一剂硫胺素即可使形态改变缓解并使酶的活力正常化。因此,我们推测在硫胺素缺乏期间,功能不足的线粒体增多。此等线粒体的增多,可解释为心肌对于硫胺素缺乏所致的代谢能量不足所产生的一种适应性。其它病例中报道了心肌细胞有肌细胞溶解灶及退行变。慢性酒精中毒者心肌活组织标本中也可见到细胞内脂肪退化。将20%乙醇于15分钟内注入大鼠静脉后,电镜检查发现左心室、间隔、心房心肌中有灶性线粒体肿胀(多为部份肿胀)(图2)。也见到其等嵴部的融合、肌浆网微有扩张、内皮细胞水肿。Harmjanz和Klein指出这些变化在人体中是可逆的。由此看来,一次急性酒精中毒不会引起进行性酒精性心脏病。

1965和1966年,在美国、加拿大和比利时观察到酒精性心脏病的新情况,有很多人死于大量饮用含有氯化钴做为泡沫稳定添加剂的啤酒。大鼠经反复注射氯化钴后,可见有散在的甚致广泛的心肌坏死,如同人的心肌一样,电镜显示线粒体严重肿胀、肌浆网扩张、肌原纤维破碎以及内皮细胞水肿。另外在每日给予200—240mg/kg氯化钴10—15天的动物体中,发现在肿胀的线粒体内有密电子微粒(图3)。心肌和线粒体内钴的含量明显增加,钴/钙比值显著增高。由于钙丢失,引起对高能磷酸盐利用的抑制,使动物死于心力衰竭。

酒精中毒者心肌活组织检查中发现有与心脏病时相似的非特殊性形态改变(如心肌

脂肪退行性变)以及细胞器的其它退行性变(图4)。如上述及的,酒精性心脏病可因酒精饮料内添加剂以及其它药物的滥用进一步复杂化。在某些患者中,作用于心肌的种种毒剂不能明确地区分出来。

由于用药剂量和作用的时间不同,电解质浓度的变化可导致严重的心肌损伤。高钾血症引起的心肌坏死是大家所熟知的。钠与氯的增加也可引起心肌的严重变化,特别是心肌细胞肌浆和微管系统有明显扩张。将30%氯化钠溶液给狗静脉注射,就能看到心肌微管系统的此等变化(图5)。这些狗则死于心室搏动或能量低动力性心衰。

视剂量和治疗时间的长短,异丙基肾上腺素也可导致各样的心肌变化。大剂量的异丙基肾上腺素(Alupent、异丙基肾上腺素Aludrine、肾上腺素epinephrine)将使心肌细胞收缩力加强。电镜检查可见到一些大的肌浆袋突出,以一个心肌细胞伸入另一心肌细胞(图6)。如果在用心导管前给过某些药物或者是在心肌收缩力增加期做活检,则活检标本也可见到上述改变。大剂量异丙基肾上腺素导致心肌散在坏死,线粒体也有同样变化。

Selye深入研究了固醇类心脏病。据我们试验,可以肯定单独的皮质类固醇不产生心肌损伤;但是如果同时给予磷酸钠盐,则将发生心肌坏死。

药物所致心脏病的形态所见,将在下面叙述。这里,简短的叙述了形态的改变以概述心脏病的多因素问题。临床工作者和形态学家一样,必须深入研究以显示那些能使心脏病现象复杂化或被掩盖的种种病因。



图1 大鼠甲状腺素缺乏。心肌细胞内小的肌原纤维 间线粒体显著增多和扩大。



图2 给大鼠静脉注射20%乙醇后，心肌细胞中线粒体部份肿胀。肌浆网(SR)和细胞内脂肪滴(L)轻度扩大。间盘(intercalated disc) (Gst) $\times 32,000$

