

综述

左心室心肌致密化不全心肌病研究进展

刘欣综述, 刘文玲审校

摘要 左心室心肌致密化不全是一种罕见的先天性心肌病, 多以心律失常、心力衰竭、体循环栓塞为主要临床表现, 目前临床诊断主要依靠超声心动图、核磁共振成像。本文从左心室心肌致密化不全的流行病学、遗传学和发病机制、临床表现、诊断、治疗及预后等方面予以综述, 为临床诊疗提供依据。

关键词 综述; 心肌病; 左心室致密化不全

左心室心肌致密化不全(LVNC)是一种特殊类型的先天性心脏病, 有明显的家族遗传倾向, 目前认为是由胚胎期心肌正常致密化过程失败, 导致心室内突出的肌小梁和与左心室腔交通且深陷的小梁间隙, 病变多累及左心室, 或不伴右心室受累。1990年Chin等^[1]首次报道了左心室心肌致密化不全, 1995年世界卫生组织及国际心脏病学会工作组(WHO/ISFC)将左心室心肌致密化不全归类于未定型心肌病^[2], 2006年美国心脏病学会将其归为原发性心脏病中的遗传性心肌病^[3], 2008年欧洲心脏病学会将其归为未分型的心肌病^[4]。

1 流行病学

由于诊疗技术及认知程度的差异, 左心室心肌致密化不全的发病率在不同的报道中不尽相同, 其年发病率为5/10000~24/10000^[5]。目前报道, 男性发病率高于女性, 我国左心室心肌致密化不全患者中男性约占76%, 而国外男性约占66%^[6]。左心室心肌致密化不全在白人中罕见, 非洲/加勒比黑人运动员心力衰竭患者的一项研究显示, 几乎15%的患者达到左心室心肌致密化不全超声心动图的诊断标准^[7,8]。但并不明确这种心脏形态学改变是代表左心室心肌致密化不全病变还是仅仅继发于心脏前负荷增加的表现。

2 遗传学和发病机制

正常人类胚胎发育的5~8周, 经典发育过程是小梁间空隙转变为毛细血管的心室肌致密化过程, 然后小梁间的剩余空间消失。该发育过程的顺序自心外膜到心内膜, 从心脏基底部至心尖部。左心室心肌致密化不全的具体发病机制尚不清楚, 多认为可能是胚胎时期心肌致密化过程停止所致, 但目前没有直接证据。

家系遗传调查发现, 左心室心肌致密化不全有明显的家族遗传倾向, 以常染色体显性遗传(成人)为主, 有时也表现为X连锁遗传和线粒体遗传(儿童), 12%~50%的左心室心肌致密化不全患者有家族史, 且常合并心脏畸形及其他遗传性疾病。

已有的分子遗传学研究发现, 左心室心肌致密化不全与

TAZ、DTNA、ACTC、MYH7、TNNT2、MYBPC3、FKBP-12等基因有关(表1)。左心室心肌致密化不全最初的认识来源于Bione等^[9]和Bleyl等^[10]对Barth综合征的研究。Barth综合征临床表现为扩张型心肌病或左心室心肌致密化不全、骨骼肌疾病、外周中性粒细胞减少、胆固醇代谢紊乱、线粒体异常。Barth综合征被证实为Xq28的TAZ(G4.5)基因突变, G4.5基因编码tafazzin蛋白, 在心脏和骨骼肌细胞中表达, 与心磷脂合成有关, 是线粒体内膜的主要组成成分。

表1 左心室心肌致密化不全染色体定位及相关基因

分型	染色体位置	基因
LVNC1	18q12	DTNA
LVNC2	11p15	未知
LVNC3	10q23	LDB3
LVNC4	15q14	ACTC1
LVNC5	14q12	MYH7
LVNC6	1q32	TNNT2
LVNC7	18q11	MIB1
LVNC8	1p36	PRDM16
LVNC9	15q22	TPM1
LVNC10	11p11	MYBPC3

