

肥厚型心肌病的诊断及治疗研究进展

唐雍洪¹, 娜孜拉·努尔兰², 迪丽努尔·买买提依明^{1*}

¹新疆医科大学第一附属医院综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第七附属医院心血管内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月18日

摘要

肥厚型心肌病(Hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种常见的世界性遗传性心肌病, 其主要的原因是肌小节蛋白编码基因(或肌小节蛋白相关基因)变异, 导致左心室心肌肥厚、纤维化、收缩性增强和顺应性降低。HCM是最常见的遗传性单基因心脏疾病, 全球平均约有0.20% (1/500)的人口深受HCM的影响。随着医疗技术的发展, 对HCM的诊断方法也越来越多, 新的治疗手段也随之出现, 但现有的治疗方案仍无法根治HCM, 仅仅以减轻症状为主。本文结合最新相关研究, 对HCM的诊断、预后及治疗进行系统阐述, 以增进对疾病的认识。

关键词

肥厚型心肌病, 诊断, 预后, 治疗

Research Progress in the Diagnosis and Treatment of HCM

Yongqi Tang¹, Nazila Nuerlan², Dilinuer Maimaitiyiming^{1*}

¹Department of General Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Cardiovascular Medicine, The Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 18th, 2023

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common worldwide inherited cardiomyopathy caused by mutations in the myodon-coding gene (or myodonin-related gene) that results in left ventricu-

*通讯作者 Email: 2459720271@qq.com

lar myocardial hypertrophy, fibrosis, increased contractility, and decreased compliance. HCM is the most common inherited monogenic heart disease, affecting an average of about 0.20% (1 in 500) of the global population. With the development of medical technology, there are more and more diagnostic methods for HCM, and new treatment methods have emerged, but the existing treatment options still cannot cure HCM, only to reduce symptoms. This article systematically elaborates the diagnosis, prognosis and treatment of HCM based on the latest relevant studies to improve the understanding of disease awareness and research progress.

Keywords

Hypertrophic Cardiomyopathy, Diagnosis, Prognosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥厚型心肌病(Hypertrophic cardiomyopathy, HCM)首次由 Teare 在 1958 年发现并报道[1], 是一种具有异质性、复杂性的疾病, 在所有年龄段及种族均可能发病, 其临床表征也较为广泛, 部分人群可能因严重心律失常发生心源性猝死(Sudden cardiac death, SCD), 但也有部分人群因未出现任何症状或并发症而过着正常人的生活[2]。随着科学及医疗技术的发展, HCM 的诊断方法越来越多, 在 HCM 的早期诊断中起到了至关重要的作用。现有的治疗方案, 目的在于为患者缓解临床症状、减少并发症与预防猝死、改善其预后, 并不能完全治愈 HCM。本文主要对疾病的临床特点、诊断方法、预后及治疗等方面做全面综述。

2. HCM 的定义及流行病学特征

2.1. HCM 的定义

HCM 是一种常染色体显性遗传的原发性心肌病。主要由编码肌小节相关蛋白的基因突变引起, 临床表现以心室壁不对称增厚为突出特征, 诊断需除外其他可引起心室壁增厚的生理因素、心脏疾病、系统性疾病或代谢性疾病。HCM 的表型主要表现为左室(Left ventricle, LV)肥厚、心肌收缩力强、顺应性降低、肌纤维紊乱和纤维化[3]。

2.2. HCM 的流行病学特征

HCM 已被认为是青少年和运动人群发生 SCD 最常见的心源性疾病[4], 事实上, 它的发病不仅仅局限于年轻人, 它现在被认为是一种重要的临床特征, 也影响中老年患者。但随着对 HCM 认识的增加, HCM 发生 SCD 的风险也随之降低。大约每 500 个人中就有 1 人患病, 据估计甚至更多(高达每 200 人 1 例), 这其中包括家庭成员在内的临床诊断和遗传诊断, 使 HCM 成为最常见的遗传性心脏病[5]。中国成年人 HCM 患病率为 80/10 万, 因此, 估算我国成人 HCM 患者已超过百万, 其中家族性约占 2/3 [6]。

3. HCM 的临床表现及体征

3.1. 临床表现

在 HCM 患者中, 即使不同个体带有相同的致病性突变基因, 临床表现也可有不同, 甚至在同一家

族中,其各成员的死亡风险也大有不同[7]。尽管 HCM 患者可能无任何症状,但 HCM 仍与广泛的症状相关,最常见的症状是劳力性呼吸困难和胸痛,其他症状包括疲劳、心悸和晕厥前或晕厥等症状,可能都是 HCM 患者发生 SCD 的危险因素[8]。研究显示,约 15%~25%的 HCM 患者至少发生过 1 次晕厥或晕厥前状态[9]。HCM 患者也常发生心律失常,多为持续性房颤,也存在其他类型心律失常,这也是青少年及运动员发生 SCD 的主要原因[4]。