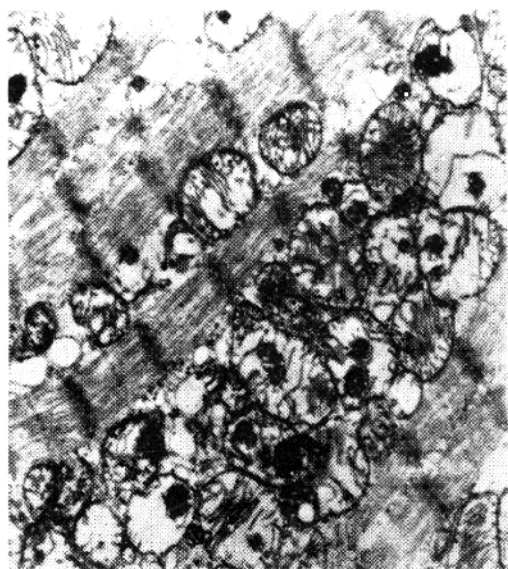


图3 反复腹腔注射氯化钙溶液后，大鼠心肌细胞内肿胀而扩大的线粒体中有极多的嗜电微粒(钙—钙沉淀)。 $\times 22,500$

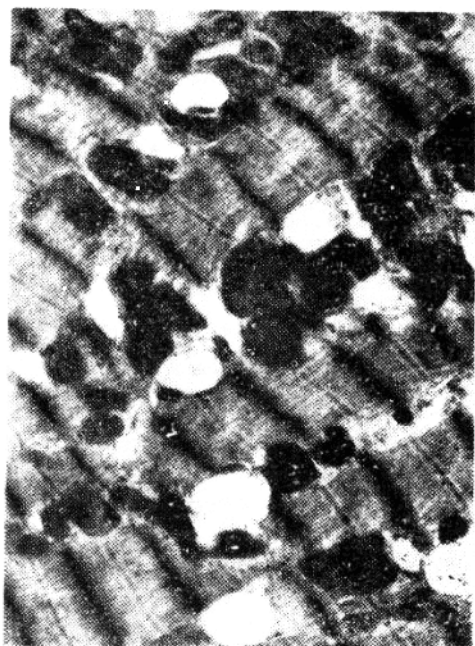


图4 人体右室心肌活检标本。一例假定为酒精性充血性心肌病的细胞浆中众多的细胞内脂肪滴。 $\times 14,400$

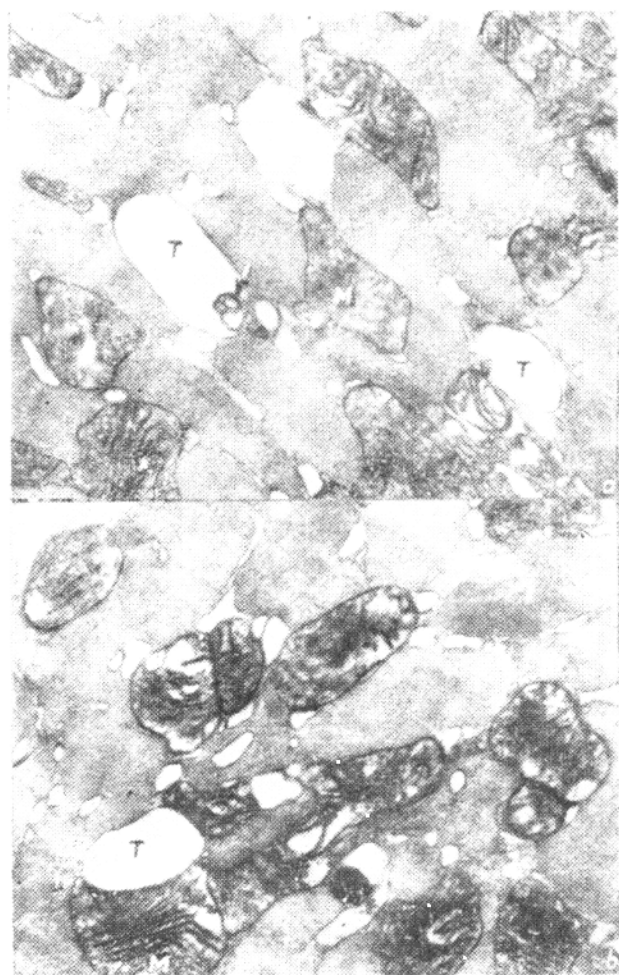


图5 狗体静脉注射30%氯化钠溶液后,心肌细胞内
微管系统(T)明显扩张。×16,500



图6 大鼠体注射异丙基肾上腺素2日后,心肌细胞内肌浆袋(Sh)和空泡突出与间隙(GL)密切接近。线粒体(M)。×15,600

[H.J.Knieriem, 翁铭庆译 朱光校]