注: LVNC: 左心室心肌致密化不全

DTNA是第二个被发现与左心室心肌致密化不全相关的基因^[11], DTNA位于18q12.1, 编码 α -dystrobrevin蛋白, 该蛋白主要连接细胞外基质和肌细胞骨架, 与维持肌细胞膜的结构完整性有关。ACTC、MYH7、TNNT2、MYBPC3基因分别编码 α -肌动蛋白、 β -肌球蛋白重链、肌钙蛋白T和肌球蛋白结合蛋白-C, 基因突变常导致心肌细胞内 Ca^{2+} 平衡失调、能量代谢障碍和信号传导异常, 与左心室心肌致密化不全、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、房间隔缺损有关, 提示肌节蛋白基因在心脏形成中有重要作用, 但并不能建立某个基因突变与某种心肌病的特异联系。Shou等^[12]利用胚胎干细胞基因敲除技术将小鼠的FKBP-12基因的小鼠患有孤立性左心室心肌致密化不全, 推测人类该基因缺陷可能与左心室心肌致密化不全相关。

作者单位: 100044 北京市, 北京大学人民医院 心血管内科

作者简介: 刘欣 硕士研究生 主要从事遗传性心律失常、心肌病研究 Email: 478635709@qq.com 通讯作者: 刘文玲 Email: wlliu@21cn.com

中图分类号: R541.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 02-0198-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.02.023

3 临床表现

左心室心肌致密化不全患者临床表现差异较大, 缺乏特异性, 从无症状到心律失常、心力衰竭、体循环栓塞, 甚至心源性猝死。心力衰竭是左心室心肌致密化不全患者最常见的临床症状, 也是其就诊的主要原因, 文献报道心力衰竭的发生率为 30%~73%^[13]。心律失常是左心室心肌致密化不全患者的常见临床表现, 通常有心电图异常。典型预激综合征(WPW)和室性心动过速在儿童更常见^[14], 而心房颤动和室性心律失常分别发生在 25% 和 47% 的成人左心室心肌致密化不全患者^[15]。其他的心律失常有阵发性室上性心动过速、左/右束支传导阻滞、分支阻滞、双心室肥大、T 波倒置、房室传导阻滞和完全性心脏传导阻滞。由于心肌隐窝内血流缓慢、瘀滞, 易形成附壁血栓, 脱落后易发生体循环栓塞。左心室心肌致密化不全发生血栓栓塞的风险大小尚不明确, 国内 71 例患者体循环栓塞发生率为 8.45%, Ichida 等^[16]报道的 27 例患者中无 1 例发生体循环栓塞。心源性猝死是左心室心肌致密化不全患者发生的恶性事件, 在一项大样本研究中, 心源性猝死约占左心室心肌致密化不全死亡的 40%^[17]。此外, 左心室心肌致密化不全与神经肌肉疾病(NMDs)关系密切, 有研究报道 82% 的左心室心肌致密化不全患者合并有神经肌肉疾病^[15], 提示可能有共同的发病基础。

4 诊断

左心室心肌致密化不全主要依靠影像学诊断, 本病易误诊为扩张型、肥厚型及限制型心肌病、心内膜弹力纤维增生症等, 侯翠红等^[18]的资料显示误诊率为 94.1%。常用的检查方法为超声心动图和心脏核磁共振(CMRI)。左心室心肌致密化不全患者心脏体积扩大, 受累心腔内可见肌小梁及隐窝, 形成网状结构, 称作“非致密化心肌”。病变以心室中部至心尖部最为明显, 外层的致密化心肌明显变薄。Chin 等^[1]首先提出超声心动图诊断标准: 舒张末期 X/Y \leq 0.5(X=心外膜表面至小梁隐窝底部, Y=心外膜表面至小梁顶端)。随后 Jenni 等^[19]提出了诊断孤立性左心室心肌致密化不全的标准:(1) 心室壁异常增厚, 分为薄而致密的心外膜层和增厚的非致密的心内膜层, 心内膜层由粗大突起的肌小梁和小梁间的隐窝构成, 且隐窝与左心室腔相通而具有连续性, 成人非致密化的心肌层与致密的心肌层厚度之比 >2 , 幼儿则 >1.4 ;(2) 80% 以上主要受累心肌为心尖部、心室下壁和侧壁;(3) 彩色多普勒可测及小梁间的深陷隐窝充满直接来自左心室腔的血液, 但不与冠状动脉循环交通;(4) 排除合并其他先天性或获得性心脏病。目前多沿用此标准。