3.2. 体征

梗阻性 HCM 患者的体征主要与左室流出道梗阻(LVOTO)有关。在胸骨左缘第 3~4 肋间可听到粗糙的收缩期杂音,增强心肌收缩力或减轻心脏前后负荷可使心脏杂音增强;相反,减弱心肌收缩力或增加心脏前后负荷措施可以使杂音减弱。

4. 辅助检查

HCM 患者在初次评估及定期随访过程中需要完善相关辅助检查去鉴别诊断,包括以下几个方面[10]。

4.1. 心电图(Electrocardiogram, ECG)

ECG 检查是诊断 HCM 的一个有价值的工具,当患者被考虑为 HCM 时,应完善 12 导联心电图。心电图对 HCM 的诊断较为敏感,主要以 ST 段压低或者 T 波倒置为主,后者约占 3/4,部分可呈“冠状 T 波”,也有部分患者可出现异常 Q 波[11]。一项对 65 例 HCM 患者的研究表明,其心电图均表现为 ST-T 段的改变,心功能 II-III 级者也均出现了不同程度的 ST 段压低[12]。另有 5%~10%患者心电图示正常心电图[13]。

4.2. 超声心动图(Echocardiography)

所有怀疑为 HCM 的患者都应完善心脏超声,评估其室壁厚度,最常累及的节段是室间隔基底段,其他类型的肥大包括弥漫性肥大和心尖部肥大,以及出现室壁瘤[14]。HCM 患者的左心室收缩功能通常表现为正常或增加,也可同时出现不同程度的舒张功能障碍。二尖瓣叶的收缩前运动(SAM)是常见的现象,其有助于评估静息性左室流出道(LVOT) [15]。左室流出道梗阻(LVOTO)被定义为至少 30 mmHg 的峰值梯度,与严重心衰症状的进展和 HCM 相关的死亡有关[16]。超声心动图测得室壁任意一节段室壁厚度超过 14 mm 可确诊为 HCM,厚度在 13 mm~14 mm 的患者,则需要结合其他相关指标评估[17]。常规心脏超声在评估患者心肌收缩的同步性较为困难[18],在诊断 HCM 上存在不足。随着实时三维超声心动图(RT-3DE)和三维斑点追踪成像(3D-STI)技术的出现,填补了评估心肌收缩同步性领域的空白。彭源等人研究认为三维超声在临床早期评估 HCM 患者左室收缩功能以及同步性方面具有一定的价值[19]。

4.3. 心脏核磁(Cardiac magnetic resonance, CMR)

磁共振在心肌病的诊断中具有安全、可靠等优点,可补充超声对于心脏结构和心肌功能检查方面的不足,以评估心肌纤维化的程度,在过去 20 年里的进步使其成为心血管成像的前沿技术。Rajtar 等在 2016 年研究发现,在超声心动图难以评估时,磁共振仍确诊了 20%的临床怀疑患者[20]。目前发现心肌纤维化的程度与 HCM 患者发生心律失常有密切关系[21]。有研究指出, HCM 患者发生猝死的风险与 CMR 显示心肌延迟增强节段数量成正相关[22]。虽然 CMR 的使用频率不像超声心动图那样频繁,但可以进行定期随访研究,以重新评估心肌肥大和纤维化的变化。CMR 测试的缺点在于,它不像超声那样容易获得,而且更昂贵,常存在受到病人不适和幽闭恐惧症的限制。

除了上述的心电图、心脏超声及心脏核磁检查外,还有基因检测、冠状动脉 CT 成像、冠状动脉造

影、心室造影检查、运动实验、有创性血流动力学检查、心内电生理检查、心内膜心肌活检等均可作为诊断 HCM 的检查手段，并辅助与其他疾病的相鉴别。

5. 影响 HCM 预后的生物学标志物

生物标志物对于心肌病的诊断、病情评估和预后评价有重要作用。心肌肌钙蛋白(cTn) I、肌酸激酶同工酶(CK-MB)为高特异性及高灵敏性的心肌损伤标志物，在肥厚型梗阻性心肌病患者中高表达，对心肌类疾病诊断有一定指导价值[23]。有相关研究表明[24] [25]，cTnI、CK-MB 及 NT-proBNP 水平可对老年肥厚型梗阻性心肌病患者发生不良心血管事件有一定预测作用。其中 NT-proBNP 水平检测用于评估心脏负荷情况或心脏功能状态，cTnI 检测用于评估心肌损伤情况，二者均有助于 HCM 患者危险分层及预后判断[17]。心肌受损时血液中 CK-MB 浓度上升，且其浓度改变和损伤程度有良好相关性[26]，使得其在 HCM 的预后评估中起到了重要作用。