2. 抗肿瘤药物引起的心肌病

摘要

有两种类型的心肌病是由治疗肿瘤的药物引起的。第一种是由蒽环素类(Anthracycline)(阿霉素和柔红霉素)引起的,其特

点为充血性心力衰竭、心脏扩大以及结构上有心肌细胞变性。第二种是在准备骨髓移植时,为抑制骨髓而应用大剂量环磷酰胺合并其它化疗药物所引起的。其表现为急性暴发

性心衰，心包炎及心肌微血栓形成。

药物引起的心肌病其定义为：由于服药或暴露于化学药物而直接或间接引起的任何类型心肌疾患。在这些药物中，已知有心脏毒性的是拟交感神经作用的胺类（异丙基肾上腺素、肾上腺素和去甲基肾上腺素）、心脏糖苷类、抗高血压药（胍苯哒嗪和 minoxidil）、血管收缩剂、抗凝剂、激素类（甲状腺激素、胰岛素、皮质固醇类）、酚噻嗪类和其它精神病治疗药物、抗菌素类、抗肿瘤药物（蒽环素类和环磷酰胺）、抗疟素、盐酸吐根碱、组织胺、麻醉剂、维生素D、乙醇和很多重金属化合物。这些药物中有些种类（尤其是用很大剂量时）具有对心肌的直接毒性或坏死作用；还有一些种类主要作用于冠脉循环，同时具有或不具有对心肌的直接作用；再有一些药物则有独特的副作用或变态反应而作用于心肌。这些药物无论其作用机理为何，大多数均产生急性（而不是慢性）作用，临床表现为充血性或扩张型心肌病。在这一概括中，蒽环素化合物是例外的，在采用柔红霉素及阿霉素这两种蒽环型药物之前，临床应用很多高效能抗肿瘤的抗代谢药物及抗菌素，则罕见心脏并发症。可能由于治疗肿瘤的大多数药物主要是直接作用于迅速生长和分裂中的细胞，而掩盖了这些药物对心脏的轻度毒性作用。与其它临床有效的抗肿瘤药物相较，柔红霉素与阿霉素，除对心脏都具有急性作用外，且都可以产生一种综合征——药物引起的慢性心肌病。这种心肌病的特征是充血性心衰、心脏扩大和严重的心肌细胞变性。最近又观察到抗肿瘤药物引起的第二种心肌病综合征，即当准备骨髓移植时，为抑制骨髓应用大剂量环磷酰胺合并其它化疗药物时引起的。其表现为急性暴发性心衰、心包炎及心肌微血栓形成。

蒽环素药物引起的心肌病

柔红霉素是由 *Streptomyces peucetius var. caesi* 衍化的一种抗肿瘤的抗生素，其结构与阿霉素（14-羟基柔红霉素）极其相似。柔红霉素是由着色的糖苷配基、柔红霉素酮构成的柔红霉素酮并由糖苷键与氨基糖、柔毛胺相连接。柔红霉素和阿霉素对急性淋巴细胞和急性髓细胞白血病都具有高度抗肿瘤活力。阿霉素对治疗实体瘤特别有效，被认为是肿瘤治疗中最重要的新药之一。由于这些药物所具有的心脏毒性比骨髓抑制、胃炎和胃肠道紊乱更为有害，阿霉素和柔红霉素的临床应用受到限制。

临床特征

用柔红霉素和阿霉素后，观察到两种不同类型的心脏效应。第一种效应出现于静脉灌注的即刻或过程中，有非特异性心电图改变，如窦性心动过速、QRS低电压、ST段下降、T波变化和室性早跳。Von Hoff等综述了5613例用柔红霉素的病历，发现在儿童及成人中急性心脏病变与剂量无关，此等变化甚至在极小剂量时即发生，而且也不预示其后心肌病的发展。这些用柔红霉素的患者中，心电图急性改变的总发生率仅为0.8%，由于很多患者用药后没有详细记录心脏的情况，这个数目可能低于真实的发生率。据报告，用阿霉素的患者11%有心电图改变。如同在应用柔红霉素的病例一样，这些心电图异常被认为是非特异性的，而且在大多数病例中，在用阿霉素治疗的过程中或灌注后的头几天里就自然消失了。在很多种试验动物中，用大剂量的柔红霉素和阿霉素时，均可引起可逆的急性心电图（室性心律失常）改变。此外也报告有低血压，冠脉阻力增加和心室功能减低等心血管改变。此二种药物所引起的心律不齐可用其他药物减轻，但与其后的心肌病发展无关。

蒽环素类药物所致的第二型心脏效应为慢性心肌病，并产生值得注意的发病率和死

亡率。临床上心肌病的最先表现为难以解释的心动过速，短期后发生呼吸困难、肝大、紫绀，最后则有明显的两侧心室衰竭和心脏扩大。此等心衰对洋地黄和利尿剂无反应。这种心肌病的一个重要特征是在治疗后的头几个月中常不发生症状，实际上可延迟至治疗结束后的数周至数月才出现症状。据 Von Hoff 等报告，充血性心衰的发生距最后一次柔红霉素给药，其平均期间为 80 天（范围是 2—280 天，中间值 60 天）。在同一组病例中，84% 患者在发生心肌病时，其肿瘤完全缓解；79% 的患者死于这种并发症。一旦发生心衰，则生存期很短，常为 1—10 日，平均 2 日。据报道，有接受 55—220mg/m²