CMRI 可将左心室非致密化心肌层成像显示, 在任意平面提供心脏形态的详细影像, 对左心室心肌致密化不全诊断有较好的敏感性(86%)和特异性(99%), 可用于超声诊断不明的情况^[20, 21]。

5 治疗及预后

目前尚无治疗该疾病的特异性方法, 主要是对症治疗。恶性心律失常可导致患者猝死, 需用抗心律失常药物控制, 心律失常不易控制者可植入心脏复律除颤器。心力衰竭的治疗方法主要参照心力衰竭治疗指南。对存在心房颤动及其他血栓形成风险时需预防性抗凝治疗。在终末期, 需进行心脏移植治疗。既往研究报道左心室心肌致密化不全患者预后较差, 死亡的主要原因是心力衰竭及恶性心律失常。因此, 应及早

诊断, 对症治疗, 以改善患者预后, 提高生存质量。

参考文献

- [1] Chin TK, Perlloff JK, Williams RG, et al. Isolate noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*, 1990, 82: 507-513.
- [2] Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization /International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 1996, 93 : 841-842.
- [3] Maron BJ, Towbin JA. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2006, 113: 1807-1816.
- [4] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2008, 29: 270-276.
- [5] Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation /noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol*, 2002, 90 : 899-902.
- [6] Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17: 91-100.
- [7] Gati S, Chandra N, Bennett R, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*, 2013, 99: 401-408.
- [8] Gati S, Papadakis M, Van Niekerk N, et al. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anemia: Physiology or pathology? *Int J Cardiol*, 2013, 168: 1658-1660.
- [9] Bione S, D' adamo P, Maestrini E, et al. A novel X-linked gene, G4. 5 is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet*, 1996, 12: 385-389.
- [10] Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet*, 1997, 72: 257-265.
- [11] Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation*, 2001, 103: 1256-1263.
- [12] Shou W, Aghdasi B, Armstrong DL, et al. Cardiac defects and altered ryanodine receptor function in mice lacking FKBP12. *Nature*, 1998 , 391: 489-492.
- [13] Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium . *Circulation*, 2004, 109: 2965-2971.
- [14] Nihei K, Shinomiya N, Kabayama H, et al. (2004) Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome in isolated noncompaction of the ventricular myocardium (INVM). *Circ J*, 2004, 68: 82-84.
- [15] Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*, 1997, 72: 26-31.
- [16] Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34: 233-240.

- [17] Rigopoulos A, Rizos I, Aggeli C, et al. Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology*, 2002, 98: 25–32.
- [18] 侯翠红, 楚建民, 浦介麟, 等. 心肌致密化不全患者的临床特点及预后. *中国循环杂志*, 2007, 22: 114–117.
- [19] Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*, 2001, 86: 666–671.
- [20] Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular noncompaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 101–105.
- [21] 马文君, 张慧敏, 赵广智, 等. 成人心肌致密化不全 25 例临床特点分析. *中国循环杂志*, 2008, 23: 286–289.

(收稿日期: 2015-07-10)

(编辑: 汪碧蓉)

综述

血清尿酸水平对慢性心力衰竭的影响及相关机制

刘雯雯、梁文奕综述, 刘梅林审校

摘要 尿酸是人体内嘌呤类化合物代谢的终产物, 大量研究表明血清尿酸水平与慢性心力衰竭的发生、发展有着密切关系。尿酸对慢性心力衰竭的影响机制涉及氧化应激、炎症反应、交感神经激活、固有免疫、基因易感性等。合理控制血清尿酸水平可提高慢性心力衰竭患者的生存率。明确血清尿酸对心力衰竭的影响及相关机制, 对预测慢性心力衰竭事件、评估其严重程度和预后具有重要参考价值。