6. HCM 治疗

对于有症状的梗阻性 HCM 患者，通常使用药物治疗或侵入式治疗改善症状。对于有症状的非梗阻性 HCM 患者，主要针对合并症进行治疗。无症状 HCM 患者需要定期进行临床评估。该类患者即使存在 LVOTO，也不推荐进行室间隔减容治疗(septal reduction therapy, SRT)。治疗的目标主要缓解症状，降低猝死率以及提高生存率。所有 HCM 患者都应常规开展 SCD 的风险评估和危险分层，进行相应预防和治疗。

6.1. 药物治疗

β 受体阻滞剂是 HCM 的一线治疗药物，特别是那些有症状的患者，其通过降低氧需求和耗氧，能大幅度减轻患者症状。 β 受体阻滞剂有较好的适应性，存在较少禁忌。多数人认为无论 HCM 患者是否存在 LVOTO，都应当使用 β 受体阻滞剂，因为 HCM 患者对快速室率的耐受性较差，维持窦性心律和控制心率是治疗的关键[27]。在众多 β 受体阻滞剂当中，专家更推荐比索洛尔[28]，主要原因是，与其他同类型药物相比，比索洛尔对于 β_1 受体有更高的选择性以及患者对其有更好的耐受[29]。

若患者出现 β 受体拮抗剂相关不良反应或禁忌时，则应选择非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)，如维拉帕米等可通过减慢心率来改善症状。因这些药存在扩张血管的特性，一些患者在使用这些药物时可能会加重病情，在严重 LVOTO 的患者中应慎用[30]。

其他常见的治疗 HCM 的药物还有丙吡胺，其具有强大的负性肌力作用，能够减小静息状态下 LVOT 压力阶差[31]。还有近年提出的靶向药物——Mavacampten，是一种新型的口服心肌肌凝蛋白变构调节剂，旨在通过抑制过度收缩的肌凝蛋白-肌动蛋白跨桥形成，来降低心肌收缩力[32]。

6.2. 手术治疗

对于左室流出道压力阶差(LVOTG) ≥ 50 mmHg 且伴有心功能不全的患者，药物已无法缓解或改善症状，均建议手术治疗[17]。研究发现，超过 90% 外科手术患者，在切除增厚的室间隔后，可以解除 LVOTO 来减轻“胸痛、胸闷、气短”等症状[33]。如在经验丰富的心脏中心进行手术治疗，则可将手术造成的死亡率控制在 1% 以下[34]。

6.3. 介入治疗

HCM 的介入治疗包括经皮心肌内室间隔射频消融术、心内膜室间隔射频消融术及起搏器植入术。其中起搏器植入术是有效防治 HCM 患者发生 SCD 的重要手段之一。

7. 总结与展望

HCM 患者临床结局差, 具有较高的致死率及致残率[33]。在临床上诊断 HCM 及评估预后备受临床工作者的关注, 现有的心电图、心脏超声及其他辅助检查均有一定局限性, HCM 的早期诊断尚存在一定难度, 使得 HCM 患者无法及时发现自身存在的风险, 导致更多心衰、猝死不良结局的发生。因此寻找一个更为全面及综合的诊断方法, 仍是 HCM 研究的一大重点。