（体表）柔红霉素或阿霉素，即发生心肌病者，而总的累积剂量超过 500mg/m²（体表）时，发生心肌病的危险显著增加。一组儿童应用柔红霉素的心肌病发生率为 9.9%，发生心肌病的总剂量范围是 360—1260mg/m²。对心脏进行放射和用环磷酰胺治疗，能使阿霉素引起的心脏改变加重。

心血管的病理所见

蒽环素类引起的心肌病患者心脏大体病理发现为心脏普遍扩大伴有心壁栓塞，肺和内脏器官充血。这些改变与其它原因所致的扩张性心肌病不能区分。镜检发现有空泡形成、水肿、肌原纤维溶解和心肌细胞萎缩及间质纤维化。甚至在心肌细胞坏死区也很少有（或无）炎性反应。无血管病损。心肌细胞核、肌原纤维、线粒体，肌浆网和 T 微管中有超微结构改变。Buja 等发现，经柔红霉素治疗者 10% 以下的心肌细胞核中，有不同数量的染色质转变为粗的纤维（直径 160—200 Å）、中等纤维（直径 70—100 Å）和细丝（直径 30—40 Å（图 1）），此外尚未见到更详尽的报道。肌原纤维中肌丝有不同程度的溶解（尤其是粗丝〔肌球蛋白〕）和 Z 带物质堆积（图 2）。也见有线粒体溶解，并常伴

有同心板（髓磷质图象）。肌浆网有不同程度的肿胀和断裂。细胞间接合点表现有与细胞分解相关的种种改变（尤其在纤维化的部份）。用阿霉素的患者，其心脏活检中也可见到类似的改变。虽然在小鼠、猴、仓鼠、兔和猪等试验动物中急速给以大量柔红霉素和阿霉素后，可引起很多病理改变，但仅在兔、猴和猪中可发生见于人体的与剂量相关的、伴有充血性心衰的慢性心肌病。已证实狗对蒽环素类毒性有特殊的抵抗力。在药物反应中，这些种系的变异原因尚未阐明。经深入研究兔这个种系，其心脏临床和形态的慢性改变，和人体非常相似。兔心肌细胞的空泡形成（adria 细胞）（图 3 和图 4）（由肌浆网和 T 微管扩张形成的），较人体更为严重，而且心肌病变都集中分布于血管周围。兔体呈现有两种心外的并发症，骨软骨生成障碍和严重的肾脏毒性，后者的特征为蛋白尿、肾小球足突（foot processes）丧失和肾小球空泡样损伤、肾小管变性伴有蛋白管型、包曼氏囊基底膜增厚、肾小管上皮细胞特殊型式的肥大，且其细胞核的中心区染色质镶嵌样堆积。骨的损伤是很特殊的，因为蒽环素类能大量地与骨结合（如同四环素类一样），因此在一个相当长的时期中仍可释放出来。阿霉素和柔红霉素在大鼠中均可引起生殖器、肾脏和乳腺肿瘤。此等药物引起肿瘤的问题，尚未见报告于其它种系动物。

发病机理

蒽环素类引起的心肌病的发病机理，无论从治疗观点，或从利用这些药发展动物模型系统以研究充血性心肌病的观点来看，都引起人们的重视。蒽环素类药物迟发的、慢性心脏毒性的确切机理尚未阐明。慢性毒性和急性毒性二者究属性质上不同的现象，还是由于每次给予小量药物发生急性损伤的累积作用而引起慢性毒性，则尚待确定。已知阿霉素和柔红霉素可产生一些复杂的生化变