关键词 综述; 尿酸; 心力衰竭

慢性心力衰竭 (CHF) 是包含神经内分泌、代谢、免疫系统变化在内的复杂病理过程, 其发病率逐年增高。CHF 是各种心脏疾病发展的终末阶段, 可直接影响到患者的预后甚至生命。CHF 患者早期正确的诊断和治疗, 对延长患者的生命, 改善生活质量具有重要意义。尽管治疗心力衰竭和射血分数减少的患者有明确的指南推荐, 但该类患者的 5 年死亡率仍保持在 50% 左右, 即使对纽约心脏协会 (NYHA) 心功能 III ~ IV 级心力衰竭患者给予最佳的药物治疗, 1 年死亡率仍高达 35%~40%^[1]。尿酸 (UA) 是人体内嘌呤类化合物代谢的终产物, 大量研究表明, 血清尿酸 (SUA) 水平与 CHF 的发生、发展之间有着密切关系。本文将重点讨论 SUA 影响 CHF 发生发展的机制。

1 UA 的代谢

次黄嘌呤经黄嘌呤氧化酶 (XO) 二次氧化作用生成嘌呤代谢的终产物 UA。UA 为尿酸盐 (pKa=5.8) 处于中性 pH 值时的主要存在形式。当周围钠离子浓度升高, 温度及 pH 降低时, 尿酸盐的溶解度会降低。人体中尿酸盐在中性 pH 及浓度达到 6.8 mg/dl (0.40 mmol/L) 时会自发地形成结晶。SUA 水平由嘌呤性饮食, 体内嘌呤降解, 肾脏及肠道对尿酸盐的排泄决定。

2 SUA 对 CHF 的影响

近年来, SUA 对 CHF 的影响越来越受到关注。CHF 患

者经常合并高尿酸血症, 并且 SUA 的高低与疾病严重程度和死亡率强相关。因此, UA 已列入代谢标志物和 Seattle 心力衰竭生存评分之中。2011 年一项关于 UA 与心力衰竭的荟萃分析提出 SUA 是心力衰竭患者全因死亡的重要预测因子, 尤其高浓度 UA (SUA>7 mg/dl) 与心力衰竭的全因死亡率密切相关^[2]。

一项纳入了 1 197 例 CHF 患者, 中位随访期限为 44 个月的临床研究结果显示, 在众多影响心力衰竭死亡的因素中, UA 是独立预测因素^[3]。一项纳入了 6 204 例心力衰竭患者的队列研究^[4], 随访期限中位数为 498 天; 根据患者 SUA 的高低将其分为四分位, 其中 22.6% (n=1 568) 处于 SUA 水平最高的四分位上 (>7.7 mg/dl), 校正明显的预测因素如年龄、性别、缺血性心脏病、高血压、心房颤动、体重指数、血红蛋白、钠离子、肾小球滤过率估算值、尿素水平、心力衰竭标准治疗方案, 以及别嘌呤醇治疗后, Cox 回归分析显示基线高 UA 水平 (>7.7 mg/dl) 是死亡率增加 (风险比 = 1.37; P<0.0001) 以及因心力衰竭住院增加 (风险比 = 1.10; P<0.05) 的预测因素; 随访期间 SUA 的升高也是死亡率 (风险比 = 1.46; P<0.00001) 及因心血管疾病住院率 (风险比 = 1.15; P<0.00001) 的独立预测因素; 别嘌呤醇治疗与生存改善独立相关 (风险比 = 0.79; P<0.05)。另一项纳入了 4 133 例患者的队列研究^[5], 终点定义为全因死亡和心源性死亡, 对性别、种族、基础肾

基金项目: 国家科技支撑计划 (No.2012BAI37B05)

作者单位: 100034 北京市, 北京大学第一医院 老年内科

作者简介: 刘雯雯 博士研究生 研究方向为老年心血管疾病 Email: liuw90@bjmu.edu.cn 通讯作者: 刘梅林 Email: meilinliu@yahoo.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 02-0200-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.02.024