参考文献

- [1] Teare, D. (1958) Asymmetrical Hypertrophy of the Heart in Young Adults. *British Heart Journal*, **20**, 1-8. <https://doi.org/10.1136/hrt.20.1.1>
- [2] Maron, B., Rowin, E., Casey, S., et al. (2015) Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated with Low Cardiovascular Mortality with Contemporary Management Strategies. *Journal of the American College of Cardiology*, **65**, 1915-1928. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.061>
- [3] Spudich, J. (2019) Three Perspectives on the Molecular Basis of Hypercontractility Caused by Hypertrophic Cardiomyopathy Mutations. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, **471**, 701-717. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02259-2>
- [4] Jacobson, J. (2019) Arrhythmia Evaluation and Management. *Cardiology Clinics*, **37**, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2018.08.005>
- [5] Maron, B. (2018) Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 655-668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575>
- [6] 邹元宝, 宋雷. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南解读[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(S2): 68-73.
- [7] 戴霞飞, 李小平. 肥厚型心肌病的遗传学进展[J]. 医学综述, 2018, 24(20): 3953-3958.
- [8] Elliott, P. and McKenna, W. (2004) Hypertrophic Cardiomyopathy. *The Lancet (London, England)*, **363**, 1881-1891. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16358-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16358-7)
- [9] Williams, L. and Frenneaux, M. (2007) Syncope in Hypertrophic Cardiomyopathy: Mechanisms and Consequences for Treatment. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, **9**, 817-822.
- [10] Nagueh, S., Phelan, D., Abraham, T., et al. (2022) Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, **35**, 533-569. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.03.012>
- [11] Caselli, S., Maron, M., Urbano-Moral, J., et al. (2014) Differentiating Left Ventricular Hypertrophy in Athletes from That in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, **114**, 1383-1389. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.070>
- [12] 邵虹, 马志玲, 刘丽文. 肥厚型心肌病心电图特征分析[J]. 临床心电学杂志, 2015, 24(3): 177-180.
- [13] McLeod, C., Ackerman, M., Nishimura, R., et al. (2009) Outcome of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and a Normal Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 229-233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.071>
- [14] Maron, B. and Maron, M. (2013) Hypertrophic Cardiomyopathy. *The Lancet (London, England)*, **381**, 242-255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60397-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60397-3)
- [15] Luckie, M. and Khattar, R. (2008) Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve—Beyond Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, **94**, 1383-1385. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.122069>
- [16] Maron, M., Olivetto, I., Betocchi, S., et al. (2003) Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 295-303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021332>
- [17] 王怀根, 卢群, 马爱群. 《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023》解读[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 561-565.
- [18] 徐萍萍. 实时超声心动图三维斑点追踪技术对肥厚型心肌病患者左室整体收缩功能及收缩同步性的评价应用探讨[J]. 中外医学研究, 2019, 17(21): 54-56.

- [19] 彭源, 杨军, 谢明星, 等. 三维超声成像评价肥厚型心肌病左室节段收缩同步性与整体功能的初步研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(5): 523-528.
- [20] Rajtar-Salwa, R., Petkow-Dimitrow, P. and Miszalski-Jamka, T. (2016) Role of Cardiac Magnetic Resonance in Differentiating between Acute Coronary Syndrome and Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *Advances in Interventional Cardiology*, **12**, 380-382. <https://doi.org/10.5114/aic.2016.63642>
- [21] Maron, M. and Maron, B. (2015) Clinical Impact of Contemporary Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, **132**, 292-298. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014283>
- [22] Chan, R., Maron, B., Olivotto, I., *et al.* (2014) Prognostic Value of Quantitative Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance for the Evaluation of Sudden Death Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, **130**, 484-495. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>
- [23] 李硕, 李成华, 靳温. 肌酸激酶-同工酶亚型的检测及其在心肌损伤中的应用[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(2): 183-186.
- [24] 王付镇, 王德杰, 刘丹. 彩色多普勒心脏超声联合血清 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 检测在老年肥厚型梗阻性心肌病诊断中的应用效果[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(15): 13-15.
- [25] 钟文津, 景香香, 唐海霞, 等. 彩色多普勒心脏超声联合血清 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 检测在老年肥厚型梗阻性心肌病诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3396-3399.
- [26] Sherrid, M. (2016) Drug Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy: Physiology and Practice. *Current Cardiology Reviews*, **12**, 52-65. <https://doi.org/10.2174/1573403X1201160126125403>
- [27] Rowin, E., Hausvater, A., Link, M., *et al.* (2017) Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, **136**, 2420-2436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267>
- [28] Baker, J. (2010) The Selectivity of beta-Adrenoceptor Agonists at Human beta1-, beta2- and beta3-Adrenoceptors. *British Journal of Pharmacology*, **160**, 1048-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00754.x>
- [29] Elliott, P., Anastakis, A., Borger, M., *et al.* (2014) 2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **35**, 2733-2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- [30] Sherrid, M., Shetty, A., Winson, G., *et al.* (2013) Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Symptoms and Gradient Resistant to First-Line Therapy with β -Blockade or Verapamil. *Circulation Heart Failure*, **6**, 694-702. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>
- [31] Smedira, N., Lytle, B., Lever, H., *et al.* (2008) Current Effectiveness and Risks of Isolated Septal Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery*, **85**, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.07.063>
- [32] Olivotto, I., Oreziak, A., Barriales-Villa, R., *et al.* (2020) Mavacamten for Treatment of Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet (London, England)*, **396**, 759-769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
- [33] 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2023, 23(1): 5115-5149. <https://doi.org/10.16563/j.cnki.1671-6272.2023.02.002>
- [34] Maron, B. and Nishimura, R. (2014) Surgical Septal Myectomy versus Alcohol Septal Ablation: Assessing the Status of the Controversy in 2014. *Circulation*, **130**, 1617-1624. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011580>