化,而且这些变化中每一步都对心肌病的发病机理起作用。这些变化包括:①药物结合到细胞核和线粒体的DNA上(将药物分子插入或植入DNA螺旋的两条链上),并损坏DNA结构和抑制DNA及RNA的合成;②抑制钠和钾依赖性的ATP酶;③其它导致细胞内钠、钙、水浓度显著升高的膜效应;④由于抑制辅酶Q₁₀。(其中含有线粒体电子转运链的酶系统)而干扰线粒体功能;⑤由自由基介导的反应,并导致膜的脂质过氧化;⑥内皮细胞损伤(如同放射治疗中发生的一样)。由荧光显微镜和生化研究得知阿霉素和柔红霉素结合到心肌细胞核的DNA,因而认为由于这些药物具有结合DNA的能力,才有抗肿瘤效应。Buja等假定这些药物与某类细胞(如心肌细胞)的DNA结合后,使之不能进行复制,导致不能修复的长期损伤;由于蛋白质更新越来越达不到蛋白质周转的需要,最后发生心脏机能障碍。据认为在成年动物中,前体的渗入心肌DNA,主要是在内皮细胞和结缔组织细胞的核内和心肌细胞的线粒体内。急性试验中发现有轻度至中度的内皮损伤,但看来这一点不能解释蒽环素类所引起的肌细胞严重变性。

柔红霉素、阿霉素和洋地黄心脏糖苷有一些相似之处。据报告,这些相似之点对一些膜和离子的变化提供了根据。例如,长期用阿霉素治疗后,心肌钙离子浓度增加。心脏细胞损伤的公认机理为细胞内钙的超荷,这可能与蒽环素类所致的心肌病发病机理有关,在兔体中尚未表现心肌病时,便见有钙离子浓度的升高。当膜的钠—钾ATP酶被洋地黄化合物所抑制时,发现心肌细胞内钙浓度增高;而阿霉素能使兔体分离出的这个酶系统的活力降低(Gonsalvez M.和Blanco M.未发表资料)。由于此抑制仅见于试管内无钙时,因而这些效应究竟在体内发生与否,尚待研究。柔红霉素和阿霉素均为潜在

性螯合剂,不仅能改变细胞内钙的浓度,也可改变锰、锌、铜等二价阳离子的浓度,已知此等离子在膳食内的不平衡可引起心血管的各种变化。应该提到的是,已发现EDTA衍化物的抗肿瘤药ICRF159能减少糖苷配基代谢物的形成,并减弱阿霉素和柔红霉素的某些毒性作用。细胞内离子浓度的改变在蒽环素类所致心肌病的发病机理中所起的作用尚未阐明。

Berdazzoli等报告,在兔体给予阿霉素的同时给辅酶Q₁₀,可以在很大程度上制止阿霉素的慢性心脏毒性。必须指出,辅酶Q一如 α -生育酚(α -维生素E),也能阻碍膜的脂质过氧化。如Myers等综述的,阿霉素和柔红霉素等药物可以内生化合物(如NADPH)传递电子到氧,促使脂质过氧化,以形成过氧化物,并能分解为羟基、过氧化基和过氧化氢,这些基又能将膜上不饱和的脂肪酸氧化为脂质过氧化物。两项研究指出,在蒽环素毒性发病机理中,脂质过氧化物起某些作用,第一,供大鼠以极大量的 α -生育酚后,可使阿霉素的急性毒性以及死亡率显著减少。第二,在给予阿霉素后2—6日期间小鼠心内可以检出丙二醛(不饱和脂肪酸过氧化及随后分解的产物),但在对照动物以及同时给予阿霉素 α -生育酚的动物的心脏中则无丙二醛。得自腹水肿瘤P₃₈₈的初步数据指出,阿霉素与肿瘤细胞核的结合以及该药的抗肿瘤效应,不为 α -生育酚所影响。然而,在人体中脂类过氧化和蒽环素类所致心肌病的确切关系,还不清楚。在小鼠和兔体中阿霉素及柔红霉素引起的心脏损害与蒽和 α -生育酚缺乏所致的心肌损害(仅有的另一型脂质过氧化在发病机理中起作用的心肌病)有好几方面不同(此等差异可能是由于释放有害活化自由基的部位不同)。或许,更重要的是脂质过氧化的理论对于从用药到心衰发病有

很长时间的延搁这一点,不能提供满意的解释,从以上概述的事实指出蕙环素类生产的多种生化效应能引起心肌损伤。特别是从这些药物选择性的阻止心肌病的潜能又不影响它们抗肿瘤的性質这一观点来看,对这些效应的相对重要性,尚待精确的评价。

以环磷酰胺为基础的大剂量合并化疗所引起的心肌病

应用了以环磷酰胺为基础的各种剂量和组合的大剂量化疗做为骨髓移植前的准备。国家癌症研究院(美国)最初的研究提示,应用环磷酰胺4天,总剂量为180mg/kg体重,不能对顽固或难治性白血病患者提供充分或足够的免疫抑制和抗白血病作用。为得到更有效的免疫抑制或抗肿瘤作用,Graw及其同工们研究了一种BACT合并化疗方案,使用双氯乙亚硝脲、阿糖胞苷、环磷酰胺和6-硫鸟嘌呤。以此方案治疗的15名患者中,4例死于急性致死性心包炎,临床和病理具一致性。

临床特征

此报告中4名患者中的3例,用4天的BACT疗法,包括环磷酰胺45毫克/公斤/日(总剂量180mg/kg)、阿糖胞苷每12小时100mg/m²共3 $\frac{1}{2}$ 日(总量700mg/m²),和第三天时一次应用双氯乙亚硝脲200mg/m²。第4例患者,给予6天BACT治疗,对上述办法有些修改,用环磷酰胺6天(总剂量为270mg/kg体重、阿糖胞苷和6-硫鸟嘌呤各用5 $\frac{1}{2}$ 天(总剂量1100mg/m²)、第三天一次给予亚硝脲200mg/m²。这4例患者于化疗最后一次给药的24小时以后,均接受了异体或自体的骨髓灌注。

此4例患者具有类似的临床过程,与因柔红霉素或阿霉素引起心衰而死亡的患者不同。用BACT方案的第5—9天,心脏毒性表现为呼吸困难、直立性低血压、液体滞留、

心动过速、心电图低电压和心包积液。最初,4例患者均为排出血性渗液、非恶性渗出液,2—6日中心肌心包炎迅速发展至低输出状态,洋地黄、利尿剂、儿茶酚胺、多巴胺及反复的心包穿刺放液均行无效。无一例患者既往有心、肝或肾的功能障碍。在治疗过程中,虽然各例均有凝血活酶时间中度升高,四例中有三例肌苷中度升高,但无一例发生严重的肾、肝或凝血功能障碍,CPK(肌酸磷酸激酶)均不增高,临床及化验均无DIC(弥漫性血管内凝血)。

心血管系统的病理发现

三例患者的尸检中,心脏均有重量增加、纤维蛋白性心包炎、严重的间质水肿、心肌内血液外渗、心肌毛细血管中有纤维蛋白—血小板的微栓子、间质中有纤维蛋白束(图5—7)。一例肺的超微结构显示毛细血管内偶见纤维蛋白微栓子。2例心肌中有多数灶性坏死,其特征为重度的高收缩带、肌原纤维损伤和溶解、线粒体内高密电子包含物、心肌细胞胞浆内有纤维蛋白带。其他患者表现有不太严重的变化,如小区域灶性的肌原纤维溶解,有时线粒体内包含体显示为早期细胞损伤。3例患者少量心肌细胞核表现有和蕙环素类所致的改变相似。

发病机理

此报告中,患者心肌细胞的病变是非特异性的,也可发生于其它类型的心肌损伤。相对的说来,心肌细胞中毛细血管内微栓塞和心肌间质纤维蛋白带则为非常特殊的特征。心肌细胞内纤维蛋白沉积,只见于实验性高血压的鼠中。曾报告弥漫性血管内凝血患者中有心脏微栓子。缺乏硒与维生素E的猪中也发现有心肌微栓塞或内皮细胞损伤。人体中合并心包炎和肌细胞间质纤维蛋白沉积的急性心肌微栓塞,则仅见于以环磷酰胺为基础的大剂量联合化疗伴有心肌急性中毒时。

大剂量环磷酰胺可使乳鼠的脑,狗的心

肺，猴心，人、鼠、狗的膀胱发生水肿和出血。环磷酰胺500mg/kg静脉注入狗体2—3小时后，产生显著的QRS低电压，再过30—90分钟则死于肺水肿和难以治疗的心衰。猴体4天中给环磷酰胺200mg/kg，仍可耐受；但加量到4天中给240mg/kg，则引起弥漫性出血性素质，尤以心肌为显著。人体4天期间给以环磷酰胺180mg/kg（不合并其它化疗），未见有心脏毒性。曾报告一例，四天用环磷酰胺200mg/kg，产生心脏毒性，也有2例报告用较大剂量（240—270mg/kg）发生心脏毒性者。

此三例患者中，以光学显微镜和电镜检查所见，提示了大剂量环磷酰胺为基础的化疗，主要是直接损伤内皮细胞而引起心衰。这种损伤可引起毛细血管微栓塞，内皮细胞通透性增加，并使血浆蛋白和红血球漏出到心肌间质和心肌细胞中。同时，大量富有蛋白的液体渗出到心包腔内是导致心包积液的原因。由于我们所检查的组织标本其内皮细胞都已发生了死后的自溶变化，因而现在的研究还不能阐明化疗所致心肌内皮细胞损伤的确切性质。

图1 5岁急性淋巴细胞白血病患者，用柔红霉素500mg/m²后，有致死性心肌病。图示心肌细胞核部分的电镜所见。线粒体有严重改变，特点为核质中有散开的细丝。箭头所指的核膜。×50,000

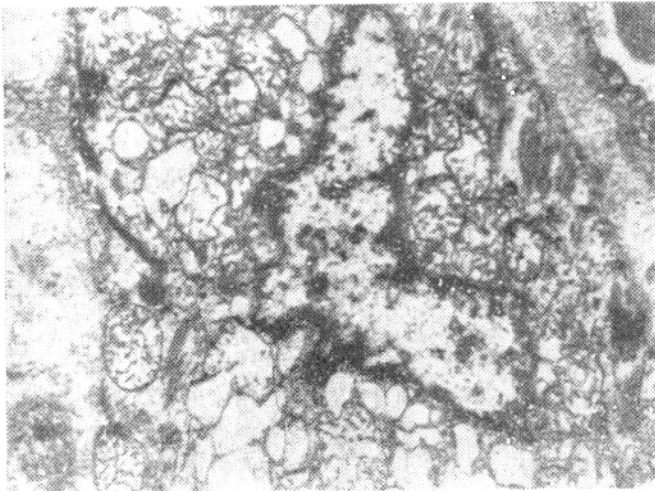
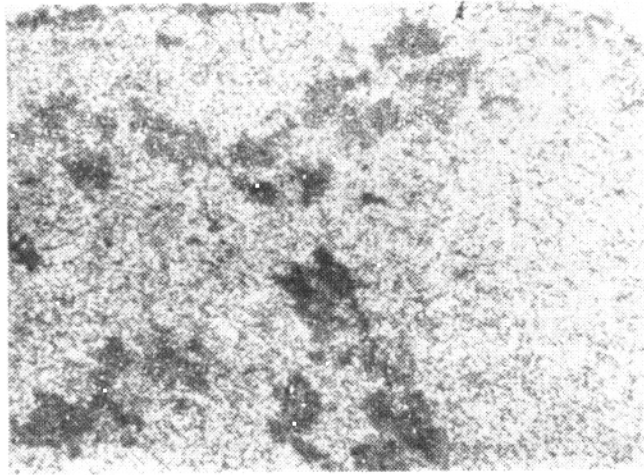


图2 7岁急性淋巴细胞白血病患者，接受柔红霉素总量455mg/m²后，因心肌病死亡。图示心肌细胞的一部份。见有间质水肿，肌原纤维溶解、小团z带物质堆积和紫网扩张。核染色质的大部分聚集于周边，也有一些呈细束状。×15,000

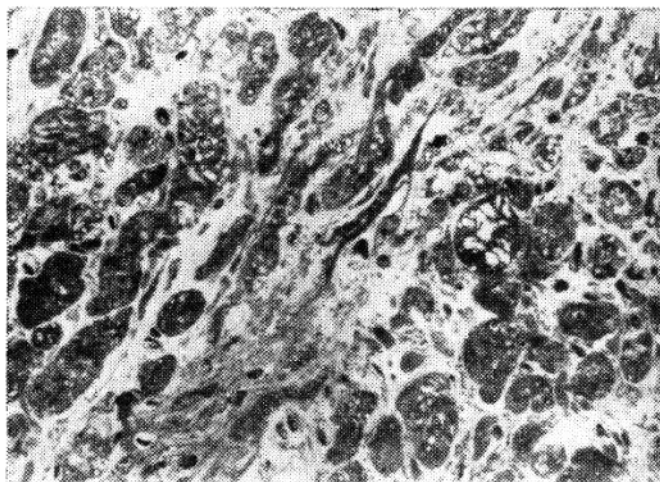


图3 阿霉素引起心肌病(总剂量20mg/kg体重)的兔心肌切片,塑料包埋,1/2微米厚。见有间质水肿和纤维化以及心肌细胞明显的空泡化。请与图4相较。硷性甲苯胺兰染色。 $\times 400$ (光学显微镜)

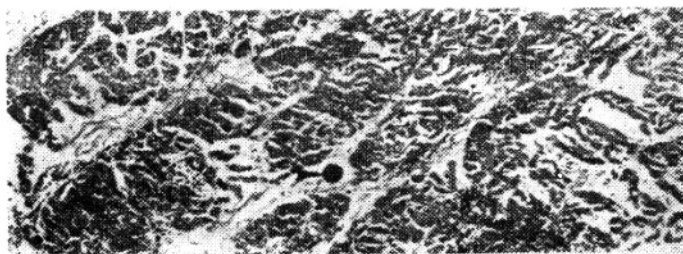


图5 15岁患者,为准备骨髓移植,应用环磷酰胺为基础的合并化疗治疗急性淋巴细胞白血病后,发生急性致死性心肌病。左室心肌切片,H.E.染色。光学显微镜见有重度水肿、出血和数个微栓子(箭头所指)。 $\times 100$



图6 图5的同一组织显示出血和间质水肿。H.E.染色 $\times 250$



图4 图3中同一组织电镜下所见。水肿和纤维化区(图中央和右上部),两个比邻的心肌细胞(上和左下)有明显的空泡化、核改变(染色质破裂)、髓象变化、肌原纤维丢失和细胞内水肿。空泡化是由于肌浆网的重度扩张。 $\times 6,000$



图7 电镜检查。图5与图6的同一患者,纤维蛋白栓子阻断了心肌毛细血管,相邻的心肌细胞损伤、肌丝不明显(可能由于吸附血浆蛋白而致)。 $\times 35,000$

[V.J. Ferrans, E.H. Herman, 翁铭庆译 朱光校]

3. 叙利亚金仓鼠的遗传性心肌病: 钙拮抗剂异搏定 (Verapamil) 的作用

绪论

动脉硬化、主动脉和肺动脉高压、瓣膜或间隔异常、细菌和病毒等都被认为是心肌病的原发原因。过去20年间,集中于其它因素(特别是可以引起心肌损伤的激素和毒素)的研究。此外,我们逐渐的认识到的心肌的病也有家族性,因而认为有遗传根源。

为了表示病原和发病机理不明和不常见的心脏肌肉疾患,Brigdon采用了心肌病(Cardiomypathy)这一临床名词。应该强调,这一名词不仅包括心肌变性也包括心脏肥大和数种心肌功能障碍,它们均可引起心脏机能不全。

在心肌病中,往往找不到心脏以外的病原和发病机理。不仅如此,即使是临床、形态、功能和生化等现象间的相互关系也还没有完全明了。因此探寻心肌细胞损伤的更为全面概括的发病机理,是必要的。Büchner认为细胞低氧症是心肌细胞变性的原因,而Fleckenstein特别倾向于心肌缺乏高能磷酸盐或对其利用受到阻滞是细胞损伤的原因。他用异丙基肾上腺素处理的大鼠做为药理学模型,建立了“激发假说”(Challenging* hypothesis),认为钙离子充满于心肌细胞溶质中,干扰了兴奋—收缩的过程,是为心肌细胞或否将要变性的决定因素。

任一有害刺激如侵袭了心脏细胞,至少会产生一般的或非特异性的反应,这种观念应做为—普遍原理。然而要想从分子生物学水平来辨别各种心肌病的特异病原是不可能

的。因此病原学的知识是否有助于防止心肌变性,则是个问题。假如能对非特异性的分子心肌反应,进行有益的控制则对这问题的答案似将是否定的;例如:若心肌细胞钙离子超负荷对心肌变性的发病机理起普遍而决定性的作用,并且药物能起到反作用,则对特异性病原的研究便没有重要性了。此外,如抗变性治疗能使功能性心肌改变或肥大好转,则它们与心肌变性的相互关系便明确了。

以往对遗传性心肌病仓鼠的研究,认为心肌中钙超负荷则发生心肌变性。评价心肌钙代谢的发病机理并确定其是否被钙拮抗剂所影响,是很重要的。迄今,已知有5种药物〔硫氮革酮(Diltiazem)、Fendiline、硝苯吡啶(Nifedipine)、心可定(Prenylamine)、异搏定〕具有钙离子拮抗性,由于减少了钙离子经膜的传导性而干扰了肌肉兴奋—收缩的过程。在自发性心肌病仓鼠中,应用这些药物的某一种以防止心肌变性,则将支持Fleckenstein的假说,或可鼓励临床工作者用这些药于人类心肌病的治疗。

材料和方法

应用了BIO8262纯系株的遗传性心肌病仓鼠(两种性别都有)和CLAC纯系株健康仓鼠对照。心肌病动物患有变性心肌疾患和心肌营养不良。由于心肌受累是横纹肌异常

* 原文“Challenging”,可能是“Challenging”之误——译者